

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE ALGATAMISEKS
VAJALIKUD ANDMED**

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Onkoloogide Selts* Eesti Onkoteraapia Ühing</i>
Postiaadress	<i>*Hiiu 44, Tallinn 11619</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>*Tel. 617 2456, faks 617 1200</i>
E-posti aadress	<i>*indrek.oro@regionaalhaigla.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Tõnu Jõgi, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Onkoloogia- ja hematoloogiakliinik, J.Sütiste tee 19, Tallinn 13419, tel. 617 2439, mobiil 56641196, tonu.jogi@regionaalhaigla.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	Bevacizumab ravi lisatuna standardsele keemiaravile (karboplatiin/paklitakseel) järgneva bevacizumabi säilitusraviga kõrge riskiga (III-IV staadium, suboptimaalselt resetseeritud (jääktuumor >1cm)) heas üldseisundis (ECOG PS 0-1) kaugelearenenud munasarjavähiga patsientidel
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>Vajalik uus kood</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	Kõrge riskiga (III-IV staadium, suboptimaalselt resetseeritud (jääktuumor >1cm)) heas üldseisundis (ECOG PS 0-1) kaugelearenenud munasarjavähiga patsient.
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu ¹ <input 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

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

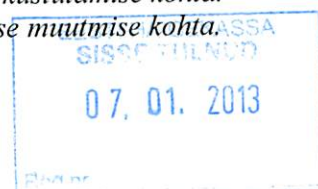
² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse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



	<input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input 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 checked="" type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

<p>3. Tõendus põhjus ja näidustused</p> <p>3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;</p> <p>Munasarjavähk on üks kõige sagedasemaid günekoloogilise paikme vähkkasvajaid Euroopas, Põhja-Ameerikas ja teistes arenenud riikides⁽¹⁾, olles naistel vähi esinemissageduselt 8. kohal ja vähisurmades 7. kohal^(2,3). Ning üks kolmest kõige sagedasemast günekoloogilisest kasvajast, millel puudub efektiivne varane avastamine olles seetõttu peamine surma põhjus günekoloogiliste kasvajate osas⁽⁴⁾.</p> <p>Diagnoosimise hetkel on 75% kauglearenenud staadiumis, rinnavähi korral on see vaid 5%. Eestis haigestub aastas günekoloogilise paikme vähki 603 naist, munasarjavähi juhte esineb aastas 164⁽⁴⁷⁾.</p> <p>5-aasta elulemus III-IV staadiumi kauglearenenud munasarjavähiga haigetel on 10-30%, rinnavähi korral 89%, st. 2 korda madalam võrreldes rinnavähiga^(5,6,7). Viimase 15 aasta jooksul on 5-aasta elulemus paranenud minimaalselt. Viimane ravim, mis registreeriti sellel näidustusel 1994 aastal, on paklitakseel. Seega vajadus senisest tõhusama ravi järele on suur.</p> <p>Bevacizumab on anti-angiogeenne humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub veresoonte endoteeli kasvufaktoriga (VEGF-vascular endothelial cell growth factor) ja inhibeerib seeläbi angiogeneesi.</p> <p>Munasarjavähi patogeneesi iseloomustab tasakaalu kadumine pro- ja antiangiogeensete faktorite vahel, angiogenees aktiveeritakse. Angiogenees on munasarjavähi arengus kesksel kohal, mõjutades ühtlasi ka haiguse prognoosi. VEGF, mida ekspresseerivad munasarjavähi epiteelirakud, osaleb kasvaja maligniseerumise, astiidi ja peritoneaalsete metastaaside tekkes^(8,9). VEGF suurendab peritoneumi veresoonte läbilaskvust, soodustades astsiidi teket. Munasarjavähi korral sagedane peritoneaal kartsinomaatoos soodustab omakorda astsiidi teket. Astsiiti esineb 20-40% munasarjavähiga patsientidest haiguse diagnoosimisel. Haiguse arenedes tekib astsiit mingil ajahetkel 89% patsientidest. Astsiidiga haigel on halvem haiguse prognoos⁽¹⁰⁾. Maligne astsiit reageerib anti-VEGF ravile⁽¹¹⁾.</p> <p>Bevacizumab inhibeerib läbi VEGF maliigsete veresoonte tekke ja kontrollib astiiti teket. Kasvajaliste veresoonte normaliseerumine parandab ühtlasi ka keemiaravi toimet vähikoes^(3,9).</p> <p>Munasarjavähi mudelitel on näidatud, et bevacizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vähendab tuumori massi ja astiidi mahtu⁽¹²⁾ • inhibeerib vähi metastaseerumist ja parandab elulemust^(13,14). <p>Peale haiguse diagnoosimist ja tsütoreduktsiooni on standardraviks (alates 1996) vaid 1 keemiaravi kombinatsioon – platiinipreparaat koos taksaaniga, enamasti karboplatiin koos paklitakseeliga. 20% patsientidest on keemiaravile resistentsed. Vaatamata heale ravivastusele keemiaraviga suurem osa haigetest retsiveerub. 50% optimaalselt resetseeritud patsientidest vajab ka süsteemset ravi^(37,39).</p> <p>Senise süsteemse ravi standardskeemiga – karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsioonraviga on</p>
--

saavutatud progressioonivaba elulemuse mediaan 12-18 kuud; üldise elulemuse mediaan 31-65 kuud (38-40).

