

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

| 1. Taotluse algataja | |
|--|--|
| 1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i> | Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts |
| 1.2 Taotleja postiaadress | L. Puusepa tn 8, , Tartu 50406 Tartu maakond, Eesti Vabariik |
| 1.3 Taotleja telefoninumber | +372 7319821 |
| 1.4 Taotleja e-posti aadress | onkoloogia@gmail.com |
| 1.5 Kaastaotleja | |
| 1.6 Kaastaotleja e-posti aadress | |
| 1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi | Gerli Kuusk |
| 1.8 Kontaktisiku telefoninumber | +37253460897 |
| 1.9 Kontaktisiku e-posti aadress | gerli.kuusk@itk.ee |

| 2. Taotletav tervishoiuteenus | |
|--|---|
| 2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i> | 313R |
| 2.2 Tervishoiuteenuse nimetus | Naha, luude ja pehmete kudede kasvajate kemoterapiakuur- ravimi eribuliin lisamine komplekshinda mitteopereeritavate pehmekoe sarkoomide raviks täiskasvanud patsientidel kes on saanud varem antratsükliini sisaldavat ravi. |
| 2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist <u>üh</u>e, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i> | |
| <input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) | |

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

Käesoleva taotluse eesmärgiks on lisada tervishoiuteenuse 313R „Naha, luude ja pehmete kudede kasvajate kemoteraapiakuur“ kompleksinda ravim eribuliin (mikrotuubulite dünaamika inhibiitor, mis kuulub antineoplastiliste ainete halihondriinide klassi) mitteopereeritavate pehmekoe sarkoomide raviks täiskasvanud patsientidel kes on saanud varem antratsükliini sisaldavat ravi. Kaugelearenenud juhtudel on pehmekoe sarkoomide ravivõimalused piiratud palliatiivse süsteemraviga. Palliatiivses ravis on Eesti patsientidele kättesaadav ainult I liini palliatiivne keemiaravi doksorubitsiini ja ifosfamiidiga, edasised ravivõimalused Eesti Haigekassa Tervishoiuteenuste loetelus puuduvad, kuigi rahvusvahelised ravijuhendites soovitatavad raviskeemid sisaldavad lisaks doksorubitsiini ja ifosfamiidile ka epirubitsiini, gemsitabiini, dotsetakseeli, vinorelbiini, dakarbasiini, pasopaniibi, trabektediini, regorafeniibi, pembrolisumabi, temosolomiidi ja muid ravimeid, kaasa arvatud eribuliini (1,2).

Eribuliin on ainuke süsteemne ravim mitteopereeritava pehmekoe sarkoomi puhul, mis on näidanud üldise elulemuse pikendamist (OS) võrreldes aktiivse võrdlusravimi dakarbasiiniga III faasi uuringus. Eribuliin näitas statistiliselt olulist 2-kuulist üldise elumuse pikendamist võrreldes võrdlusraviga (dakarbasiin), mis on näidustatud kasutamiseks nn. L-sarkoomide (liposarkoomid/leiomüosarkoomid) teise rea ravis. Liposarkoomi korral näitas eribuliin olulist üldise elulemuse mediaani 15,6-kuulist paremust võrreldes 8,4 kuuga dakarbasiini ravirühmas. Eribuliin on näidanud dakarbasiiniga võrreldavat elulemust leiomüosarkoomiga patsientidel. Eribuliinil on dakarbasiiniga võrreldav progressioonivaba elumus (PFS). Eribuliin pikendas progressioonivaba elumust (PFS) liposarkoomiga patsientidel võrreldes dakarbasiiniga ravitud patsientidega. Eribuliinil on dakarbasiiniga võrreldav ohutusprofiil. Eribuliiniga ravitud patsiendid said suurema arvu tsükleid ja pikema ekspositsiooni kestuse võrreldes dakarbasiiniga, mis viitab, et ravim on hästi talutav. Eribuliinravi soovivad ka kõik rahvusvahelised ravijuhendid.

Uusimates NCCN-i ravijuhistes (2020) on eribuliinil 1. kategooria soovitus liposarkoomi puhul ja 2A soovitus teiste pehmekoe sarkoomide puhul järgmiste ravirühmade jaoks kaugelearenenud/metastaatilise haiguse korral. ESMO pehmete kudede sarkoomide ravijuhis (2018) soovitab eribuliini ravivõimalusena kaugelearenenud/metastaatilise haiguse korral IIA (tugevalt soovitatavate) tõenditega ja MCBS skooriga 4 (oluline kliiniline kasulikkus).(1,2).

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

| | |
|--|--|
| <p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p>NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p> | <p>Teenus on näidustatud:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pehmekoelise sarkoomi raviks • mitteoperaabelne ja/või metastaatiline haigusega • täiskasvanud patsientidele, kes on saanud varem antratsükliini sisaldavat ravi, • eelistatud näidustus- liposarkoomi alatüüp. |
| <p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p> | <p>C47, C48, C49</p> |
| <p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p> | |

Pehmekoe sarkoom (STS) on harv vähivorm, mis esineb üle maailma 1,9–5,9 inimesel 100 000 inimese kohta aastas ja 16% sellest on metastaatiline (3, 4,5).

Eestis diagnoositakse aastas ~60 patsiendil pehmekoe sarkoom (arv hinnanguline, ~alla ühe protsendi kõikidest pahaloomulise kasvaja juhtudest, Eesti Vähiregistri andmetel on pehmekoeliste sarkoomide esmasjuhtude arv keskmiselt 4-5 juhtu/100 000 inimese kohta aastas) (6).

On teada, et metastaasid tuvastatakse ligikaudu 10% patsientidest kasvaja esmase diagnoosimise ajal. Vähemalt kolmandik pehmekoe sarkoomiga patsientidest sureb kasvajaga seotud haiguse tõttu (5).

Pehmekoe sarkoomid on harvaesinevate ja mõnikord agressiivsete kasvajate heterogeenne rühm, mis pärinevad sidekoest, sealhulgas lihastest, närvidest, rasvast, veresoontest ja fibrooskudedest. Olemas on ~70 erinevat histoloogilist alatüüpi ja STS-id moodustavad ainult 1% kõigist pahaloomulistest kasvajatest (3,7).

Kaks kõige sagedamat pehmekoe sarkoomi alatüüpi on L-sarkoomid ehk liposarkoomid ja leiomüosarkoomid. Liposarkoomid, mida nimetatakse ka adipotsüütlikeks sarkoomideks (ADI), moodustavad 12–18% STS-idest ja leiomüosarkoomid 11–24% STS-idest (8, 9,10).

Ligikaudu 50% kuni 60% sarkoomidest esinevad jäsemetes, 10% pea ja kaela piirkonnas ning ülejäänud retroperitoneumis või kehatüves.

Tulenevalt pehmekoe sarkoomide lokalisatsioonist, suurusest ja kõrvalorganite haaratusest, võib täielik reseksioon olla keeruline. Avaldatud kirjanduse põhjal on mitteresetseeritavad pehmekoe sarkoomid sagedad ja patsientide ravivõimalused on piiratud. Isegi kui algselt saavutatakse optimaalne lokaalne kontroll, tekivad retsidiivid umbes 50% patsientidest. Ravi kaugtulemused patsientidel, kellel kas esineb või tekib metastaatiline haigus, on halvad üldise elulemusega (OS) vahemikus 12 kuni 18 kuud (11). Elulemuse mediaan mitteopereeritavate STS-iga patsientide uuringutes on sageli alla 1 aasta (12, 13).

Kuigi puudub STS-spetsiifiline vahend STS-iga patsientide tervisega seotud elukvaliteedi (HRQoL) hindamiseks, on uuringud, nagu SABINE (The Sarcoma Treatment and Burden of Illness in North America and Europe), näidanud, kui negatiivselt mõjutab metastaatiline pehmekoe sarkoom (mSTS) patsientide HRQoL-i (14).

STS-i ravi eesmärgid on elulemuse pikendamine, paiksete retsidiivide ennetamine, funktsionaalsuse optimeerimine ja haigestumuse vähendamine (15).

Ravivõimalused mitteoperaabelse STS-i jaoks on piiratud, vähe monoteeraapia ja kombineeritud raviskeeme on näidanud mingitki kliiniliselt olulist aktiivsust elumuse osas (16).

Näiteks ei ole trabektediin L-sarkoomidega patsientide kliinilistes uuringutes üldist elumust parandanud (17).

Samuti ei ole pasopaniib näidanud tõendeid oluliselt suurenenud üldise elumuse kohta võrreldes platseeboga III faasi kliinilises uuringus (18).

Pehmekoe sarkoomide ravivõimalused on piiratud, eribuliin on näidanud üldise elulemise pikenemist.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad ingliskeelsed

artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Tehti otsingud järgmistes andmebaasides: BIOSIS Previews®, Embase®, International Pharmaceutical Abstracts, MEDLINE®, Northern Light Life Sciences Conference Abstracts, SciSearch®: a Cited Reference Science Database. Võttesõnad olid: MESH.EXACT.EXPLODE("Liposarcoma") OR (MESH.EXACT.EXPLODE("Liposarcoma, Myxoid")) OR SU.EXACT("Liposarcoma") OR (EMB.EXACT.EXPLODE("liposarcoma cell line") OR EMB.EXACT.EXPLODE("liposarcoma cell") OR EMB.EXACT.EXPLODE("liposarcoma") OR EMB.EXACT.EXPLODE("myxoid liposarcoma cell line") OR EMB.EXACT.EXPLODE("well differentiated liposarcoma") OR EMB.EXACT.EXPLODE("dedifferentiated liposarcoma")) OR ((liposarcoma or "dedifferentiated liposarcoma" or "liposarcomas" or "pleomorphic liposarcoma")) and EMB.EXACT.EXPLODE("eribulin") AND ((eribulin or "e 7389" or "e7389" or "er 086526" or "er 86526" or "er086526" or "er86526" or "eribulin mesilate" or "eribulin mesylate" or "halaven")).

