

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Terviseinfo  
analüüsigrupp

# EGFR-inhibiitorite kulutõhusus kolorektaalvähi ravis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH15

Tartu 2015

**Tartu Ülikool, tervishoiu instituut**

# **EGFR-inhibiitorite kulutõhusus kolorektaalvähi ravis**

**Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH15**

**Tartu 2015**

## **Käesoleva raporti on koostanud:**

Oliver Nahkur, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Peeter Padrik, TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliiniku direktor, onkoloog ja teadur

Anneli Elme, Põhja-Eesti Regionaalhaigla onkoloogia- ja hematoloogiakliiniku onkoloog-vanemarst

Triin Võrno, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Rainer Reile, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi projektijuht

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Anni Jürine

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

## **Viide raportile:**

Nahkur O, Padrik P, Elme A, Võrno T, Reile R, Kiivet R-A. EGFR-inhibiitorite kulutõhusus kolorektaalvähi ravis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015.

EGFR-inhibiitorite kulutõhusus kolorektaalvähi ravis:

ISBN 978-9985-4-0882-7 (trükis)

ISBN 978-9985-4-0883-4 (pdf)

Käesolev raport on koostatud tervishoiuteaduste võimekuse edendamise programmi TerVE tegevuse 4 „Tervisetehnoloogiate hindamine“ raames Euroopa Liidu toel.



**TerVE**



# Sisukord

<b>Lühendid</b> .....	<b>2</b>
<b>Kokkuvõte</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Raporti eesmärk ja ülesehitus</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Raporti metoodika</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Kolorektaalvähk</b> .....	<b>11</b>
3.1. Kolorektaalvähi etioloogia ja kulg.....	11
3.2. Kolorektaalvähi epidemioloogia .....	13
3.3. Kolorektaalvähi ravi .....	13
<b>4. Metastaatilise kolorektaalvähi ravi</b> .....	<b>14</b>
4.1. Patsientide ravi rühmades 0 ja 1 .....	14
4.2. Patsientide ravi rühmades 2 ja 3 .....	15
4.3. Kolorektaalvähi ravis kasutatavad bioloogilised ravimid .....	16
4.4. Kolorektaalvähi ravijuhised .....	19
<b>5. Raviskeemide efektiivsus</b> .....	<b>22</b>
5.1. Bioloogilisi ravimeid sisaldavate raviskeemide efektiivsus .....	22
5.2. Kokkuvõte bioloogiliste ravimite efektiivsusest .....	31
<b>6. Kolorektaalvähi ravi Eestis</b> .....	<b>35</b>
6.1. Kolorektaalvähi haigestumus ja suremus Eestis .....	35
6.2. Kemoterapia metastaatilise kolorektaalvähi ravis Eestis .....	36
6.3. Kolorektaalvähi keemiaravi Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus .....	37
6.4. Kolorektaalvähi keemiaravi skeemid Eestis raviarvete analüüsi andmetel .....	38
6.5. Metastaatilise kolorektaalvähi ravi Eestis võrreldes rahvusvaheliste ravijuhistega .....	41
<b>7. Raviskeemide võrdleva kulutõhususe uuringud</b> .....	<b>43</b>
7.1. Kulutõhususe uuringud 1. ravirühma patsientidel .....	43
7.2. Kulutõhususe uuringud 2. ravirühma patsientidel .....	43
7.3. Kokkuvõte avaldatud kulutõhususe uuringutest .....	44
<b>8. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel</b> .....	<b>45</b>
8.1. Analüüsi eeldused .....	45
8.2. Stsenariumid „322R praegu“ ja „322R soovitud“ .....	46
8.3. Mudeli sisendid .....	49
8.4. Kulutõhususe analüüsi tulemused: baasstsenarium .....	50
8.5. Kulutõhususe analüüsi tulemused: tundlikkuse analüüs .....	52
8.6. Kokkuvõte kulutõhususe analüüsi tulemustest .....	54
<b>9. Ravitaktika muudatuste mõju ravikindlustuse eelarvele</b> .....	<b>56</b>
9.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid .....	56
9.2. Eelarve mõju analüüsi tulemused .....	58
9.3. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõte .....	59
<b>10. Järeldused</b> .....	<b>61</b>
<b>11. Soovitused</b> .....	<b>63</b>
<b>Kasutatud kirjandus</b> .....	<b>64</b>
<b>Lisa 1. Lähteülesanne</b> .....	<b>72</b>
<b>Lisa 2. Bioloogiliste ravimite efektiivsuse ja kuluefektiivsuse artiklite otsingustrateegia</b> .....	<b>75</b>
<b>Lisa 3. Metastaatilise kolorektaalvähi ravi NCCNi ravijuhiste alusel</b> .....	<b>76</b>
<b>Lisa 4. Teenuses 322R sisalduvad kemoterapiakuurid 2014. aastal</b> .....	<b>77</b>
<b>Lisa 5. Bioloogilist ravimit ja ainult keemiaravi sisaldavate ravikuuride maksumuse arvutuskäik</b> .....	<b>78</b>
<b>Summary</b> .....	<b>80</b>

## Lühendid

- ECOG** – *Eastern Cooperative Oncology Group*, skaala vähipatsientide üldseisundi hindamiseks
- ICER** – täiendkulu tõhususe määr, ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; uue sekkumise ja alternatiivse sekkumise kulude vahe jagatud uue sekkumise ja alternatiivse sekkumise tulemuslikkuse vahega
- LYG** – ingl *life years gained*, LYG; sekkumise tulemusena ärahoitud suremuse arvelt võidetud eluaasta
- OS** – ingl *overall survival*; üldine elulemus
- PFS** – ingl *progressioon-free survival*; progressioonivaba elulemus; aeg ravi algusest kuni haiguse progressiooni või surmani
- PTS** – patsient
- QALY** – kvaliteediga kohandatud eluaasta, ingl *quality adjusted life year*; suurus, mis näitab, kui terve on inimene ühe aasta jooksul võrreldes hea tervise standardiga. Tervislikku seisundit hinnatakse skaalal 0–1 (näiteks hea tervisega inimese 1 eluaasta võrdub 1 QALYga, veidi halvema tervisega inimese 1 eluaasta 0,9 QALYga)

## Kokkuvõte

Kolorektaalvähk on seedetrakti pahaloomuline kasvaja, mis tekib enamasti jämesoole või pärasoole sisepinna ehk limaskestast vohanditest ehk polüüpidest. Kaugele arenenud ehk metastaatilise kolorektaalvähiga on tegemist siis, kui kasvaja on levinud üle kasvaja lähipiirkonna lümfisõlmede teistesse kehaosadesse. Kolorektaali esmasel diagnoosimisel esineb metastaase umbes 25%-l ja 50–60%-l patsientidest tekivad metastaasid 3 aasta jooksul pärast haiguse diagnoosimist.

