

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Metastaatilise kolorektaalkasvaja kemoteraapiakuur
Taotluse number	1539
Kuupäev	12. aprill 2023

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses sõnastatud meditsiinilised näidustused:

- Panitumumab kombinatsioonis keemiaraviga FOLFOX või FOLFIRI metsikut tüüpi RAS-iga metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea palliatiivseks ravis, m.h. neoadjuvantses ravis.

Näidustuse parandatud sõnastus on: panitumumab kombinatsioonis keemiaraviga FOLFOX või FOLFIRI metsikut tüüpi RAS-iga metastaatilise vasakpoolse kolorektaalvähi esimese rea palliatiivses ravis, m.h. neoadjuvantses ravis.

ESMO metastaatilise kolorektaalvähi diagnoosimise, ravi ja jälgimise juhises (1) ja NCCN jämesoolevähi juhises (2) on väljatoodud, et panitumumabi kasutamine on kindlalt näidustatud ainult vasakpoolse metastaatilise kolorektaalvähi ravis.

Esimese rea palliatiivses ravis on kaksikkeemiaravi ja panitumumabi kombinatsioon eelistatud raviviis metsikut tüüpi RAS-iga vasakpoolse soolevähi ravis. Metsikut tüüpi RAS-iga parempoolse soolevähi palliatiivse ravi esimeses reas on eelistatud keemiaravi kombinatsioon bevatsizumabiga (1).

Neoadjuvantset ravi kasutatakse potentsiaalselt resektseeritava metastaatilise kolorektaalvähi ravis ning neoadjuvantse ravi eesmärk on haiguse muutumine neoadjuvantse ravi toimet potentsiaalselt resektseeritavast resektseeritavaks. Sellises olukorras on panitumumab näidustatud koos keemiaraviga metsikut tüüpi RAS-iga vasakpoolse metastaatilise kolorektaalvähi neoadjuvantseks raviks (soovituse tugevus ja soovitus aluseks oleva tõenduspõhisuse tase II, A – efektiivsuse tõenduspõhisus tugev, kliiniliselt kasulik). Patsientidele, kellel on tegemist parempoolse kolorektaalvähi ja muteerunud RAS-iga, on näidustatud kombinatsioon FOLFOXIRI-bevatsizumab ning teatud juhtudel, kui patsient ei talu kolmik-keemiaravi, tsütotoksiline kaksik-keemiaravibevatsizumab (II, A). Teatud juhtudel võib kasutada parempoolse metsikut tüüpi RAS-iga kolorektaalvähi neoadjuvantses ravis ka kaksik-keemiaravi-EGFR-inhibiitori kombinatsiooni, kuid selle soovitus tugevus ja soovitus aluseks oleva tõenduspõhisuse tase II, C – efektiivsuse tõenduspõhisus ebapiisav, kasu ei ületa kahju (kõrvaltoimed, hind) riski (1, 14).

- Panitumumab monoravina või kombinatsioonis irinotekaanipõhise keemiaraviga metsikut tüüpi RAS-iga metastaatilise kolorektaalvähi palliatiivravi kolmandas reas patsiendile, kes ei ole varem saanud ravi EGFR-inhibiitoritega.

Näidustuse parandatud sõnastus on: panitumumab monoravina metsikut tüüpi RAS-iga metastaatilise kolorektaalvähi palliatiivravi kolmandas reas patsiendile, kes ei ole varem saanud

ravi EGFR-inhibiitoritega. Mahakustutatud on „või kombinatsioonis irinotekaanipõhise keemiaraviga“.

Panitumumabi kombinatsiooni efektiivsus irinotekaanipõhise keemiaraviga kolmandas reas ei ole teaduslikult tõestatud. Vastavalt ESMO 2022 ravijuhises väljatoodud soovitudele on metastaatilise metsikut tüüpi RAS-iga kolorektaalvähi kolmanda rea ravis näidustatud panitumumab või tsetuksimab monoravina või tsetuksimab-irinotekaani kombinatsioon (1).

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Kolorektaalvähi epidemioloogia

Taotluses on kirjas, et haigestumus käär- ja pärasoolevähki (C18-C21) suureneb Eestis aasta-aastalt ja ületab 1000 patsienti aastas. 2019. aastal diagnoositi 1043 käär- ja pärasoolevähi juhtu.

