

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Onkoterapia Ühing</i>
Postiaadress	<i>Puusepa 8, Tartu, 51014</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel. 7319800 Fax 7319800</i>
E-posti aadress	<i>onkoterapia@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Dr. Anneli Elme, Sütiste 19, Tallinn 11619, tel 6172436, e-mail: anneli.elme@regionaalhaigla.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	Kolorektaalvähi kemoterapia kuuri piirhind
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	322R <ol style="list-style-type: none">Soovime tõsta keemiaravi + bioloogilise kombinatsioonravi (EGFR inhibiitorid tsetuksimabi või panitumumabi ja VEGF inhibiitori bevatsizumab) osakaalu I raviliinis ad 68% (hetkel kehtiv 26%).Tagada haigetele bioloogilise ravi kättesaadavus ka II raviliinis:<ol style="list-style-type: none">uus ravim - VEGFR inhibiitor aflibertsept patsientide subgrupile: varane progressioon FOLFOX+/- bevatsizumab ravi ajal/järel, ECOG PS 0-1, metastaaside arv <1EGFR inhibiitorid (tsetuksimab ja panitumumab) RAS „wilde type“ subgrupi haigeteleVEGFR inhibiitor bevatsizumabja III raviliinis:<ol style="list-style-type: none">EGFR inhibiitorid (tsetuksimab ja panitumumab) RAS „wilde type“ subgrupi haigetele kel ECOG OS 0-1Kaaluda vajadust eristamaks kolorektaalvähi adjuvantset keemiaravi (kõrge riski II staadium ja III staadium) ja kaugelearenenud (IV staadium) süsteemravi eristamist tervishoiuteenuse kodeeringus. Hinnavahe neis rühmades ca 1500 EUR ühe manustamiskorra kohta.
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Kolorektaalvähi keemiaravi kuuri piirhinna tõstmine</i>

2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine 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)

3. Tõendus põhjus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Metastaatiline kolorektaalvähk (C18; C19; C20).

Eestis oli aastal 2011 kokku 886 kolorektaalvähi esmasjuhtu (www.tai.ee). Registreeritud esmasjuhtude arv näitab tõusutrendi 16% 5 aasta jooksul. Metastaatilise kolorektaalvähi standardraviks on keemiaravi kombinatsioonis bioloogilise raviga. Bioloogilise ravi lisamine pikendab elulemust ligi 1 aasta võrra (19 kuud => 33.1 kuud)[1-3].

Eestis on diagnoosimise hetkel tegemist metastaatilise s.t. kauglearenenud haigusega ca 39% (350) juhul (Eesti Vähiregister). 80%-le neist haigetest võiksime teostada oluliselt elupäevi pikendavat, kaebusi leevendavat ja elukvaliteeti parandavat (nn. palliatiivset) süsteemravi[4]. Ca

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- 3 ning 10.1.

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

⁴ Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

20% haigusjuhtude puhul on tegemist solitaarsete (üksikute) metastaasidega maksas ja/või kopsus, mil agressiivse, multimodaalse (kombineeritud süsteemse ja kirurgilise) raviga on võimalik sageli saavutada täielik paranemine (5 aasta elulemus 30%)[5] . Jämesoolevähi haigete 5 aasta elulemus Eestis jääb oluliselt maha Euroopa keskmisest näitajast [6] [7].

Ettepanekud muudatusteks:

4. Soovime tõsta keemiaravi + bioloogilise kombinatsioonravi (EGFR inhibiitorid tsetuksimabi või panitumumabi ja VEGF inhibiitori bevatsizumab) osakaalu I raviliinis ad 68% (hetkel kehtiv 26%).
5. Tagada haigetele bioloogilise ravi kättesaadavus ka II raviliinis:
 - a) uus ravim - VEGFR inhibiitor aflibertsept patsientide subgrupile: varane progressioon FOLFOX+/- bevatsizumab ravi ajal/järel, ECOG PS 0-1, metastaaside arv <1
 - b) EGFR inhibiitorid (tsetuksimab ja panitumumab) RAS „wilde type“ subgrupi haigetele
 - c) VEGFR inhibiitor bevatsizumab
 ja III raviliinis:
 - a) EGFR inhibiitorid (tsetuksimab ja panitumumab) RAS „wilde type“ subgrupi haigetele kel ECOG OS 0-1
6. Kaaluda vajadust eristamaks kolorektaalvähi adjuvantset keemiaravi (kõrge riski II staadium ja III staadium) ja kaugelearenenud (IV staadium) süsteemravi eristamist tervishoiuteenuse kodeeringus. Hinnavahe neis rühmades ca 1500 EUR ühe manustamiskorra kohta.

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

Väidame, et bioloogiline ravi lisatuna keemiaravile pikendab haigete progressioonivaba (PFS) elulemust ja üldist elulemust(OS). Tõstab ravivastuste(RR) määra. Tõenduspõhisuse aluseks esitame järgnevad uuringute kokkuvõtted:

6.2.1. Tsetuksimabi või panitumumabi sisaldavate ja mitte-sisaldavate raviskeemide efektiivsus 1. raviliinis

Uurimus	Patsiendi eripära	N	ORR (%)	PFS mediaan kuudes	OS mediaan kuudes	R0 res. % (kui pole teisiti märgitud)
FOLFIRI vs FOLFIRI + tsetuksimab						

CRYSTAL[8, 9]	R0 mitte- resetseeritav, KRAS-wt, ECOG 0-1 (u. 96%)	350 vs 316	39,7 vs 57,3* p<0,001	8,4 vs 9,9* p=0,0012	20,0 vs 23,5* p=0,0093	2,0 vs 5,1* p=0,027 M+ lõikuste % 4,6 vs 7,9 p=0,063
CRYSTAL[10]	mitte- resetseeritavad maksaga piirnevad metastaasid, KRAS-wt	72 vs 68	44,4 vs 70,5* RR=1,59 ; p=0,003	9,2 vs 11,8* HR=0,56; p=0,04	27,7 vs 27,8 HR=0,85; p=0,43	5,5 vs 13 p=0,13
FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 + tsetuksimab						
OPUS[11, 12]	mitte- resetseeritav, KRAS-wt, ECOG 0-1 (u. 90%)	97 vs 82	34 vs 57* p=0,002 7	7,2 vs 8,3* p=0,0064	18,5 vs 22,8 p=0,39	M+ lõikuste % 3 vs 12* p=0,024
OPUS[10]	mitte- resetseeritavad maksa- metastaasid, KRAS-wt	23 vs 25	39 vs 76* RR=1,94 ; p=0,02	7,9 vs 11,9 HR=0,64; p=0,39	23,9 vs 26,3 HR=0,93; p=0,85	4 vs 16 p=0,23
XELOX vs XELOX + tsetuksimab						
SAKK[13]	Mitteopereerita v, RAS määratlemata, WHO 0-1	37 vs 37	14 vs 41 (partial RR)	5,8 vs 7,2 TTP ⁷	16,5 vs 20,5	Maksa M+ lõikuse % 10,8 vs 10,8
FOLFOX/XELOX vs FOLFOX/XELOX + tsetuksimab						
COIN[14]	Mitteopereeritav, KRAS-wt, WHO 0- 1 (u. 93%)	367 vs 362	57 vs 64* p=0,049	8,6 vs 8,6 p=0,60	17,9 vs 17,0 p=0,67	13 vs 15 p=0,74 (ainult maksa M+ R0 %)

CELIM[15]	Mitteopereeritav, KRAS-wt, WHO 0-1.	70 vs 68	57,1% vs 29,4%	vs NR	30,9 vs 21,0 P,013	Resektaab elsus 25,7% vs 7,4%
			P<0,01		Opereeritute hulgas 46,4 vs 25,7	
FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 + panitumumab						
PRIME[2, 16]	KRAS-wt ex 2, ECOG 0-1 (u. 95%)	331 vs 325	48 vs 55	p=0,068	8,0 vs 9,6* p=0,02	19,4 vs 23,8* p=0,03
PRIME[2, 16]	KRAS/NRAS-wt ex 2-4	253 vs 259			7,9 vs 10,1* p=0,004	20,2 vs 25,8* p=0,009
PRIME[10]	mitteopereeritavad maksaga piirnevad metastaasid, KRAS-wt	56 vs 60			HR=0,82 ; p=0,43	HR=0,93; p=0,81
						17,5 vs 27,8 p=0,19
Ye[15]	algsest mitte-resetseeritavad maksa-metastaasid, KRAS-wt, ECOG 0-1, algkasvaja resetseeritud	68 vs 70	5,8 vs 10,2*	p=0,004	4,4	21,0 vs 30,9* p=0,013
						9,9