Metastaatilist kolorektaalvähki ravitakse võimalusel kasvaja algkolde ja/või metastaaside kirurgilise eemaldamisega. Kirurgilist ravi kombineeritakse kiiritusraviga (eelkõige pärasoolevähi korral) ja keemiaraviga, sh bioloogiliste ravimitega, et vähendada mitte-eemaldatavate kasvajarakkude eluvõimet. Keemiaraviga on võimalik vähirakkude hulka vähendada ja bioloogilised ravimid toetavad keemiaravi, aidates vähirakkude kasvumist kontrolli all hoida.

Käesoleva raporti eesmärk on teaduskirjanduse põhjal hinnata metastaatilise kolorektaali ravis kasutatavate bioloogiliste ravimite, sh EGFR-inhibiitorite (tsetuksimab ja panitumumab) kliinilist efektiivsust ja kulutõhusust ning neid ravimeid sisaldavate ravikuuride osakaalu suurendamise tõendus põhised. Teaduskirjandusele ja Eesti andmetele tuginedes hinnatakse bioloogiliste ravimite osakaalu suurendamisest tulenevat võitu tervisetulemis ja sellega kaasnevat mõju ravikindlustuse eelarvele.

Keemiaravi toime tugevdamiseks on enim tõendusmaterjali bioloogiliste ravimite bevatsizumabi, tsetuksimabi ja panitumumabi kohta. Kaasaegsed metastaatilise kolorektaali ravijuhised soovivad suurendada bioloogilise ja keemiaravi kombinatsioonravi osakaalu. Ei ole selgeid tõendeid oluliste erinevuste kohta bioloogiliste ravimite efektiivsuses, kui neid kasutatakse metsikut tüüpi (K)RAS-geeniga metastaatilise kolorektaali ravis. (K)RAS-geenitest aitab kindlaks teha, kas EGFR-inhibiitoritest võib oodata kasu või mitte – kui tegemist on muteerunud (K)RAS geeniga kasvajaga (40–55% haigetest), siis EGFR-inhibiitorid tsetuksimab ja panitumumab ei toimi ja sobivaks ravimiks on bevatsizumab. Siinkohal tuleb silmas pidada, et tegemist on välistava geenitestiga ja sellega ei garanteerita ravi toimet konkreetsel patsiendil.

Ravitaktikast lähtuvalt jaotatakse metastaatilise kolorektaali patsientide käsitlus neljaks ravirühmaks. **0-ravirühma** kuulub umbes 5% haigetest, kellel on metastaasid kopsus või maksas, mis on koheselt opereeritavad ja neile rakendatakse

se 6 kuu jooksul pärast operatsiooni keemiaravi (nn adjuvantravi) ilma bioloogiliste ravimiteta.

Umbes viiendikul haigetest on metastaasid potentsiaalselt resetseeritavad (**1. ravirühm**) ja neile rakendatakse enne operatsiooni 2–4 kuud keemiaravi (nn neoadjuvantravi). Bioloogilise ravimi lisamisel keemiaravile pikeneb lõikusele sobivate haigete üldise elulemuse mediaan kuni 10 kuu ja progressioonivaba elulemuse mediaan kuni 4 kuu võrra. Patsiente, kelle kasvaja ei muutu neoadjuvantravi abil opereeritavaks või kellel operatsioon ei õnnestu, ravitakse edasi palliatiivse eesmärgiga.

Kahel kolmandikul haigetest ei ole metastaasid resetseeritavad ja kui need haiged on hea toimetulekuga (ECOG 0-1) (**2. ravirühm**), soovitavad ravijuhised rakendada aktiivset keemiaravi koos bioloogilise raviga. Konkreetse bioloogilise toimeaine eelistamise osas puudub kindel tõendus. Bioloogilise ravimi lisamisel 2. ravirühma patsientide 1. rea keemiaravile pikeneb nende üldise elulemuse mediaan 3,5–5,6 kuu ja progressioonivaba elulemuse mediaan 1–4 kuu võrra. 2. ravirühma patsientidele, kellel esmaravi järgselt tekkis progressioon või kellele antud ravi ei sobinud, on võimalik bioloogilise ravimi lisamisega 2. rea keemiaravile pikendada üldise elulemuse mediaani 1–3 kuu ja progressioonivaba elulemuse mediaani 1–3 kuu võrra. Samuti on näidatud, et ka 3. ravireas võib bioloogilise ravimi lisamisel parimale toetavale ravile üldise elulemuse mediaan pikeneda 1,4–4,7 kuu ja progressioonivaba elulemuse mediaan 0,2–1,8 kuu võrra.

Kehva toimetulekustaatusega patsientidele, kelle metastaasid pole resetseeritavad, rakendatakse vähem aktiivset ravi (**3. ravirühm**) eesmärgiga pikendada elulemust võimalikult vähese ravikoormusega ning bevatsizumabi lisamisel keemiaravile võib progressioonivaba elulemuse mediaan selles rühmas pikeneda kuni 4 kuu võrra.

Kulutõhususe teaduskirjandusest otsiti uuringuid, mis käsitleks metastaatilise kolorektaalvähi ravi bioloogiliste ravimitega ja võrdleks seda traditsioonilise keemiaravi skeemidega. Enamiku avaldatud uurimuste järeldusena on nende autorid tõdenud, et bioloogilised ravimid ei ole kolorektaalvähi ravis kuluefektiivsed. Bevatsizumabi lisamisel keemiaravile lisandub ravitud haige kohta 0,13–1,18 eluaastat (LYG) ja täiendkulu tõhususe määr (ICER/LYG) on 30 971–153 448 USA dollarit. Tsetuksimabi lisamisel keemiaravile lisandub ravitud haige kohta 0,14–0,44 eluaastat (LYG) ja täiendkulu tõhususe määr (ICER/LYG) on 21 033 – 401 731 USA dollarit.

Avaldatud on mitmeid kulutõhususe hinnanguid, kus on võrreldud erinevaid bioloogilisi ravimeid sisaldavaid raviskeeme omavahel ja kus on kasutatud kaudseid andmeid nende ravimite efektiivsuse kohta. Kuna seni ei ole tõendeid oluliste erinevuste kohta bioloogiliste ravimite kliinilises efektiivsuses, siis erinevused kulutõhususe tulemustes põhinevad neis uurimustes eeskätt bioloogiliste ravimite hinnaerinevustel.

Eesti andmeid kasutades teostati kulutõhususe analüüs, milles hinnati bioloogilisi ravimeid sisaldavate ravikuuride osakaalu suurenemisest (stsenaarium „322R soovitud“) 1. ravireas oodatavat võitu tervisetulemis, lisakulu ja täiendkulu tõhususe määra, võrreldes 2014. a kehtivate ravikuuride maksumustega (stsenaarium „322R praegu“). Bioloogiliste ravimite osakaalu suurenemisel 1. ravireas võib metastaatilise kolorektaalvähi patsient võita progressioonivabas elulemuses 1,3–2,1 kuud ja üldises elulemuses 2,3–7,4 kuud. Täiendkulu tõhususe määr ühe lisanduva progressioonivaba eluaasta kohta on 79 144 eurot ja üldise elulemuse aasta kohta 44 565 eurot. Tundlikkuse analüüsi stsenaariumite kohaselt jääb ICER progressioonivaba (PFS) aasta kohta vahemikku 48 804 – 94 762 eurot ja OSi aasta kohta 14 045 – 53 359 eurot. Enim mõjutab kulutõhususe hinnangut ravi efektiivsus. Bioloogilise ravi osakaalu suurenemisega 1. ravireas esines madalaim täiendkulu tõhususe määr 1. ravirühmas, kus PFSi aasta kohta jäi ICER vahemikku 13 086 – 35 689 eurot ja OSi aasta kohta 3101 – 15 862 eurot. Vastavad näitajad olid kõige kõrgemad 2. ravirühmas.

