

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Onkoloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>Hiiu 44, Tallinn 11619</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel. 617 2436, faks 617 1200</i>
E-posti aadress	<i>kadri.putnik@regionalhaigla.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Taotluse koostanud: Tõnu Jõgi, SA Tartu Ülikooli Kliinikum Hematoloogia-onkoloogia kliinik, Puusepa 8, 51014 Tartu, tel. 731 8819, mobiil 56641196, tonu.jogi@kliinikum.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeliga täiskasvanud patsientide raviks, kellel on tekkinud plaatinapreparaadi suhtes resistentne epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi retsidiiv ja kes ei ole eelnevalt saanud üle kahe keemiaravi skeemi ning kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF-inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega.</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	325R
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmise ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid

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

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

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

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

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

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

	<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)
--	---

3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

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).

Munasarjavähi patogeneesi iseloomustab tasakaalu kadumine pro- ja antiangiogeensete faktorite vahel, angiogenees aktiveeritakse. Angiogenees on munasarjavähi arengus kesksel kohal, mõjutades ühtlasi ka haiguse prognoosi. Vaskulaarne endoteeli kasvufaktor (inglisekeelse levinud lühendina VEGF), mida ekspresseerivad munasarjavähi epiteliaalsed rakud, osaleb kasvaja maligniseerumise, astsiidi ja peritoneaalsete metastaaside tekkes (5; 6). VEGF suurendab kõhukelme ehk peritoneumi veresoonte läbilaskvust, soodustades astsiidi teket. Munasarjavähi korral esineb sageli peritoneaal-kartsinomatoos ehk kasvaja metastaatiline külv kõhukelmele, mis omakorda soodustab astsiidi teket. Astsiiti esineb 20-40% munasarjavähiga patsientidest haiguse diagnoosimisel. Haiguse arenedes tekib astsiit mingil ajahetkel 89% patsientidest. Astsiidiga haigel on halvem haiguse prognoos (7). Maliigne astsiit reageerib anti-VEGF ravile (8).

Vaatamata olemasolevale ravile on munasarjavähi prognoos halb – 20% patsientidest ei allu esmasele ravile (9). Üle 75% patsientidest, kes on saavutanud esmase raviga täieliku kliinilise ravivastuse progresseeruvad, neist omakorda 25% on haigus muutunud plaatina-resistentseks ehk haigus on progresseerunud 6 kuu jooksul peale esmast plaatina-sisaldavat kombinatsioonravi (10).

Plaatina-resistentse munasarjavähi retsidiiviga patsientide prognoos on halb – ravivastuse määr (ORR) jääb 10-20% piirsesse, ravivastuse kestvus on lühike, progressioonivaba elulemus (PFS) on 2-5 kuud ja üldine elulemus (OS) mitte pikem kui 12 kuud (11; 12). Munasarjavähk mõjutab patsiendi elukvaliteeti oluliselt halvenemise suunas – taastekkinud haiguse prognoos on halb, sellega kaasneb palju psüühilisi probleeme, mida sageli võimendavad haigusest tingitud sümptomid.

Maliigse astsiidi teke või progresseerumine on otseses seoses elukvaliteedi halvenemisega (13). Astsiidiga seotud sümptomid on raskemini talutavad kui otseselt haigusest põhjustatud vaevused. Astsiidiga kaasnevad düsmenorröa, laialdane alakõhu valu ja üldise enesetunde halvenemine (14).

Kuna hetkel puudub nimetatud patsientide rühmale selgelt defineeritud standardravi, kasutatakse erinevaid tsütostaatikume monoravina (liposomaalne doksorubitsiin, topotekaan, etoposiid, gemtsitabiin või paklitakseel), hormoonravi madalmaliigse endometrioidse vormi korral. Puudub efektiivne ravi astsiidile. Astsiiti saab ajutiselt kontrolli all hoida keemiaraviga või kirurgiaga - sagedane paratsentees on efektiivne, kuid invasiivne ja tüsilik

protseduur nii patsiendile kui arstile (15). Paratsenteesiga kaasneb risk valu, infektsiooni (lokaalne või peritoniit), elektroliütide häire, hemodünaamika häire ja kõhuõõne organite vigastuse tekkele. Paratsentees nõuab aseptilisi tingimusi ja vajadusel hospitaliseerimist.