Otsingu tulemusena leiti 194 dokumenti. Ülevaated ja mitte-asjakohased uuringud arvati välja. Kaks II faasi ja üks III faasi uuring ning mitu tegelikes tingimustes saadud tõendite uuringut uurisid eribuliini pehmekoe sarkoomide korral. II ja III faasi uuringud on võetud kokku punktis 4.2 ja tegelikes tingimustes saadud tõendite (RWE) uuringud punktis 4.4.

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Järgnevalt on esitatud kolme uuringu tulemused-

Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial (Schöffsky *et al.* Lancet. 2016 Apr 16;387(10028):1629-37) (Eribuliin võrrelduna dakarbasiiniga kaugelearenenud liposarkoomi või leiomüosarkoomiga patsientidel, randomiseeritud, avatud mitmekeskuseline 3. faasi uuring) (19).

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Uuringusse kaasati kokku 452 vähemalt 18-aastast patsienti, kellel oli histoloogiliselt kinnitatud STS-i diagnoos, dokumenteeritud tõendid kaugelearenenud (paikselt retsidiveerunud, paikselt kaugelearenenud või metastaatilise) haiguse kohta, mida ei saanud ravida kirurgiliselt või kiiritusraviga. Demograafilised ja algsed näitajad olid ravirühmades sarnased. Enamus osalejatest olid naised (303 [67,0%]) ja 73% olid valgest rassist (n = 330), mediaanvanus uuringuga liitumisel oli 56 (vahemik 24 kuni 83) aastat. Patsiendid olid saanud vähemalt kaks varasemat keemiaravi skeemi, millest üks pidi olema olnud antratsükliin (välja arvatud juhul, kui see oli vastunäidustatud). Patsientide haigus pidi olema progresseerunud 6 kuu jooksul pärast nende viimast keemiaravi skeemi

| | |
|---|--|
| 4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus | Eribuliini manustati annuses 1,4 mg/m ² (ekvivalentne eribuliini annusega 1,23 mg/m ² [väljendatuna vaba alusena (<i>expressed as free base</i>)] intravenoosselt 2–5 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval. Toksiliste toimete korral lükati ravi edasi või vähendati annust 1,1 mg/m ² või 0,7 mg/m ² -ni (ekvivalentne eribuliini annusega vastavalt 0,97 mg/m ² või 0,62 mg/m ² [väljendatuna vaba alusena]). |
| 4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus | Dakarbasiini manustati annuses 850 mg/m ² , 1000 mg/m ² või 1200 mg/m ² intravenoosse infusioonina 15–60 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli 1. päeval. Algannuse valis uurija iga patsiendi kliinilise seisundi ja asutuse eelistuse alusel enne randomiseerimist. Hematoloogiline toksilisus põhjustas ravi edasilükkamist või annuse vähendamist, samas kui kliiniliselt oluline maksa- või neerutoksilisus või ülitundlikkus nõudis ravi lõpetamist. |
| 4.2.4 Uuringu pikkus | Esmase analüüsi ajal oli üldise elumuse jälgimise mediaan 31 kuud (IQR 25–34) mõlemas ravirühmas |
| 4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i> | Selle uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elumus randomiseerimisest kuni surmani või viimase teadaoleva elusolemise kuupäevani (tsenseeritud) kõigil eribuliini või dakarbasiiniga ravitud patsientidel. |
| 4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus | Eribuliini rühma randomiseeritud patsientidel täheldati võrreldes kontrollrühmaga statistiliselt olulist OS-i pikenemist. See teisaldus üldise elulemuse mediaani 2-kuuliseks pikenemiseks (13,5 kuud eribuliiniga ravitud patsientidel ja 11,5 kuud dakarbasiiniga ravitud patsientidel). Patsientidel eribuliini rühmas oli oluliselt pikem üldine elulemus võrreldes dakarbasiini rühmaga (HR 0,77; 95% CI 0,62–0,95; p = 0,0169). Üldise elulemuse mediaan oli 13,5 kuud (95% CI 10,9–15,6) eribuliini rühmas ja 11,5 kuud (9,6–13,0) dakarbasiini rühmas. Eribuliini kasu võrreldes dakarbasiiniga tundub olevat suurem liposarkoomiga patsientidel |

| | |
|--|---|
| | <p>(üldise elumuse mediaan vastavalt 15,6 [95% CI 10,2–18,6] vs. 8,4 [5,2–10,1] kuud) kui leiomüosarkoomiga patsientidel (12,7 [9,8–14,8] vs. 13,0 [11,3–15,1]), siiski ei olnud see uuring piisavalt mõjukas lõplike järeltulemuste tegemiseks alarühmade analüüsidest</p> |
| <p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p> | <p>Eelnevalt määratletud teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid progressioonivaba elumuse (PFS, randomiseerimisest kuni esimese dokumenteeritud haiguse progresseerumise või surmani, ükskõik milline neist esines varem), patsientide arv, kes olid elus ja progressioonivabad 12 nädalat pärast randomiseerimist ja patsientide arv, kes olid saanud kliinilist kasu (täielik ravivastus, osaline ravivastus, püsiv stabiilne haigus [≥ 11 nädalat]). Muud teised tulemid olid eribuliini ja dakarbasiini ohutus ja talutavus ning eribuliini populatsioonifarmakokineetilise profiili iseloomustus.</p> |
| <p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p> | <p>Üldpopulatsioonis ei olnud ravirühmade vahel olulist erinevust progressioonivabas elumuses ega üldises ravivastuse sageduses. Progressioonivaba elumuse mediaan oli sarnane mõlemas ravirühmas: 2,6 kuud (95% CI 1,9–2,8) eribuliini rühmas ja 2,6 kuud (1,8–2,7) dakarbasiini rühmas ja see ei erinenud oluliselt kahe ravirühma vahel (HR 0,88; 95% CI 0,71–1,09; $p = 0,23$). Samuti oli sarnane patsientide osakaal, kellel ei olnud tekkinud progressiooni 12. nädalal (76 [33%, 95% CI 27,2–39,9] patsienti eribuliini rühmas vs. 64 [29%, 22,8–35,0] dakarbasiini rühmas; šansside suhe 1,3; 95% CI 0,8–1,9; $p = 0,25$) ja patsientide osakaal, kellel oli esinenud kliiniline kasu (105 [46%, 95% CI 39,5–52,8] vs. 107 [48%, 95% CI 41,1–54,5]; šansside suhe 0,9; 95% CI 0,7–1,4; $p = 0,74$). Patsientide osakaal, kellel oli esinenud objektiivne ravivastus, ei erinenud ravirühmade vahel (ühetsada [4%] eribuliini rühmas vs. 11 [5%] dakarbasiini rühmas; $p = 0,62$).</p> <p>Rühmade vahel ei esinenud olulisi erinevusi osalejate poolest, kes saavutasid kontrolli</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>haiguse üle (128 [56%] patsienti eribuliini rühmas vs. 118 [53%] dakarbasiini rühmas; $p = 0,438$). Samuti ei erinenud stabiilse haiguse kestus. 96 [42%] patsiendil eribuliini rühmas ja 96 (43%) dakarbasiini rühmas esines stabiilne haigus kauem kui 11 nädalat ($p = 0,90$).</p> <p>Raviperioodis ei erinenud üldine tervisega seotud elukvaliteet (üldise tervises seisundi skoor) olulisel määral eribuliini ja dakarbasiini rühmade vahel.</p> <p>Eribuliini paremad ravitoimed olid eelnevalt plaanitud PFS-i alarühmade analüüsi alusel piiratud liposarkoomiga patsientidega (45% dediferentseerunud, 37% müksoidne/ümarrakuline ja 18% pleomorfne). Progressioonivaba elumus liposarkoomi alarühmas oli 2,9 kuud eribuliiniga ravitud ja 1,7 kuud dakarbasiiniga ravitud patsientidel (HR; 95% CI 0,521 (0,346, 0,784).</p> <p>Kaugelearenenud või metastaatilise leiomüosarkoomiga patsientidel eribuliini ja dakarbasiini efektiivsuse erinevusi ei esinenud.</p> |
| <p>Schöffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A <i>et al.</i> Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes. <i>Lancet Oncol.</i> 2011;12(11):1045–1052 (Eribuliini efektiivsus pehmekoe sarkoomidega patsientidel, 2 faasi uuring nelja erineva histoloogilise alatüübiga patsientidel) (20).</p> | |
| <p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p> | <p>Euroopa vähiuuringute ja -ravi organisatsioon (EORTC) viis läbi II faasi avatud eribuliini uuringu retsidiveerunud STS-i (keskmiselt või vähe diferentseerunud) puhul.</p> <p>Patsiendid sobisid uuringusse kaasamiseks, kui nad olid varem saanud ühe rea kombineeritud keemiaravi või kuni kaks rida monoteraapiat kaugelearenenud haiguse tõttu. EORTC uuringusse ei kaasatud embrüonaalse rabadomüosarkoomi, kondrosarkoomi, osteosarkoomi, Ewingi tuumorite, gastrointestinaalsete stroomakasvajate, <i>dermatofibrosarcoma protuberans</i>'i ja põletikuliste müofibroblastiliste kasvajatega patsiente. Uuringusse kaasatud patsiendid jagati nelja gruppi: liposarkoom, leiomüosarkoom,</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>sünoviaalsarkoom (SS) ja muud. Kokku kaasati 128 patsienti ja 115 patsienti kvalifitseerusid analüüsi jaoks. Patsientide mediaanvanus oli 56,7 aastat ja ajavahemiku mediaan esmasest diagnoosimisest oli 2 aastat. Histoloogia osas oli 37 patsiendil LPS (24 dediferentseeritud, neli pleomorfset ja kuus müksoidset/ümarrakulist LPS-i, kaks täpsustamata ja üks teadmata), 40 patsiendil oli LMS (11 emakast pärinevat), 19 patsiendil oli SS ja 32 patsiendil olid STS-i muud tüübid.</p> |
| 4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus | Eribuliinravi manustati annuses 1,4 mg/m ² ligikaudu 2–5 minutit 3-nädalase tsükli 1. ja 8. päeval. |
| 4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus | Puudub. Uuring oli avatud ülesehitusega. |
| 4.2.4 Uuringu pikkus | 127 patsienti said 616 ravitsükli, mediaan oli neli tsükli patsiendi kohta (vahemik 1 kuni 43+). Ravi mediaankestus oli 83 päeva (vahemik 21 kuni 588+). |
| 4.2.5 Esmase tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i> | Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli PFS 12. nädalal. Haiguse vastust ravile hinnati kasutades soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriume (RECIST) 1.0. |
| 4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus | Patsientide hulgas, kes olid hinnatavad esmase tulemusnäitaja suhtes, teatati parimatest ravivastustest adipotsüütilise sarkoomi (liposarkoomi) ja leiomüosarkoomiga patsientidel: 12 (31,6%) 38-st hinnatavast leiomüosarkoomiga patsiendist, 15 (46,9%) 32-st adipotsüütilise sarkoomiga patsiendist, neli (21,1%) 19-st sünoviaalsarkoomiga patsiendist ja viis (19,2%) 26-st muu sarkoomiga patsiendist olid progressioonivabad 12. nädalal. Leiomüosarkoomiga hinnatavate patsientide heterogeenses rühmas esines naiste reproduktiivtraktist pärinevate kasvaja korral PFS 12. nädalal 30,8%-l (neli patsienti 13-st), samas kui teistel esines PFS 12. nädalal 32,0%-l (kaheksa patsienti 25-st). |
| 4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i> | Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid üldine elulemus, PFS-i kestus, aeg progresseerumiseni, ravivastus, aeg ravivastuse |