Eelarve mõju analüüsis kasutati lihtsustatud mudelit, mis arvestab kolorektaalvähi kemoterapiakuuri (tervishoiuteenus 322R) koguhulga, erinevate kuuride jaotuse ja ravimite kaalutud keskmiste hindadega. Võrreldes 2014. a kehtiva piirhinnaga, mil bioloogilisi ravimeid sisaldavate ravikuuride osakaal on 26% ja aastane kulu 2,5 mln eurot, peaks bioloogiliste ravimite osakaal soovitud olukorras suurenema 68%-ni. Sellega kaasneks ravikindlustuse eelarvele aastane lisakulu 2,1–3,0 mln eurot. Teenuse mahu võimaliku kasvu korral võib aastane lisakulu olla 2,5–4,1 mln eurot. 1. rea ravis on aastane kulu praegu 0,7 mln eurot ning lisakuluks oleks 2,1–2,7 mln eurot.



# 1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

Raporti eesmärk on teaduskirjanduse põhjal hinnata metastaatilise kolorektaalvähi ravi kasutatavate bioloogiliste ravimite, sh EGFR-inhibiitorite kliinilist efektiivsust ja kulutõhusust ning neid ravimeid sisaldavate ravikuuride osakaalu suurendamise tõendus põhised. Teaduskirjandusele ja Eesti andmetele tuginedes võrreldakse bioloogiliste ravimite osakaalu suurendamisega 1. rea ravi kontekstis saavutatavat võitu tervisetulemis ja kulu ning hinnatakse muudatuse mõju ravikindlustuse eelarvele.

Uurimisküsimused, millele siinses raportis vastuseid otsitakse, on järgmised:

1. Mil määral vastavavad tervishoiuteenuse 322R koosseisu kuuluvad ravistrateegiad rahvusvahelistele ravijuhistele?
2. Mis tõendeid leidub bioloogiliste ravimite, sh EGFR-inhibiitorite efektiivsuse kohta?
3. Mis tõendeid leidub bioloogiliste ravimite, sh EGFR-inhibiitorite kulutõhususe kohta metastaatilise kolorektaalvähi 1. rea ravi?
4. Milline on bioloogiliste ravimite, sh EGFR-inhibiitorite 1. rea ravi kasutamisel saavutatav tervisetulem ja kulutõhusus Eestis?
5. Milline on Eesti Onkoterapia Ühingu viidatud taotluse rahuldamisest tulenev eelarvemõju?

Raporti esimestes peatükkides kirjeldatakse kolorektaalvähi epidemioloogiat, ravi ja ravijuhiseid. Seejärel kirjeldatakse teaduskirjanduse põhjal raviskeemide efektiivsust ning kulutõhusust. Viimastes peatükkides kirjeldatakse uute raviskeemide mõju eelarvele ja kulutõhusust. Raporti lõpus on esitatud järeldused ja soovitusel.

NB! Bioloogiliste ravimite kliinilist efektiivsust ja kulutõhusust käsitlevate uuringute lühiülevalt on avaldatud eraldi elektroonse failina, mis on kättesaadav Rahvatervishoiu raamatukogu kodulehel ([www.rahvatervis.ut.ee](http://www.rahvatervis.ut.ee)).

## 2. Raporti metoodika

### Taust

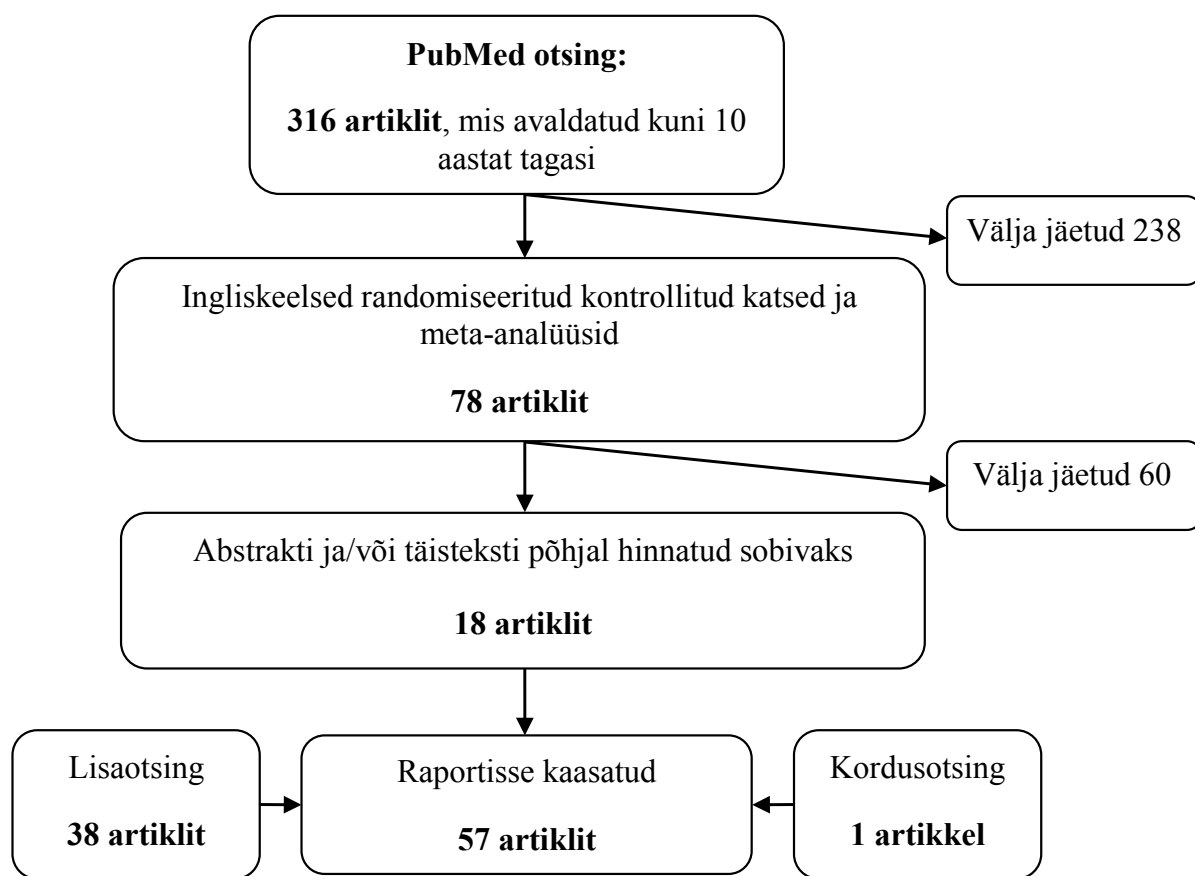
Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu ja efektiivse tervisepoliitika elluviimiseks, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõendus põhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

### Kirjanduse otsing: efektiivsus

Süstemaatiline otsing teadusartiklite andmebaasis PubMed (vt Lisa 2) viidi läbi 2014. a juulis. Päring piirati perioodil 03.07.2004–03.07.2014 ilmunud artiklitega. Esmane päring kuni 10 aasta vanuste artiklite kohta, mis käsitlesid bioloogiliste ravimite, sh EGFR-inhibiitorite efektiivsust, andis 316 tulemust (vt joonis 1).