Kuna metastaatiline munasarja vähk on siiani ravimatu haigus, siis ravimid, mis pikendavad oluliselt progressioonivaba elulemust (PFS) ja keemiaravi vaba perioodi (st. haigus muutub plaaatum preparaatidele taas tundlikuks) ega halvenda elukvaliteeti, annavad tõelist kliinilist kasu.

Kaugelearenenud munasarjavähi süsteemse ravi korral loetakse rahvusvaheliste erialaekspertide konsensuse alusel kliiniliselt oluliseks edasiminekuks/muutuseks PFS pikendamist 4 kuu võrra ja (HR, *hazard ratio*) vähemalt 0,7 (progressiooni riski vähenemine 30%)⁽¹⁵⁾.

Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) 2010 konsensuse alusel, samuti mitmete kliiniliste ekspertgruppide ja pädevate asutuste hinnangul on munasarjavähi korral kliinilistes uuringutes PFS üldtunnustatud esmane tulemusnäitaja, mis kajastab adekvaatselt uuritava ravimi/skeemi kliinilist kasu. Progressioonivaba elulemuse tulemust ei mõjuta progressioonijärgne elulemuse perioodi pikkus ega järgnevad raviread, mida munasarjavähi uuringutes on raske (kui mitte võimatu) protokollijärgselt kontrollida^(16,17,18,19,20,21).

3.2. teenuse tõendus põhjus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Kaugelearenenud munasarjavähi näidustusel bevacizumabi ning plaaatinal-põhineva keemiaravikombinatsiooni efektiivsus ja ohutus tsütoreduktiivse lõikuse järgselt esmase ravivalikuna on tõestatud kahes sõltumatus rahvusvahelises uurijate gruppide poolt disainitud ja läbi viidud randomiseeritud III faasi uuringus – GOG-0218 ja ICON -7 (BO17707).

Uuringud otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Otsingu märksõnad olid „ovarian cancer“, „bevacizumab“, „GCIg“, „targeted therapy“, „GOG-0218“, „ICON-7“. Otsingukriteeriumideks olid täistekstidena kättesaadavad artiklid ja kongresside abstraktid alates 2002 kuni 2012. Otsingu tulemusel leiti kaks III faasi randomiseeritud uuringut. Taotluses on kasutatud uuringute ja analüüside tulemusi.

Jrk nr.	Uuringu autori (te) nimed	Uuringu kvaliteet ⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus (ed), mida mõõdeti / hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ICO N-7 ⁽²²⁾	Timothy J. Perren; Jacobus Pfister et al	B	N=1528 >18 a naised histoloogilise lt kõrge riskiga I või IIA st või IIB-IV st munasarja epiteliaalne-, munajuha- või	Bevacizumab 7,5 mg/kg iga 3 nädala tagant I.V. infusiooni kuni haiguse progressioonini või kuni 18	Progressioonivaba elulemus (PFS)	Üldine elulemus (OS); objektiivne ravivastus (ORR); ohutus; elukvaliteet	Karboplatiin AUC = 6 ja paklitaksel 175 mg/m ² (maksimaalselt 350mg) I.V infusiooni	Detsember 2006 – oktoober 2010

⁷ Märgitakse järgmiselt:

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

B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul);

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

D – muu, selgitada.

			<p>primaarne peritoneaalõõne kartsinoom. Eelnev tsütoreduktiivne lõikus, ECOG 0-2, Laboratoorsed näitajad: Neutrofiile $\geq 1,500/\text{mm}^3$; trombotsüüte $\geq 100,000/\text{mm}^3$; hemoglobiin $\geq 9 \text{ g/dL}$; INR ≤ 1.5; APTT ≤ 1.5 korda üle normi; bilirubiin ≤ 1.5 korda üle normi; ALT ja AST ≤ 2.5 korda üle normi; kreatiniin $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$. Proteinuuria $\leq 1+$ testribaga või $\leq 1 \text{ g}$ 24-tunni uriinis</p>	<p>tsükliit (12 kuud) kombinatsioonis 6 keemiaravi tsükliga: karboplatiin AUC = 6 ja paklitakseel 175 mg/m^2 (maksimaalselt 350mg) I.V infusiooni munasarjavigi esimeses raviliinis</p>		<p>(EORTC QLQ-C-30, QLQ-OV28, EQ-5D) ja biomarkerid</p>	<p>na iga 3 nädala tagant kuni 6 tsükliit</p>	
GO G-02 g ⁽²³⁾	Rober t A. Burger, Gini F. Fleming et al.	B	<p>N=1873 >18 a naised, histoloogilise III-IV st munasarja epiteelne-, munajuha- või primaarne peritoneaalõõne</p>	<p>Bevacizumab 15 mg/kg kombinatsioonis karboplatiin AUC = 6 ja paklitakseeliga 175 mg/m^2 iga 3 nädala tagant</p>	<p>Progressioonivaba elulemus (PFS)</p>	<p>Üldine elulemus (OS); objektiivne ravivastus (ORR); ohutus; elukvaliteet (FACT-O TOI)</p>	<p>Karboplatiin AUC = 6 ja paklitakseel 175 mg/m^2 (maksimaalselt 350mg) I.V infusiooni na iga 3 nädala</p>	<p>September 2005 – mai 2010</p>