| | |
|---|--|
| | alguseni ja ravivastuse kestus ning kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste. |
| 4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused | <p>Adipotsüütiliste sarkoomide grupis (32 hinnatavat patsienti) oli kümnel dediferentseerunud liposarkoomiga patsiendil 21-st (47,6%) stabiilne haigus, osaline või täielik ravivastus. Teiste adipotsüütiliste sarkoomidega (pleomorfne, müksoidne, ümarrakuline ja täpsustamata) 11 patsiendist viiel esines stabiilne haigus (45,4%). PFS-i mediaan oli 2,6 kuud (95% CI 1,7–6,2) adipotsüütiliste sarkoomidega patsientidel, 2,9 kuud (2,4–4,6) leiomüosarkoomiga patsientidel, 2,6 kuud (2,3–4,3) sünoviaalse sarkoomiga patsientidel ja 2,1 kuud (1,4–2,9) teiste pehmekoe sarkoomi tüüpidega patsientidel. Mõõdetavat kasvaja vähenemist ja RECIST vastuseid esines kõikides gruppides.</p> <p>Ravivastusest teatati adipotsüütilise sarkoomi rühmas (üks täielik ravivastus ja üks osaline ravivastus dediferentseeritud liposarkoomiga patsientidel, keda oli varem ravitud doksorubitsiini ja ifosfamiidiga), sünoviaalsarkoomi rühmas (üks osaline ravivastus patsiendil, kes oli varem saanud neoadjuvantravi mõlema ravimiga ja sunitiniibiga metastaaside puhul) ning muude pehmekoe sarkoomide rühmas (üks osaline ravivastus mõlema ravimi suhtes refraktaarse epiteloidse sarkoomi korral).</p> <p>Pärast 602-päevase mediaankestusega jälgimist oli 115 patsiendist ravivastuse saavutanud populatsioonis 74 (64%) patsienti surnud: 69 (60%) progresseerumise tõttu, üks toksiliste toimete tõttu (<1%), üks kiiresti progresseeruva ravile allumatu teise esmase haiguse tõttu, mis diagnoositi uuringus osalemise ajal (Hodgkini lümfoom) ja kolm (3%) muudel põhjustel. Kahel patsiendil haigus progresseerus, kuid nad surid muudel põhjustel. 6-kuuline üldine elumus oli 74,6% (95% CI 55,5–86,4) adipotsüütilise sarkoomiga patsientidel, 86,8% (71,2–94,3) leiomüosarkoomiga patsientidel, 71,1% (43,7–86,8) sünoviaalsarkoomiga</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>patsientidel ja 52,9% (31,2–70,7) teiste pehmekoe tüüpidega patsientidel. 26 (20%) 128 patsiendist said rohkem kui kuus tsükli eribuliini enne kliinilist lõppkuupäeva. Kokku 12 (9%) patsienti 128-st jäi saama aktiivset ravi enam kui 6 kuu jooksul ja kolm (2%) patsienti enam kui 12 kuu jooksul.</p> |
| <p>Kawai A <i>et al.</i> Phase 2 study of eribulin in patients with previously treated advanced or metastatic soft tissue sarcoma <i>Jpn J Clin Oncol</i>, 2017, Vol. 47, No. 2 (Teise faasi uuring, kus eribuliini kasutati varasemalt ravi saanud pehmekoe sarkoomidega patsientidel) (21).</p> | |
| <p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</p> | <p>Selles avatud mitmekeskuselises mitterandomiseeritud II faasi uuringus osalesid Jaapani patsiendid, kellel oli mõõdetav, kauglearenenud/metastaatiline kõrge/keskmise diferentseerumisastmega pehmekoe sarkoom ja kes olid saanud varasemalt ≥ 1 standardkeemiaravi kauglearenenud haiguse tõttu. Sobivatel patsientidel (vanuses 20 aastat ja rohkem) oli histoloogiliselt või tsütoloogiliselt kinnitatud, mõõdetav, kauglearenenud või metastaatiline kõrge või keskmise diferentseerumisastmega STS; nad olid saanud ≥ 1 standardse keemiaravi skeemi kauglearenenud haiguse tõttu (antratsükliin, ifosfamiid või nende kombinatsioon); neil oli dokumenteeritud haiguse progresseerumine 6 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist; nende ECOG PS (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> sooritusvõime staatus) oli 0 või 1 ja neil oli piisav luuüdi, neerude ja maksa talitus. Osalust välistavate histoloogiliste tüüpide hulka kuulusid rabadomüosarkoom, kondrosarkoom, osteosarkoom, Ewingi sarkoom / primitiivne neuroektodermaalne kasvaja, gastrointestinaalne stromaalne kasvaja, <i>dermatofibrosarcoma protuberans</i>, põletikuline müofibroblastiline kasvaja, neuroblastoom, pahaloomuline mesotelioom ja emaka segatüüpi mesodermaalsed kasvajakad. Lisaks standardsetele uuringusse mittekaasamise kriteeriumidele ei sobinud patsiendid uuringusse, kui neil oli oluline kardiovaskulaarne puudulikkus, eelnevalt olemasolev perifeerne neuropaatia üle 2. astme ja mis tahes toksilisus > 1. astme (välja arvatud perifeerne neuropaatia või alopeetsia) seoses varasema vähiraviga.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>Uuringusse kaasati 52 patsienti ja raviti 51 patsienti. Patsientide mediaanvanus oli 52 aastat (vahemik 28-73) ja 28 (55%) olid naised.</p> <p>Aeg esmasest diagnoosist varieerus ulatuslikult, kuid oli kõige sagedamini 2–5 aastat (47%-l patsientidest). Liposarkoomi/leiomüosarkoomiga patsientidel (n = 35) olid samasugused tunnused kui teiste alatüüpidega patsientidel (n = 16), välja arvatud suurem naiste osakaal (vastavalt 63% vs. 38%) ja patsiendid <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>’i sooritusvõime staatusena (ECOG) 0 (57% vs. 44%). Patsiendid olid saanud mediaanväärtusega 2 (vahemik 1–7) varasemat keemiaravi skeemi kaugelearenenud/metastaatilise haiguse tõttu; kõik patsiendid olid saanud varem antratsükliini.</p> |
| 4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus | <p>Patsiendid said eribuliini annuses 1,4 mg/m² (ekvivalentne eribuliini annusega 1,23 mg/m² [väljendatuna vaba alusena]) manustatuna intravenoosselt 2–5 minuti jooksul 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval kuni haiguse progresseerumiseni, talumatuse tekkimiseni või uuringus osalemise nõusoleku tagasivõtmiseni. Toksilisuse korral lükati ravi edasi või vähendati eribuliini annust kuni 1,1 või 0,7 mg/m²-ni (ekvivalentne eribuliini annusega vastavalt 0,97 või 0,62 mg/m² [väljendatuna vaba alusena]); annuse uuesti suurendamine ei olnud lubatud.</p> |
| 4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus | <p>Puudub. Uuring oli avatud ülesehitusega.</p> |
| 4.2.4 Uuringu pikkus | <p>Manustatud eribuliini tsüklite mediaan oli neli (vahemik 1–49). Patsiendid liposarkoom/leiomüosarkoom(LPS/LMS) ja teised sarkoomid (OTH) gruppides said vastavalt 7 ja 2,5 tsüklit.</p> |
| 4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i> | <p>Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivabaduse sagedus 12. nädalal (<i>progression free rate, PFR12wks</i>).</p> |
| 4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus | <p>PFR12wks LPS/LMS grupis oli 60% (21 patsienti 35-st; 95% CI: 42–76%), 31% OTH grupis (5 patsienti 16-st; 95% CI: 11–59%) ja kõigil patsientidel 51% (26 patsienti 51-st; 95% CI: 37–65%).</p> |
| 4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i> | <p>Teised tulemusnäitajad olid üldine elulemus, progressioonivaba elulemus ja ohutus. Efektiivsuse analüüsid stratifitseeriti histoloogia alusel (liposarkoom või leiomüosarkoom ning muud alatüübid).</p> |