Seejärel kitsendati otsingukriteeriume, kaasates vaid ingliskeelsed randomiseeritud kontrollitud uuringud ja meta-analüüsid. Saadud 78 tulemuse puhul töötati läbi lühikokkuvõtted ja/või täistekst. Artiklite valiku sisuliseks kriteeriumiks oli bioloogiliste ravimite, sh EGFR-inhibiitorite efektiivsuse käsitlemine metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide ravis. Täiendavad kriteeriumid olid järgnevad: EGFRi efektiivsuse hinnang metsikut tüüpi (K)RAS-kasvajaga patsientidel; olemas nii PFSi kui OSi väärtus koos statistilise olulisuse testiga; võrreldakse keemiaravi keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooniga või kahe erineva bioloogilise ravimi efektiivsust. Otsingu tulemusel kaasati 18 artiklit. Lisaotsinguga leiti veel 38 sobivat artiklit või artikli kokkuvõtet. Lisaotsingus lähtuti eelkõige eelnevalt välja valitud artiklites viidatud allikatest ja ekspertide soovitustest. Aprillis 2015 tehti kordusotsing, mille eesmärk oli kindlaks teha uute randomiseeritud kontrollitud uuringute olemasolu. Selle tulemusena kaasati täiendavalt 1 artikkel. Kokku kaasati raportisse 57 bioloogiliste ravimite, sh EGFR-inhibiitorite efektiivsust käsitlevat artiklit või artikli kokkuvõtet.



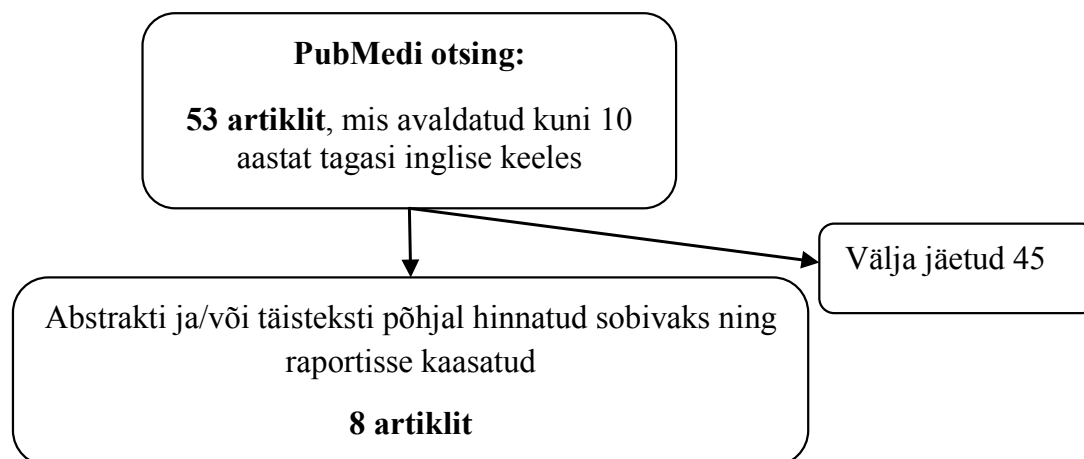
**Joonis 1.** Bioloogiliste ravimite, sh EGFR-inhibiitorite efektiivsust kirjeldavate artiklite selekteerimine PubMedi andmebaasist

Otsingu tulemusena leiti 39 randomiseeritud kontrollitud uuringuid kajastavat teadusartiklit ja 18 meta-analüüsi, mis vastasid kirjanduse otsingu valikukriteeriumidele.

### **Kirjanduse otsing: kulutõhusus**

Süsteemiline otsing andmebaasis PubMed (vt Lisa 2) viidi läbi 2014. a augustis. Päring piirati perioodil 11.08.2004–11.08.2014 ilmunud artiklitega. Esmane päring bioloogiliste ravimite, sh EGFR-inhibiitorite kulutõhusust käsitlevate kuni 10. aasta vanuste inglisekeelsete artiklite kohta andis 53 tulemust (vt joonis 2). Seejärel töötati läbi nende artiklite lühikokkuvõtted ja/või täistekst. Artiklite valiku sisuliseks kriteeriumiks oli bioloogiliste ravimite, sh EGFR-inhibiitorite kulutõhususe käsitlemine metastaatilise kolorektaalvähi patsientide ravis. Täiendavad kriteeriumid olid järgnevad: võrreldakse keemiaravi ja keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni kulutõhusust; on esitatud täiendkulu tõhususe määr LYG ja/või

QALY kohta. Teaduskirjanduse otsingul leiti ja kaasati käesolevasse raportisse 8 artiklit, mis käsitlevad bioloogiliste ravimite, sh EGFR-inhibiitorite kulutõhusust metastaatiliste kolorektaalvähi patsientide ravis. Kordusotsinguga 2015. a aprillis ei kaasatud ühtegi täiendavat artiklit.



**Joonis 2.** Bioloogiliste ravimite, sh EGFR-inhibiitorite kulutõhususe uuringute otsing PubMed andmebaasist

Ühe kaasatud artikli puhul on tegemist süstemaatilise ülevaatega. Ülejäänud on originaaluuringud. Kaasati ka üks artikkel, kus oli võrreldud bioloogilise ravi skeemide kulutõhusust omavahel.

## Andmepäring

2014. aasta augustis esitati andmepäring Eesti Haigekassale isikute kohta, kelle puhul oli aastal 2013 sisestatud vähemalt üks raviarve koodiga 322R (kolorektaalkasvajate kemoteeraapiakuur). Valimisse kuuluvate isikute kohta oli teada vanus (aastal 2013 esimese sisestatud teenuse 322R kuupäeval), sugu ja surmakuupäev seisuga 30. september 2014.

Kolorektaalvähi kemoteeraapiakuuri läbinud patsientide kohta tehti väljavõtte perioodil 01.01.2012–30.06.2014 sisestatud raviarvetest (sh raviteenused ja diagnoosi koodid), millel oli teenus 322R või diagnoosid C18, C19, C20 või C21. Arvete kohta, kus oli teenus 322R, kaasati lisaks keemiaravi rNCSP kood ja haiguse staadium.