			<i>kartsinoom. Eelnev tsütoreduktii vne lõikus. ECOG 0-2. Laboratoorsed näitajad: Neutrofiile $\geq 1,500/mm^3$; trombotsüüte $\geq 100,000/m^3$; bilirubiin ≤ 1.5 korda üle normi; ALT ja AST ≤ 2.5 korda üle normi; alkaalne fosfataas ≤ 2.5 korda üle normi; INR ≤ 1.5; PTT < 1.2 korda üle normi; kreatiniin ≤ 1.5 korda üle normi; Proteinuuria $\leq 1+$ testribaga või ≤ 1 g 24-tunni uriinis</i>	<i>I.V. infusiooni na 6 tsükli või bevacizumab 15 mg/kg kuni haiguse progressioonini või kuni 22 tsükli (15 kuud) kombinatsioonis 6 tsükli keemiaraviga: karboplatiini AUC = 6 ja paklitakseeliga 175 mg/m² iga 3 nädala tagant I.V. infusiooni na munasarja vähi esimeses raviliinis</i>		<i>ja biomarkerid</i>	<i>tagant kuni 6 tsükli</i>	
--	--	--	---	--	--	-----------------------	-----------------------------	--

Kahe uuringu ülesehituses on palju erinevusi, kuna tegemist on uurija-gruppide poolt disainitud uuringutega. Seetõttu on uuringute omavaheline võrdlus komplitseeritud, õigem on võrrelda erinevaid harusid uuringu raames. Erinevused uuringutes:

- Uuringu ülesehitus:
 - ICON-7: avatud uuring
 - GOG-0218: topelpime platseebo-kontrolliga uuring
- Uuringurühmad
 - ICON-7: 2 võrreldavat rühma: kontrollrühm vs bevacizumabi rühm
 - GOG-0218: 3 võrreldavat rühma: kontrollrühm vs keemiaravi kombinatsioon bevacizumabiga kuni 6 tsükli vs keemiaravi kombinatsioonis bevacizumabi säilitusraviga kuni 22 tsükli
- Patsiendi populatsioonid
 - ICON-7: 30% varase staadiumiga (ilma jääktuumorita); 70% IIIC-IV staadium
 - GOG-0218: 100% III-IV staadium, kõigil jääktuumor
- Bevacizumabi annus ja ravipikkus

- ICON-7: 7,5 mg/kg kuni 12 kuud (18 tsükli)
- GOG-0218: 15 mg/kg kuni 15 kuud (22 tsükli)
- Esmase tulemusnäitaja hindamismetoodika
 - ICON-7: RECIST järgi radioloogiline uuring (vt. allpool täpsemalt)
 - GOG-0218: RECIST ja/või tuumormarker CA-125

1. **ICON-7 (BO17707)** ⁽²²⁾: III faasi randomiseeritud uuringus said maksimaalse kliinilise kasu bevacizumabi lisamisest karboplatiini/paklitakseeli kombinatsioonile kõrge riskiga (III-IV staadium, suboptimaalselt resetseeritud (jääktuumor >1cm)) heas üldseisundis (ECOG PS 0-1) patsiendid (n=465):

- progressioonivaba elulemuse (PFS) statistiline ja kliiniliselt oluline pikenemine +5,4 kuud: 10,5 kuud vs 15,9 kuud (HR=0,68; 95% CI: 0,55-0,85; p<0,001); risk retsidiivi tekkeks vähenes 32% võrra bevacizumabi rühmas
- üldise elulemuse (OS) statistiliselt ja kliiniliselt oluline pikenemine +7,8 kuud: 28,8 kuud vs 36,6 kuud; (HR=0,64; p=0,002)
- 1-aasta elulemuse määra statistiliselt ja kliiniliselt oluline paranemine - 86% vs 92% bevacizumabi lisamisel (p=0,002)
- üldise ravivastuse määra paranemine 19,9% võrra (95% CI: 11-28; p<0,001); parima ravivastuse said mõõdetava haigusega patsiendid
- bevacizumabi lisamine keemiaravile ei halvendanud patsientide elukvaliteeti ega suurendanud gastrointestinaaltrakti verejooksude ja haavatüsistuste riski ^(24,25).

Bevacizumabi maksimaalne kliiniline kasu ilmnes kõrge riskiga patsientide rühmas kogu uuringu populatsioonist (p=0,06).

Järeldus: maksimaalse kasu bevacizumabi lisamisest standardsele keemiaravile said patsiendid, kes on antud taotluse objektiks, s.t. kõrge riskiga – III-IV staadium jääktuumoriga heas üldseisundis patsiendid.

2. **GOG-0218** ⁽²³⁾: III faasi randomiseeritud platseebo kontrollitud uuringusse olid kaasatud vaid kõrge riskiga patsiendid (FIGO III-IV staadium).