| | |
|--|---|
| <p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p> | <p>PFS-i mediaan oli 5,5 kuud (95% CI: 2,8–8,2) LPS/LMS grupis, 2,0 kuud (95% CI: 1,2–4,1) OTH grupis ja 4,1 kuud (95% CI: 2,6–5,6) üldiselt. Täiendavas analüüsis haiguse alatüübi alusel oli PFR12wks 81% (13 patsienti 16-st; 95% CI: 54–96%) LPS-i puhul ja 42% (8 patsienti 19-st; 95% CI: 20–67%) LMS-i puhul; vastavad PFS-i mediaanväärtused olid 6,8 kuud (95% CI: 5,1–8,4) ja 2,9 kuud (95% CI: 1,3–8,2). Kokku seitse LPS-iga patsienti (44%) ja kuus LMS-iga patsienti (32%) ületasid 6-kuulise PFS-i. PFR12wks saavutas seitse müksoidse LPS-iga patsienti üheksast (77,8%) ja viis dediferentseerunud LPS-iga patsienti kuuest (83,3%). Üks hästi diferentseerunud LPS-iga patsient saavutas samuti PFR12wks-i. Muu histoloogiaga patsientide grupis saavutas PFR12wks-i kaks endomeetriumi strooma sarkoomiga patsienti, üks sünoviaalsarkoomiga patsient, üks solitaarse fibroosse kasvajaga patsient ja üks fibrosarkoomiga patsient. Kokku oli 38 patsienti 51-st (75%) surnud andmebaasi sulgemise kuupäevaks (25/35 [71%] patsienti LPS/LMS grupis, 13/16 [81%] OTH-ga patsienti). OS-i mediaan oli 17,0 kuud (95% CI: 11,0–20,5) LPS/LMS grupis, 7,6 kuud (95% CI: 3,8–16,1) OTH grupis ja 13,2 kuud (95% CI: 9,5–18,3) üldiselt. CR-e või PR-e ei täheldatud, mis andis ORR väärtuseks 0%. Siiski täheldati kasvaja vähenemist 18 patsiendil (15 neist LPS/LMS-i grupis). Kolmkümmend neli (67%) patsienti saavutasid stabiilse haiguse \geq 11 nädalaks, sealhulgas 26 (74%) LPS/LMS-i grupis ja 8 (50%) teiste kasvaja alatüüpide puhul.</p> |
|--|---|

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

| |
|---|
| <p>4.3 Tervishoiuteenuse tõendusõhisuse andmed ravi ohutuse kohta</p> <p>Kõige sagedamini teatatud eribuliiniga seotud kõrvaltoimed on luuüdi supressioon, mis manifesteerub neutropeenia, leukopeenia, aneemia, trombotsütopeeniana koos seotud infektsioonidega. Samuti on teatatud eelnevalt olemasoleva perifeerse neuropaatia aktiveerumisest või süvenemisest. Teatatud kõrvaltoimete hulka kuuluvad gastrointestinaalsed toksilised toimed, mis manifesteeruvad anoreksia, iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse, kõhukinnisuse ja stomatiidina. Muude kõrvaltoimete hulka kuuluvad kurnatus, alopeetsia, maksaensüümide sisalduse suurenemine, sepsis ja lihas-skeletisüsteemi valu sündroom.</p> |
|---|

| 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus | |
|---|---|
| Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus | Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus |
| Väga sage (≥1/10) | Neutropeenia (53,6%) (G3/4: 46,0%) Leukopeenia (27,9%) (G3/4: 17,0%) Aneemia (21,8%) (G3/4: 3,0%) Söögiisu vähenemine (22,5%) (G3/4: 0,7%) Perifeerne neuropaatia (35,9%) (G3/4: 7,3%) Peavalu (17,5%) (G3/4: 0,7%) Düspnoe (15,2%) (G3/4: 3,5%)a Köha (15,0%) (G3/4: 0,5%) Iiveldus (35,7%) (G3/4: 1,1%) Kõhukinnisus (22,3%) (G3/4: 0,7%)d Kõhulahtisus (18,7%) (G3/4: 0,8%) Oksendamine (18,1%) (G3/4: 1,0%) Alopeetsia Artralgia ja müalgia (20,4%) (G3/4: 1,0%) Seljavalu (12,8%) (G3/4: 1,5%) Jäsemevalu (10,0%) (G3/4: 0,7%) Kurnatus/asteenia (53,2%) (G3/4: 7,7%) Püreeksia (21,8%) (G3/4: 0,7%) Kehakaalu langus (11,4%) (G3/4: 0,4%) |
| Sage (≥1/100 kuni <1/10) | Kuseteede infektsioon (8,5%) (G3/4: 0,7%) Pneumoonia (1,6%) (G3/4: 1,0%) Oraalne kandidoos Oraalne herpes Ülemiste hingamisteede infektsioon Nasofarüingiit Riniit Vöötohatis Lümfopeenia (5,7%) (G3/4: 2,1%) Febriilne neutropeenia (4,5%) (G3/4: 4,4%)a Trombotsütopeenia (4,2%) (G3/4: 0,7%) Hüpokaleemia (6,8%) (G3/4: 2,0%) Hüpomagneseemia (2,8%) (G3/4: 0,3%) Dehüdratsioon (2,8%) (G3/4: 0,5%) Hüperglükeemia Hüpofosfateemia Hüpokaltseemia Unetus Depressioon Düsgeusia Pearinglus (9,0%) (G3/4: 0,4%) Hüpesteesia Letargia |

| | |
|---------------------|---|
| | <p>Neurotoksilisus</p> <p>Suurenenud pisaravoolus (5,8%) (G3/4: 0,1%)</p> <p>Konjunktiviit</p> <p>Vertiigo</p> <p>Tinnitus</p> <p>Tahhükardia</p> <p>Kuumahood</p> <p>Kopsuemboolia (1,3%) (G3/4: 1,1%)</p> <p>Orofarüngeaalne valu</p> <p>Ninaverejooks</p> <p>Rinorröa</p> <p>Kõhuvalu</p> <p>Stomatiit (11,1%) (G3/4: 1,0%)d</p> <p>Suukuivus</p> <p>Düspepsia (6,5%) (G3/4: 0,3%)</p> <p>Gastroösofageaalne reflukshaigus</p> <p>Kõhu paisumine</p> <p>AST suurenemine (7,7%) (G3/4: 1,4%)</p> <p>ALT suurenemine (7,6%) (G3/4: 1,9%)d</p> <p>Gamma-GT suurenemine (1,7%) (G3/4: 0,9%)</p> <p>Hüperbilirubineemia (1,4%) (G3/4: 0,4%)</p> <p>Lööve (4,9%) (G3/4: 0,1%)</p> <p>Sügelus (3,9%) (G3/4: 0,1%)d</p> <p>Küünte häired</p> <p>Õine higistamine</p> <p>Kuiv nahk</p> <p>Punetus</p> <p>Hüperhidroos</p> <p>Palmaarne, plantaarne erütrodüsesteesia (1,0%) (G3/4: 0,1%)</p> <p>Luuvalu (6,7%) (G3/4: 1,2%)</p> <p>Lihasespasmid (5,3%) (G3/4: 0,1%)d</p> <p>Muskuloskeetaalne valu</p> <p>Muskuloskeetaalne rinnavalgu</p> <p>Lihasnõrkus</p> <p>Düsuuria</p> <p>Limaskestapõletik (6,4%) (G3/4: 0,9%)</p> <p>Perifeersed tursed</p> <p>Valu</p> <p>Külmavärinad</p> <p>Valu rindkeres</p> <p>Gripilaadne haigus</p> |
| Rasked kõrvaltoimed | On teatatud febrilise neutropeenia, neutropeenilise sepsise, sepsise ja septilise šoki fataalsetest juhtudest. |