Väljavõttesse kaasati nende patsientide kõik soodusretseptid ajavahemikul 01.01.2012–30.06.2014, millega oli ostetud kapetsitabiini (ATC kood L01BC06).

## **Kulutõhususe analüüs**

Kulutõhususe hindamiseks on koostatud lihtsustatud mudel, mis tugineb meta-staatilise kolorektaalvähi 1. rea ravi korraldusele ning teaduskirjanduse ning eksperthinnangute alusel valitud sisendandmetele.

Tervishoiuteenuses 322R hinnatakse bioloogilise ravi osakaalu suurendamise kulutõhusust järgmistes aspektides:

- võidetud progressioonivabad eluaastad,
- võidetud üldise elulemuse aastad,
- täiendkulu tõhususe määr (ICER) lisandunud progressioonivaba eluaasta kohta,
- täiendkulu tõhususe määr (ICER) lisandunud üldise elulemuse aasta kohta.

## 3. Kolorektaalvähk

### 3.1. Kolorektaalvähi etioloogia ja kulg

Kolorektaalvähk on üks sagedamini esinevaid seedetrakti pahaloomulisi kasvajaid. Enamik kolorektaalvähi juhtudest tekib jämesoole või pärasoole sisepinna ehk liimaskesta vohanditest, polüüpidest. Teatud tüüpi polüübid – adenoomid – võivad aastatega muutuda pahaloomuliseks kasvajaks ehk vähiks. Umbes 5–6% juhtudest arenevad adenoomid pahaloomuliseks kasvajaks. Vähi tekkeprotsessi pikkuseks arvatakse olevat vähemalt 10 aastat. [1]

Kolorektaalvähi iseloomulikeks sümptomiteks on veritsus pärasoolest, muutunud sooletegevus (kõhukinnisus, vahelduv kõhulahtisus, tenesmid), kõhu- või seljavalu, aneemia, patsiendi või lähedaste poolt palpeeritav kasvaja [2,3]. Kolorektaalvähi marker on kartsinoembrüonaalne antigeen (CEA), mille kõrgeenenud tase seerumis võib korreleeruda muuhulgas kolorektaalvähi levikuga organismis. [1]

Kaugele arenenud ehk metastaatilise kolorektaalvähiga on tegemist siis, kui kasvaja on levinud lokoregionaalsetest lümfisõlmedest kaugemale ning ka teistesse organitesse (IV staadium, vt tabel 1). Diagnoosimisel on metastaatiline haigus umbes 25%-l patsientidest [4]. Metastaaside paikmeks on sageli maks, aga ka kopsud. Umbes 50–60%-l kolorektaalvähi diagnoosiga patsientidel tekivad metastaasid 3 aasta jooksul, s.t peale esmast radikaalravi [4–6]. Maksametastaasid tekivad umbes 50–60%-l kolorektaalvähi haigetest [7,8], seejuures kahel kolmandikul on tegemist ekstra-hepaatilise haigusega [9]. Maksametastaasidega vähijuhtudest 75% on mitteresetseeritavad [10], seejuures diagnoosi saamise ajal on mitteresetseeritavad 80–90% juhtudest [9]. Kõige sagedamini areneb metastaatiline haigus metakrooniliselt, s.t pärast lokoregionaalse kolorektaalvähi ravi.

Kolorektaalvähi prognoosi ennustab eelkõige primaartuumori ja regionaalsete lümfisõlmede haaratuse ulatus ning kaugmetastaaside olemasolu või puudumine. Halva prognoosi näitajad on ka madala diferentseerumisastmega kasvajaalne kude, soole perforatsioon, kasvaja vaskulaarne invasioon, kõrvalorganite haaratus, aneuploidsus, kromosoomide 5, 17, 18 deletsioon ja RAS proto-onkogeeni mutatsioon. Vähihaiguse staadiumite ja neile vastavate elulemusmäärade kirjeldamiseks kasutatakse Dukes'i ja TNM-klassifikatsiooni (vt tabel 1). [1, 2]

**Tabel 1.** Kolorektaalvähi jaotus staadiumitesse ja 5-aastane elulemusmäär [3,11]

Dukes'i klassifikatsioon	TNM-klassifikatsioon*	5-aastane elulemusmäär (%)
A	I staadium T1, N0, M0	90
B	IIA staadium T2, N0, M0	70
	IIB staadium T3, N0, M0	65
C	II staadium T1, T2+1–3, regionaalsed lümfisõlmed haaratud, M0	60
	IIIB staadium T3, T4+1–3, regionaalsed lümfisõlmed haaratud, M0	35
	IIIC staadium ükskõik milline T+4 või enam regionaalseid lümfisõlmi, M0	25
D	IV staadium ükskõik milline T, ükskõik milline N+ kaugmetastaasid, M1	7–12

\* – kasvaja klassifikatsioon, mis põhineb koe (T), lümfisõlme (N) ja metastaaside (M) hindamisel

Metastaatilise kolorektaalvähi kulg võib patsientidel olla väga erinev. Regionaalsete metastaasidega patsientide 5 aasta üldine elulemus on 69,2% ja kaugmetastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel 11,7% [12]. Üksikute maksametastaasidega patsientide 5-aasta üldise elulemuse määr peale lõikust on umbes 70% [13]. Kuratiivne (R0) lõikus on kaugmetastaasidega patsientide ainus tegelik võimalus pika-aegsele elule [14]. Kui kasvaja pole täielikult resetseeritav, ei ole operatiivne ravi näidustatud [6]. Kuratiivse kavatsusega on resetseeritavad 20–25% maksametastaasidest ning nende patsientide 5 aasta elulemuse määr on kuni 50% ja 10 aasta elulemuse määr kuni 26% [9]. Pärast maksametastaaside lõikust on 15–20% patsientidest tervistatud, s.t rohkem kui 5 aastat haigusest vabad [15]. Üldine elulemus metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel võib keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni korral ulatuda enam kui 30 kuuni [4]. Mitteopereeritavate maksametastaasidega patsientide 5 aasta üldise elulemuse määr ilma ravita on nullilähedane [7,16].

