

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Onkoteraapia Ühing
Postiaadress	Puusepa 8, Tartu, 51014
Telefoni- ja faksinumber	Tel. 7319800 Fax 7319804
E-posti aadress	<i>onkoteraapia@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Dr. Mari Lõhmus, Sütiste 19, Tallinn 11619, tel 6172439, e-mail: mari.lohmus@regionaalhaigla.ee

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	324R
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi keemiaravi kuuri piirhinna tõstmine
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmise ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input checked="" type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Taotluse aluseks on ravimi kapetsitabiin (Xeloda) lisamine kõhunäärme kasvaja standartse adjuvantravi (gemtsitabiin) raviskeemi. Kapetsitabiini suukaudne annus on 1660mg/m² jaotatuna kahele võrdsele manustamiskorrale päevas. 28-päevase ravikuuri vältel võetakse ravimit 1.-21.päeval, seejärel järgneb 7-päevane ravipaus. Adjuvantravi kestuseks on 6 kuuri. Kõhunäärme kasvaja on Euroopas neljas kõige surmavam kasvaja nii meeste kui naiste kasvajatate hulgas.¹ Kõhunäärmevähi kõigi staadiumite lõikes on keskmine 5-aasta elulemus 5%. Ravitulemused pole viimase 20 aastaga oluliselt muutunud,¹ mistõttu on vajadus uute ning tõhusamate raviviiside järgi tungiv. TAI 2010-2014 aasta andmetel on lokaalse ning lokoregionaalse kõhunäärme kasvajaga patsientide suhteline ühe aasta elulemus Eestis vastavalt 57% ja 35% ning 5-aasta elulemus vastavalt 26% ja 5%, olles sealjuures üks madalamaid suhtelise elulemuse näitajaid vähipaikmete lõikes.²

Kõhunäärme kasvajaga patsientidest on kuratiivset kirurgilist ravi võimalik pakkuda vaid 15-20%-le ning nende patsientide 5-aasta elulemus on lõikuse järgselt ~20%.³ Lõikuse järgselt on adjuvantravi näidustatud kõikidele patsientidele, kelle üldseisund ravi jätkamist võimaldab, kuna see parandab kuratiivse lõikuse järel patsientide elulemust.⁴⁻⁶

Kõhunäärme kasvaja adjuvantset ravi on uuritud mitmes randomiseeritud kliinilises uuringus (ESPA-1, CONKO-001, ESPA-3, ESPA-4).

Seni on kõhunäärme kasvaja standardravina soovitatud gemcitabiini või 5-FU/leukovoriini.³ (ESMO tõenduspõhisus Level I, A). Pankreasevähi adjuvantravi gemcitabiniga (tõenduspõhisus NCCN category 1), 5FU/leukovoriiniga (tõenduspõhisus NCCN category 1), 5FU püsiinfusiooni või kapetsitabiiniga (viimaste tõenduspõhisus NCCN category 2B).

Mitmekeskuselise randomiseeritud uuringu ESPA-4 2016aastal avaldatud tulemuste alusel parandab kapetsitabiini lisamine gemtsitabiinipõhise adjuvantravi korral patsientide keskmist elulemust võrreldes varasema standardraviga 28 vs 25,5 kuud HR=0.82 [95% CI, 0.68 – 0.98]; $\chi^2(1) = 4.61, P=0.032$.

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Gemtsitabiini ja kapetsitabiini kombinatsioonravi kõhunäärme kasvaja adjuvantravis on tõendatud rahvusvahelises randomiseeritud III-faasi uuringus ESPA-4.

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori (te) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet</i> ⁷	<i>Uuringu sissehõlmatud isikute arv ja lühiselo omustus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgimise periood</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
1	Neoptolemos JP,	B	2008a novembri ja 2014a	Kuus neljanädalast	OS Keskmine elulemus	Toksilisus Retsidiivi	Kuus neljanädalast	60 kuud randomiseerimisest.