Seega on olemas reaalne kliiniline vajadus efektiivsema ravi järele, mis lükkaks edasi haiguse progressiooni, ohjaks astsiidi teket ja ulatust ning ühtlasi pikendaks üldist elulemust säilitades või parandades samal ajal patsiendi elukvaliteedi.

Bevatsizumab inhibeerib läbi VEGF maliigsete veresoonte tekke ja kontrollib astsiiti teket. Kasvajaliste veresoonte normaliseerumine parandab ühtlasi ka keemiaravi toimet vähikoes (3; 6). Munasarjavähi mudelitel on näidatud, et bevatsizumab:

- vähendab tuumori massi ja astsiidi mahtu (16),
- inhibeerib vähi metastaseerumist ja parandab elulemust (17; 18).

Kaugelearenenud munasarjavähi süsteemse ravi korral loetakse rahvusvaheliste erialaekspertide konsensusel kliiniliselt oluliseks muutuseks PFS pikenemist 4 kuu võrra ja HR (hazard ratio) vähemalt 0,7 (progressiooni riski vähenemine 30%) võrrelduna standardraviga (19).

Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) 2010 konsensusel alusel, samuti mitmete kliiniliste ekspertgruppide ja pädevate asutuste hinnangul on munasarjavähi korral kliinilistes uuringutes PFS üldtunnustatud esmane tulemusnäitaja, mis kajastab adekvaatselt uuritava ravimi kliinilist kasu. Progressioonivaba elulemuse tulemust ei mõjuta progressioonijärgne elulemuse perioodi pikkus ega järgnevad raviread, mida munasarjavähi uuringutes on raske (kui mitte võimatu) protokollijärgselt kontrollida (20-26). Seega võib öelda, et PFS väljendab otseselt uuritavast ravimist saadavat kasu.

Bevatsizumab on vastavalt Euroopa Ravimiameti (EMA, European Agency of Medicines) registratsioonile näidustatud epiteeliale munasarjavähi ravis kolmel juhul:

1. kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga kaugelearenenud (FIGO ehk International Federation of Gynecology and Obstetrics staadiumid III B, III C ja IV) epiteeliale munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähiga täiskasvanud patsientide esmaavaliku raviks;
2. kombinatsioonis karboplatiini ja gemtsitabiiniga täiskasvanud patsientidel, kellel on tekkinud platinapreparaadile tundliku epiteeliale munasarja-, munajuha või primaarse kõhukelmevähi esimene retsidiiv ning kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega;
3. kombinatsioonis paklitakseeli, topotekaani või pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga (PLD) täiskasvanud patsientidel, kellel on tekkinud platinapreparaadi suhtes resistentne epiteeliale munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi retsidiiv ja kes ei ole eelnevalt saanud üle kahe keemiaravi skeemi ning kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega.

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

AURELIA on esimene randomiseeritud kliiniline uuring, mis hindas bevatsizumabi lisamist keemiaravile (uurija poolt valitud keemiaravi – paklitakseel, PLD või topotekaan) platinaresistentse taastekinud munasarjavähiga patsientidel (27; 28).

Uuringud otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Otsingu märksõnad olid „Pb-resistant ovarian cancer“, „bevacizumab“, „GCIG“, „targeted therapy“, „AURELIA“.

Otsingukriteeriumiteks olid täistekstidena kättesaadavad artiklid ja kongresside abstraktid alates 2000 kuni 2015. Otsingu tulemusel leiti üks III faasi randomiseeritud uuring, mille andmeid on taotluses kasutatud.