- Uuringu esmane tulemusnäitaja üldine elulemus (OS) muudeti progressioonivabaks elulemuseks (PFS) 2008 aastal. Protokoll muudeti, et võimaldada uuringupatsientidel jätkata bevacizumabiraviga peale haiguse progressiooni.

PFS on EMA, ASCO, AACR (*American Association for Cancer Research*) ja GCIG poolt tunnustatud tulemusnäitaja kaugelearenenud munasarjavähi uuringutes.

Esmast tulemusnäitajat (PFS) hinnati 3 moel:

1. uuringuarsti poolt arvestades marker CA-125 muutusi + RECIST alusel
2. uuringuarsti poolt ilma marker CA-125 muutusi arvestamata, üksnes RECIST alusel
3. sõltumatu hindamiskomisjoni poolt ilma marker CA-125 muutusi arvestamata, üksnes RECIST alusel

Rahvusvahelise konsensuse alusel on kuldseks standardiks soliidtuumorite, s.h. munasarjavähi progressiooni hindamine RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) alusel.

Ilma markeri CA-125 muutusi arvestamata (vaid RECIST) saavutati bevacizumabi lisamisega keemiaravile 6 kuuline PFS pikenemine: 13,1 kuud vs 19,1 kuud (HR=0,62; 95% CI: 0,50-0,77; p<0,0001) haigete grupis, kellele bevacizumabi manustati kuni 15 kuud (säilitusravi).

Retsidiivi tekke risk vähenes 38% võrra bevacizumabi säilitusravi rühmas.

Hiljutine uuring Euroopas kinnitas, et progressiooni diagnoosimine asümptomaatilistel patsientidel vaid CA-125 tõusu alusel ei paranda elulemust ja halvendab elukvaliteeti. Peale biokeemilise progressiooni (CA-125 tõus) diagnoosimist keskmine aeg kliinilise relapsi tekkeni on 2-6 kuud ^(26,27,28,29).

- Üldine elulemus võrdlusgruppide vahel ei erinenud (HR=0,90; 95%CI: 0,74-1,08; p=0,1253).

Vaatamata PFS olulisele pikenemisele (+6 kuud) bevacizumabi säilitusravi rühmas, ei erine OS võrdlusgruppide vahel. Kontrollrühma (keemiaravi) patsiendid jätkasid peale progressiooni bevacizumabiga (40% võrdlusrühmast). See on oluline faktor tulemuste interpreteerimisel, sest sisuliselt oli võimalik võrrelda üldise elulemuse tulemust haigetel, kes said bevacizumabi esmase valikuna (keemiaravi + bevacizumabi haru) nendega, kes alustasid bevacizumabi raviga teises reas (pärast progressiooni). Selliselt pole kahjuks eeldada, et isegi 6-kuuline PFS paremus

kajastub ka OS tulemusel. Kuna pole optimaalset statistilist lahendust ülalkirjeldatud probleemi neutraliseerimiseks, võib OS kasutamine esmase tulemusnäitajana (hindamiseks ravide erinevust) osutada progressioonijärgse *cross-over* iga uuringutes (mis on pigem reeglilik) ülikeerukaks.

Taolisele, uuringute disainist tulenevale paratamatusele, on korduvalt viidanud juhtivad meditsiinistatistika eksperdid⁽⁴²⁻⁴⁵⁾.

Ka munasarjavähi korral on tegemist pika progressioonijärgse perioodiga (>12 kuud) ja mitme edasise ravireaga, mis ei võimalda veenvalt näidata statistilist erinevust OS osas erinevate rühmade vahel isegi juhul kui uuringud on algselt disainitud näitamaks OS paremust (16). Kui progressioonijärgne periood muutub pikemaks kui PFS pikkus, siis korrelatsioon PFS ja OS vahel väheneb oluliselt. Sel juhul pole PFS enam hea surrogaat OS hindamiseks⁽⁴³⁻⁴⁶⁾.

GOG-0218 tulemused näitasid, et:

- Pikaajaline ravi bevacizumabiga ei mõjutanud negatiivselt patsientide elukvaliteeti (30).
- Bevacizumabi lisamine platinakombinatsioonile pikendas aega keemiaravi lõpetamisest haiguse taastekkeni, ehk haigus muutus platinapreparaatidele tundlikumaks

Kaugelearenenud munasarjavähi prognoos sõltub tundlikkusest platinapreparaatidele, ehk võimalusest haiguse retsidiivumise korral taasallustada ravi platinapreparaadiga. Platiina resistentseteks loetakse patsiente, kellel tekib haiguse retsidiiv vähem kui 6 kuu jooksul peale keemiaravi lõppu. Mida pikem on periood viimasest keemiaravi tsüklist haiguse taastekkeni, seda parem on haiguse prognoos.

Mõlemad uuringud kinnitavad bevacizumabi ohutust tsütoreduktiivse lõikuse järgselt. Kindel, piiritletud patsientide grupp võimaldab taotletava ravikombinatsiooni korral saavutada maksimaalse ravitulemuse minimaalsete ja lihtsalt kontrollitavate kõrvaltoimetega.