| | |
|---|--|
| | <p>On teatatud dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni juhtudest, tüüpiliselt seoses neutropeenia ja/või sepsisega.</p> <p>Teadaolevalt 1559 rinnavähiga patsiendil oli perifeerne neuropaatia (3,4%) kõige sagedam kõrvaltoime, mis põhjustas ravi katkestamise eribuliiniga.</p> <p>3. ja 4. astme perifeerse neuropaatia tekkimine esines 7,4%-l rinnavähiga patsientidest ja 3,5%-l sarkoomiga patsientidest. Kliinilistes uuringutes tekkisid eelnevalt olemasoleva neuropaatiaga patsientidel uued või süvenevad sümptomid samasuguse tõenäosusega, kui patsientidel, kes liitusid uuringuga ilma selle seisundita. Rinnavähiga patsientidel, kellel esines eelnevalt 1. või 2. astme perifeerne neuropaatia, oli ravi tõttu tekkinud 3. astme neuropaatia sagedus 14%.</p> <p>Muud 3.-4. astme kõrvaltoimed on toodud ülal.</p> |
| Võimalikud tüsistused | |
| <p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p> | |
| <p>Rasket neutropeeniat saab ravida G-CSF-i või selle ekvivalendi kasutamisega arsti äranägemisel ja vastavalt asjakohastele juhistele. 18% ja 13% eribuliiniga ravitud patsientidest said G-CSF-i kahes III faasi rinnavähi uuringus (vastavalt uuring 305 ja 301). III faasi sarkoomi uuringus (uuring 309) sai G-CSF-i 26% eribuliiniga ravitud patsientidest.</p> <p>Neutropeeniat kaasneb ka teiste kasvavastaste ravimite kasutamisega, olulist lisakulu Eesti Haigekassale selles osas ei näe.</p> <p>Võimalik iivelduse kupeerimiseks kasutatakse antiemeetikumidena metoklopramiidi ja deksametasooni, lisaks vajadusel granisetroni. Sarnane antiemeetikumide kasutamine kaasneb ka teiste kasvavastaste ravimite kasutamisega, lisakulu Eesti Haigekassale selles osas ei näe.</p> | |

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Lisatud on ülevaade avaldatud eribuliinravi tegeliku elu (*real world data*) tulemustest.

Eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma other than L-sarcoma

Kobayashi, E ; Kawai, A. ; Yonemori, K. ; Tamura, K.

Annals of Oncology, suppl. Supplement 10 28 : x152. Oxford University Press. (Nov 2017) (22)
(Eribuliinravi patsientidel muude kui L- tüüpi sarkoomidega)

Taust. Eribuliinil, mis on mitte-taksaanist mikrotuubulite dünaamika inhibiitor, esineb kasvujatevastane aktiivsus. II faasi Jaapanis läbi viidud uuringu ja III faasi välismaal läbi viidud uuringu tulemuste alusel sai eribuliin Jaapanis heakskiidu kasutamiseks pehmekoe sarkoomide ravis. Siiski jääb ohutusteave eribuliini kasutamisel muude STS-ide korral peale liposarkoomi ja leiomüosarkoomi (L-sarkoomid) ebapiisavaks. Käesoleva uuringu eesmärk on uurida efektiivsust muude STS-ide korral peale L-sarkoomide.

Meetodid. Andmebaasist tuvastati 33 eribuliiniga ravitud STS-idega patsienti ja analüüsiti nende andmeid. Eribuliini manustati intravenoosselt annuses 1,4 mg/m² iga 3-nädalase tsükli 1. ja 8. päeval.

Tulemused. Patsientide hulka kuulus 15 meest ja 18 naist keskmise vanusega 60 aastat. Eribuliini tsükli arvu mediaan oli 3,2. Eribuliin oli teise rea ravi 17 patsiendil (52%). Peamised histoloogilised alatüübid olid: liposarkoom 14 patsiendil (müksoidne, n = 1; pleomorfne, n = 2; dediferentseeritud, n = 10; teadmata, n = 1), leiomüosarkoomiga 5 patsienti, diferentseerumata pleomorfne sarkoom 3 patsiendil ja rbdomüosarkoom 2 patsiendil. 3. ja 4. astme ravimreaktsioonide hulka kuulusid neutropeenia 12 patsiendil (44,4%), aneemia 4 patsiendil (14,8%), perifeerne neuropaatia ja limaskesta kahjustus kumbki 1 patsiendil. Üldise ravivastuse sagedus (täielik ja osaline ravivastus) oli 7,1%, sealhulgas üks angiosarkoomiga patsient. Haiguse kontrolli sagedus (täielik ja osaline ravivastus, stabiilne haigus) oli 32,1%. Kõrvaltoimed esinesid 22 patsiendil (81,5%).

Kokkuvõte. Need tulemused viitavad, et eribuliin on talutav ja võib olla potentsiaalne ravivõimalus mitte ainult L-sarkoomiga patsientidel, vaid ka muud tüüpi STS-iga patsientidel.

Retrospective analysis of treatment patterns among recurrent/metastatic soft tissue sarcoma patients who consulted medical oncologists in Japan

Nakano, Kenji; Ae, Keisuke; Matsumoto, Seiichi; Takahashi, Shunji

Journal of Orthopaedic Science 24.6: 1081-1087. Elsevier. (Nov 2019)(23)

(Retrospektiivne onkoloogide poolt konsulteeritud retsidiveerunud/metastaatilise pehmekoe sarkoomi patsientide ravi analüüs Jaapanis).

Taust. 2010-ndatel aastatel said pehmekoe sarkoomi (STS) raviks heakskiidu paljud uued kasvujatevastased ravimid ning vajadus ravida STS-iga patsiente onkoloogide poolt suureneb.

Kliinilised andmed STS-iga patsientide ravimustrite kohta onkoloogide poolt Jaapanis puuduvad.

Meetodid. Vaatati retrospektiivselt üle STS-iga patsientide kliinilised andmed, kes pöördusid Jaapani Vähiuuringute fondi Vähiinstituudi haigla onkoloogia osakonda ajavahemikul august 2012 kuni märts 2017. Analüüsisesse kaasati STS-idega patsiendid, kes said ükskõik millist süsteemset

keemiaravi onkoloogia osakonnas. Hinnati kasutatud süsteemse keemiaravi üksikasju: raviskeeme, ravimeid ja raviliine.

Keskenduti retsidiveerunud või metastaatilise STS-iga patsientidele manustatud keemiaravi raviridadele ja prognoosidele.

Tulemused. 273 patsiendist, kes pöördusid onkoloogia osakonda said mingit keemiaravi 185 patsienti (68%); 20 patsienti said kuratiivsel eesmärgil ja/või perioperatiivset keemiaravi ning 171 patsienti palliatiivset keemiaravi. Palliatiivset keemiaravi saanud 171 retsidiveerunud ja/või metastaatilise STS-iga patsiendi üldise elumuse mediaan oli 14,1 kuud (95% CI: 10,4–17,8) ja nende jälgimisperioodil kasutatud palliatiivse keemiaravi raviridade arvu mediaan oli kaks ravirida (vahemik 1–9).

Kokkuvõtte. Umbes kaks kolmandikku STS-iga patsientidest said keemiaravi. Retsidiveerunud ja/või metastaatilise haiguse korral kasutati sageli hiljuti heakskiidetud ravimeid, nagu pasopaniib, ja STS-iga patsientide prognoosid olid sarnased nendega, mida on avaldatud hiljutistes ülemaailmsetes uuringutes.

One-year follow-up results of eribulin for soft-tissue sarcoma including rare subtypes in a real-world observational study in Japan

Takahashi, S.; Megumi, Y.; Sakata, Y.; Ikezawa, H.; Matsuoka, T.; Kawai, A.

Annals of Oncology, suppl. Supplement 5 30 : v690-v691. Elsevier Ltd. (Oct 2019)(249

(Ühe aasta jälgimise andmed eribuliinravi kohta pehmekoe sarkoomide ravis, kaasates ka haruldasi histoloogilisi tüüpe, tegelikes tingimustes saadud jälgimisuuringu andmed Jaapanis).

Taust. Eribuliin on Jaapanis heaks kiidetud pehmekoe sarkoomide (STS) raviks. Siiski on STS-ide harvade alatüüpide (peale liposarkoomi ja leiomüosarkoomi ehk L-tüüpi sarkoomide) eribuliinravi efektiivsus- ja ohutusandmed piiratud.

Meetodid. See üleriigiline mitmekeskuseline prospektiivne jälgimisuuring viidi läbi STS-i kõigi tüüpidega (L-tüüp ja mitte-L-tüüp) patsientidel, kes on saanud eribuliinravi kuni 2 aasta jooksul. Kaugelearenenud või metastaatilise STS-iga Jaapani patsientidel (n = 255), kes said eribuliinravi, jälgiti saadud ravi mahtu, kõrvaltoimeid, ravivastust ja kliinilisi lõpptulemusi 3 ja 12 kuud pärast ravi alustamist. Andmeid patsientide ravitulemuste kohta kogutakse kuni 2 aastat. Siin plaanis avaldada vahepealse analüüsi tulemused eribuliini efektiivsuse ja ohutuse kohta 255 patsiendil.

Tulemused. 255 uuringusse kaasatud patsiendist 120 olid mehed ja keskmine vanus ± standardhälve oli 59,4 ± 13,6 aastat. Vahepealne analüüs hõlmas 1 aasta (n = 255) ja 2 aasta (n = 239) andmeid.

Eribuliin oli esimese rea ravi 18 patsiendil (7,1%) ja teise rea ravi 81 patsiendil (31,8%). Kuus peamist STS-i alatüüpi olid: leiomüosarkoom (n = 73), liposarkoom (n = 70; millest 41 juhtu olid dediferentseerunud), diferentseerumata pleomorfne sarkoom (n = 19), angiosarkoom (n = 14), sünoviaalsarkoom (n = 13) ja raddomüosarkoom (n = 12). Objektiivne ravivastuse sagedus (täielik ravivastus [CR] + osaline ravivastus [PR]) oli 8,1%. Vastavad objektiivse ravivastuse sagedused kuue alatüübi jaoks olid 7,0%, 4,6%, 11,1%, 15,4%, 23,1% ja 18,2%; vastavad haiguse kontrolli sagedused (CR + PR + stabiilne haigus) olid 49,3%, 50,8%, 22,2%, 30,8%, 46,2% ja 18,2%. Üldise elumuse (OS) mediaan (95% CI) oli 328 päeva (259, 400) ja vastavalt kuue alatüübi puhul 386 (259, 585), 635 (271, –), 246 (121, 497), 386 (104, 516), 356 (136, –) ja 136,5 (25, 296) päeva.