Jrk nr	Uuringu autori(nimed)	Uuringu kvaliteet ⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostus	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
1	Eric Pujade - Lauraine, Felix Hilperit, Beatrice Weber, et al.	B	N=361; >18 a naised histoloogiliselt tõestatud munasarja epiteliaalne-, munajuha- või primaarne peritoneaalõõne kartsinoom; haiguse progressioon 6 kuu jooksul peale esmase plaatinasaldavat keemiaravi lõppu; ECOG 0-2; adekvaatne maksa-, neeruja luuüdi funktsioon; eelnevalt saanud kuni 2 erinevat keemiaravi skeemi ja polnud eelnevalt saanud bevacizumabi; puudus viide eelnevale soole obstruktsioonile, abdominaalsele	Bevatsizumab 10 mg/kg iga 2 nädala tagant või 15 mg/kg iga 3 nädala tagant IV infusioonina kuni haiguse progressioonini; paklitakseel 80 mg/m ² IV 1., 8., 15. ja 22. päeval 4-nädalase tsükli või PLD 40 mg/m ² IV iga 4 nädala tagant või topotekaan 4 mg/m ² IV 1., 8. ja 15. päeval 4-nädalase tsükli vältel või annuses 1,25 mg/m ² 1.-5. päeval iga 3 nädala	Progressioonivaiba elulemus (PFS) RECIST versioon 1.0 alusel hinnatuna sõltumatu komitee (IRC) poolt	Üldise ravivastuse määr (ORR); üldine elulemus (OS); ohutus; elukvaliteet EORTC QLQ-OV28, FACT-O ja EORTC QLQ-C30 küsimustike alusel	Urija poolt valitud keemiaravi (paklitaks eel 80 mg/m ² IV 1., 8., 15. ja 22. päeval 4-nädalase tsükli või PLD 40 mg/m ² IV iga 4 nädala tagant või topotekaan 4 mg/m ² IV 1., 8. ja 15. päeval 4-nädalase tsükli vältel või annuses 1,25 mg/m ² 1.-5. päeval iga 3 nädala tagant	2009-2011

⁷ Märgitakse järgmiselt:

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

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

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

D – muu, selgitada.

			fistlike, gastrointestinaalsele perforatsioonile, intra-abdominaalsele abstsessile, rektosigmoidaalsele või soole haaratusele põhihaigusest	tagant				
--	--	--	---	--------	--	--	--	--

AURELIA on esimene ja siiani ainus III-faasi randomiseeritud 2-haruline uuring, kus hinnati bevatsizumabi lisamist uurija poolt valitud keemiaravile (paklitakseel, PLD või topotekaan) plaatina-resistentse taastekkinud munasarjavähiga patsientidel (ECOG 0-2), kes olid eelnevalt saanud maksimaalselt kuni 2 keemiaravi skeemi ja polnud eelnevalt saanud bevatsizumabi.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS) hinnatuna RECIST versioon 1.0 kriteeriumide alusel nii sõltumatu komitee (IRC) kui uurija poolt:

- PFS kogu uuringu populatsioonis (intention-to-treat; ITT) hinnatuna sõltumatu komitee poolt (independent-review committee; IRC) paranes bevatsizumabi lisamisel keemiaravile 4,2 kuu võrra – 3,9 vs 8,1 kuud (HR=0,484; 95%CI: 0,370-0,632; p<0,0001).
- PFS kogu uuringu populatsioonis (intention-to-treat; ITT) hinnatuna uurija poolt paranes bevatsizumabi lisamisel keemiaravile 3,4 kuu võrra – 3,4 vs 6,8 kuud (HR=0,384; 95%CI: 0,300-0,491; p<0,0001).

Haiguse progressiooni või surma risk vähenes bevatsizumabi lisamisega keemiaravile vastavalt 52% (IRC) ja 62% (uurija).

PFS alagruppides – vastavalt uurija poolt valitud keemiaravile:

- bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeliga pikendas PFS 5,3 kuu võrra – 3,9 vs 9,2 kuud (HR=0,47, 95%CI: 0,31-0,72);
- bevatsizumab kombinatsioonis topotekaaniga pikendas PFS 4,1 kuu võrra – 2,1 vs 6,2 kuud (HR=0,28; 95%CI: 0,18-0,44);
- bevatsizumab kombinatsioonis PLD-ga pikendas PFS 1,6 kuu võrra – 3,5 vs 5,1 kuud (HR=0,53; 95%CI: 0,36-0,77).

AURELIA uuringusse värbamisel esines astsiit 31% patsientidest (n=113).

PFS astsiidiga patsientidel: 2,3 vs 5,6 kuud (HR=0,40; 95%CI: 0,26-0,60; p<0,001) – bevatsizumab lisamisel **pikenes PFS 3,1 kuud**, mis on nii statistiliselt kui kliiniliselt oluline muutus.

Uuringu teisesed tulemusnäitajad vastavalt:

Bevatsizumabiga saavutati statistiliselt ja kliiniliselt oluline **üldise ravivastuse määra (ORR)** paranemine (+15,7%) – 12,5% vs 28,2% (p=0,0007).

ORR alagruppides – vastavalt uurija poolt valitud keemiaravile:

- kombinatsioonis paklitakseeliga saavutati **parim üldise ravivastuse määr (+22,9%)** – 28,8% vs 51,7%;
- kombinatsioonis PLD-ga 7,9% vs 18,3%;
- kombinatsioonis topotekaaniga 3,3% vs 22,8%.