Euroopa Ravimiametis registreeritud näidustus - bevacizumab kombinatsioonis standardse keemiaraviga (karboplatiin+paklitaksel kokku 6 tsükli) esmase ravivalikuna kaugele arenenud (FIGO IIIB, IIIC, IV staadium) munasarjavähi (epiteliaalne munasarja kartsinoom, munajuha kartsinoom ja primaarne peritoneaalne kartsinoom), annus 15 mg/kg iga 3 nädala tagant kuni progressioonini või maksimaalselt 15 kuud.

Bevacizumabi annused 7,5 mg/kg ja 15 mg/kg on mõlemad näidanud statistiliselt ja kliiniliselt olulist efektiivsust (ICON-7: PFS HR=0,68 ja GOG-0218: PFS HR=0,7), samas pole suurema annusega täheldatud enam kõrvaltoimeid. Uuringus GOG-0218 oli bevacizumabi säilitusravi rühmas keskmine bevacizumabi kasutus 9 kuud (13 tsükli).

Euroopa Ravimiamet on kinnitanud detsembris 2011 bevacizumabi näidustuse kombinatsioonis standardse keemiaraviga esmase ravivalikuna kaugele arenenud (FIGO IIIB, IIIC, IV staadium) munasarjavähi ravis annusega 15 mg/kg iga 3 nädala tagant kuni progressioonini või maksimaalselt 15 kuud.

Šveitsi Ravimiamet on kinnitanud bevacizumabi näidustuse kombinatsioonis standardse keemiaraviga esmase ravivalikuna kaugele arenenud (FIGO IIIB, IIIC, IV staadium) munasarjavähi ravis annusega 7,5 mg/kg iga 3 nädala tagant kuni progressioonini või maksimaalselt 15 kuud.

Arvestades ressursside piiratust on võimalik kaaluda Eestis bevacizumabi rahastamist annuses 7,5 mg/kg (15 mg/kg asemel) kombinatsioonis standardse keemiaraviga esmase ravivalikuna kõrge riskiga (III-IVst, suboptimaalselt resetseeritud, jääktuumoriga) heas üldseisundis patsientidel kuni haiguse progressioonini või maksimaalselt 15 kuud.

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

Bevacizumabi kasutust kaugelearenenud munasarjavähi esmase ravivalikuna on soovitatud järgmistes rahvusvahelistes ravijuhistes:

Euroopa ravijuhised:

1. *Denmark Ovarian Cancer clinical guidelines* (DGCG, Sept 2012) ravijuhised soovivad bevacizumabi (15 mg/kg iga 3 nädala tagant kuni 15 kuud) kombinatsioonis standardse keemiaraviga (karboplatiin/taksaan) FIGO IIIC staadiumiga haigetel, kellele esmase tsütoreduktsiooni järgselt on olemas jääktuumor või IV staadiumiga patsientidel.

Bevacizumab lisatakse kombinatsioonravile alates teisest ravitsüklist ⁽³¹⁾.

2. **AGO (Working Group for Gynecological Oncology, 2012)** ravijuhised soovivad bevacizumabi 15 mg/kg kombinatsioonis paclitaxeli ja carboplatiniga iga 3 nädala tagant kaugelearenenud munasarjavähi korral (FIGO IIIB, IIIC ja IV staadium)⁽³²⁾
3. **AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica, 2012)** ravijuhised soovivad bevacizumabi kombinatsioonis keemiaraviga, millele järgneb bevacizumabi säilitusravi kuni 15 kuud IIIB, IIIC ja IV staadiumi kaugelearenenud munasarjavähi korral vaatamata tsütoreduktsioonile ja/või jääktuumorile ⁽⁴⁸⁾.
4. **The Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Gynaecological Association, (26.04.2012)**, soovivad bevacizumabi (15 mg/kg iga 3 nädala tagant kuni 15 kuud) kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga kaugelearenenud munasarjavähi ravis (FIGO IIIC ja IV staadium) suboptimaalse tsütoreduktsiooni (jääktuumor >1 cm) järgselt ⁽³³⁾
5. **France 1st St. Paule de Vence concensus 2012** (J.Alexandre, F. Joly, C.Lhomme, F.Selle, E. Pujade-Lauraine, H. Cure) soovib bevacizumabi (15 või 7,5 mg/kg iga 3 nädala tagant kuni 15 kuud) kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga kaugelearenenud munasarjavähi ravis makroskoopilise jääktuumoriga FIGO IIIB-IV staadiumis või mitteresetseeritava IIIC-IV staadiumi korral. Bevacizumab lisatakse kombinatsioonravina alates teisest ravitsüklist ⁽³⁴⁾

USA ravijuhised

1. **NCCN (National Comprehensive Cancer Network)** ravijuhistes (ver 1.2013) on bevacizumab kaugelearenenud munasarjavähi (II-IV staadium) süsteemse ravina soovitud kombinatsioonis keemiaraviga vastavalt ICON-7 ja GOG-218 uuringutele:
 - Paclitaxel 175mg/m² + carboplatin AUC6 IV iga 3 nädala tagant 5-6 tsükli + bevacizumab 7,5 mg/kg kuni 15 tsükli
 - Paclitaxel 175mg/m² + carboplatin AUC6 IV iga 3 nädala tagant 6 tsükli + bevacizumab 15 mg/kg kuni 22 tsükli ⁽³⁵⁾

USA-s pole bevacizumab veel registreeritud kaugelearenenud munasarjavähi ravis. Siiski väärub mainimist, et kuna vajadus senisest tõhusama ravi järele antud haigetel on väga suur, on bevacizumabi kasutus nimetatud näidustuse ravis juba 40% juhtudest (seega sisuliselt kujunenud ravistandardiks kombinatsioonis keemiaraviga).