Kõrvaltoimed esinesid 219 patsiendil (85,9%). 3./4. astme kõrvaltoimed olid neutropeenia 138 patsiendil (54,1%) ja leukopeenia 122 patsiendil (47,8%).

Kokkuvõte. Vaheanalüüsi tulemused viitavad, et eribuliin võib olla ravivõimaluseks erinevat tüüpi STS-idega, sealhulgas mitte-L-tüüpi sarkoomidega, patsientide jaoks.

Real-life experience of eribulin in patients with advanced liposarcoma

Rodriguez Ramallo, H.; Jiménez Galán, R.; Báez Gutierrez, N.; Flores Moreno, S.; Abdelkader Martin, L.; Vega Coca, M.D.; Seisedos Elcuaz, R.

European Journal of Clinical Pharmacology, suppl. Supplement 1 75 : S16. Springer Verlag. (Jun 2019)(25)

(Tegelikes tingimustes saadud eribuliinravi kogemus kaugelearenenud liposarkoomiga patsientidel).

Taust. Euroopa Ravimiamet (EMA) kiitis 2016. aasta aprillis eribuliini heaks mitteresetseeritava või metastaatilise liposarkoomiga patsientide raviks, kelle haigus on progresseerunud varasema antratsükliini sisaldava raviga. Reaalse elu kogemused eribuliiniga kaugelearenenud liposarkoomi korral on piiratud metastaatilise haiguse väikese esinemissageduse ning EMA suhteliselt hiljutise heakskiidu tõttu.

Eesmärgid. Hinnata eribuliini efektiivsust ja ohutust tegelikus praktikas kaugelearenenud liposarkoomiga patsientidel.

Meetodid. Retrospektiivne ühekeskuseline jälgimisuuring, mis hõlmas patsiente, kes said ravi eribuliiniga kaugelearenenud liposarkoomi tõttu ajavahemikus juunist 2016 kuni augustini 2018.

Kogutud andmed olid järgmised: sugu, vanus, algne Eastern Cooperative Oncology Group'i sooritusvõime staatus (ECOG), varasemad raviread, tsükliite arv, progresseerumise ja surma kuupäev, kõrvaltoimed (AE-d), ravi lõpetamine ja annuse vähendamised. Ravivastust hinnati kompuutertomograafia abil. Progressioonivaba elumust (PFS) mõõdeti eribuliiniga ravi alustamise ajast kuni esimese progresseerumise või mis tahes põhjusel surma kuupäevani. PFS arutati Kaplan-Meieri analüüsi abil. Kliinilised andmed saadi elektroonilistest haiguslugudest ja ravimite väljakirjutamise tarkvarast.

Tulemused. Uuringusse kaasati 13 patsienti, 9 meest ja 4 naist keskmise vanusega 59,7 aastat (vahemik 40,6–80,7). Seitsmel patsiendil oli ECOG 0, neljal patsiendil ECOG 1 ja kahel patsiendil ECOG 2. Eribuliini kasutati teise, kolmanda ja viienda rea keemiaravina vastavalt seitsmele, kahele ja ühele patsiendile. Ülejäänud kolm patsienti said seda esimese rea ravina vastunäidustuste tõttu antratsükliinidele. Tsükliite arvu mediaan oli 3 (vahemik 1–9). Ühelgi patsiendil ei saavutatud täielikku ravivastust, osaline ravivastus ja stabiilne haigus esines vastavalt ühel ja neljal patsiendil. Ülejäänud patsientidel esines haiguse progresseerumine. PFS-i mediaan oli 2 kuud (95% CI 0,95–3,04). Kõrvaltoimed esinesid 6 patsiendil. Kõige sagedamad AE-d olid gastrointestinaalsed (30,8%), neutrotsüütide vähenemine (15,4%) ja neutropeenia (7,7%). Toksilisuse tõttu ükski patsient ravi ei katkestanud ja annuse vähendamised ei olnud vajalikud.

Kokkuvõte/järeldused. Eribuliini efektiivsus tegeliku praktika patsientidel oli mõõdukas. PFS-i väärtused olid väiksemad, kui kirjanduses avaldatud. Eribuliinil oli vastuvõetav toksilisuse profiil, enam kui pooltel patsientidel kõrvaltoimeid ei esinenud ja ükski patsient ei vajanud annuse vähendamist. Eribuliini efektiivsuse kindlakstegemiseks tegelikus praktikas on vajalikud suurema valimiga uuringud.

The clinical outcome of eribulin treatment in Japanese patients with advanced soft tissue sarcoma: a Tokai Musculoskeletal Oncology Consortium study

Nakamura, Tomoki; Tsukushi, Satoshi; Asanuma, Kunihiro; Katagiri, Hirohisa; Ikuta, Kunihiro; Nagano, Akihito; Kozawa, Eiji; Yamada, Satoshi; Shido, Yoji; Yamada, Kenji; Kawanami, Katsuhisa; Ishimura, Daisuke; Sudo, Akihiro; Nishida, Yoshihiro
 Clinical and Experimental Metastasis 36.4: 343-350. Springer Netherlands. (Aug 15, 2019)(26).
 (Eribuliinravi kliinilised tulemused kaugelearenenud pehmekoe sarkoomiga Jaapani patsientidel-Tokai Muskuloskeletaalse Onkoloogia Konsortsiumi uuring).

Taust. Eribuliini efektiivsust ja ohutust kaugelearenenud pehmekoe sarkoomidega (STS) jaapani patsientidel ei ole hinnatud suures kohortuuringus.

Eesmärk oli uurida retrospektiivselt kliinilisi lõpptulemusi 82 STS-iga Jaapani patsiendil, kes said eribuliini mitmes uuringukeskuses. 82-st STS-iga patsiendist, kes said eribuliinravi, raviti 13 mitteresetseeritava kasvaja, 46 metastaaside ja 23 mõlema tõttu.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli eribuliini efektiivsuse hindamine STS-i korral. Mediaanvanus oli 60 aastat. Kolmekümne seitsmel patsiendil oli diagnoositud L-sarkoom (leiomüosarkoom või liposarkoom) ja 45-l oli mitte-L-sarkoom. Progressioonivaba elumuse (PFS) mediaan oli kõigi patsientide jaoks 2,7 kuud, seejuures 3,7 kuud L-sarkoomiga patsientidel ja 2,2 kuud mitte-L-sarkoomiga patsientidel. L-sarkoomiga patsientidel esines pikem PFS kui mitte-L-sarkoomiga patsientidel. Üldiselt oli elumuse mediaan 11,1 kuud ning 12,3 kuud ja 7,9 kuud vastavalt L-sarkoomiga ja mitte-L-sarkoomiga patsientidel, siiski ei esinenud olulist erinevust rühmade vahel. PS = 0 ning nii paikse kui metastaatilise STS-i prognostilist tähtsust hinnati mitmemõõtmelise analüüsiga. Samuti hinnati üldist elumust (OS) diferentseerumata pleomorfse sarkoomiga (UPS) ja teiste mitte-L-sarkoomidega patsientidel. UPS-iga patsientidel oli pikem OS kui teiste mitte-L-sarkoomidega patsientidel. Kokkuvõttes esines oluline PFS-i erinevus L-sarkoomiga ja mitte-L-sarkoomiga patsientidel pärast ravi eribuliiniga. Eribuliini kasvajavastane potentsiaal oli nähtav UPS-iga patsientidel.

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu
Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

| Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i> | Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i> | Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i> |
|---|--|---|
| Eesti Haigekassa Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus alternatiiv puudub | Alternatiiv Eesti puudub. | Naha, luude ja pehmete kudede kasvajate kemoteraapiakuuri (kood 313R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme: 1) doksorubitsiini, tsisplatiini, kõrgdoosis metotreksaati ja ifosfamiidi sisaldavad skeemid erinevates kombinatsioonides osteosarkoomi ja Ewingi |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>sarkoomi preoperatiivses ja postoperatiivses ravis ISG-SSG ja Euroboss I raviprotokollide järgi;</p> <p>2) dakarbasiini sisaldavad skeemid naha pahaloomulise melanoomi raviks;</p> <p>3) gemtsitabiini ja tsisplatiini sisaldav kombinatsioonravi mesotelioomi raviks;</p> <p>4) liposomaalset doksorubitsiini ja paklitakseeli sisaldavad skeemid Kaposi sarkoomi raviks;</p> <p>5) doksorubitsiini ja ifosfamiidi sisaldavad skeemid pehmete kudede sarkoomide raviks.</p> <p>Seega teenus 313R alusel võivad Eesti patsiendid, kellel on diagnoositud pehmekoe sarkoom, saada ainult I liini ravi, edasised ravivõimalused Eesti Haigekassa Tervishoiuteenuste loetelus puuduvad, kuigi rahvusvahelised ravijuhendites soovitavad raviskeemid sisaldavad lisaks doksorubitsiinile ja ifosfamiidile ka epirubitsiini, gemsitabiini, dotsetakseeli, vinorelbiini, dakarbasiini, pasopaniibi, trabektediini, regorfeniibi, pembrolisumabi, temosolomiidi ja muid ravimeid, kaasa arvatud eribuliini.</p> <p>Eribuliini Euroopa Meditsiiniagentuuri poolt registreeritud näidustused on lisaks metastaatilisele rinnanäärmevähile ka mitteopereeritava liposarkoomiga täiskasvanud patsientide ravi, kes on saanud varem antratsükliini sisaldavat ravi (välja arvatud, kui see ei sobi) kaugelearenenud ja metastaseerunud haiguse korral.</p> |
|--|--|--|