Üldise elulemuse (OS) analüüs baseerub 266 sündmusel (73,7% patsientidest olid selleks

hetkeks surnud). Kuna uuringus oli lubatud progressioonijärgne ravivahetus keemiaravirühmast bevatsizumabile, ei olnud uuring eesmärk näidata statistilist erinevust uuringurühmade vahel üldises elulemuse osas. Ravivahetus 40% patsientidest.

Kogu uuringu populatsioonis (ITT) paranes üldine elulemus bevatsizumabi lisamisega 3,3 kuud – 13,3 vs 16,6 kuud (HR=0,870; 95%CI: 0,678-1,116; p=0,2711)

OS alagruppides – vastavalt uurija poolt valitud keemiaravile:

- kombinatsioonis **paklitakseeliga** saavutati statistiliselt ja kliiniliselt oluline üldise elulemuse pikenemine (+**9,2 kuud**) – 13,2 vs 22,4 kuud (HR=0,64; 95%CI: 0,41-0,99);
- kombinatsioonis PLD-ga 14,1 vs 13,7 kuud (HR=0,91; 95%CI: 0,61-1,35);
- kombinatsioonis topotekaaniga 13,3 vs 13,8 kuud (HR=1,07; 95%CI: 0,70-1,63)(27).

Elukvaliteeti mõõdeti kolme küsimustiku alusel ning püstitati esmane ja teisesed hüpoteesid.

Esmane elukvaliteedi hüpotees: abdominaalsete/gastrointestinaalsete sümptomite paranemist $\geq 15\%$ nädalal 8/9 esineb bevatsizumabi rühmas enam kui kontrollrühmas:

- **EORTC QLQ-OV28** (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Ovarian Cancer Module) küsimustikus keskenduti abdominaalsele/gastrointestinaalsele skaalale, kuna need on peamised taastekkinud haigusega kaasnevad sümptomid. 8/9 ravinädalaks paranesid gastrointestinaalsed sümptomid $\geq 15\%$ bevatsizumabi rühma patsientidel 21,9% ja vaid 9,3% keemiaravi rühma patsientidel; **erinevus 12,7% bevatsizumabi kasuks**; 95%CI: 4,4-20,9%; p=0,002.
 - **44% astsiidiga patsientidel** täheldati bevatsizumabiga $\geq 15\%$ kõhuvalu/gastrointestinaalsete sümptomite paranemist, samal ajal keemiaraviga vaid 4,1%-l (erinevus 39,9%; 95%CI: 23,9-55,9%; p<0,001).

Teisene elukvaliteedi hüpotees: mõlemas uuringurühmas on nädalal 8/9 sarnane funktsionaalse staatuse (FOSI indeksi alusel) ja üldise tervise seisundi paranemine (QLQ-C30 alusel) $\geq 15\%$:

- **FACT-Ovarian Cancer (FACT-O)** sümptomite indeksi (FOSI) alusel hinnati funktsionaalset staatust. Bevatsizumabi lisamine keemiaravile parandas funktsionaalsel skaalal mõõdetud sümptome (emotsionaalset, rollist tulenevat, sotsiaalset, seksuaalsusega seotud ja suhtumist haigusesse). 12,2% patsientidest bevatsizumabi rühmas saavutati 8/9 nädalal FOSI skoor $\geq 15\%$ võrreldes vaid 3,1% keemiaravi rühma patsientidega (**erinevus 9% bevatsizumabi kasuks**; 95%CI: 2,9-15,2%; p=0,003). Kognitiivne funktsioon halvenes uuringu jooksul pidevalt mõlemas rühmas ja oli bevatsizumabi rühmas viletsam võrrelduna keemiaraviga
 - **21,6% asisiidiga patsientidel** bevatsizumabi rühmas paranes FOSI indeks $\geq 15\%$, keemiaraviga vaid 2,1%-l (erinevus 19,5% bevatsizumabi kasuks; 95%CI: 3,6-32,6%; p=0,004).
- **EORTC-QLQ-C30 (Cancer Module)**
Bevatsizumabi rühmas paranesid tulemused järgmiste sümptomite osas: sage urineerimine, väsimus ja perifeerne neuropaatia; kuid halvenesid diarröa ja kuulmisega seotud näitajad.
Bevatsizumabi lisamisega saavutati parem kontroll astsiidi üle – vähenes oluliselt paratsenteesi vajadus ja protseduuride arv võrrelduna keemiaravi rühmaga (28).