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

Bevacizumab kombinatsioonis standardse keemiaraviga esmase ravivalikuna kaugelearenenud munasarjavähi ravis on kasutusel ja rahastatud alates 2012 aastast järgmistes riikides: Austria, Taani, Soome, Prantsusmaa, Saksamaa, Kreeka, Iirimaa, Luksemburg, Holland, Norra, Portugal, Hispaania, Rootsi, Šveits, Bulgaaria ja Venemaa annuses 15 mg/kg ning Inglismaa ja Maroko annuses 7,5 mg/kg. Kuigi FDA pole bevacizumabi kasutust munasarjavähis registreerinud, on ravim USA-s patsientidele kättesaadav (kasutus ca 40% haigetest).

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

Bioloogilise- ja keemiaravi kombinatsioon, millel oleks võrreldav efektiivsus ja tulemuslikkus (s.h. astsiidi pidurdamine/tekke vältimine, platinapreparaatide suhtes tundlikkuse suurendamine jne), alternatiiv puudub.

Varasemaid keemiaravi kombinatsiooniga uuringuid ei saa võrrelda GOG-0218 ega ICON-7 kuna uuringutes on esindatud erinevad patsiendi populatsioonid (tsütoreduktsiooni ulatus ja haiguse staadium), ravimeetodid (bioloogiline ravi) ja kliinilised tulemusnäitajad (PFS). Samuti on muutunud munasarjavähi operatiivse ravi meetodid ja tüsistuste ravi, mis teeb praeguste ja ajalooliste uuringute omavahelise võrdluse raskeks.

Astsiidi korral kirurgilised manipulatsioonid, keemiaraviga ei õnnestu alati astsiiti ohjata. Bevacizumabiga õnnestub astsiiti kontrollida ⁽⁴¹⁾.

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

Asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule puudub, esimese kuni 6 (-8) manustamise korral koos keemiaraviga lisandub arvele „Munasarjakasvajate kemoterapiakuur“ kood 325R.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Teenuse osutamine kuulub onkoloogi kompetentsi, haigete käsitus toimub läbi multidistsiplinaarse konsiiliumi.

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):

Bevacizumabi lisamisel standardsele keemiaravikombinatsioonile (karboplatiin/paklitakseel) ja jätkamisel säilitusravina kõrge riskiga (III-IV staadium, suboptimaalslet resetseeritud (jääktuumor >1cm)) heas üldseisundis (ECOG PS 0-1) patsientidel pikendab kliiniliselt oluliselt nii progressioonivaba elulemust kui üldist elulemust üksnes keemiaravi kombinatsiooniga võrreldes.

Bevacizumabi maksimaalne kasu ICON-7 uuringus täheldati 12. kuul – erinevus progressioonivabas elulemuses gruppide vahel 15,1% (95% CI: 10,7-19,5) ja GOG-0218 uuringus 15. kuul, mis viitab asjaolule, et ravi bevacizumabiga tuleb alustada võimalikult varakult ning jätkata kuni haiguse progressioonini või kuni 15 kuud.

Patsientidel, kes lõpetasid bevacizumabravi varem kui protokoll ette nägi muul põhjusel kui haiguse progressioon, ei täheldatud haiguse kiiremat progresseerumist võrreldes kontrollgrupiga.

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saada tulemus	Taotletav teenus	Aternatiiv 1: Karboplatiini/paklitakseeli kombinatsioon	
1	2	3	4	5
1	Progressiooni- vaba elulemus (PFS) bevacizumabi lisamisel standardsele keemiaravile	kõrge riskiga (III-IV staadium, suboptimaalslet resetseeritud (jääktuumor >1cm)) heas üldseisundis (ECOG PS 0-1) patsiendid: 16,0 kuud (HR=0,73; 95% CI: 0,60-0,93; p=0,002) PFS pikenemine +5,5 kuud	10,5 kuud	
	Üldine elulemus (OS)	Saavutamata - lõplikud andmed 2013 (HR=0,84, p=0,099) Vaheanalüüsi andmed kõrge riskiga rühmas OS pikenemine +7,8 kuud : <ul style="list-style-type: none"> • 36,6 kuud (HR=0,64;95% CI:0,48-0,85; p=0,002) • 1-aata elulemuse määr 92% (p=0,002) 	Saavutamata - lõplikud andmed 2013 <ul style="list-style-type: none"> • 28,8 kuud • 86% 	
	Üldise ravivastuse määr (ORR)	67% (p=0,0188)	48%	
2	Progressiooni- vaba elulemus (PFS) bevacizumabi	Tsenseeritud analüüsi alusel (RECISTI alusel) PFS pikenemine +6 kuud 18,0 kuud (HR=0,645; 95%CI: 0,551-0,756;	12,0 kuud	

	lisamisel standardsele keemiaravile	p>0,001)		
	Üldine elulemus (OS)	39,7 kuud (HR=0,915; 95%CI: 0,727-1,152; p=0,45)	39,3 kuud	