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

	<p>Palmer D, Ghaneh P, et al.</p>	<p>septembris vahel randomiseeritud uuringusse 732 patsienti, lõplikus analüüsis on 730 patsienti (366 gemtsitabiini monoterapia ja 364 kombinatsioonravi). Uuritavate keskmine vanus 65a, 57% uuritavatest olid mehed. Üldseisund WHO skaalal oli 0, 1 või 2 vastavalt 42% 55% ja 3%. Keskmine postoperatiivne asvajamarker CA19-9 oli 19 kU/L. Kasvaja suurim mõõde oli keskmise</p>	<p>tsüklit intravenoosse gemcitabiini koos suukaudse kapetsitabiiniga</p>	<p>kombinatsioonravi oli 28.0 (95% CI, 23.5 – 31.5) ja 25.5 (22.7 – 27.9) gemtsitabiini monoterapias. HR=0.82 [95% CI, 0.68 – 0.98]; χ^2 (1) = 4.61, P=0.032.</p>	<p>vaba elulemus 2a elulemus – tulemused 2016a lõpus/2017a alguses 5a elulemus – tulemused 2019a lõpus/2020a alguses. QoL - töös 196 / 366 gemtsitabiinravi saanud patsiendist raporteeris kokku 481 juhtu WHO 3/4 raskusastmega tüsistust. Gemtsitabiini ja kapetsitabiini kombinatsioonravi harus raporteeris 226/359-st 608 WHO 3/4 raskusastmega tüsistust (P=0.242).</p>	<p>tsüklit intravenoosse gemtsitabiiniga</p>	<p>Jälgimisperiood antud uuringus kestab. Uuringu andmed on publikatsioonil. Artiklitoodatakse juunis 2017.</p>
--	-----------------------------------	--	---	---	---	--	---

			lt 30 mm, 60% olid R1 lõikused, 80% N+ ja 40% halvasti diferents eerunud kasvaja.					
--	--	--	---	--	--	--	--	--

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

ESPAC-4 uuringu tulemused avaldati 2016a juunis Ameerikas ASCO kongressil. Tegemist on suuruselt teise uuringuga, mis pankrease adjuvantravis kunagi tehtud on. Nii ASCO kongressil kui ka Euroopas ESMO kongressil oktoobris 2016 uuringutulemusi esitledes nõustusid antud valdkonna eksperdid, et tegemist on uue standardraviga kõhunäärme kasvaja adjuvantravis.^{7,8}

Publitseeritud artiklit oodatakse 2017. aasta juunikuuks.⁹

Euroopa ESMO ravijuhistes pole ravisoovitus veel jõudnud (juhis viimati uuendatud 2015a), The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) juhistes pole samuti veel muutust sisse viidud. Siinkohal on oluline märkida, et uuringutulemuste avaldamisest on möödunud vaid pool aastat ning ravijuhiste uuendamine on aeganõudev ning tömahukas protsess.

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Eestis on kogemus kõikidel mainitud ravikombinatsioonide kasutamisel Tartu Ülikooli Kliinikum, Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, Ida-Tallinna Keskhaiglas.

3.5. Meditsiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

ESPAC-4 uuring on ainus III-faasi uuring, kus võrreldakse standardravi (gemtsitabiini) ravikombinatsiooniga (gemtsitabiin+kapetsitabiin). Uuring ESPAC-3 võrdles pankreasevähi adjuvantravis gemtsitabiini 5FU/leukovoriiniga. Arvestades sarnaseid elulemusnäitajaid, kuid väiksemat toksilisust, on gemtsitabiin on kõhunäärme kasvaja senine standartne adjuvantravi.

ESPAC-4 uuringus randomiseeriti patsiendid 12 nädalat pärast kirurgilist kuratiivset ravi saamiseks keemiaravi gemtsitabiiniga või gemtsitabiini ja kapetsitabiini kombinatsioonis 6 kuu jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli üldelulemus, teisesteks tulemusnäitajateks toksilisus, retsidiivivaba elulemus 2- ja 5-aasta elulemus ning elukvaliteet.

Kokku randomiseeriti 732 patsienti, kellest lõppanalüüsis osales 730 (366 gemtsitabiini ja 364 gemtsitabiini ja kapetsitabiini kombinatsiooniravi harus). Patsientide keskmine vanus oli 65 aastat, 57 % patsientidest olid mehed.

Kombinatsioonravi gemtsitabiini ja kapetsitabiiniga parandas oluliselt üldelulemust võrreldes gemtsitabiini monoteeraapiaga.⁷

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Lisandub biliopankreaatilise süsteemi kartsinoomi kemoteeraapiakuuri komplekshinda 324R, taotletav teenus asendab gemtsitabiiniga monoteeraapiat adjuvantravi harus.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Teenuse on seotud onkoloogia erialaga.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saada tulemus	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 -
1	2	3	4
1	üldelulemus	28.0 (95% CI, 23.5 – 31.5) HR=0.82 [95% CI, 0.68 – 0.98]; $\chi^2(1) = 4.61, P=0.032$.	25.5 (22.7 – 27.9)
	toksilisus	Vt järgmine tabel	
	retsidiivivaba elulemus	töös	töös
	2-aasta elulemus	Lõplikud tulemused 2016a lõpus/2017a alguses	
	5-aasta elulemus	28.8% (hinnanguline) Lõplikud tulemused 2019a lõpus/2020a alguses.	16.3% (hinnanguline)
	elukvaliteet	töös	töös