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

Bevatsizumabi kasutust plaatina-resistentse retsidiveerunud munasarjavähi ravivalikuna on soovitatud järgmistes rahvusvahelistes ravijuhistes:

Euroopa ravijuhised:

- **ESMO** (European Society of Medical Oncology) ravijuhised, **2013:**
Bevatsizumab kombinatsioonis keemiaraviga (paklitakseel, PLD või topotekaan) plaatina-resistentse retsidiveerunud munasarjavähi raviks patsientidel, kes on eelnevalt saanud mitte enam kui 2 keemiaravi skeemi (IB)(29).
- **France 1st St. Paule de Vence concensus, 2012** soovib bevatsizumabi kombinatsioonis paklitakseeliga plaatina-resistentse retsidiveerunud munasarjavähi raviks (30).
- **AIOM** (Associazione Italiana di Oncologia Medica), **2012** ravijuhised soovivad bevatsizumabi kombinatsioonis keemiaraviga (taksaan, PLD või topotekaan) plaatina-resistentse retsidiveerunud munasarjavähi raviks.
- **GEICO** (Spanish Group for Investigation on Ovarian Cancer), **2012** ravijuhised soovivad bevatsizumabi kombinatsioonis keemiaraviga (paklitakseel, PLD või topotekaan) plaatina-resistentse retsidiveerunud munasarjavähi raviks (IA) (31).
- **The Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Gynaecological Association, 2012**, soovivad bevatsizumabi plaatina-resistentse retsidiveerunud munasarjavähi raviks.

USA ravijuhised

- **NCCN** (National Comprehensive Cancer Network) **2.2015** ravijuhistes soovitakse bevatsizumabi kombinatsioonis keemiaraviga (paklitakseel, PLD või topotekaan) plaatina-resistentse retsidiveerunud munasarjavähi raviks patsientidel, kes pole varem bevatsizumabi saanud (2A) (32).

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

Bevatsizumabi kombinatsioonis keemiaraviga plaatina-resistentse retsidiveerunud munasarjavähi raviks on kasutusel ja rahastatud järgmistes riikides: Belgia, Holland, Norra, Šotimaa ja Sloveenia.

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 kontrollimine, elukvaliteedi paranemine jne) - alternatiiv puudub.

Astsiiti ei õnnestu alati kirurgiliste manipulatsioonide ega keemiaraviga ohjata.

Bevatsizumabi lisamisega raviskeemi saab astsiiti kontrolli all hoida (33).

Varasemaid keemiaraviga uuringuid ei saa võrrelda AURELIA uuringuga kuna uuringutes on esindatud erinevad patsiendi populatsioonid (kirurgilise 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.

Sarnase või parema efektiivsusega angiogeneesi toimivaid preparaate ei ole lähiajal tulemas.

Osaliselt sarnase patsientide valikuga (lisaks progressioonile 6 kuu jooksul peale esmase plaatina-sisaldavat keemiaravi lõppu ka patsiendid >6 kuud kuni 12 kuud ehk osaliselt plaatina-tundlikud) TRINOVA-1 uuringus trebananib (angiopoetiin 1 ja 2 seondumise inhibiitor) + paklitakseel vs. paklitakseel saavutati PFS 7,2 vs 5,4 kuud ja OS 19,3 vs 18,3 kuud (34).

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

Asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule „Munasarjakasvajate kemoteraapiakuur“

puudub – paklitakseel ja bevatsizumab sisalduvad koodis 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):

Bevatsizumabi lisamine keemiaravile (paklitakseel, PLD või topotekaan) plaatina-resistentse retsidiveerunud munasarja näidustusel pikendab nii statistiliselt kui kliiniliselt oluliselt progressioonivaba elulemust ja üldise ravivastuse määra ning parandab patsientide elukvaliteeti. Bevatsizumabi maksimaalne kasu ilmneb just kombinatsioonis paklitakseeliga, kus saavutati nii statistiliselt kui kliiniliselt oluline progressioonivaba elulemuse, üldise ravivastuse määra ja üldise elulemuse pikenemine ning patsientide elukvaliteeti paranemine (27; 28).