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 5.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega: Bevacizumabi ohutusprofiil on tänaseks hästi kirjeldatud paljudes suurtes randomiseeritud- ja ohutusuuringutes. Bevacizumabiga seotud kõrvaltoimed on kaasuva raviga hõlpsasti kontrollitavad. Statistiliselt oluline erinevus kõrvaltoimete esinemissageduses kontrollrühma ja bevacizumabi rühma vahel ilmnis vaid hüpertoonia korral (p<0,05). Kliiniliselt olulised veritsused või kesknärvisüsteemi verejooksud olid väga harvad. Enamus kõrvaltoimetest raporteeriti keemiaravi ajal. ≥3. astme kõrvaltoimeid esines ICON-7 uuringu kontrollrühmas 56% ja bevacizumabirühmas 66%. Bevacizumabi lisamine platinapõhisele keemiaravile ei suurenda gastrointestinaalsete perforatsioonide/fistulite tekke riski (p>0,10)^(22,23,36).

P tabeli uu rk nr.	3 2. Teenuse kõrvaltoimed ja üsistused	Taotletav teenus	Aternatiiv 1: Karboplatiini/paklitakseeli kombinatsioon
1	Gastrointestinaalsed perforatsioonid (≥3. aste)	1%	<1%
	Abstsessid/fistulid (≥3. aste)	1%	1%
	Haavatüsistused	1%	<1%
	Hüpertensioon (2. aste)	12%	2%
	Hüpertensioon (≥3. aste)	6%	<1%
	Proteinuuria (≥3. aste)	1%	<1%
	Veritsused (≥3. aste)	1%	<1%
	Venoosne trombemboolia (≥3. aste)	4%	2%
	Arteriaalne trombemboolia (≥3. aste)	3%	1%
	Neutropeenia (≥3. aste)	17%	15%
	Febriilne neutropeenia (≥3. aste)	3%	2%
2	Gastrointestinaalsed perforatsioonid/fistulid (≥2. aste)	2,6%	1,2%
	Haavatüsistused	3%	2,8%
	Venoosne trombemboolia	6,7%	5,8%
	Arteriaalne trombemboolia	0,7%	0,8%
	Hüpertensioon (≥2. aste)	22,9%	7,2%
	Proteinuuria (≥3. aste)	1,6%	0,7%
	Veritsused (≥3. aste)	2,1%	0,8%
	Neutropeenia (≥4. aste)	63,3%	57,7%
	Febriilne neutropeenia	4,3%	3,5%

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid)); Vererõhku langetavad ravimid (nt. AKE-inhibiitorid, kaltsiumiantagonistid jt., vajadusel nende kombinatsioonid) on suukaudsed ja ambulatoorselt manustatavad.

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;

Bevacizumabi manustamine ei vaja spetsiaalset premedikatsiooni ja monitorjälgimist.

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

Bevacizumab lisatakse standardsele keemiaravile (karboplatiin/paklitakseel) ja jätkatakse säilitusravina kui patsient on kõrge riskiga (III-IV staadium, suboptimaalselt resetseeritud (jääktuumor >1cm)) ja heas üldseisundis (ECOG PS 0-1) ravi kestvusega kas haiguse progressioonini või maksimaalselt 15 kuud (22 tsükli). Jääktuumori olemasolu fikseeritakse operatsiooni kirjelduses.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;
Puudub.

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:

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t *2014	Patsientide arv aastal $t+1$ 2015	Patsientide arv aastal $t+2$ 2016	Patsientide arv aastal $t+3$ 2017
1	2	3	4	5
Bevacizumab ravi	50	60	60	60

* t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t *2014	Teenuse maht aastal $t+1$ 2015	Teenuse maht aastal $t+2$ 2016	Teenuse maht aastal $t+3$ 2017
1	2	3	4	5
Bevacizumab ravi	805 162,00	1 545 911,00	1 545 911,00	1 545 911,00

Ravi bevacizumabiga saavad patsiendid esimesel aastal keskmiselt 8,7 tsükli, alates teisest aastast keskmiselt 14 tsükli.

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);
Keemiaravi voodi või ambulatoorse keemiaravi tool.

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;
Vajalik vaid perifeerse veeni kanüüli asetamine.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;
Infusioon veeni esimesel korral 90 minutit, teisel korral 60 minutit ja alates kolmandast korrast 30 minutit.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);
Sertifitseeritud keemiaravi osakond.

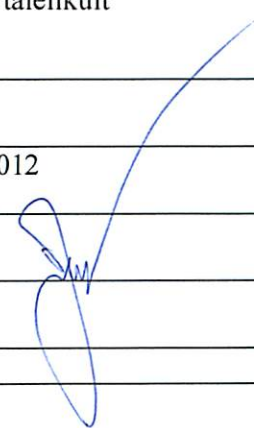
7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;
Kardioloogia teenistuse, intensiivravi, kirurgiateenistuse olemasolu.

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Onkoloog.
7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; Ca 20 patsienti aastas raviastutuse kohta, 50-60 patsienti Eesti kohta.
7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele; Valmisolek tagada võimalike tuisistuste ravi statsionaaris.