## 3.2. Kolorektaalvähi epidemioloogia

2008. aastal diagnoositi maailmas 1 234 000 kolorektaalvähi juhtu ning neist 60% esinesid arenenud riikides. Kolorektaalvähi vanusstandarditud haigestumuskindaja maailmas oli 2008. aastal 17,2 juhtu 100 000 elaniku kohta. [17]

Kolorektaalvähist tingitud surmade arv maailmas oli 2008. aastal 608 000, mis moodustas 8% kõigist vähisurmades. Naiste hulgas oli kolorektaalvähk vähisurmades kolmandal ning meeste hulgas neljandal kohal. Euroopas on keskmine suremuskindaja 13,3 juhtu 100 000 elaniku kohta. Kõrgemad suremusmäärad on Ungaris, Tšehhis ja Slovakkias ning madalaim Islandil, Albaanias ja Küprosel. [17]

Keskmine käär- ja pärasoolevähi viieaastane suhteline elulemusmäär Euroopas aastatel 1995–1999 oli 54% [18]. EURO CARE'i uuringus, mis käsitles vähkkasvajaga patsientide elulemust Euroopa riikides, oli viieaastane suhteline elulemusmäär 38,6% (Läti) kuni 66,1% (Island) [19]. WHO hinnangul [20] põhjustas vähktõbi 2004. aastal Euroopas 151 461 000 tervisekaoga eluaastat (DALY), mis moodustas 11,3% kogu tervisekaost.

## 3.3. Kolorektaalvähi ravi

Algstaadiumis kasvajat ravitakse polüüpide eemaldamisega endoskoopilise polüpektoomia käigus. Samuti võidakse haaratud sooleosa kirurgiliselt eemaldada, nii avatud kui ka laparoskoopilise lõikuse käigus. Pärasoolevähi ravis on peale kvaliteetse kirurgilise ravi oluline koht ka kiiritusravi, kuna paikme eripära tõttu on tuumori leviku ja ravijärgse retsiveerumise oht suur. [21]

III staadiumi kasvajate korral on peale kirurgilise ravi näidustatud ka süsteemne adjuvantne keemiaravi. Samuti on näidustatud adjuvantse keemiaravi rakendamine II staadiumi kasvajate puhul, kui on olemas suurele riskile viitavad tegurid (kasvaja perforatsioon, kasvajast tingitud soolesulgus, mittetäielik histoloogiline uuring jt). Adjuvant- ehk postoperatiivseks raviks kasutatakse fluoropürimidiini / moduleeritud fluoropürimidiini monoterapiat või selle kombinatsiooni oksaliplatiiniga. [21] Kaugele arenenud kasvaja ravi on detailselt käsitletud peatükis 4.



## 4. Metastaatilise kolorektaalvähi ravi

Metastaatilise kolorektaalvähi raviks kasutatakse keemiaravi või keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni, võimalusel kirurgilist sekkumist (kasvaja algkolde ja/või metastaaside eemaldamiseks) ja kiiritusravi (eelkõige pärasoolevähi korral). Keemiaraviga on võimalik vähendada kasvajamassi mõõtmeid, hävitada mikrokoopilised kolded, pidurdada kasvaja kasvu. Bioloogilised ravimid potentseerivad keemiaravi toimet. Ravi mõju hinnatakse umbes iga 3 kuu tagant [4]. Keemiaravis kasutatakse fluoropürimidiine (5-fluorouratsiil, leukovoriin, kapetsitabiin), oksaliplatiini, irinotekaani ja bioloogiliste ravimitena bevatsizumabi, tsetuksimabi, panitumumabi, aflibertsepti ja regorafeniibi [6].

Ravistrateegia valik sõltub kasvaja bioloogilistest teguritest (nt paige, kasvu dünaamika), patsiendiga seotud teguritest (nt vanus, kaasuvate haiguste esinemine, füüsiline valmisolek taluda intensiivset ravi), ravimi efektiivsusest ja toksilisusest ning ravimi kättesaadavusest ja selle hinnast. Metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendid saab jagada nelja rühma: 0-ravirühm – koheselt R0-resetseeritavate maksa või kopsu metastaasidega patsiendid; 1. ravirühm – potentsiaalselt tervistuvad ja resetseeritavad, s.t ainult maksa- ja/või kopsu metastaasidega patsiendid; 2. ravirühm – hea toimetulekustatusega (ECOG 0-1) mittetervistuvad ja mitteresetseeritavad, eelkõige mitme kaugsirde paikmega patsiendid; 3. ravirühm – kehvasti toimetulekustatusega (ECOG 1-2) mittetervistuvad ja mitteresetseeritavad patsiendid. [4,22] Bioloogilisi ravimeid kombineeritakse keemiaraviga 1.–3. ravirühmade patsientide ravis. Järgnevalt on täpsemalt käsitletud iga rühma patsientide ravi.

### 4.1. Patsientide ravi rühmades 0 ja 1

Ravirühmade 0 ja 1 patsientide ravi eesmärgiks on patsientide tervistamine. Et vähendada kasvaja taastekke ehk retsidiivi riski, rakendatakse 0-ravirühma patsientidele 6 kuu jooksul perioperatiivset ja/või postoperatiivset keemiaravi ilma bioloogiliste ravimiteta.

1. ravirühma patsientidele soovitatakse ravijuhistes [4,6,22] teostada neoadjuvant-ravina (operatsiooniaelne süsteemravi) umbes 3 kuud keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni ja R0 lõikuse järgselt 3 kuud adjuvantset keemiaravi. Neoadjuvant-raviga on oluline saavutada kõrge üldine ravivastuse määr [9]. Neoadjuvant-ravi tehakse maksa- ja/või kopsu metastaaside esinemise korral nii iseseisva ra-

viefekti saavutamiseks kui ka kasvaja mõõtmete vähendamiseks, et operatsiooni käigus oleks võimalik eemaldada kasvaja kogu ulatuses [21]. Algselt mitteresetseeritavatel patsientidel soovitatakse operatsioonisobilikkust hinnata pärast 2 kuud keemia-konversioonravi ning keemiaravi jätkamisel 2-kuuliste intervallidega. Patsientidel, kellel on võimalik neoadjuvantraviga kasvaja opereeritavaks muuta, tuleb lõikus teostada esimesel võimalusel, et vältida hepatotoksilisust. [6] Patsiente, kelle kasvaja ei muutu neoadjuvantravi abil opereeritavaks või kellel R0 (üksikujuhtudel ka R1) reseksioon ei õnnestu, ravitakse edasi palliatiivse eesmärgiga 2. ravirühma esimeses ravireas. Kõige tulemuslikum on neoadjuvantne ravi mõõtmelt või ebasoodsa asetuse tõttu primaarselt mitteopereeritavate metastaaside korral, vähem tulemuslik multinodulaarsuse ja ekstrahepaatilise leviku korral [23,24]. Keemiaravi kombineerimine anti-EGFR monoklonaalse antikehaga on üks eelistatud valikuid esmalt mitteopereeritavate, maksaga piirnevate metastaaside suuruse vähendamiseks ja opereeritavaks muutmisel metsikut tüüpi KRAS-kasvajaga patsientidel [9].

## 4.2. Patsientide ravi rühmades 2 ja 3

2. ja 3. ravirühma patsiendid, kes moodustavad suurema osa metastaatilise kolorektaalvähi patsientidest, saavad palliatiivset ravi. Palliatiivse ravi eesmärgiks on kasvajarakkude edasise kasvu ning leviku pidurdamine, kasvaja mõõtmete vähendamine ja üldise elulemuse pikendamine [4,22,25]. Palliatiivse ravi patsiente ravitakse üldjuhul mitmes ravireas, s.t raviskeemis muudetakse keemiaravi komponenti haiguse progresseerumise või mitteaktsepteeritava toksilisuse tekkimise korral.