6.2.2. Bevatsizumabi sisaldavate ja mitte-sisaldavate raviskeemide efektiivsus 1. raviliinis

Uurimus	Patsientide eripära	N	(O)RR (%)	PFS mediaan kuudes	OS mediaan kuudes
5FU*/LV vs 5FU*/LV + bevatsizumab					
AVF0780[17]	Mitteoperaabelne haigus, ECOG 0-1.	104	NR	9,0 vs 5,2	21,5 vs 13,8 HR 0,86

FOLFOX/XELOX vs FOLFOX/XELOX + bevatsizumab					
NO16966[18]	R0 mitterresetseerita v, ECOG 0-1	701 vs 699	47 vs 49 OR=0,90 p=0,31	8,0 vs 9,4* p=0,0023	19,9 vs 21,3 p=0,077
FOLFOX-4/FOLFIRI vs FOLFOX-4/FOLFIRI + bevatsizumab					
(m)IFL (boolus) vs (m)IFL (boolus) + bevatsizumab					
AVF2107g[19]	ECOG 0-1	411 vs 402	34,8 vs 44,8* p=0,004	6,2 vs 10,6* p<0,001	15,6 vs 20,3* p<0,001
ARTIST[20]	mitterresetseerita v, ECOG 0-1	64 vs 139	17,2 vs 35,3* p=0,013	4,2 vs 8,3* p<0,001	13,4 vs 18,7* p=0,014
Kapetsitabiin vs Kapetsitabiin + bevatsizumab					
AVEX[21]	70+ aastased patsiendid, R0 mitterresetseerita v, metakroonsed M+ (u. 75%), ECOG 0-1 (u. 90%), ei ole sobilik OXA/IRI	140 vs 140	14 vs 27* p=0,04	5,1 vs 9,1* HR=0,53 p<0,0001	16,8 vs 20,7 HR=0,79 p=0,18
MAX[22]	mitterresetseerita v, ECOG 0-1 (u. 95%), algkasvaja eemaldatud (u. 80%)	142 vs 147	30,3 vs 38,1	5,7 vs 8,5* HR=0,63 p<0,001	18,9 vs 18,9
MAX[22]	75+ aastased, ECOG 0-1 (u. 90%)	37 vs 32		5,8 vs 8,8* HR=0,90 p=0,47	

- Infundeeritav 5FU on ohutu asendada suukaudse analoogi – Kapetsitabiiniga (XELODA) [23]

EGFR inhibiitorite efektiivsuse patsientidel II raviliinis:

Uurimus	Patsientide eripära	N	(O)RR (%)	PFS mediaan kuudes	OS mediaan kuudes
Irinotekaani mono vs Irinotekaan + tsetuksimab (II raviliin)					
EPIC/ CA225006[24]	Eelnev FP ja OXA (sh BEV 13%, aga mitte IRI, CET, PAN) esmaravi, ECOG 0-1 (u. 95%)	650 vs 648	4,2 vs 16,4* p<0,0001	2,6 vs 4,0* HR=0,69 p<0,0001	10,0 vs 10,7 HR=0,98 p=0,71
Irinotekaan vs Irinotekaan + panitumumab (II raviliin)					
PICCOLO[25]	Progressioon eelneva FP (sh 95% OXA, aga mitte IRI) raviga, WHO TS 0-1 (94%), algkasvaja eemaldatud (u. 75%), mitteopereeritav, KRAS-wt	230 vs 230	12 vs 34* p<0,0001	HR=0,78* p=0,015	10,9 vs 10,4 HR=1,01 p=0,91
FOLFIRI vs FOLFIRI + panitumumab (II raviliin)[23]					
Uuring 181/Peeters[26]	Progressioon eelneva FP põhise esmaraviga (sh u. 65% OXA ja 20% BEV, aga mitte IRI, CET, PAN), ECOG TS 0-1 (u. 95%) KRAS-wt (2 ekson)	294 vs 303	10 vs 35 * RR=5,5	3,9 vs 5,9* HR=0,73 p=0,004	12,5 vs 14,5 HR=0,85 p=0,12
Parim toetav ravi vs Parim toetav ravi + tsetuksimab (II+ raviliin)					
CO.17[27]	Eelnev ravi (OXA, IRI ja FP-ga, võib BEV, aga mitte CET või PAN) 3	285 vs 287	0 vs 8* p<0,001 osaline rv	HR=0,68* p<0,001	4,6 vs 6,1* HR=0,77 p=0,005

	või enama raviskeemiga (u. 82%), ECOG 0-1 (u. 76%)		(PR)		
CO.17[28]	Eelnev ravi (OXA, IRI ja FP-ga, võib BEV, aga mitte CET või PAN) 3 või enama raviskeemiga (80%), ECOG 0-1 (u. 80%); KRAS-wt	113 vs 117	0 vs 12,8* p<0,001	1,9 vs 3,7* HR=0,40 p<0,0001	4,8 vs 9,5* HR=0,55 p<0,0001
Parim toetav ravi vs Parim toetav ravi + panitumumab (III või IV raviliin)					
Van Cutsem[29]	2 või 3 eelnevat keemiaraviskeemi (63% või 37%), progressioon pärast standardkeemiaravi (FP, IRI, OXA; eelnev ravi ei sisalda CET, PAN), ECOG 0-1 (u. 85%)	232 vs 231	0 vs 10* p<0,0001	7,3 vs 8 näd* HR=0,54 p<0,0001	HR=1,00
Amado[30]	2 või 3 eelnevat keemiaraviskeemi (u. 60% ja 40%), progressioon pärast standardkeemiaravi (FP, IRI, OXA; eelnev ravi ei sisalda CET, PAN), ECOG 0-1 (u. 87%), KRAS-wt	119 vs 124	0 vs 17 (PR)	7,3 vs 12,3 näd* HR=0,45 p<0,0001	7,6 vs 8,1 <i>HR=0,99</i>

Bevatsizumabi, aflibertsepti efektiivsus II raviliinis

Uurimus	Patsientide eripära	N	(O)RR (%)	PFS mediaan kuudes	OS mediaan kuudes
FOLFOX4 vs FOLFOX4+bevatsizumab (vs bevatsizumab mono) (II raviliin)[23]					
E3200[31]	Eelnevalt FP ja IRI-ga ravitud (eelnev OXA või BEV ravi polnud lubatud), ECOG 0-1 (u. 95%)	291 vs 286 (vs 243)	8,6 vs 22,7* (vs 3,3) p<0,0001	4,7 vs 7,3* (vs 2,7) p<0,0001	10,8 vs 12,9* (vs 10,2) p=0,0011
Kaksikkeemiaravi vs kaksikkeemiaravi + bevatsizumab (II raviliin)					
ML18147[32]	Eelnev BEV-i põhine ravi (koos FP ja OXA või IRI-ga), <i>not candidates for primary metastasectomy</i> , ECOG 0-1 (95%)	411 vs 409		4,1 vs 5,7* HR=0,68 p<0,0001	9,8 vs 11,2* HR=0,81 p=0,0062
FOLFIRI vs FOLFIRI + aflibercept (II raviliin)					
VELOUR[33]	Eelnevalt OXA põhine ravi (sh BEV-ga u. 30%), pole potentsiaalset RO resetseeritav, ECOG 0-1 (u. 98%)	614 vs 612	11,1 vs 19,8* p=0,0001	4,7 vs 6,9* HR=0,76 p<0,0001	12,1 vs 13,5* HR=0,82 p=0,0032
VELOUR (post-hoc analüüs)[34, 35]	ECOG 0-1, vaid maksa mts, bev naiivsed	614 vs 612	NR	4,8 vs 7,2 HR = 0.68	13,1 vs 16,2 [HR] = 0.73

Tuginevalt VELOUR uuringu tulemustele, on kliiniliselt põhjendatud ka uue bioloogilise ravimi – **aflibertsept** kasutuselevõtt II raviliinis.

VELOUR[33] uuringusse kaasati 1226 patsienti, kellest 97,8% oli sooritusvõime ECOG 0 - 1.