| | | | FDA on eribuliini heaks kiitnud samal näidustusel 28.01.2016 | |
|--|---------------------------|--|--|---|
| 2. | | | | |
| 3. | | | | |
| 5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i> | | | | |
| Ravijuhise nimi | Ravijuhise ilmumise aasta | Soovitused ravijuhises | | Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase |
| | | <i>Soovitused taotletava teenuse osas</i> | | |
| | | <i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i> | | |
| 1. ESMO- EURACAN pehmekoe sarkoomi ravijuhis (1) | 2018 | Kaugelearenenud/metastaatilise haiguse ravi: eribuliin on ravivõimaluseks liposarkoomide ja LMS-iga patsientidele. | | II, A; ESMO-MCBS v1.1 skoor: 4 II – Väikesed randomiseeritud uuringud või suured randomiseeritud uuringud kallutatuse kahtlusega (madalam metodoloogiline kvaliteet) või selliste uuringute meta-analüüs või uuringud, mis näitasid heterogeensust A – Tugevad efektiivsuse tõendid olulise kliinilise kasulikkusega, tugevalt soovitatav MCBS skoor: mittetervistava ravi jaoks on suurimad skoorid 5 ja 4, mis viitavad olulisele kliinilisele kasulikkusele |
| | | Alternatiiv | | Trabektidiin Pasopaniib Dakarbaasiin Gemsitabiin Regorafeniib |

| | | | |
|--|------|---|---|
| 2. NCCN-pehmete sarkoomi ravijuhised (2) | 2020 | 1. kategooria soovitus liposarkoomi puhul ja 2A soovitus teiste STS-ide puhul järgmiste raviridade jaoks kauglearenenud/metastaatilise haiguse korral | 1. kategooria: põhineb kõrgetasemelistel tõenditel. Üldine NCCN-i konsensus, et ravi on asjakohane. 2A kategooria: põhineb madalama tasemega tõenditel. Üldine NCCN-i konsensus, et ravi on asjakohane. |
| | | Alternatiiv: | Gemcitabiin, dotsetakseel, vinorelbiin, dakarbasiin, pasopaniib, trabektediin, regorfeniib, pembrolisumab, temsolomiid ja muid ravimid. |

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhineb võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega *Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.*
Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Eribuliin on ainuke süsteemne ravim mitteopereeritava pehmete sarkoomi puhul, mis on näidanud üldise elulemuse pikendamist (OS) võrreldes aktiivse võrdlusravimi dakarbasiiniga III faasi uuringus. Eribuliin näitas statistiliselt olulist 2-kuulist üldise elumuse pikendamist võrreldes võrdlusraviga (dakarbaasiin), mis on näidustatud kasutamiseks L-sarkoomide teise rea raviks. Liposarkoomi korral näitas eribuliin olulist üldise elulemuse mediaani 15,6-kuulist paremust võrreldes 8,4 kuuga dakarbasiini ravirühmas. Eribuliin on näidanud dakarbasiiniga võrreldavat elulemust leiomüosarkoomiga patsientidel. Eribuliinil on dakarbasiiniga võrreldav progressioonivaba elumus (PFS). Eribuliin pikendas progressioonivaba elumust (PFS) liposarkoomiga patsientidel võrreldes dakarbasiiniga ravitud patsientidega. Eribuliinil on dakarbasiiniga võrreldav ohutusprofiil. Eribuliiniga ravitud patsiendid said suurema arvu tsükleid ja pikema ekspositsiooni kestuse võrreldes dakarbasiiniga, mis viitab, et ravi on hästi talutav. Eribuliinravi soovivad ka kõik rahvusvahelised ravijuhendid. Uusimates NCCN-i ravijuhistes (2020) on eribuliinil 1. kategooria soovitus liposarkoomi puhul ja 2A soovitus teiste pehmete sarkoomide puhul järgmistes raviridades kauglearenenud/metastaatilise haiguse korral. ESMO pehmete kudede sarkoomide ravijuhis (2018) soovib eribuliini ravivõimalusena kauglearenenud/metastaatilise haiguse korral IIA (tugevalt soovitatavate) tõenditega ja MCBS skooriga 4 (oluline kliiniline kasulikkus).

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

| | |
|--|--|
| <p>6.1 Teenuse osutamise kirjeldus <i>Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.</i></p> | |
| <p>Teenust saab osutada selleks spetsialiseerunud osakonnas (onkoloogia statsionaar, onkoloogia päevastatsionaar, onkoloogi (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses) ambulatoorne vastuvõtt), kus on olemas vajalikud tingimused nii ravimi ettevalmistamiseks (tsenteraalne ravimite lahustamine), manustamiseks (väljaõppinud õenduspersonal, infusioonipumbad) ja ravimi edasiseks käitlemiseks. Eribuliini soovitatav annus kasutamiskvaliteet valmis lahuseks on 1,23 mg/m², mis tuleb manustada intravenoosselt 2 kuni 5 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval.</p> | |
| <p>7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks</p> | |
| <p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p> | <p>SA Tartu Ülikooli Kliinikum AS Ida- Tallinna Keskhaigla SA Põhja- Eesti Regionaalhaigla</p> |
| <p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p> | <p>Tervishoiuteenust osutatakse enamasti ambulatoorselt, patsiendi poolsetest põhjustest tingituna võib olla vajadus osutada teenust ka onkoloogia päevastatsionaaris või onkoloogia statsionaaris</p> |
| <p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p> | <p>Onkoloogia (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses)</p> |
| <p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p> | <p>Pole kohaldatav, sellekohased andmed puuduvad.</p> |
| <p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i></p> | |
| <p>Täiendava väljaõppe vajadus puudub. Teenust osutavad ainult vastava väljaõppe saanud spetsialistid (onkoloog kiiritus- ja keemiaravi tähenduses) ja ravimi manustavad spetsiaalse väljaõppe saanud õed.</p> | |
| <p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i></p> | |

Teenuseosutajad on valmis kohele antud ravimit tervishoiuteenusesse lisandumisel patsiendile ordineerima, täiendavad investeeringuid ega koolitusi ei vaja.

| 8. Teenuse osutamise kogemus Eestis | |
|--|---|
| 8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud? | Antud ravimit antud tervishoiuteenusesse ei ole manustatud, kood 313R seda ei sisalda, kuid antud ravimiga on onkoloogidel olemas kogemus metastaatilise rinnanäärmevähi ravimise (teenus 228R, eribuliini monoravi 3. rea keemiaravina paiksest kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsiendil, kelle haigus on progresseerunud pärast vähemalt kaht kaugelearenenud haiguse keemiaraviskeemi kuni järgneva progresseerumiseni. Varasem ravi peab olema sisaldanud mõnda antratsükliini ja taksaani, välja arvatud juhud, kui need on vastunäidustatud) |
| 8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse | Pole kohaldatav. |
| 8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes | Pole kohaldatav. |
| 8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused | Pole kohaldatav. |
| 8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenus osutamist on raviarvel kodeeritud | Pole kohaldatav. |
| 8.6 Ravi tulemused Eestis | Puuduvad andmed. |

| 9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenus osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes | | | |
|---|--|---|--|
| 9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta | | Avaldatud uuringute alusel võib eeldada, et keskmine ravikuuride arv on 4 tsükli patsiendi kohta, teenust kodeeritakse raviarvele 1 kord 21. päevase ravikuuri jooksul. | |
| 9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenus osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes | | | |
| 9.2.1 Aasta | 9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid | 9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest | 9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku |
| 1. aasta | ~20 | 4, täpset jaotust pole võimalik ennustada | arvutustehe: 9.1*9.2.2 * 9.2.3 |
| 2. aasta | Sama | Sama | Jaotust aasta lõikes ei ole võimalik täpselt ennustada |
| 3. aasta | sama | Sama | Sama |
| 4. aasta | sama | Sama | Sama |
| 9.3 Prognoosi aluse selgitus | | | |

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Pehmekoe sarkoomi diagnoositakse Eesti Vähiregistri andmetel aastas 4/5 esmasjuhtu 100000 inimese kohta, st kuni 60 patsiendil, metastaseeruvad neist ja seega vajavad palliatiivset keemiaravi neist umbes 50%, ehk 30. Kõik patsiendid ei saa palliatiivset I liini ravi (nt halva üldseisundi tõttu) ja kõikide patsientide seisund ei võimalda ka teise liini keemiaravi, seega prognoositav patsientide arv aastas, kes võiks saada teise liini palliatiivset keemiaravi, oleks u 20. Arvestades patsientide lühikest eeldatavat elulemust, siis patsientide arv igaastaselt oleks prognoositavalt samas suurusjärgus (6).