2. ravirühma patsientide ravi eesmärgiks on saavutada võimalikult kiire raviefekt: kliiniliselt oluline kasvaja mõõtmete vähenemine, sellega seoses haiguse põhjustatud vaevuste leevenemine ning progresseeruva haiguse kontrolli alla saamine. Selleks soovitatakse patsientidele 1. ravirea valikuna intensiivset keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni [4,6,22]. Väiksel osal (umbes 20–25%) patsientidest muutub kasvaja seeläbi R0 resetseeritavaks. Palliatiivse raviga jätkavatele patsientidele, kel esmase raviga on saavutatud kliiniline ravivastus, soovitatakse säilitusravi (ingl k *maintenance therapy*). Teatud juhtudel võib ravi kuni haiguse progresseerumiseni ka täielikult katkestada. [4] Säilitusravi eesmärk on kasvaja kasvu pidurdamine vähem intensiivse, paremini talutava ravi abil, säilitades seejuures võimaluse agressiivsemaks raviks tulevikus. Nimelt ei ole keemiaravi toksiline ainult vähkkasvajale, vaid tervele organismile. Patsiendid taluvad harva täisdoosi-

des kombineeritud keemiaravi üle 4–6 kuu. Kui esmavaliku raviga saavutatakse hea ravivastus, on mõistlik agressiivsematest keemiaravi komponentidest (oksaliplatiin, irinotekaan) ajutiselt loobuda. Säilitusravi aitab säilitada elukvaliteeti ja ei põhjusta jätkuva kombineeritud raviga võrreldes kliiniliselt olulist elulemuse langust [26,27]. Enamikul säilitusravi saanud patsientidel jätkatakse haiguse progresseerumisel intensiivsema esimese valiku raviga, väiksel osal alustatakse 2. rea raviga. Teise rea ravi saavad umbes 80% esmaravi saanud patsientidest ning neid soovitatakse ravida keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooniga [4,6,22]. Kolmanda rea ravi saavad omakorda umbes 60% 2. rea ravi saanud patsientidest ja nende raviks soovitatakse bioloogilise ravi monoteeraapiat või keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni [4,6,22]. Väike osa 2. ravirühma patsientidest saavad ka neljanda rea ravi, kus ühe ravivõimalusena soovitatakse bioloogilise ravi monoteeraapiat [4,6,22].

3. ravirühma patsientide ravi eesmärk on eluea pikendamine võimalikult vähese ravikoormusega, s.t neile rakendatakse vähem aktiivset ravi. Esimese valiku ravivõimalusena võib pakkuda ainult keemiaravi või keemiaravi koos bioloogilise raviga. Seejuures tuleks ravitaktika patsiendiga läbi arutada. [4,6,22]

### **4.3. Kolorektaalvähi ravis kasutatavad bioloogilised ravimid**

Bioloogilised ravimid aitavad vähirakkude kasvumist kontrolli all hoida. Kasvajate arenemisel ja levimisel on võtmeteguriteks vaskulaarne endoteelne kasvufaktor (VEGF) ja epidermaalne kasvufaktori retseptor (EGFR) [28]. Vaskulaarne endoteelne kasvufaktor soodustab kasvaja arengut, aidates käivitada uute veresoonte teket kasvaja koes. Veresooned on kasvajale vajalikud, et varustada kasvajat hapniku ja toitainetega. Metastaatilise kolorektaalvähi ravis on levinumateks anti-VEGF monoklonaalseteks antikehadeks bevatsizumab, aflibertsept ja regorafeniib. Epidermaalne kasvufaktori retseptor on seotud kasvaja elulemuse, angiogeneesi, leviku ja metastaasidega. Metastaatilise kolorektaalvähi ravis on levinumateks anti-EGFR monoklonaalseteks antikehadeks tsetuksimab ja panitumumab. Tsetuksimab blokeerib endogeensete EGFR ligandide seondumise, mille tulemuseks on retseptori funktsiooni inhibeerimine [29]. Panitumumab seondub EGFRi domeeni siduva ligandiga ja inhibeerib retseptori autofosforüülimist, mida kutsuvad esile kõik teada olevad EGFRi ligandid. Panitumumabi EGFRiga seondumise tulemuseks on retseptori sissepoole tõmbumine, raku kasvu inhibeerimine, apoptoosi põhjustamine ning interleukiin-8 ja veresoonte endoteeli kasvufaktori produktsiooni vähenemine. [30]

Sobivaima bioloogilise toimeaine valikuks on vajalik teha kasvaja RAS- (KRAS- ja NRAS-) geenitest. Metsikut tüüpi KRAS-kasvajate puhul aktiveerub KRAS- Valk vastusena ainult teatud stiimulitele, näiteks EGFRi signaalile. KRAS-mutatsiooniga kasvujate puhul on KRAS-Valk püsivalt n-ö sisse lülitatud, mis soodustab kasvaja arenemist ja levikut. [28] Umbes 40%-l metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel on kasvaja KRAS-geeni mutatsioonidega (koodonite 12 ja 13 eksonis 2). Muud KRAS/NRAS-mutatsioonid esinevad 10–15% patsientidest [4,31]. Kui tegemist on muteerunud RAS-geeniga kasvujaga, on toimivateks ravimiteks VEGF-inhibiitorid ning kui tegemist on metsikut tüüpi RAS-geeniga, on sobilikud EGFR-inhibiitorid tsetuksimab ja panitumumab. Samas tuleb silmas pidada, et tegemist on välistava testiga ning tsetuksimabi ja panitumumabi kasutamine ei aita kõiki metsikut tüüpi RAS-geeniga patsiente.

Anti-EGFR monoklonaalsed antikehad on efektiivseimad juhtudel, kui eelnevat ravi saanud patsientidel puuduvad muud ravivõimalused. Anti-EGFR monoklonaalsed antikehad sobituvad metsikut tüüpi KRAS-kasvajaga patsientidel 1. rea ravisse eelkõige lõigatavate kasvujate puhul või piiripealsete juhtudega lõigatavate kasvujate ning maksaga piirnevate haiguste raviks. 1. rea ravis on anti-EGFR monoklonaalsed antikehad kombineerituna keemiaraviga sobilik alternatiiv anti-angiogeneetilistele agentidele, mida kasutatakse neoadjuvantse või palliatiivse eesmärgiga. [32]

Järgnevalt kirjeldatakse bioloogiliste ravimite näidustusi, tuginedes ravimite omaduste kokkuvõtetele.