Tervise Arengu Instituudi kõige värskematel andmetel diagnoositi 2020. aastal Eestis 965 käär- ja pärasoolevähi juhtu. Jämesoolevähi juhtude arv vähenes 8%. Sellise languse peamiseks põhjuseks võib pidada 2020. aastal alanud COVID-19 pandeemiat, mistõttu mitmed plaanilised tervishoiuteenused, sh söeluuringud olid piiratud (3).

Lisaks on oluline mainida, et 2020. aastal publitseeritud süstemaatilise kirjanduse ülevaate ja meta-analüüsi alusel esineb KRAS mutatsiooni 35,9%-l, NRAS mutatsiooni 4,1%-l ja BRAF mutatsiooni 7,1%-l kolorektaalvähiga patsientidest (4).

Muus osas on kolorektaalvähi epidemioloogiat kirjeldav taotluse lõik korrektne.

Metastaatilise kolorektaalvähi ravi

Taotluses on kirjas, et PD-1 inhibiitorid nivolumab ja pembrolizumab mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (microsatellite instability-high, MSI-H) või valepaardumisreparatsiooni geeni defektsusega (mismatch repair deficient, dMMR) metastaatilise kolorektaalvähi ravis ei ole Eestis rahastatud.

Alates 01.01.2023 sisaldab Eesti Haigekassa (al. 01.04.2023 Tervisekassa) tervishoiuteenuste loetelu kood 254R metastaatilise mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (microsatellite instability-high, MSI-H) või valepaardumisreparatsiooni geeni defektsusega (mismatch repair deficient, dMMR) kolorektaalkasvaja esimese rea ravi pembrolizumabiga.

Muus osas on metastaatilise kolorektaalvähi ravi kirjeldav taotluse lõik korrektne.

3. Tervishoiuteenuse tõendus põhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Lühikokkuvõtte taotluses esitatud kliinilistest uuringutest:

Panitumumabi kasutamine metastaatilise kolorektaalvähi esimeses ravireas:

- PRIME uuring – III faas. Metsikut tüüpi vs muteerunud KRAS. Võrreldud raviskeemid: panitumumab-FOLFOX4 vs FOLFOX4. Esmase tulemusnäitaja PFS statistiliselt oluline paranemine metsikut tüüpi KRAS-iga panitumumab-FOLFOX4 ravitud rühmas. Teised tulemusnäitajad sh OS on samuti paranenud (5).
- PEAK uuring – II faas. Esmases analüüsis metsikut tüüpi KRAS ekson 2, teiseses eelkavandatud analüüsis metsikut tüüpi KRAS eksonid 2, 3 ja 4 ning NRAS.

Võrreldud raviskeemid: panitumumab-mFOLFOX6 vs bevatsizumab-mFOLFOX6. Esmane tulemusnäitaja PFS on sarnane panitumumab-mFOLFOX6 ja bevatsizumab-mFOLFOX6 saanud rühmades metsikut tüüpi KRAS ekson 2 korral. Esmase tulemusnäitaja PFS statistiliselt oluline paranemine panitumumabmFOLFOX6 ravitud rühmas metsikut tüüpi KRAS ekson 2, 3 ja 4 ning NRAS korral. Teisene tulemusnäitaja OS on parem panitumumabi-FOLFOX6 saanud rühmas nii metsikut tüüpi KRAS ekson 2 kui ka metsikut tüüpi KRAS ekson 2, 3 ja 4 ning NRAS korral (6).

- PARADIGM uuring – III faas. Metsikut tüüpi RAS. Võrreldud raviskeemid: panitumumab-mFOLFOX6 vs bevatsizumab-FOLFOX6. Esmase tulemusnäitaja OS statistiliselt oluline paranemine metsikut tüüpi RAS-i ja vasakpoolse soolevähiga panitumumab-mFOLFOX6 ravitud rühmas (7,8).

Need 3 kliinilist uuringut tõestavad panitumumab-FOLFOX4/FOLFOX6 paremat efektiivsust võrreldes FOLFOX4 ja bevatsizumab-FOLFOX6 metsikut tüüpi RAS-iga metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea ravis. PARADIGM uuringus on näidatud, et panitumumabFOLFOX6 skeem on kõige efektiivsem vasakpoolse metastaatilise kolorektaalvähi ravis.