Keskmine elulemus kombinatsioonravi harus oli 28.0 (95% CI, 23.5 – 31.5) ja gemtsitabiinravi harus 25.5 (22.7 – 27.9) kuud. Stratifitseeritud log-rank analüüsi alusel oli tegemist statistiliselt olulise tulemusega: HR=0.82 [95% CI, 0.68 – 0.98]; $\chi^2(1) = 4.61, P=0.032$.

Kombinatsioonravi gemtsitabiini ja kapetsitabiiniga parandas oluliselt üldelulemust võrreldes gemtsitabiini monoterapiaga. Uuringus on saavutatud seni parim üldelulemus kõhunäärmevähi adjuvantravis.

Uuringus osales suur hulk ebasoodsate prognostiliste faktoritega patsiente (lokaalselt levinud haigus, agressiivne kasvaja, mõõtmelt suur kasvaja, R1 lõikus). Kombinatsioonravist saadav kasu elulemuse oli nähtav ka neis halva prognoosiga subgruppides. Uuringusse kaasati patsiente WHO üldseisundi skooriga 0,1,2 (vastavalt 42% 55% ja 3% patsientidest). Postoperatiivne keskmine kasvaja marker CA19-9 oli was 19 kU/L. Kasvaja keskmine maksimaalne mõõt oli 30 mm, 60% olid R1 lõikused, 80% lümfisõlmedesse levinud kasvajakud ja 40% madalat differentseerunud.

4.2.teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused gr 3-4 WHO	Taotletav teenus Gemtsitabiin + kapetsitabiin	Alternatiiv 1 - Gemtsitabiin
1	Kõhulahtisus	5%	2%
	Väsimus	6%	5%
	Neutropeenia	38%	24%
	Infektsioon	3%	7%
	Leukopeenia	10%	8%

	Käe-jala sündroom	7%	0%
<p>Sealjuures esines raviga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid (SAE) kombinatsioonravirühmas 24 ning gemsitabiiraviharus 26%.</p> <p>196 / 366 gemsitabiinravi saanud patsiendist raporteeris kokku 481 juhtu WHO 3/4 raskusastmega tüsistust. Gemsitabiini ja kapetsitabiini kombinatsioonravi harus raporteeris 226/359-st 608 WHO 3/4 raskusastmega tüsistust (P=0.242).</p>			
<p>4.3.punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid)); Raviga saadav kasu ületab tüsistuste riski.</p>			
<p>4.4.taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega; Täiendavad teenused ja ravimid ei ole vajalikud</p>			
<p>4.5.teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus; Adjuvantne kombinatsioonravi on näidustatud kõigile pankrease adjuvantravi vajavatele patsientidele. Ravi näidustused ja vastunäidustused on selgelt defineeritud.</p>			
<p>4.6.patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele; Andmed puuduvad.</p>			

5. Vajadus

5.1.Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:
Eesti Vähiregistri andmed (C25) on järgmised:
Orienteeruv (numbrid on eelduslikud) kõhunäärmevähi diagnoosiga patsientide koguarv aasta kohta on 250-280 juhtu. Teades, et adjuvantravi saab 15-20 % patsientidest on adjuvantravipatsiente aastast orienteeruvalt 40-50.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t^*	Patsientide arv aastal $t+1$	Patsientide arv aastal $t+2$	Patsientide arv aastal $t+3$
1	2	3	4	5
Kapetsitabiin-ravi lisamine 324R	45	45	45	45

* t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2.teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:
Ravi on fikseeritud kestusega 6 kuud.

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1.teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);
Patsient võtab tabletravi kodus

6.2.patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;
Eraldi ettevalmistus ei ole vajalik

6.3.teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Kapetsitabiini suukaudne annus on 1660mg/m² jaotatuna kahele võrdsele manustamiskorrale päevas. 28-päevase ravikuuri vältel võetakse ravimit 1.-21.päeval, seejärel järgneb 7-päevane ravipaus. Gemcitabiini manustatakse intravenoosse ravina 30 minuti jooksul ravikuuri 1., 8., ja 15. päeval. Sarnaselt hetkel rahastatud adjuvantraviskeemile on gemtsitabiini doos 1000mg/m². Adjuvantravi kestuseks on 6 kuud ehk 6 ravikuuri.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1.teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

Põhja–Eesti Regionaalhaigla, Ida–Tallinna Keskhaigla ja Tartu Ülikooli Kliinikum

7.2.infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;
Tablettravi võtab patsient kodus.