Patsientidest 90% (89,4% platseebo/FOLFIRI ja 90,2% ZALTRAP/FOLFIRI raviharus) olid eelnevalt saanud oksaliplatiinil põhinevat keemiaravi. Ligikaudu 10% patsientidest (10,4% platseebo/FOLFIRI rühmas ja 9,8% ZALTRAP/FOLFIRI rühmas) olid saanud oksaliplatiinil põhinevat adjuvantset keemiaravi ning nende haigus progresseerus adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõppu. Oksaliplatiinil põhinevat keemiaravi kombinatsioonis bevatsizumabiga sai kokku 373 patsienti (30,4%). Peamised efektiivsuse tulemusnäitajad ravikavatsuslikus populatsioonis (ITT)[33] (vt tabel). OS ja PFS andmete võrdlemisest tuleneb, et haiguse progressiooni faasis elatud aeg jäi ZALTRAP/FOLFIRI haru patsientidel lühemaks (13,5-6,9 = 6,6 kuud) kui platseebo+FOLFIRI haru patsientidel (12,06 - 4,67=7,39 kuud).

VELOUR uuringu mean OS post-hoc laiendatud analüüsi publikatsiooni põhjal[34, 35] keskmine elulemuse mediaani vahe VELOUR ITT populatsioonis oli vähemalt 3 kuud. Eelnevalt määratletud alagrupidest said suuremat elulemuskasu tagasihoidlikuma progressiooniga haiged (ainult maksametastaasidega; < 1 metastaasiga; ECOG PS0 patsiendid)[34]. Seega – kasutusnäidustus võiks piirduda nn. hea prognoosi patsientide rühmaga: varane progressioon FOLFOX+/- bevatsizumab ravi ajal/järel, ECOG PS 0-1, metastaaside arv <1). Antud haigete rühmale näitab FOLFIRI kombineerimine aflibertseptiga pikimat PFS ja OS tulemust II liini ravis mida seni ravimuringutes nähtud. NICE raporti kohaselt on tegemist ka kulutõhuse raviviisiga.

Wagner[36] meta-analüüsist selgus, et 2. ravireas esines ka bevatsizumabi lisamisel keemiaravile oluline eelis üldises elulemuses (HR=0,75) ja progressioonivaba elulemuses (HR=0,61). Sagedaseimad bevatsizumabi lisamisel esinenud reaktsioonid olid 3. või 4. astme hüpertoonia, arteriaalne trombemboolia ja seedeelundkonna perforatsioon.

Tabelist selgub, et esimese raviliini järgses ravis väljendub nii bevatsizumabi kui ka aflibertsepti efektiivsus nii üldise kui progressioonivaba elulemuse tõusus. Bevatsizumabi lisamisel 2. ravireas kaksikkeemiaravile paranes üldine elulemus 1,4-2,1 kuu, progressioonivaba elulemus 1,6-2,6 kuu ja üldine ravivastuse määr 14,1% võrra. Aflibertsepti lisamisel FOLFIRI-le 2. ravireas paranes üldine elulemus 1,4-3 kuud, progressioonivaba elulemus 2,-2,5 kuud ning üldine ravivastuse määr 8,7% võrra.

6.2.3. Bioloogiliste ravikomponentide efektiivsuse võrdlus 1. raviliinis:

Uurimus	Patsiendi eripära	N	ORR (%)	PFS mediaan kuudes	OS mediaan kuudes
FOLFIRI + tsetuksimab vs FOLFIRI + bevatsizumab					

FIRE3[37]	ECOG TS 0-1 (u. 99%), KRAS-wt ex 2	295 vs 297	62 vs 58 p=0,183	10,0 vs 10,3 p=0,547	28,7 vs 25,0* p=0,017
FIRE3 (Stinzing et al. 2013) abstract	KRAS/NRAS-wt ex 2-4	171 vs 171	65,5 vs 59,6 p=0,32	10,4 vs 10,2 p=0,54	33,1 vs 25,6* p=0,011
mFOLFOX6/FOLFIRI+ tsetuksimab vs mFOLFOX6/FOLFIRI + bevatsizumab					
CALGB/SWOG 80405 [abstrakt 0-0019] ASCO ja ESMO 2014. Proc Am Soc Clin Oncol 2014; 32 (suppl):abstr LBA3	ECOG TS 0-1, KRAS-wt ex 2	578 vs 559		10,5 vs 10,8	29,9 vs 29,0 HR=0,92 p=0,34
2_CALGB/SWOG 80405 ASCO ja ESMO 2014	KRAS/NRAS-wt ex 2-4	177 vs 178	68,6 vs 53,6* p<0,01	ei erinenud	32,0 vs 31,2 HR=0,9 p=0,40
mFOLFOX6/FOLFIRI+ tsetuksimab vs mFOLFOX6/FOLFIRI + panitumumab					
ASPECCT[38]	Kemorefraktaarsed haiged, ECOG 0-2. KRAS WT	499 vs 500	22% vs 20%	Ei erinenud	10,4 vs 10,0 (HR 0,97)
FOLFOX6 + panitumumab vs FOLFOX6 + bevatsizumab					
1_PEAKE[39]	mitteresetseeritavald M1, KRAS-wt ex 2	142 vs 143		10,9 vs 10,1 p=0,224	34,2 vs 24,3* p=0,009
2_PEAKE[39]	KRAS/NRAS-wt ex 2-4			13 vs 10,1* p=0,025	41,3 vs 28,9 p=0,058

Bevatsizumabi ja tsetuksimabi head-to-head võrdlusuuringuid on läbi viidud kaks. Nende kohaselt ei erine KRAS-wt tüüpi kasvajaga patsientide raviefektiivsus progressioonivaba elulemuse ja ravivastuse määra poolest. Ka KRAS/NRAS-wt kasvajaga patsientide progressioonivaba elulemus ei erinenud mõlemas uuringus olulisel määral. Erinevusena ilmnes, et kui FIRE3 alusel ei erinenud KRAS/NRAS-wt kasvajaga patsientide üldine ravivastuse määr, siis CALGB/SWOG 80405 uuringus oli see tsetuksimabi ravirühmas 15% kõrgem kui bevatsizumabi ravirühmas. FIRE3 uuringu alusel oli tsetuksimabi ravirühmas vastavalt KRAS-wt ja KRAS/NRAS-wt kasvajaga patsientide üldine elulemus 3,7 ja 7,5 kuud pikem kui bevatsizumabi ravirühmas. Erinevuse põhjused ebaselged kuna CALGB/SWOG 80405 uuringus ei erinenud tulemused tsetuksimab ja bevatsizumab üldise elulemuse osas.

Panitumumabi ja bevatsizumabi (faas II) võrdlusuuringust selgus, et KRAS-wt kasvajaga patsientidel on panitumumabi sisaldava esmaraviskeemiga üldine elulemus 9,9 kuud pikem võrreldes bevatsizumabi sisaldava skeemiga, progressioonivaba elulemuse osas erinevusi polnud. KRAS/NRAS-wt kasvajaga patsientide puhul oli panitumumabi sisaldava skeemiga progressioonivaba elulemus 2,9 kuud pikem kui bevatsizumabi sisaldava skeemiga, üldise elulemuse osas oluline erinevus aga puudus.

Tsetuksimabi ja panitumumabi efektiivsuse võrdlus 3. ravireas

Uurimus	Patsientide eripära	N	(O)RR (%)	PFS mediaan kuudes	OS mediaan kuudes
Tsetuksimabi mono vs Panitumumabi mono (III raviliin)					
ASPECCT	Eelnevale keemiaravile järgnenud progressioon või IRI/OXA põhise ravi sobimatus (pole eelnevalt saanud CET/PAN ravi), ECOG TS 0-1 (92%), KRAS-wt (2 ekson)	500 vs 499	20 vs 22 RR=1,15	4,4 vs 4,1 HR=1,00	10,0 vs 10,4 HR=0,97

Nimelt Petrelli[40] meta-analüüsist selgus, et ravivastuse saavutamise tõenäosus tsetuksimabi või panitumumabi raviskeemi lisamisel oli teises ja järgnevas (suhteline RR=10,94; p=0,02) raviridades 10 korda kõrgem kui 1. ravireas (suhteline RR=1,24; p=0,02). Progressioonivaba elulemuse HR 1. ravireas oli 0,80 (p=0,05) ning teises ja järgnevas raviridades 0,51 (p=0,0007). Vale[41] meta-analüüsist selgus, et tsetuksimabi või panitumumabi raviskeemi lisamisel 1. ja 2. ravireas oli progressioonivaba elulemuse HR 0,83 (p<0,0001) ning 3. ravireas 0,43 (p<0,00001). Ibrahim[42] meta-analüüsist selgus, et üldine ravivastuse määr ja progressioonivaba elulemus paranesid panitumumabi raviskeemi lisamisel teises ja järgnevas (OR=5,63; p<0,00001 ja HR=0,58; p=0,02) raviridades, kuid mitte 1. ravireas (OR=1,10; p=0,39 ja HR=1,13; p=0,59).