Siinkohal on oluline mainida ka 2017. aastal publitseeritud kuue randomiseeritud kliinilise uuringu (CRYSTAL, FIRE-3, CALGB 80405, PRIME, PEAK ja 20050181) andmeid sisaldavat retrospektiivset analüüsi, mille eesmärgiks oli uurida metastaatilise soolevähi metsiku tüüpi RAS-iga patsientidel primaarse soolekasvaja asukohta (parempoolne või vasakpoolne soolekasvaja) prognostilist ja prediktiivset mõju. Antud analüüs näitas, et keemiaravi kombinatsioonis EGFR-inhibiitoriga on kõige efektiivsem vasakpoolse primaarse soolekasvaja korral (11).

Taotluse esimene näidustus sisaldab mitte ainult panitumumabi kombinatsiooni FOLFOX skeemiga, vaid ka FOLFIRI skeemiga. Panitumumab-FOLFIRI kombinatsiooni näidustus metastaatilise metsikut tüüpi RAS-iga kolorektaalvähi esimese rea ravis on suures osas tuletatud kliiniliste uuringute tulemustest, kus seda skeemi on kasutatud teises ravireas (2). Näitena võib tuua II faasi kliinilist uuringut, kus oli võrreldud panitumumab-FOLFOX4 ja panitumumabFOLFIRI raviskeemid esimese rea ainult maksa metastaseerunud metsikut tüüpi KRAS-iga kolorektaalvähi ravis. Olulist erinevust raviskeemide efektiivsuses ei leitud (12).

Panitumumabi kasutamine metastaatilise kolorektaalvähi ravis keemiaravile refraktaarsetel patsientidel:

- Uuring 20100007 – III faas. Metsikut tüüpi KRAS. Võrreldud raviskeemid: panitumumab-parim toetav ravi vs parim toetav ravi. Esmase tulemusnäitaja OS statistiliselt oluline paranemine panitumumab-parim toetav ravi ravitud rühmas metsikut tüüpi KRAS ekson 2 korral (9).
- Uuring 20020408 – III faas. $\geq 1\%$ EGFR ekspressioon kasvajakaraku membraanil. Võrreldud raviskeemid: panitumumab-parim toetav ravi vs parim toetav ravi. Esmase tulemusnäitaja PFS statistiliselt oluline paranemine panitumumab-parim toetav ravi ravitud rühmas (10).

Antud uuringute tulemuste alusel on põhjendatud panitumumabi kasutamine monoteerapiana kolmandas ravireas metastaatilise metsikut tüüpi RAS-iga soolevähi ravis.

Taotluse teise näidustuse sõnastus sisaldab mitte ainult panitumumabi monoteeraapiat kuid ka panitumumabi kombinatsiooni koos irinotekaanipõhise keemiaraviga metastaatilise kolorektaalvähi kolmandas ravireas. Vastavalt ESMO 2022 ravijuhises väljatoodud soovitustele on metastaatilise metsikut tüüpi RAS-iga kolorektaalvähi kolmanda rea ravis näidustatud panitumumab või tsetuksimab monoravina või tsetuksimab-irinotekaani kombinatsioon (1). Panitumumabi kasutamise efektiivsus koos irinotekaanipõhise keemiaraviga ei ole kolmandas ravireas uuritud. Panitumumabi kombinatsiooni koos irinotekaanipõhise keemiaraviga on uuritud ainult teises ravireas pärast progressiooni oksaliplatiinil põhineval keemiaravil (2).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud panitumumabi kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus ning nende käsitlemise/ravi kirjeldus on igati asjakohased ja õiged. Kasutatud informatsiooni panitumumabi omaduste kokkuvõttest (15). Täiendamist ei vaja.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Antud teema on jäänud taotluses käsitlemata, kuna panitumumabi kasutamise kohta on publitseeritud mitmete kliiniliste uuringute tõenduspõhised tulemused (vt taotluse punkt 4.2).

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses nimetatud alternatiivid kuuluvad Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu nimekirja koodi 218R alla, väljaarvatud tsetuksimab (13). Antud koodi alusel on metastaatilise kolorektaalvähi ravis bioloogilistest preparaatidest hetkel ravikindlustuse poolt rahastatud vaid bevatsizumab neoadjuvantses ravis heas üldseisundis patsiendil, kes on potentsiaalselt opereeritav ning palliatiivse ravi 1. reas patsiendil, kes on heas üldseisundis (ECOG 0-1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ja trombembooliliste tüsistusteta anamneesis. Hetkel kehtiv Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu metastaatilise kolorektaavähi ravikood 218R ei võta arvesse kasvaja RAS mutatsioonist (metsikut tüüpi vs muteerunud) tingitud patsiendi erineva ravi vajadust.

Taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused nagu ORR, PFS ja OS on esitatud taotluse punktis 4.2, kus on korrektselt kirjeldatud panitumumabi kasutamise efektiivsus võrreldes keemiaravi/bevatsizumabiga metastaatilise metsikut tüüpi RAS-iga kolorektaalvähi ravis.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses on kajastatud kahte ravijuhendit: oktoobris 2022 avaldatud ESMO metastaatilise kolorektaalvähi diagnoosimise, ravi ja jälgimise juhist (1) ja oktoobris uuendatud versiooni NCCN jämesoolevähi juhise (2). Tegemist on onkoloogia eriala usaldusväärsete Euroopa ja Ameerika Ühendriikide ravijuhistega. Mõlemad ravijuhised on kasutusel Eesti onkoloogide seas igapäevases kliinilises töös.

Taotluses viidatud ravijuhised toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel, juhul kui on sisseviidud täiendused/parandused, mis on kirjeldatud ja põhjendatud antud hinnangu 1. punktis.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud andmed panitumumabi manustamise kohta on asjakohased ja õiged.
Panitumumabi soovitatav annus on 6 mg/kg kehakaalu kohta üks kord iga kahe nädala järel.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Nimekirja lisatud juurde Narva haigla (TÜKi partnerhaigla), kus süsteemset vähivastast ravi manustatakse ambulatoorselt al. aprillist 2023.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Taotluses esitatud esimese näidustuse ravi (panitumumab kombinatsioonis keemiaraviga FOLFOX või FOLFIRI) manustatakse tavaliselt statsionaarselt, teatud juhtudel võib manustada ambulatoorselt ravimpumbaga.

Taotluses esitatud teise näidustuse ravi (panitumumab monoravina) manustatakse ambulatoorselt.

Muud taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed ja ammendavad.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed. Patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ning esitatud selgitused on loogilised ja asjakohased. Teenuse prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta on asjakohane. Täiendamist ei vaja.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

12.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Täiendus taotluses esitatud vastusele: teenuse kasutusse võtmine ei põhjusta uute ravijuhtude lisandumist.

Muud taotluses esitatud vastused on õiged ja asjakohased.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Nõus taotluses esitatud väitega.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise tõenäosus on väike, kuna panitumumabi kasutamine eeldab RAS ja BRAF staatuse määramist patsiendil enne raviga alustamist.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Naistel esinevad sagedamini KRAS ja BRAF mutatsioonid (4), seega võib eeldada, et panitumumabiga ravitud patsientide hulgas on mehi rohkem kui naisi.

Panitumumabi monoterapiat saanud eakatel patsientidel (vanuses ≥ 65 aastat) ei täheldatud üldisi erinevusi ohutuses või efektiivsuses. Eakatel patsientidel, kellele manustati panitumumabi kombinatsioonis FOLFIRI või FOLFOX keemiaraviskeemidega, teatati tõsistest kõrvaltoimetest suuremal arvul kui ainult keemiaravi saanutel (15).

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenusele kohaldamise tingimuste lisamine on põhjendatud. Nii nagu taotluses on kirjas sobib hetkel kehtiva teenuse koodi 218R kohaldamise tingimus: ravikuuri peab läbi viima sellekohast tegevusluba omavas haiglas töötav onkoloog tingimusel, et ravikuuri ettevalmistamise ja läbiviimise ajal on tagatud tsütostaatiliste ravimite käsitsemisjuhendite tingimuste täitmine.

17. Kokkuvõte

Taotluse nr 1539 eesmärk on lisada olemasolevasse Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu ravikoodisse 218R kaks uut meditsiinilist näidustust:

1. Taotletav näidustus: panitumumab kombinatsioonis keemiaraviga FOLFOX või FOLFIRI metsikut tüüpi RAS-iga metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea palliatiivseks raviks, m.h. neoadjuvantses raviks.
2. Taotletav näidustus: panitumumab monoravina või kombinatsioonis irinotekaanipõhise keemiaraviga metsikut tüüpi RAS-iga metastaatilise kolorektaalvähi palliatiivravi kolmandas reas patsiendile, kes ei ole varem saanud ravi EGFR-inhibiitoritega.