7.3.personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Kapetsitabiin tablettravi on igapäevases kasutuses ning täiendav väljaõpe pole vajalik

7.4.minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;
Kvaliteetne teenus on Eestis tagatud.

7.5.teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Kõrgetasemelise teenuse puhul negatiivset mõju planeeritavale tulemusele ei ole

8. Kulutõhusus

8.1.teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Teenus lisandub 324R teenuskoodis sisalduvale adjuvantsele gemcitabinile kapetsitabiinravi lisamine.

Taotletavas raviskeemis on kaks preparaati – intraveosne gemtsitabiin (1000mg/m²) ja suukaudne tablettravi kapetsitabiiniga (1660mg/m²). Seni kasutusel olevas haigekassa poolt rahastatavas pankreasevähi adjuvantravis on gemtsitabiin sama annuse ning manustamisintervalliga kui uues taotletavas raviskeemis (kuus neljanädalast ravikuuri: 1., 8. ja 15 päeva intraveosne gemtsitabiin (1000mg/m²))

Teenuse hinna muutuse tingib kapetsitabiini lisandumine 21/28päeva raviskeemi 1660mg/m² päevas 6 kuu jooksul. Arvestades onkoloogilise patsiendi keskmist kehapindala 1,79m²¹⁰ on hinnanguline ravimi vajadus ühe inimese kohta 2971,4mg/päevas (1660x1,79=2971,4) ehk 410053,2mg 6kuu jooksul. Arvestades originaalravimi T. Xeloda 500mg N120 ühe paki täishinda

Kulutõhususe kalkulatsioonide ning Haigekassa eelarvemõjude analüüsimiseks palume kontakteeruda ravimitootja Roche Eesti OÜ esindajaga Kadri Mägi (kadri.maegi@roche.com). Eeldame, et Eesti jaoks on tootjal võimalus pakkuda kulu- ja/ või riskijagamise skeeme.

8.2.teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

Ei ole ette näha, et esineks kaasnevate teenuste ning soodusravimite lisakulu kapetsitabiini lisamisest pankreasevähi adjuvantravi raviskeemi.

8.3.ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Puuduvad

8.4.patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega
Puuduvad

9. Omaosalus

9.1.hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Arvestades haiguse mõju inimese sotsiaalsele ja tervislikule seisundile ning töövõimele ning ravi kallist maksumust, peaks omavastutus olema minimaalne. Tegemist on töövõimetute või osalise

töövõimega inimestega, kes ise kulutusi vähiravile ei peaks tegema.

10. Esitamise kuupäev	31.12.2016
11. Esitaja nimi ja allkiri	Mari Lõhmus

12. Kasutatud kirjandus

1. Malvezzi, M., Bertuccio, P., Levi, F., La Vecchia, C. & Negri, E. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 25, 1650–6 (2014).
2. Innos, K. & Aareleid, T. Vähielulemuse suurenemine Eestis aastatel 2010–2014 jätkus. *Eesti Arst 0*, (2016).
3. Ducreux, M. *et al.* Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. doi:10.1093/annonc/mdv295
4. Oettle, H. *et al.* Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 310, 1473–81 (2013).
5. Neoptolemos, J. *et al.* Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 358, 1576–1585 (2001).
6. Neoptolemos, J. P. *et al.* Effect of Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid or Gemcitabine vs Observation on Survival in Patients With Resected Periapillary Adenocarcinoma. *JAMA* 308, 147 (2012).
7. Neoptolemos, j, Palmer, D. & Ghaneh, P. ESPAC-4: A multicenter international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Onc* vol 34, 2016 (suppl; abstr LBA4006) (2016). Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/print/2393711>. (Accessed: 29th December 2016)
8. Adjuvant Combination Therapy Improves Survival in Pancreatic Cancer | ESMO. Available at: <http://esmo.org/Oncology-News/Adjuvant-Combination-Therapy-Improves-Survival-in-Pancreatic-Cancer>. (Accessed: 29th December 2016)
9. ISRCTN - ISRCTN96397434: A trial comparing gemcitabine alone with gemcitabine and capecitabine together after surgery to remove cancer of the pancreas. Available at: <http://www.isrctn.com/ISRCTN96397434>. (Accessed: 29th December 2016)
10. Sacco, J. J., Botten, J., Macbeth, F., Bagust, A. & Clark, P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. *PLoS One* 5, e8933 (2010).