Seni on läbi viidud üks tsetuksimabi ja panitumumabi head-to-head võrdlusuuring, mille alusel selgub et tsetuksimabi või panitumumabi monoterapiat saavad ning eelnevalt keemiaravile mitte alluvad või seda mitte taluvad patsiendid ei erine üksteisest üldise elulemuse, progressioonivaba elulemuse ega üldise ravivastuse määra poolest

Efektiivseima I raviliini tähtsusest üldisele elulemusele on viidatud mitmete autorite poolt:

Parameeter	I raviliin	II raviliin	Hilisemad raviliinid
ORR (%)*	38.0–64.0 ^{1,2}	10.3–35.0 ^{5,6}	1.0–12.8 ^{8,9}
Keskmine PFS (kuudes)	8.3–10.6 ^{3,4}	4.0–7.3 ^{5,7}	1.9–3.7 ^{8,9}

2. Saltz LB, et al. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–2019;

3. Bokemeyer C, et al. *Ann Oncol* 2011;22:1535–1546; 4. Hurwitz H, et al. *New Engl J Med* 2004;350:2335–2342;

5. Langer C, et al. *ESMO 2008 (Abstract No. 385P)*; 6. Peeters M, et al. *J Clin Oncol* 2010;28:4706–4713;

7. Giantonio BJ, et al. *J Clin Oncol* 2007;25:1539–1544; 8. Grothey A, et al. *Lancet* 2013;38:303–312;

9. Karapetis CS, et al. *N Engl J Med* 2008;359:1757–1765

Seega – kliiniliselt on ülioluline metastaatilise kolorektaalvähi I raviliinis alustada keemia-ja bioloogilise ravi kombinatsiooniga – parim võimalus välja selgitada potentsiaalselt kuratiivsed haiged ning tagada maksimaalne elulemus.

Kokkuvõtte bioloogiliste ravimite efektiivsusest

Tinglikult neoadjuvantses ravis kui keemiaravile lisatakse bioloogiline ravi on üldise elulemuse mediaan 31 kuud (võit 10 kuud), progressioonivaba elulemuse mediaan 10 kuud (võit 4 kuud), üldine ravivastuse määr 57% (võit 28%) ja R0 reseksiooni määr 10-26% (võit >19%).

Primaarselt mitteoperaabelse haiguse esimese liini ravis esineb tõestatud efektiivsus nii tsetuksimabi, panitumumabi kui ka bevatsizumabi kohta. Hetkel puudub tõendus selle kohta, millist bioloogilist toimeainet tuleks esmaravis kindlasti eelistada, sh olemasolevad *head-to-head* võrdlusuuringud ei anna sellele kindlat vastust. Kui keemiaravile lisatakse tsetuksimabi või panitumumabi, üldine elulemus vastavalt 23,5 kuud (võit 3,5 kuud) või 25,8 kuud (võit 5,6 kuud), progressioonivaba elulemus 8-12 kuud (võit 1-3 kuud) või 10 kuud (võit 2 kuud), üldine ravivastuse määr 57-76% (võit 7-37%) või 55% (võit 0%). Bevatsizumabi lisamisel keemiaravile on üldine elulemus 19-21,5 kuud (võit 4-7,7 kuud), progressioonivaba elulemus 8-11 kuud (võit 1-5 kuud) ja üldine ravivastuse määr 35-45% (võit 10-18%). Nimetatud uuringud on aga läbiviidud ligi 10 aastat tagasi, uuemates uuringutes on tulemused oluliselt paranenud.

II raviliinis on tõestatud kliiniline efektiivsus bevatsizumabi, aflibertsepti, tsetuksimabi ja panitumumabi puhul. Bevatsizumabi lisamisel keemiaravile on üldine elulemus 11-13 kuud (võit 1-2 kuud), progressioonivaba elulemus 6-7 kuud (võit 2 kuud) ja üldine ravivastuse määr 23% (võit 14%). Aflibertsepti lisamisel keemiaravile on üldine elulemus 14 kuud (võit 2 kuud), progressioonivaba elulemus 7 kuud (võit 2 kuud) ja üldine ravivastuse määr 20% (võit 9%). Tsetuksimabi või panitumumabi lisamisel keemiaravile on üldine elulemus vastavalt 10 kuud (võit 0 kuud) või 10-15 kuud (võit 0 kuud), progressioonivaba elulemus 4 kuud (võit 1 kuud) või 6 kuud (võit 2 kuud), üldine ravivastuse määr 16% (võit 12%) või 35% (võit 25%).

III raviliinis esineb kliinilise efektiivsuse alane tõendus tsetuksimabi, panitumumabi ja

regorafeniibi* (*ei käsitle antud taotluses!) puhul. Esineb selge tõendus selle kohta, et 3. rea ravis on tsetuksimabi ja panitumumabi monoterapiad efektiivsuse poolest samaväärsed. Puudub aga otsene tõendus selle kohta, kas tsetuksimabi või panitumumabi tuleks eelistada regorafeniibile. Tsetuksimabi või panitumumabi lisamisel parimale toetavale ravile on üldine elulemus vastavalt 6-10 kuud (võit 1-5 kuud) või 8 kuud (võit 0 kuud), progressioonivaba elulemus 4 kuud (võit 2 kuud) või 3 kuud (võit 1 kuud), üldine ravivastuse määr 8-13% (võit 8-13%) või 10% (võit 10%). Regorafeniibi lisamisel parimale toetavale ravile on üldine elulemus 6 kuud (võit 1 kuu), progressioonivaba elulemus 2 kuud (võit 0,2 kuud) ja üldine ravivastuse määr 1% (võit 0%).

Kaasaegne ravi algoitmn on kujutatud järgmiselt:

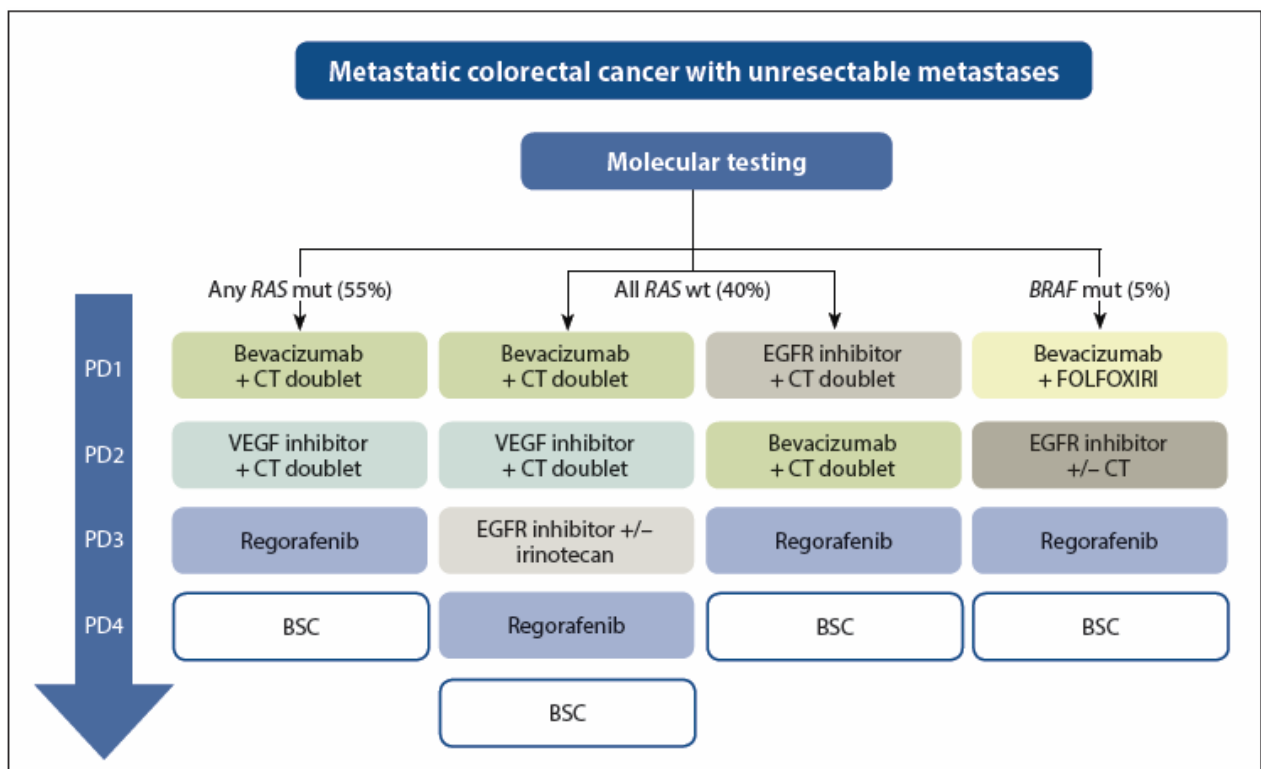


Figure 3: Treatment Algorithm for the Practical Medical Management of mCRC Based on Clinically Relevant Molecular Testing—BSC = best supportive care; CT = chemotherapy; EGFR = epidermal growth factor receptor; mCRC = metastatic colorectal cancer; mut = mutated; PD = progressive disease; VEGF = vascular endothelial growth factor; VEGF inhibitor = bevacizumab or aflibercept; wt = wild-type.