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus Bevatsizumab kombinatsioonis keemiaraviga (paklitakseel, PLD või topotekaan)	Aternatiiv 1: tsütostaatikum monoravina	
1	2	3	4	5
1	Progressioonivaba elulemus (PFS) bevatsizumabi lisamisel keemiaravile hinnatuna sõltumatu komitee poolt	Plaatina-resistentne retsidiveerunud munasarjavähiga patsient, kes pole eelnevalt saanud bavgizumabi, kuid on saanud kuni 2 keemiaravi skeemi: 8,1 kuud (HR=0,484; 95%CI: 0,370-0,632; p<0,0001) PFS pikenemine +4,2 kuud (ITT populatsioon) PFS (bevatsizumab+paklitakseel): 9,2 kuud (HR=0,47, 95%CI: 0,31-0,72) PFS pikenemine +5,3 kuud	3,9 kuud 3,9 kuud	
1	Üldise ravivastuse määr (ORR)	28,2% (p=0,0007) ORR paranes + 15,7% (ITT) ORR (bevatsizumab+paklitakseel): 51,7% ORR paranes +22,9%	12,5% 28,8%	
1	Üldine elulemus (OS)	16,6 kuud (HR=0,870; 95%CI: 0,678-1,116; p=0,2711) OS pikenemine +3,3 kuud (ITT) OS (bevatsizumab+paklitakseel): 22,4 kuud (HR=0,64; 95%CI: 0,41-0,99) OS pikenemine +9,2 kuud	13,3 kuud 13,2 kuud	
1	Elukvaliteet (QoL)	a. abdominaalsete/gastrointestinaalsete sümptomite paranemine ≥15% nädalal 8/9: 21,9% (95%CI: 4,4-20,9%; p=0,002) • astsiidiga patsientidel: 44% (95%CI: 23,9-55,9%; p<0,001) b. nädalal 8/9 funktsionaalse staatuse (FOSI indeksi alusel) ja üldise tervises seisundi paranemine (QLQ-C30 alusel) ≥15%: 12,2%	9,3% 4,1%	3,1%

		(95%CI: 2,9-15,2%; p=0,003) • astsiidiga patsientidel: 21,6% (95%CI: 3,6-32,6%; p=0,004)	2,1%
--	--	--	------

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

Bevatsizumabi ohutusprofiil on tänaseks hästi kirjeldatud paljudes suurtes randomiseeritud- ja ohutusuuringutes.

AURELIA uuringus osalesid patsiendid, keda on juba eelnevalt ravitud erinevate tsütostaatikumidega ja see omakorda juba suurendab kõrvaltoimete tekke riski.

Bevatsizumabiga seotud kõrvaltoimed on kaasuva raviga kontrollitavad.

Bevatsizumabi rühmas ilmnes enam hüpertooniat, perifeerset sensoorset neuropaatiat, fistleid ja abstsesse, proteinuuriat, gastrointestinaalseid perforatsioone, arteriaalset trombembooliat ja haava paranemisega seotud komplikatsioone. Kliiniliselt olulised veritsused olid väga harvad.

Keskärvisüsteemi verejooksusid ei esinenud.

3.-5. astme kõrvaltoimeid esines bevatsizumabi rühmas 59,2% ja kontrollrühmas 53%.

3.-5. astme tõsiseid kõrvaltoimeid esines bevatsizumabi rühmas 24,6% ja kontrollrühmas 19,3%.

Paklitakseeli kohordis esines bevatsizumabi lisamisega enam neutropeeniat, perifeerset sensoorset neuropaatiat, hüpertensiooni ja leukopeeniat; samas vähenes väsimus, kõhuvalu, diarröa ja oksendamine.

PLD kohordis esines bevatsizumabi lisamisega enam käe-jala sündroomi, hüpertooniat; ja vähem neutropeeniat ja väsimust.

Topotekaani kohordis esines bevatsizumabi lisamisega enam iileust; ja vähenes neutropeenia, leukopeenia, väsimus, düspnoe ja trombotsütopeenia (27; 28).

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus	Aternatiiv 1: tsütostaatikum monoravina
1	arteriaalne trombembooliline sündmus	1,7%	0,6%
	veritsus (kesknärvisüsteem)	0%	0%
	veritsus (v.a. kesknärvisüsteem; ≥ 3 . aste)	1,1%	1,1%
	südamepuudulikkus	0,6%	0,6%
	febriilne neutropeenia (≥ 2 . aste)	0,6%	0,6%
	fistel või abstsess (≥ 2 . aste)	2,2%	0%
	gastrointestinaalne perforatsioon (≥ 2 . aste)	1,7%	0,6%
	hüpertoonia (≥ 3 . aste)	7,8%	1,1%
	perifeerne sensoorne neuropaatia (≥ 3 . aste)	4,5%	2,8%
	proteinuuria (≥ 3 . aste)	2,2%	0%
	venoosne trombembooliline sündmus (≥ 3 . aste)	3,4%	3,9%
	haava paranemisega seotud komplikatsioonid (≥ 3 . aste)	1,1%	0%