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

Levinud liposarkoome ravitakse Eestis kolmes raviasutuses (SA TÜK, AS ITK, SA PERH), kolme raviasutuse vahel jagunevad ka patsiendid

| 9.4.1 Raviasutuse nimi | 9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes | 9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes |
|--|---|--|
| Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum | Onkoloogia | ~33% |
| AS Ida-Tallinna Keskhaigla | Onkoloogia | ~33% |
| Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla | Onkoloogia | ~33% |

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel

| | |
|---|---|
| 10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i> | Tervishoiuteenus 7419- Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi. Sama teenus lisatakse raviarvele ka teiste, seni teenuses 313R kasutatavate raviskeemide korral. |
| 10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>alternatiivse tervishoiuteenuse</u> <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i> | Puuduvad, teiste raviskeemide kasutamise korral kasutatakse raviarvel ikka koodi 313R. |
| 10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i> | Ei. |
| 10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub? | Uusi ravijuhte ei lisandu, samuti ei lisandu täiendavaid visiite, patsiendid saavad ravi teiste loetelus (313R) kättesaadavate raviskeemidega. |

| | |
|---|--|
| <p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i> <i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p> | <p>Ravimi lisamisega tervishoiuteenuste loetellu (313R hulka) ei kaasne vajadust profülaktiliselt välja kirjutada lisa soodusravimeid ja meditsiiniseadmeid.</p> |
| <p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p> | <p>Otsesed andmed puuduvad. Radioloogilised uuringud samad ja sama sagedusega, mis praegu standardpraktikas.</p> |
| <p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p> | <p>Otsesed andmed puuduvad.</p> |
| <p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p> | <p>Ei ole võimalik hinnata.</p> |

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Küsimuste osas seoses kulutõhususe, mõju osas Eesti Haigekassa eelarvele ja ravimi hinna osas paun pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole.

Kontakt:

Müügiloa hoidja Eisai GmbH esindaja kontakt Eestis: Ewopharma AG Eesti filiaal, telefon +37253499866, info@ewopharma.ee.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Tervishoiuökonomilise mudeli raport esitatakse müügiloa hoidja poolt
Müügiloa hoidja Eisai GmbH esindaja kontakt Eestis: Ewopharma AG Eesti filiaal, telefon +37253499866, info@ewopharma.ee.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes
Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

| 11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi | 11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta | 11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i> |
|---|----------------------------------|---|
| Pole kohaldatav, tegemist ravimiga. | Pole kohaldatav. | Pole kohaldatav. |
| | | |

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult
Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut ning selgitada:
1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;
2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;
3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Patsiendi omaosalust eeldada pole võimalik, tegemist tervishoiuteenuse raames (313R, Naha, luude ja pehmete kudede kasvajate kemoterapiakuur) kasutatava ravimiga, mida kasutatakse levinud pahaloomulise kasvaja raviks.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

| | |
|--|---|
| 12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel</i> | Tervishoiuteenuse väärkasutamine ei ole täeoaoline, teenust osutavad ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). |
|--|---|

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus⁸ "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

⁹ Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

| | |
|--|---|
| <i>patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i> | |
| 12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i> | Tervishoiuteenuse liigkasutamine ei ole tõenäoline. Eribuliini kasutamise näidustus pehmetoe sarkoomide raviks on piiratud (mitteopereeritava liposarkoomiga patsientide raviks, kes on saanud eelnevalt antratsükliini sisaldavat ravi kaugelearenenud ja metastaseerunud haiguse korral). |
| 12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i> | Ei ole kohaldatav. |
| 12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine | Ohutuse seisukohalt kohaldamise tingimuste sätestamist ei ole vaja, ravim oleks kättesaadav tervishoiuteenuse 313R raames. Optimaalse kasutuse seisukohalt on vajalik multimodaalse paikmepõhise konsiiliumi otsus. |
| 12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i> | |
| Optimaalseks kasutuseks on vajalik multimodaalse paikmepõhise konsiiliumi otsus. | |

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkanalil koopiaid.

1. Casali PG et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv51–iv67, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy096 Published online 28 May 2018
2. NCCN Clinical Practice Guidelines. Soft Tissue Sarcoma. V1.2021, published 30.10.2020, nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma/pdf
3. Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. (eds.). International Agency for Research on Cancer. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX*. IARC Scientific Publications No. 160, Lyon: IARC, 2007. (Available at <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/index.php>)
4. Borden EC, Baker LH, Bell RS, Bramwell V, Demetri GD, Eisenberg BL, Fletcher CD, Fletcher JA, Ladanyi M, Meltzer P, O'Sullivan B, Parkinson DR, Pisters PW, Saxman S, Singer S, Sundaram M, van Oosterom AT, Verweij J, Waalen J, Weiss SW, Brennan MF. Soft tissue sarcomas of adults: state of the translational science. *Clinical Cancer Research*. 2003, 9; 6: 1941–1956

5. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. (eds.). *World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone* (5th Edition). Lyon: IARC Press, 2020 <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb5/BB5.pdf>
6. Mägi M, Härmaorg P, Innos K. *Vähihaigestumus Eestis 2017*. Tallinn. Tervise Arengi Instituut; 2020
7. Peiper M, Matthaei H, Bolke E et al. Compartmental resection for subfascial extremity soft tissue sarcoma and quality of life in long-term survivors. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2011;123:488-495
8. Gupta A, Rao HK, Gupta S. The incidence of soft tissue sarcoma in Dakshina Kannada: study in a District Government Hospital. *Indian Journal of Surgery*. 2009;71(1):10-14.
9. Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One*. 2011;6(8):e20294.
10. Toro J, Travis L, Wu H, et al. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the Surveillance, Epidemiology and End Results program, 1978-2001: an analysis of 26,758 cases. *Int J. Cancer*. 2006;119:2922-2930
11. Crago AM, Brennan MF. Principles in management of soft tissue sarcoma. *Adv Surg*. 2015;49: 107–122.].
12. Ferrari A, Sultan I, Huang T, et al. Soft tissue sarcoma across the age spectrum: population based study from the surveillance epidemiology and end results database. *Pediatric Blood & Cancer*. 2011, 57: 943-949.
13. Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, et al. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer*. 2008, 112: 1585–91.
14. Reichardt P, Leahy M, Garcia del Muro X et al. Quality of life and utility in patients with metastatic soft tissue and bone sarcoma: the sarcoma treatment and burden of illness in North America and Europe (SABINE) study. *Sarcoma*. 2012;2012.
15. Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma*. 2010, 2010: 506182. doi:10.1155/2010/506182.
16. Radaelli S, Stacchiotti S, Casali PG, et al. Emerging therapies for adult soft tissue sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014, 14: 689–704.
17. Patel S, von Mehren M, Teed D, Agulnik M, Kaiser P, Charlson J, et al. Final Overall Survival (OS) Analysis of the Randomized Phase-3 Study of Trabectedin (T) or Dacarbazine (D) for the Treatment of Patients with Advanced Leiomyosarcoma (LMS) or Liposarcoma (LPS). Presented at ASCO Annual Meeting, June 1st, 2015, Chicago, IL USA. PDF on file, Eisai.
18. van der Graaf WT, Blay JV, Chawla SP et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALLETTE): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012, 379: 1879-1886.
19. Schöffsky *et al*. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Apr 16;387(10028):1629-37

20. Schöffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A *et al.* Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1045–1052
21. Kawai A *et al.* Phase 2 study of eribulin in patients with previously treated advanced or metastatic soft tissue sarcoma *Jpn J Clin Oncol*, 2017, Vol. 47, No. 2
22. Kobayashi, E, Kawai, A, Yonemori, K, Tamura, k. Eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma other than L-sarcoma. *Annals of Oncology*, suppl. Supplement 10 28:x152. Oxford University Press (Nov 2017)
23. Nakano, Kenji; Ae, Keisuke; Matsumoto, Seiichi; Takahashi, Shunji. Retrospective analysis of treatment patterns among recurrent/metastatic soft tissue sarcoma patients who consulted medical oncologists in Japan. *Journal of Orthopaedic Science* 24.6: 1081-1087. Elsevier. (Nov 2019)
24. Takahashi, S.; Megumi, Y.; Sakata, Y.; Ikezawa, H.; Matsuoka, T.; Kawai, A. One-year follow-up results of eribulin for soft-tissue sarcoma including rare subtypes in a real-world observational study in Japan. *Annals of Oncology*, suppl. Supplement 5 30 : v690-v691. Elsevier Ltd. (Oct 2019)
25. Rodriguez Ramallo, H.; Jiménez Galán, R.; Báez Gutierrez, N.; Flores Moreno, S.; Abdelkader Martin, L.; Vega Coca, M.D.; Seisedos Elcuaz, R. Real-life experience of eribulin in patients with advanced liposarcoma. *European Journal of Clinical Pharmacology*, suppl. Supplement 1 75 : S16. Springer Verlag. (Jun 2019)
26. Nakamura, Tomoki, Tsukushi, Satoshi, Asanuma, Kunihiro, Katagiri, Hirohisa, Ikuta, Kunihiro, Nagano, Akihito, Kozawa, Eiji, Yamada, Satoshi, Shido, Yoji, Yamada, Kinji, Kawanami, Katsuhisa, Ishimura, Daisuke, Sudo, Akihiro, Nishida, Yoshihiro. The Clinical Outcome of eribulin treatment in Japanese patients with advanced soft tissue sarcoma: a Tokai Musculoskeletal Oncology Consortium Study. *Clinical and Experimental Metastasis* 36.4;343-350. Springer, Netherlands (Aug 15, 2019)

| | |
|--|-----------------------------|
| Taotluse esitamise kuupäev | 24.11.2020 |
| Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i> | Allkirjastatud digitaalselt |
| Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i> | |