(Sridharan, Onc 2014).

SÄILITUSRAVI:

Keemiaravi, olles toksiline mitte vaid vähkkasvajale, on seda ka peremeesorganismile ja harva kui patsiendid taluvad täisdoosides I liini kombineeritud keemiaravi üle 4-6 kuu.

Esmased tulemused uuringutest OPTIMOX2, MRC COIN, NO16966 ja CAIRO- 3 viitasid, et täielik keemiaravi (koos või ilma bioloogiliste) katkestamine võib olla seotud kehvema ravitulemusega[18, 43]. Nn. säilitusravi

(maintenance treatment) eesmärk on kasvaja kasvu pidurdamine vähem intensiivse, paremini talutava ravi abil säilitades seejuures võimaluse agressiivsemaks raviks taas tulevikus. Säilitusravi kasutamist toetavad mitmed kliinilised uuringud. Uuringutes on hinnatud bevacizumabi monoterapiat, fluorouratsiili (5-FU) monoterapiat ning kombinatsioone bevatsizumabi pluss kapetsitabiini ja kombinatsiooni bevatsizumab pluss erlotiniib. Samuti kombinatsioonis EGFR inhibiitori – tsetuksimaabiga.

Tuntakse erinevaid säilitusravi viise ja strateegiaid. Suuremas osas säilitusravi uuringutes on kasutatud FOLFOX- või CapeOx induktsioonkeemiaravi. Kliinilises uuringus **OPTIMOX-1**[44] võrreldi jätkuvat FOLFOX-ravi kuni progresseerumiseni versus FOLFOX induktsioonravi millele järgnes säilitusravi 5FU / LV. Oksaliplatiini reinduktsioon toimus peale esimest haiguse progressiooni. Uuringu tulemusel oli PFS praktiliselt identne patsientidel, kes said säilitusravi 5FUga, patsientidega, kes said pidevat FOLFOX-ravi (HR 1,06, 95% CI, 0,89-1,20, p = 0,47).

Hilisemad uuringud on kaasanud **bevatsizumab** või **tsetuksimabi** kui ühte säilitusravi komponenti.

Bevatsizumabi osast säilitusravi skeemides on usaldusväärset hulgal uuringuid.

CAIRO-3 uuringus (J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 3; abstr LBA388) randomiseeriti patsiendid säilitusravi harusse kapetsitabiini pluss bevatsizumab versus ravivaba jälgimisrühm pärast kuut tsükli induktsioonravi CapeOx pluss bevatsizumab. Aeg haiguse teise progresseerumiseni (TT2PD, defineeritud kui aeg randomiseerimisest progresseerumiseni läbi kõikide ravide m.h. CapeOx pluss bevatsizumab) paranes oluliselt: 15,0 kuud jälgimisharus versus 19,8 kuud säilitusravi kapetsitabiini pluss bevacizumab harus (HR 0,67, 95% CI, 0,55-0,81; P <0,001).

Tulemused näitasid ka väikest, kuid statistiliselt olulist OS kasu säilitusravi kapetsitabiini pluss bevacizumab osas versus jälgimine (18,2 versus 21,7 kuud; kohandatud HR 0,80; P <0,035). Teiselt poolt, säilitusravi harus esines enam toksilisust: Gr 2-3 käe-jala sündroom (0% vs 22%) ja neurotoksilisus (5% vs 10%). CAIRO-3 uuringu tulemused kinnitasid bioloogilise ravi lisamisega püsivat efektiivsust ja säilivat ohutust kaugelearenenud jämesoolevähi haigete käsitluses.

Säilitusravi efektiivsust uuriti eraldi ka **MACRO** [45] (Maintenance Treatment in Advanced Colorectal Cancer) uuringus. Selles uuringus esmalt ordineeriti kõigile haigeile kuus tsükli induktsioonravi CapeOx pluss bevacizumab ning randomiseeriti seejärel kas jätkuvasse raviliini CapeOx pluss bevacizumab või säilitusravi harusse bevacizumab monoterapiat. Tulemused näitasid, et keskmine progressioonivaba elulemuse intervall oli 10,4 kuud (95% CI, 9,4 -11,9 kuud) XELOX pluss bevacizumab harus ja 9,7 kuud (95% CI, 8,3-10,6 kuud) bevacizumab monoterapiat harus (HR 1,10, 95% CI, 0,89 -1,35). Puudus statistiliselt oluline erinevus keskmises elulemuses : 23,2 kuud (95% CI, 19,8 -26,0 kuud) XELOX pluss bevacizumab harus ja 20,0 kuud (95% CI, 18,0 -23,3 kuud) bevacizumab monoterapiat rühmas (HR 1,05, 95% CI, 0,85-1,30, p? 0,65) See uuring ei suutnud tõestada bevatsizumabi **mittehalvemust** võrreldes CapeOx pluss bevatsizumab kuid tõi välja, et PFS oli 3 nädalat pikem kombineeritud ravi harus. Kuid pidevat CapeOx pluss bevatsizumab harus sedastati oluliselt enam toksilisust (P <0,05) Gr 3- 4 sensoorne neuropaatiat, käe-jala sündroomi ja väsimust.

Sarnased tulemused efektiivsuse ja ohutuse osas on raporteeritud ka FOLFIRI-bevatsizumab induktsiooniravi kohta. Tatli et al.[46] poolt raporteeritud retrospektiivne analüüs näitas, et mitteselekteeritud metastaatilise kolorektaalvähi haigeil, kel saavutati hea ravivastus FOLFIRI pluss bevacizumab

induktsiooniraviga, säilitusravi kapetsitabiin pluss bevatsizumabiga kuni haiguse progresseerumiseni oli sarnaselt efektiivne ja hästi talutav ravirežiim.

Tsetuksimabi säilitusravi kohta saame tänasel päeval rääkida järgmiste tööde põhjal: COIN-B, NORDIC 7 ja 7,5. Käigus on samal teemal uuringud MACRO-2, MACBETH, ja MODUL. Tuleb mainida, et EGFR inhibiitoritega tulemusi hetkel veel säilitusravi strateegias kasutuselevõtuks napib.

COIN-B[47] täiendas uuringut COIN[48], kus vaadeldi tsetuksimabi ohutust ja efektiivsust lisatuna vahelduval (intermittent) kemoterapiale. See oli avatud, mitmekeskuseline, randomiseeritud, 2. faasi uuring. Ühes harus said haaged vahelduvat kemoterapiat (FOLFOX) koos vahelduva tsetuksimabiga ja teises harus said haaged vahelduvat kemoterapiat (FOLFOX) koos pideva tsetuksimabiga. Mõlema haru patsiendid said 12 nädala jooksul FOLFOX+tsetuksimabi ja siis esimeses harus ravi peatati ja teises jätkati pideva tsetuksimabiga 1 kord nädalas. Kui toimus haiguse progression, siis said patsiendid uuesti 12 nädala jooksul FOLFOX+tsetuksimabi või FOLFOXi. Peale seda uus katkestus või jätkuv tsetuksimab. Esmane tulemusnäitaja oli 10 kuu failure-free survival. 10 kuu failure-free survival oli 50% vahelduva ravi grupis versus 52% pideva ravi grupis; mediaan failure-free survival oli vastavalt 12,2 kuud ja 14,3 kuud. Esimese kemoterapiavaba perioodi pikkus oli vastavalt 3,7 vs 5,1 kuud, mediaan aeg progressiooni või surmani peale kemoterapia pausi 3,1 vs 6,0 kuud. TULEMUSED: Tsetuksimab oli ohutult lülitatud esimese liini vahelduva kemoterapia strateegiatesse. Pidev tsetuksimab ravi oli seotud pikema kemoterapiavaba perioodiga ja pikema ajaga, mis kulus progressiooni või surmani. Bioloogiline säilitusravi koos vähendatud tsütotoksilise raviga esimese 6 kuu jooksul molekulaarselt valitud patsientidel on lootustandev ning vajab valideerimist 3. faasi uuringutes.