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 (sh. ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Bevatsizumabi 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;

Bevatsizumab lisatakse keemiaravile (eelstatult paklitakseelile) täiskasvanud patsientide raviks, kellel on tekkinud platinapreparaadi suhtes resistentne epiteeliale munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi retsidiiv ja kes ei ole eelnevalt saanud üle kahe keemiaravi skeemi ning kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega.

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:

2012.aastal oli Eestis Vähiregistri andmetel 149 munasarjavähi esmasjuhtu, millest enam kui 2/3 (117) olid naaberorganite haaratusega või kauglearenenud.

Platina-resistentse taastekkinud munasarjavähiga patsientide arv on ligikaudne, kuna puuduvad täpsed andmebaasid.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t^* 2017	Patsientide arv aastal $t+1$ 2018	Patsientide arv aastal $t+2$ 2019	Patsientide arv aastal $t+3$ 2020
1	2	3	4	5
<i>Bevatsizumab-ravi lisamine 325R</i>	20	20	20	20

** 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 2017	Teenuse maht aastal $t+1$ 2018	Teenuse maht aastal $t+2$ 2019	Teenuse maht aastal $t+3$ 2020
1	2	3	4	5
<i>Bevatsizumab-ravi lisamine 325 R</i>	1 036 203	1 036 203	1 036 203	1 036 203

Tuginedes uuringu AURELIA tulemustele oli keskmine kliiniline ravipikkus kogu populatsioonis (ITT) bevatsizumabiga 6 tsüklit (3-nädalase intervalliga). AURELIA uuringus pole avaldatud bevatsizumab + paklitakseel rühma keskmist kliinilist ravipikkust, seetõttu põhineb mahu arvutus progressioonivaba elulemuse (9,2 kuud) andmetel. Tõenäoliselt on selles patsientide rühmas kliiniline ravipikkus siiski lühem.

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm); <i>Ambulatoorse keemiaravi tool või keemiaravi voodi.</i>
6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu; <i>Vajalik perifeerse veeni kaniüüli asetamine, paklitakseel vajab premedikatsiooni.</i>
6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes; <i>Bevatsizumabi infusioon veeni esimesel korral 90 minutit, teisel korral 60 minutit ja alates kolmandast korrast 30 minutit; paklitakseeli premedikatsioon 30 minutit varasema algusega ja paklitakseeli infusioon 60 minutit.</i>

7.Nõuded teenuse osutajale
7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, kesksaigla, üldhaigla, perearst, vm); <i>Sertifitseeritud keemiaravi osakond.</i>
7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; <i>Kardioloogia teenistuse, intensiivravi, kirurgiateenistuse olemasolu. Täiendavad kulutused infrastruktuurile olemasolevates vähikeskustes puuduvad</i>
7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus; <i>Onkoloog.</i>
7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; <i>Teenuse maht ja teenuse osutamise kvaliteet ei ole omavahelises seoses</i>
7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele. <i>Teenust osutavates raviasutustes on olemas valmisolek erinevate manustamisviisidega pahaloomuliste kasvajate raviks mõeldud ravimite manustamiseks ning tüsistuste raviks. Uue näidustuse lisandumine ei mõjuta kuidagi seda valmisolekut</i>

8. Kulutõhusus
7.6. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused; <i>Teenus koosneb järgmisest raviskeemist: bevatsizumab 1050 mg (15 mg/kg kehakaalu kohta) infusioonina 3 nädalase intervalliga ühe ravitsükli hind 70 kg kaaluva patsiendi kohta 3 895,50 € +paklitakseel kord nädalas 80 mg/m²maksumusega 12,96€ x 3(1., 8., 15. päev), millele lisandub premedikatsioon 4,61€ x 3 (Paklitakseel 315 kalkulatsioonid, kood 325R). Alternatiiviks on bevatsizumab 2 nädalase intervalliga + paklitakseel kord nädalas 80 mg/m²(1., 8. päev). Teenus lisandub 325R teenuskoodis raviskeemide loetelusse.</i>
<i>Kulutõhususe kalkulatsioonide ning Haigekassa eelarvemõjude analüüsimiseks palume kontakteeruda ravimitootja Roche Eesti OÜ esindajaga Kadri Mägi (kadri.maegi@roche.com). Eeldame, et Eesti jaoks on tootjal võimalus pakkuda kulu- ja/või riskijagamise skeeme.</i>
7.7. 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; <i>puudub.</i>
7.8. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega; <i>ei ole.</i>
7.9. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega <i>ei ole.</i>

9. Omaosalus

7.10. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult valmisolek puudub.