Tuginedes kliiniliste uuringute tulemustele ja kehtivatele rahvusvahelistele ravijuhistele, on antud hinnangus tehtud taotletavate näidustuste sõnastuste parandused:

1. Näidustuse parandatud sõnastus: panitumumab kombinatsioonis keemiaraviga FOLFOX või FOLFIRI metsikut tüüpi RAS-iga metastaatilise vasakpoolse kolorektaalvähi esimese rea palliatiivses raviks, m.h. neoadjuvantses raviks.
2. Näidustuse parandatud sõnastus: panitumumab monoravina metsikut tüüpi RAS-iga metastaatilise kolorektaalvähi palliatiivravi kolmandas reas patsiendile, kes ei ole varem saanud ravi EGFR-inhibiitoritega.

Panitumumabi kombinatsioon keemiaraviga FOLFOX või FOLFIRI metsikut tüüpi RASiga metastaatilise vasakpoolse kolorektaalvähi esimese rea palliatiivses raviks on efektiivsem kui bevatsizumabi kombinatsioon keemiaraviga. Panitumumab monoravina metsikut tüüpi RAS-iga metastaatilise kolorektaalvähi palliatiivravi kolmandas reas on efektiivsem kui parim

toetav ravi. Ravi panitumumabiga on üldiselt hästi talutav, kõrvaltoimete profiil on soodne. Onkoloogias tunnustatud rahvusvahelised ravijuhised toetavad teenuse kasutamist taotletavatel näidustustel juhul, kui on sisseviidud antud hinnangus märgitud täiendused/parandused.

18. Kasutatud kirjandus

1. Cervantes A et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2022; 34(1): 10-32.
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04192-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04192-8/fulltext)
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon Cancer. Version 1.2023 – March 29, 2023
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
3. Tervise Arengu Instituut. Vähiregister.
<https://www.tai.ee/et/uudised/tai-2020-aastal-diagnoositi-eestis-8225-vahi-esmasjuhtu>
4. Levin-Sparenberg E et al. A systematic literature review and meta-analysis describing the prevalence of KRAS, NRAS, and BRAF gene mutations in metastatic colorectal cancer. *Gastroenterology Res.*, 2020; 13(5): 184-198.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7665856/>
5. Douillard JY et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment on metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 2014; 25(7): 1346-1355.
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)36692-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)36692-X/fulltext)
6. Schwartzberg LS 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2014; 32(21): 2240-2247.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.53.2473?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
7. Yoshino T et al. Rationale for and design of the PARADIGM study: randomised phase III study of mFOLFOX6 plus bevacizumab or panitumumab in chemotherapy-naïve patients with RAS (KRAS/NRAS) wild-type, metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 2017; 16(2): 158-163.
[https://www.clinical-colorectal-cancer.com/article/S1533-0028\(16\)30194-3/fulltext](https://www.clinical-colorectal-cancer.com/article/S1533-0028(16)30194-3/fulltext)
8. Yoshino T et al. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus FOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): results from the phase 3 PARADIGM trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2022; 40(17 suppl) LBA1-LBA1.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1
9. Kim TW et al. Final analysis of outcomes and RAS/BRAF status in a randomized phase 3 study of panitumumab and best supportive care in chemorefractory wild type KRAS

metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer, 2018; 17(3): 206-214.
[https://www.clinical-colorectal-cancer.com/article/S1533-0028\(17\)30529-7/fulltext](https://www.clinical-colorectal-cancer.com/article/S1533-0028(17)30529-7/fulltext)

10. Van Cutsem E et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapyrefractory metastatic colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology, 2007; 25(13) 1658-1664.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.08.1620?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
11. Arnold D et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. Ann Oncol, 2017; 28(8): 1713-1729.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6246616/>
12. Carrato A et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: a randomised, phase II trial (PLANET-TTD). European Journal of Cancer, 2017; 81: 191-202.
[https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(17\)30951-6/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(17)30951-6/fulltext)
13. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu (vastu võetud 30.03.2023 nr 40) <https://www.riigiteataja.ee/akt/104042023010>
14. ESMO Standard Operating Procedures (SOPs) for Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO Magnitude of Clinical Benefit (ESMO-MCBS) and ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) scores. Version 2.2, september 2022.
<https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-PracticeGuidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>
15. Ravimi omaduste kokkuvõte. Vectibix.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-productinformation_et.pdf