NORDIC 7 [49]uuring teostati KRASwt metastaatilistel eelnevalt ravimata patsientidel, kus pidevale või vahelduval FLOX ravile (boolus fluorouratsiil/foliinhape ja oksaliplatiin) lisati tsetuksimab ravi. Haru A – FLOX, B – tsetuksimab +FLOX, C – tsetuksimab + vahelduv FLOX. Esmane tulemusnäitaja – PFS, teised – OS, RR, R0 reseksiooni määr, ohutus. Kokkuvõttes kõikide tulemusnäitajate osas erinevust ei tuvastatud, ainuke PFS paranemise trend oli harus B KRASwt patsientidel. Sarnased olid ka harude toksilisuse profiilid. Samas püsiva raviga harus B oli rohkem 3-4 astme trombotsütopeeniat vs haru C ning harus C oli rohkem küünekahjustusi vs haru B.

NORDIC 7,5 oli disainitud uurima edasi **NORDIC 7 töö C-haru**. Uuring oli mitmekeskuseline 2.faaasi uuring, kus KRASwt patsientidel kasutati esimeses liinis FLOX+tsetuksimab 1 kord kahe nädala jooksul (biweekly), millele järgnes tsetuksimab säilitusravi. Eesmärgiks oli hinnata tsetuksimab biweekly säilitusravi efektiivsust ja ohutust ning TFSi (time to failure of strategy). Patsiendid said 8 tsüklit FLOXi + biweekly tsetuksimab, millele järgnes tsetuksimab säilitusravi biweekly kuni haiguse progressioonini (PD). Vähemalt 2 kuud pärast säilitusravi algust lisati tagasi FLOX (PD RECIST täitumisel) ja jätkati FLOX+tsetuksimabiga kuni järgmise progressioonini. Esmaseks tulemusnäitajaks oli ravivastuse määr (RR, response rate) ja teisesteks PFS, OS, reseksiooni määr, ohutus. RR oli 62 %, mediaan PFS 8,0 kuud, mediaan OS 23,2 kuud ja mediaan TFS 10,1 kuud. R0 reseksiooni määr saadi 14 % patsientidest. FLOX+tsetuksimab oli taasalustatud 55 % pt-st. Taasalustatud ravi mediaan kestus oli 5 kuud, 20% patsientidest said ravivastuse. Autorid järeldasid, et säilitusravi tsetuksimabiga biweekly (500 mg/m²) on julgustav ning efektiivsus ja toksilisus on võrreldav

iganädalaselt manustatava skeemiga (J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 3538).

Seega eelpool mainitud ja mõningate teiste uuringute valguses (GERCOR-DREAM-study, SAKK 41/06) saame väita, et induktsioonraviga hea ravivastuse saavutamise järgselt on mõistlik loobuda ajutiselt kombineeritud keemiaravist. Säilitusravi strateegiad aitavad säilitada elukvaliteeti ohustamata elulemust[50]. Vaieldamatult on neil ka positiivne mõju ravi kuluõhususele.

Berry et al[51]. Meta-analüüs (n = 4508) kinnitab, et säilitusravi ei põhjusta kliiniliselt olulist elulemuse langust võrreldes jätkuva kombineeritud raviga ja kaugelearenenud kolorektaalvähi põdevatele patsientidele palliatiivses raviliinis peaks nimetatud raviviis olema pakutud ühena võimalustest.

Kokkuvõttes: säilitusravi kapetsitabiini ja bevacizumabiga esindab hetkel standartravi pärast hea ravivastusega induktsioonravi metastaatilise kolorektaalvähi raviv

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

Eelpool toodud uuringute tulemuste põhjal on nimetatud ravimid + kombinatsioonid kinnitatud kaasaegsetesse rahvusvaheliselt aktsepteeritud ravijuhistesse nagu: NCCN, ASCO, EORTC, WCGIC, NICE, ESMO.

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

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

Kolmikravi (keemiaravi kombinatsioon bioloogilise raviga) teaduspõhist ja rahvusvaheliselt tunnustatud ravijuhiste järgset kasutamist on piiranud rahalised ressursid. Praktikas tähenda see seda, et Eestis osa potentsiaalselt kuraabelseid haigusjuhte ei jõua operatiivse ravini ning kaugelearenenud jämesoole vähi põdev haige elab kuni aasta vähem kui saatusekaaslane riikides, kus nimetatud ravi on kättesaadav.

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

Võrdväärseid alternatiive ei tunta

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

Tsetuksimabi ja bevatsizumabi osas soovime kasutusmahu (loe: hinna) tõusu. Panitumumabi lisamist I raviliini. EGFR inhibiitorite lisamist III raviliini. Aflibertsepti lisamist (piiratud haigete grupile) II raviliinis.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Ei ole

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):

Viitan: punkt 1.Tõendus põhisisus.

Kokkuvõtlikult:

- Metastaseerunud jämesoolevähi kolmik-ravi (keemiaravi kombinatsioonis bioloogilise komponendiga) üldise elulemuse pikenemine **19-lt kuult 33 kuuni**. Ravivastuse suurenemine koos haigusest tingitud sümptomaatika vähendamisega, ravivastusega haigete osakaal suureneb **29%-lt 65%-le**.
- Keemiaravi + bioloogilise ravi kombinatsiooni kasutamine haigetel võimaldab suurendada ravivastusega haigete osakaalu ja pikendada progressioonivaba elulemust. Ligi 20% juhtudest primaarselt mitteoperaabelse haiguse muutumine lõigatavaks, ehk siis võimalus kuratiivseks raviks ja täielikuks tervenemiseks
- Bioloogilise ravi kättesaadavuse parandamisega saame laiemalt võtta kasutusele ka säilitusravi skeemid.

Keemia-ja bioloogilise ravi kombinatsioonidega oodata:

- surmajuhtumite vähenemist
- töövõimetuse vähenemist
- elukvaliteedi paranemist
- keskmise elulemise olulist pikenemist

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

Bevatsizumabi ja EGFR inhibiitorite ohutuse ja elukvaliteedi analüüside osas viitan viisakalt varasematele taotlustele.

A. Bevatsizumabiga kaasnevad enamlevinud kõrvaltoimed (Bevacizumab SmPC, EMA);

Artralgia

Muutused vere analüüsides

Verejooks

Hüpertensioon

Ninaverejooks

Proteинуuria

Haava dehissents

B. EGFR inhibiitorite raviga kaasnevad enamlevinud kõrvaltoimed (Cetuximab SmPC, EMA; 3. Panitumumab SmPC, EMA);

Aneemia

Kardiovaskulaarsed probleemid

Düspnoe

Hüpomagneseemia

Transaminaaside tõus

Mukosiit

Diarröa

Nahanähud

C. Aflibertsept raviga kaasnevad kõrvaltoimed/elukvaliteet:

Aflibertseptiga on käimas 2 kliinilisest uuringust ASQoP (NCT01571284) ja AFEQT (NCT01670721) koosnev ohutuse ja elukvaliteedi HR-QoL programm, mille eesmärgiks on koguda elukvaliteedi andmeid VELOUR uuringuga sarnases populatsioonis v.a ECOG PS 2 patsiendid, mis enim vastab reaalsele situatsioonile (VELOUR uuringus oli ECOG PS2 patsiente ~2%). Esialsed andmed viitavad sellele, et aflibertseptiga ravitud patsientide elukvaliteet ravi ajal oluliselt ei lange (alg QoL utility hinnatud EQ-5D skaala väärtusena 0,77 tõusis kolme ravitsükliga 0,78-le; vahe 0,01(95%CI 0,72...0,74) ning 5. ravitsükli lõpuks langes algväärtusega võrreldes 0,02 punkti võrra (95%CI -0,12...0,07). Programmis esineb VELOUR uuringuga võrreldes ka vähem kõrvaltoimeid, kuna arstid said kohandada ravimi annuseid vastavalt vajadusele.