8. Esitamise kuupäev

31.12.2015

9. Esitaja nimi ja allkiri

Kadri Putnik /digitaalselt allkirjastatud/

10. Kasutatud kirjandus

1. C.H.Holschneider, J.S.Berek. *Semin Surg Oncol* 2000; 19(1):3-10
2. J.Ferlay et al. *Globocan 2008. Int J Cancer* 2010;127, 2893–2917.
3. S.Dhillon. *Drugs* 2012; 72 (7):917-30
4. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm120669.pdf>
5. S.Huang et al. *Cancer Res* 2000;60:5334-9
6. J.R.Kroep, J.W.R.Nortier. *Current Pharmaceutical Design*, 2012, 18, 3775-83
7. J.Shen-Gunther et al. *Gynecol Oncol* 2002;87:77-83
8. S.M.Moghaddam. *Cancer Metastasis Rev* (2012) 31:143–162
9. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. *Ovarian cancer. Lancet* 2009; 374: 1371-1382.
10. Heitz F, du BA, Kurzeder C, Pfisterer J, et al. *Surgery for recurrent ovarian cancer. Womens Health (Lond Engl)* 2011; 7: 529-535.
11. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. *Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. J Clin Oncol* 2001; 19: 3312-3322.
12. Naumann RW, Coleman RL. *Management strategies for recurrent platinum-resistant ovarian cancer. Drugs* 2011; 71: 1397-1412
13. Saif MW, Siddiqui IAP, Sohail MA. *Management of ascites due to gastrointestinal malignancy. Ann Saudi Med* 2009; 29: 369-377.
14. Woopen H, Sehouli J. *Current and future options in the treatment of malignant ascites in ovarian cancer. Anticancer Res* 2009; 29: 3353-3359
15. Kobold S, Hegewisch-Becker S, Oechsle K, et al. *Intraperitoneal VEGF inhibition using bevacizumab: a potential approach for the symptomatic treatment of malignant ascites? Oncologist* 2009; 14: 1242-1251
16. L.Hu et al. *Am J Pathol* 2002, Vol. 161, No. 5
17. S.Mabuchi et al. *Clin Cancer Res* 2008; 14:7781-7789
18. H.Huynh et al. *Mol Cancer Ther* 2007;6:2959-2966
19. W.P.McGuire, M Markman. *Br J Cancer* 2003;89 Suppl 3:S3-S8
20. G.C.E.Stuar et al. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21: 750-755
21. http://journals.lww.com/ijgc/Abstract/2011/05000/2010_Gynecologic_Cancer_InterGroup_GCIG_.27.aspx
22. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf
23. D.Lebwohl et al. *Cancer J* 2009;15:386-94
24. R.Pazdur. *Oncologist* 2008;13 Suppl 2:19-21
25. S.H.Zhuang et al. *Cancer J* 2009;15:395-400
26. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/CancerDrugs/ucm094586.htm>
27. E.Pujade-Lauraine, F.Hilpert, B.Weber, et al. *Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology*, 2014
28. M.R.Stockler, F.Hilpert, M.Friedlander, et al. *Patient-reported Outcome Results from Open-label Phase III AURELIA Trial Evaluating Bevacizumab-containing Therapy for Platinum-resistant Ovarian Cancer. Journal of Clinical Oncology*, 2014; 32:1309-1316
29. J. A. Ledermann, F. A. Raja, C. Fotopoulou, et al *Annals of Oncology* 24 (Suppl 6): vi24-vi32, 2013
30. J.Alexandre, F. Joly, C.Lhomme, F.Selle, E. Pujade-Lauraine, H. Cure.
31. A. Gonza'lez Marti'n, A. Redondo, M. Jurado, et al. *Clin Transl Oncol*, 2012
32. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
33. G.Kristensen et al. *IGCS 2012*, oral presentation
34. B.J. Monk, A. Poveda, A.M. Oza et al. *Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Oncol.* 2014; 15(8): 799-808