8. Kulutõhusus
8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused; Teenuse hind: Teenus koosneb järgmistest raviskeemidest: <ol style="list-style-type: none"> 1. Bevacizumab ravi Bevacizumab 7,5 mg/kg infusioonina 1. ravipäeval Ravimikulu 70kg raskuse patsiendi kohta 1840,37€.
8.2. teenuse osutamise 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; Puudub.
8.3. ajutise töövõimetus hviitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega; Ei pikenda-suurenda ajutise töövõimetus kulude muutust võrreldes keemiaraviga.
8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega Lisakulutusi ei ole.

9. Omaosalus
9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult Ei ole võimalised ise tasuma.

10. Esitamise kuupäev	31. detsember 2012
11. Esitaja nimi ja allkiri	Tõnu Jõgi 

12. Kasutatud kirjandus
<ol style="list-style-type: none"> 1. C.H.Holschneider, J.S.Berek. <i>Semin Surg Oncol</i> 2000; 19(1):3-10 2. J.Ferlay et al. <i>Globocan 2008. Int J Cancer</i> 2010;127, 2893–2917. 3. S.Dhillon. <i>Drugs</i> 2012; 72 (7):917-30 4. http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm120669.pdf 5. M.A.Bookman, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2009;27:1419–25 6. National Cancer Institute, 2010: http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/111610/page2 7. American Cancer Society. <i>Breast cancer facts and figures 2009-2010.</i> http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/f861009final90809pdf.pdf 8. S.Huang et al. <i>Cancer Res</i> 2000;60:5334-9 9. J.R.Kroep, J.W.R.Nortier. <i>Current Pharmaceutical Design</i>, 2012, 18, 3775-83 10. J.Shen-Gunther et al. <i>Gynecol Oncol</i> 2002;87:77-83 11. S.M.Moghaddam. <i>Cancer Metastasis Rev</i> (2012) 31:143–162 12. L.Hu et al. <i>Am J Pathol</i> 2002, Vol. 161, No. 5

13. S.Mabuchi et al. *Clin Cancer Res* 2008; 14:7781-7789
14. H.Huynh et al. *Mol Cancer Ther* 2007;6:2959-2966
15. W.P.McGuire, M Markman. *Br J Cancer* 2003;89 Suppl 3:S3-S8
16. G.C.E.Stuar et al. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21: 750-755
http://journals.lww.com/ijgc/Abstract/2011/05000/2010_Gynecologic_Cancer_InterGroup_GCIG_.27.aspx
17. EMA:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf
18. D.Lebwohl et al. *Cancer J* 2009;15:386-94
19. R.Pazdur. *Oncologist* 2008;13 Suppl 2:19-21
20. S.H.Zhuang et al. *Cancer J* 2009;15:395-400
21. FDA: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/CancerDrugs/ucm094586.htm>
22. T.J.Perren et al. *N Engl J Med* 2011;365:2484-96
23. R.A.Burger et al. *N Engl J Med* 2011;365:2473-83
24. D.Stark et al. *Eur J Cancer Suppl* 2011, abstract 22LBA
25. T.Perren et al. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 8):viii2-3, abstract LBA4
26. G.J.S.Rustin. *Lancet* 2010;376:1155-63
27. G.J.S.Rustin. *Lancet* 2011;377:380-81
28. G.J.S.Rustin. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl 18S):Abstract1
29. R.E.Miller, Gordon J.S. Rustin *Curr Opin Oncol* 2010;22:498-502
30. L.Wenzel et al. *Eur J Cancer Suppl* 2011, abstract 23LBA
31. <http://www.dgc.eu.com>
32. <http://www.oeggg.at/>
33. <http://www.guidelinecentral.com/summary-authoring-organization/finnish-medical-society-duodecim>
34. http://www.france-cancer.net/?ze=4&zg=4&zm=4&zc=4&zd=1&focus_sel=Focus_Ovaire&cq=33&art=4
35. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
36. R.A.Burger et al. *Gynecol Oncol* 2011;120:S7.
37. N.Colombo et al. *Annals of Oncology* 21 (Suppl 5) v23-v30, 2010
38. D.Jelovac, D.K.Armstrong. *CA Cancer J Clin* 2011;61;183-203
39. R.F.Ozols, et al. *J Clin Oncol* 2003, Vol 21, No 17:3194-3200
40. P.A.Vasey, et al. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1682-91
41. G.Kristensen et al. *IGCS* 2012, oral presentation
42. K.Ulm. *J Thorac Dis* 2011;3:82-83
43. K.R.Broglio, D.A.Berry. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1642-9
44. E.D.Saad et al. *J Clin Oncol* 2010; 28:1958-62
45. S.Verma et al. *Oncologist* 2011;16:25-35
46. R.C.Bast et al. *Gynec Oncol* 2007;107(2):173-76
47. Vähiregister 2008;
<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/Dialog/varval.asp?ma=PK20&ti=PK20%3A+Pahaloomuliste+kasvajate+esmasjuhucng=2>
48. <http://www.aiom.it/UrlRewriting/RewritingEngine.asp?RWdescrizione=area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/li>