1. A.Sobrero et al. Utility Assessment of Health-Related Quality of Life in 2

nd-line mCRC patients . Interim analysis of the Global Aflibercept Safety and HR-QoL Program. ECC 2013 Poster 2280

<http://www.poster-submission.com/board>

2. R.Bordano et.al Ziv-aflibercept +FOLFIRI for 2-line treatment of patients with mCRC: Interim safety data from the

global aflibercept safety and quality-of-life program (ASQoP and AFEQT studies) in patients ≥ 65 . J Clin Oncol 32, 2014 (suppl3;abstr 545)

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/3_suppl/545?sid=308d8e9f-0596-43c6-9455-33d31705835a

3. D. Ferry et al. Ziv-aflibercept (Z) +FOLFIRI for 2-line treatment of patients with mCRC: Interim safety data from the global aflibercept safety and quality-of-life program in pts pretreated with bevacizumab (B). J ClinOncol 32, 2014 (suppl 3; abstr 556)

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/3_suppl/556?sid=308d8e9f-0596-43c6-9455-33d31705835a

4.3.punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));
vt.p 4.2 ja 3.5.

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;

Patsient on ravil ja jälgimisel onkoloogil

4.5.teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Teenust on lubatud kasutada vaid erikoolituse saanud personalil

4.6.patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Ravi EGFR inhibiitoritega tohib määrata ainult patsientidele, kelle kasvaja RAS staatus (KRAS, NRAS) on valideeritud meetodil kindlaks tehtult muteerumata (metsikut tüüpi). Muteerunud RAS staatuslega patsientide kasu ravist ei ole ootuspärane.

5. Vajadus

5.1.Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 7 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Eesti Vähiregistri andmed (C18-19) on järgmised:

Levik diagnoosimisel	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
----------------------	------	------	------	------	------	------	------

Kaugmetastaasid	192	192	220	209	198	296	350
KOKKU	729	772	759	777	776	784	886

Orienteeruv metastaatilise kolorektaalkartsinoomi esmasdiagnoosiga patsientide koguarv aasta kohta on 350.

Neist patsientidest ligikaudu 40% on RAS metsikut tüüpi kasvaja: $40\% \times 350 = 140$.

Neist patsientidest kvalifitseeruvad ravijuhendites sätestatud kriteeriumite kohaseks raviks EGFR-inhibiitoritega (vt p3.2) maksimaalselt pool (kogemuslik hinnang, täpsed epidemioloogilised andmed puuduvad. Arvesse võetud kolorektaalvähi haigete arvu tõusu ca 16% 5 aasta jooksul).

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t* 2015	Patsientide arv aastal t+1 2016	Patsientide arv aastal t+2 2017	Patsientide arv aastal t+3 2018
1	2	3	4	5
C18...C20	70	75	80	85

*t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta

Käesoleva taotluse eesmärgiks on tagada tõenduspõhine bioloogilise ravi kättesaadavus kaugelearenenud kolorektaalvähi haigetele. Ettepanek proportsioonide muutmiseks järgmine:

Raviskeem	Osakaal
5 FU/FA	0,01
FOLFIRI	0,05
FOLFIRI + bevacizumab	0,2
FOLFIRI + aflibertsept	0,02
FOLFIRI + EGFR inhibiitor	0,11
FOLFOX-4	0,09
FOLFOX-4 + bevacizumab	0,2
FOLFOX-4 + EGFR inhibiitor	0,11
5 FU/FA + bevacizumab	0,2
Irinotekaani monoterapia	0,01
Kaalatud keskmine hind	

Ravi kestab kuni haiguse progressioonini või talumatu toksilisuse tekkeni. I raviliinis hea ravivastuse saavutamisel jätkatakse säilitusravi kuni radioloogilise progressiooni ilmnemiseni. Kliinilistes uuringutes oli ravi kestvus mediaanselt 6,6 ravikuuri. 2013 aastal kasutati Haigekassa statistika põhjal tervishoiuteenust 322R kokku 3754 korral, 2012 vastavalt 3361 korral, 2011 vastavalt 3246 ja 2010 2903 korral, mis teeb keskmiseks kasvuks aasta kohta 4% ja 12%.

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

- a) ambulatoorne keemiaravi osakond
- b) keemiaravi päevaosakond
- c) statsionaarne keemiaravi osakond

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Patsient vajab põhjalikku selgitust teostatava ravi eesmärgi, läbiviimise ning võimalike raviga kaasnevate kõrvalmõjude kohta.

Enne esimest infusiooni peab premedikatsiooniks manustama antihistamiinikumi ja kortikosteroidi. See premedikatsioon on soovitatav ka enne iga järgnevat infusiooni (Erbitux ravimi omaduste kokkuvõtte).

Taotlus sisaldab vaid ravimite maksumust.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

–ravitoimingu kirjeldus;

Panimumumabi manustatakse veeni infusioonina infusioonipumbaga läbi perifeerse veenitee või püsikateetri, kasutades madala valgusiduvusega 0,2 või 0,22 µm süsteemisest filtrit. Soovitatav infusiooniaeg on ligikaudu 60 minutit. Kui esimene infusioon on talutav, võib järgmiste infusioonide kestus olla 30...60 minutit.

Panimumumabi manustatakse üks kord iga kahe nädala järel. Enne infusiooni tuleb ravim lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses lõpliku kontsentratsioonini, mis ei ületa 10 mg/ml

Tsetuksimabi manustatakse üks kord nädalas intravenoosselt tilguti, infusioonipumba või perfuusori abil, lahjendamata või lahjendatult naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Algannuse puhul on soovitatav infusiooniaeg 120 minutit. Järgnevate nädalaannuste manustamisel on soovitatav infusiooniaeg 60 minutit. Maksimaalne infusioonikiirus ei tohi ületada 10 mg/min.

Tsetuksimabi peab manustama kasvajavastaste ravimite kasutamises kogenud arsti järelevalve all. Infusiooni ajal ja vähemalt 1 tunni vältel pärast infusiooni lõppu on vajalik hoolikas jälgimine. Elustamisvahendid peavad olema käepärast.

Aflibertsepti manustatakse veeni infusioonina läbi perifeerse veenitee või püsikateetri. Soovitatav infusiooniaeg on ligikaudu 60 minutit. Aflibertsepti manustatakse üks kord iga kahe nädala järel. Enne infusiooni tuleb ravim lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%)

süstelahuses.

Ravi teostatakse vaid onkoloogi järelvalve all.

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;
Olemas

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;
Ei ole vajadust

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Nõuded kehtestatud riiklikul tasemel.

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Professionaalselt kõrgetasemelise teenuse puhul negatiivset mõju planeeritavale tulemusele ei ole

8. Kulutõhusus:

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;
viitan siinkohal viisakalt Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituudis valmivale kulutõhususe analüüsile.

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;

Peaaegu kõikidel patsientidel tekib vastusena ravile EGFR-inhibiitoriga nahareaktsioon, mis on seotud ravimi farmakoloogilise toimega. Nahareaktsioonide ravi peab põhinema nende raskusastmel ning võib hõlmata niisutava vahendi, päikesekaitsevahendi (kaitsefaktor > 15 UVA ja UVB) ning steroidkreemi (mitte tugevam kui 1% hüdrokortisoon) paikset kasutamist kahjustatud nahapiirkondadel ja/või suukaudseid antibiootikume (nt doksütsükliin). Samuti on soovitatav vältida päikesekiirgust ja kasutada asjakohaseid kaitsevahendeid

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhiste 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
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	31.12.2013
11. Esitaja nimi ja allkiri	Dr Anneli Elme, onkoloog Dr Peeter Padrik /allkirjastatud digitaalselt/

12. Kasutatud kirjandus
Vt. viited allpool.

1. Sridharan M, Hubbard JM, Grothey A. Colorectal cancer: how emerging molecular understanding affects treatment decisions. *Oncology (Williston Park)* 2014; 28: 110-118.
2. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-4705.
3. Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup

analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Ann Oncol* 2012; 23: 1693-1699.

4. Venook AP, Weiser MR, Tepper JE. Colorectal cancer: all hands on deck. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014; 83-89.
5. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94: 982-999.
6. Sant M, Allemani C, Santaquilani M et al. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45: 931-991.
7. Innos K, Baburin A, Aareleid T. Cancer patient survival in Estonia 1995-2009: time trends and data quality. *Cancer Epidemiol* 2014; 38: 253-258.
8. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417.
9. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011-2019.
10. Petrelli F, Barni S. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 997-1004.
11. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-671.
12. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22: 1535-1546.
13. Borner M, Koeberle D, Von Moos R et al. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK. *Ann Oncol* 2008; 19: 1288-1292.
14. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377: 2103-2114.
15. Ye LC, Liu TS, Ren L et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1931-1938.
16. Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1023-1034.
17. Kabbinnavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-65.
18. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019.
19. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
20. Guan ZZ, Xu JM, Luo RC et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. *Chin J Cancer* 2011; 30: 682-689.
21. Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1077-1085.
22. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3191-3198.

23. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004; 90: 1190-1197.
24. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2311-2319.
25. Seymour MT, Brown SR, Middleton G et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 749-759.
26. Peeters M, Price TJ, Cervantes A et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4706-4713.
27. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-2048.
28. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757-1765.
29. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658-1664.
30. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626-1634.
31. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-1544.
32. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29-37.
33. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499-3506.
34. Joulain F, Proskorovsky I, Allegra C et al. Mean overall survival gain with aflibercept plus FOLFIRI vs placebo plus FOLFIRI in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013; 109: 1735-1743.
35. Chau I, Joulain F, Iqbal SU, Bridgewater J. A VELOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with aflibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer* 2014; 14: 605.
36. Wagner AD, Arnold D, Grothey AA et al. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD005392.
37. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1065-1075.
38. Price TJ, Peeters M, Kim TW et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 569-579.
39. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2240-2247.
40. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M et al. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 823-833.
41. Vale CL, Tierney JF, Fisher D et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 618-625.

42. Ibrahim EM, Abouelkhair KM. Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Med Oncol* 2011; 28 Suppl 1: S310-317.
43. Simkens LH, Koopman M, Punt CJ. Optimal duration of systemic treatment in metastatic colorectal cancer. *Curr Opin Oncol* 2014; 26: 448-453.
44. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 394-400.
45. Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B et al. First-lineXELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist* 2012; 17: 15-25.
46. Tatli AM, Coskun HS, Uysal M et al. Treatment with capecitabine + bevacizumab following induction treatment with FOLFIRI + bevacizumab in metastatic colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 2191-2196.
47. Wasan H, Meade AM, Adams R et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 631-639.
48. Adams RA, Meade AM, Seymour MT et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 642-653.
49. Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1755-1762.
50. Ciombor KK, Berlin J. Targeting metastatic colorectal cancer - present and emerging treatment options. *Pharmgenomics Pers Med* 2014; 7: 137-144.
51. Berry SR, Cosby R, Asmis T et al. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014.

Panitumumabi uuringupublikatsioonid

12.	Van Cutsem E. jt. JCO 25;13; 2007	B (mimekeskuseline , randomiseeritud, avatud, III faas)	463 patsienti metastaatilise kolorektaalse adenokartsinoomiga, EGFR-positiivne kasvaja, eelnevalt ravitud fluoropürimidiini, irinotekaani ja oksaliplatiiniga ning haigus progresseerus ravi ajal või 6 kuu jooksul pärast seda,	Panitumumab + parim toetav ravi <i>(viimane valik pärast vähemalt kahte eelnevat raviskeemi)</i>	Progresiooniva ba elulemus	Ravivastuse määr ja kestus; üldine elulemus; ohutus	Parim toetav ravi (<i>Best Supportive Care</i>)	Mediaan 35 nädalat
13	Van Cutsem E. jt. Ann oncol 19; 92; 2008	C Randomiseeritud, III faasi uuringu avatud jätku-uuring	176 patsienti, kes eelnevas III faasi uuringus kuulusid parimat toetavat ravi saanud kontrollrühma ja läksid üle ravile panitumumabiga (<i>cross-over</i>)	Panitumumab + parim toetav ravi	Ohutus	Ravivastuse määr, progressiooniva ba elulemus, üldine elulemus	-	2 aastat

14.	Amado R.G. JCO 26;10; 2008	B (mimekeskuseline , randomiseeritud, avatud, III faas), eelneva (nr 12) uuringu analüüs KRAS mutatsioonstaatu se põhjal	427 patsienti 463-st, kelle KRAS staatus oli tuvastatav, metastaatiline kolorektaalne adenokartsinoom, EGFR-positiivne kasvaja, eelnevalt ravitud fluoropürimidiini, irinotekaani ja oksaliplatiiniga ning haigus progresseerus ravi ajal või 6 kuu jooksul pärast seda,	Panitumumab + parim toetav ravi (viimane valik pärast vähemalt kahte eelnevat raviskeemi)	Progressiooniva ba elulemus,	Ravivastuse määr; üldine elulemus; ohutus	Parim toetav ravi (<i>Best Supportive Care</i>)	Mediaan 35 nädalat
15.	Hecht J.R. jt. JCO 27;5; 2009	B (mimekeskuseline , randomiseeritud, avatud, IIIB faas)	1053 patsienti eelnevalt ravimata metastaatilise kolorektaalkartsinoomiga	Panitumumab koos bevatsizumabi ja keemiaraviga (oksaliplatiin või irinotekaan)	Progressiooniva aba elulemus	Ravivastuse määr, üldine elulemus, ohutus. Uurimuslik analüüs KRAS mutatsioonstaa tuse alusel	Bevatsizumab koos keemiaraviga (oksaliplatiin või irinotekaan)	12,3/9,0 kuud

16.	Peeters M. jt. JCO 28;31; 2010	B (mimekeskuseline , randomiseeritud, avatud, III faas)	1186 patsienti, metastaatilise kolorektaalkartsinoomig a, kes olid eelnevalt saanud ravi ühe raviskeemi alusel ja haigus oli progresseerunud ravi ajal või 6 kuu jooksul pärast seda. Eelnev ravi ei tohtinud olla irinotekaan või EGFR inhibiitor	Panitumumab koos FOLFIRI keemiaraviga (fluorouratsiil, leukovorin, irinotekaan) <i>Teise valiku raviskeemina</i>	Progressiooniv aba elulemus ja üldine elulemus (liittulemusnäit aja) sõltuvalt KRAS staatusest	Objektiivne ravivastus; ravivastuse kestus; ohutus; patsiendi hinnang	FOLFIRI Keemiaravi	Mediaan 13,3...9,5 kuud, sõltuvalt uuringuharust
17.	Douillard J-Y jt. JCO 28; 31; 2010 (PRIME)	B (mimekeskuseline , randomiseeritud, avatud, III faas)	1183 patsienti eelnevalt ravimata metastaatilise kolorektaal- kartsinoomiga	Panitumumab koos FOLFOX-4 keemiaraviga (fluorouratsiil, leukovorin, oksaliplatiin) <i>Esmavaliku raviskeemina</i>	Progresssiooniv aba elulemus sõltuvalt KRAS staatusest	Üldine elulemus; objektiivne ravivastus; metastaaside resektsiooni määr ravijärgselt; ohutus	FOLFOX-4 keemiaravi	Mediaan 13,2...10,8 kuud, sõltuvalt uuringuharust

18.	Price T, jt European Journal of Cancer Vol. 49 Supplement 3, Pages S7-S19 (ASPECCT) NCT01001377	B (mimekeskuseline , randomiseeritud, avatud, III faas)	999 patsienti metastaatilise kolorektaal-kartsinoomiga, metsikut tüüpi KRAS, eelnev keemiaravi kuid mitte EGFR-ravi	Panitumumab	Üldine elulemus	Objektiivse ravivastuse määr; Progressioonivaba elulemus; ohutus	Tsetuksimab	-
Metaanalüüsid								
19.	Petrelli F. Jt Int J Colorectal Dis 26 (2011)	A Metaanalüüs, 7 randomiseeritud kontrollitud uuringut (loetletud eelnevalt jrk numbritega 5, 6, 8, 11, 14, 16, 17)	6395 patsienti, kelle KRAS staatus oli tuvastatav	Panitumumab või tsetuksimab lisatuna tavapärasele keemiaravile või parimale toetavale ravile	Ravivastuse määr; progressioonivaba elulemus; üldine elulemus	-	Keemiaravi või parim toetav ravi	-

20.	Ibrahim E.M ; Abouelkhair K.M.	A Metaanalüüs, 4 randomiseeritud kontrollitud uuringut (loetletud eelnevalt jrk numbritega 14, 15, 16, 17)	2115 patsienti, kellele oli metsikut tüüpi KRAS staatus	Panitumumab, lisatuna tavapärasele keemiaravile koos bevatsizumabig a v ilma või parimale toetavale ravile	Üldine ravivastuse määr;; üldine elulemus; Progressiooniv aba elulemus	-	Keemiaravi koos bevatsizumabig a v ilma, parim toetav ravi	-
21.	Xing Li jt	A Metaanalüüs, 21 II ja III faasi uuringut	14776 patsienti	Panitumumab, tsetuksimab	Surmaga lõppenud tõsiste kõrvaltoimete teke uuringutes			