### **4.3.1. Tsetuksimab**

Tsetuksimab (Erbitux, Merck KGaA) on Euroopas tsentraalselt registreeritud ravim, mis on näidustatud epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) ekspressiooniga, metsikut tüüpi RAS-geeniga metastaatilise kolorektaalvähiga raviks: a) kombinatsioonis irinotekaani sisaldava kemoteraapiaga, b) esmavaliku ravina kombinatsioonis FOLFOXiga ja c) üksikravimina patsientidel, kellel oksaliplatiin- ja irinotekaani ravi ei ole andnud tulemusi ning kes ei talu irinotekaani. [29]

Tsetuksimabi kasutamisel tekivad kõrvaltoimetena peamiselt nahareaktsioonid, mida esineb rohkem kui 80%-l patsientidest, hüpomagneemia, mida esineb rohkem kui 10%-l patsientidest ja infusiooniga seotud reaktsioonid, mida esineb kerge või mõõduka raskusega sümptomitega rohkem kui 10%-l patsientidest ja raskekujuliste sümptomitega rohkem kui 1%-l patsientidest. [29]

### 4.3.2. Panitumumab

Panitumumab (Vectibix, Amgen Europe B.V) on Euroopas tsentraalselt registreeritud ravim, mis on näidustatud metsikut tüüpi RAS-iga metastaseerunud kolorektaalkartsinoomiga (mKRRK) täiskasvanud patsientidele: a) esimese valiku ravina kombinatsioonis FOLFOXi keemiaravi skeemiga, b) teise valiku ravina kombinatsioonis FOLFIRI keemiaravi skeemiga patsientidele, kes on saanud fluoropürimidiini-põhist esimese valiku keemiaravi (v.a irinotekaan), ja c) monoterapiana pärast fluoropürimidiini, oksaliplatiini ja irinotekaan sisaldavate keemiaraviskeemide ebaõnnestumist. [30].

Panitumumabi kasutamisel on kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks nahareaktsioonid, mida esineb 93%-l patsientidest. Need reaktsioonid on seotud panitumumabi farmakoloogiliste toimetega ning enamik neist on olemuselt kerged või mõõdukad. 25%-l esinevad rasked (3. raskusaste) ja < 1% on eluohtlikud (4. raskusaste) nahareaktsioonid. Vähemalt viiendikul patsientidest on esinenud järgnevad kõrvaltoimed: seedetrakti häired (diarröa (50%), iiveldus (41%), oksendamise (27%); kõhukinnisus (23%) ja kõhuvalu (23%)); üldised häired (väsimus (37%), püreeksia (20%)); ainevahetus- ja toitumishäired (anoreksia (27%)); infektsioonid ja infestatsioonid (paronühhia (20%)), naha ja nahaaluskoe kahjustused (lööve (45%), akneformne dermatiit (39%), sügelus (35%), erüteem (30%) ja naha kuivus (22%)). [30]

### 4.3.3. Bevatsizumab

Bevatsizumab (Avastin, Roche) kombinatsioonis fluoropürimidiini sisaldava keemoterapiaga on näidustatud käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga täiskasvanud patsientide raviks. [33]

Bevatsizumabi kasutamisel on kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks hüpertensioon, väsimus või asteenia, kõhulahtisus ja kõhuvalu. Kõige tõsisemateks kõrvaltoimeteks olid seedetrakti perforatsioon, verejooks (sh kopsuverejooks) ja arteriaalne trombemboolia. [33]

### 4.3.4. Aflibertsept

Aflibertsept (Zaltrap, Sanofi-Aventis) on näidustatud kombinatsioonis irinotekaan, 5-fluorouratsiili ja foliinhappega (FOLFIRI keemiaraviskeem) metastaatilise

kolorektaalkartsinoomi (mKRRK) raviks täiskasvanud patsientidel, kui kasvaja on resistentne oksaliplatiini sisaldava keemiaravi suhtes või progresseerub pärast seda. [34]

Sagedasemateks kõrvaltoimeteks (võrreldes FOLFIRI raviskeemiga) on leukopeenia, diarröa, neutropeenia, proteinuuria, aspartaataminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse tõus, stomatiit, väsimus, trombotsütopeenia,alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse tõus, hüpertensioon, kehakaalu langus, söögiisu vähenemine, ninaverejooks, kõhuvalu, düsfoonia, kreatiniini tõus vereseerumis ja peavalu. Kõige sagedasemateks 3–4. raskusastme reaktsioonideks (esinemissagedus  $\geq 5\%$ ) on neutropeenia, diarröa, hüpertensioon, leukopeenia, stomatiit, väsimus, proteinuuria ja asteenia. [34]

#### **4.3.5. Regorafeniib**

Regorafeniib (Stivarga, Bayer Pharma AG) on näidustatud metastaatilise kolorektaalvähi täiskasvanud patsientide raviks, keda on eelnevalt ravitud olemasolevate ravimeetoditega või keda ei peeta nende ravide jaoks sobivaks. Nimetatud ravimeetodite hulka kuuluvad fluoropürimidiinipõhine kemoteraapia, anti-VEGF ravi, ja anti-EGFR ravi. [35]

Regorafeniibi kasutamisel on kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks ( $\geq 30\%$ ) asteenia/väsimus, käe-jala nahareaktsioon, kõhulahtisus, isutus, hüpertensioon, düsfoonia ja infektsioon. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed regorafeniibi saanud patsientidel olid raske maksakahjustus, verejooks ja seedetrakti perforatsioon. [35]

### **4.4. Kolorektaalvähi ravijuhised**

Metastaatilise kolorektaalvähi ravi käsitluses on lähtutud ESMO (European Society for Medical Oncology) 2012. a [22] ja 2014. a [4] ning NCCNi (National Comprehensive Cancer Network) 2014. a (versioon 3) käärsoolevähi [6] ja pärasoolevähi [36] ravijuhistest. Soovituslikud raviskeemid ravirühmade ja -tüüpide lõikes on toodud tabelis 2.

**Tabel 2.** NCCN [6,36] ja ESMO [4,22] ravijuhistes soovitatud keemia- ja bioloogilise ravi skeemid metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel ravirühmiti ja -tüübiti

	NCCN	ESMO
0-ravirühma neoadjuvantravi	FOLFIRI/FOLFOX/CapeOX ± BEV (kat 2A) FOLFIRI/FOLFOX ± PAN (kat 2A) FOLFIRI ± CET (kat 2A)	FOLFOX (kat IIB)
0-ravirühma adjuvantravi	FOLFOX/CapeOX (kat 2A)	FOLFOX (kat IIB)
1. ravirühma neoadjuvantravi	FOLFIRI/FOLFOX/CapeOX ± BEV (kat 2A) FOLFIRI/FOLFOX ± PAN (kat 2A) FOLFIRI ± CET (kat 2A) FOLFOXIRI ± BEV (kat 2B)	FOLFIRI/CapeIRI/FOLFOX/CapeOX + BEV FOLFIRI/FOLFOX + CET FOLFOX + PAN FOLFOXIRI ± BEV
2. ravirühma esimese valiku ravi	5-FU/LV /Cape/ FOLFIRI /FOLFOX/ CapeOX ± BEV (kat 2A) FOLFIRI/FOLFOX ± PAN (kat 2A) FOLFIRI ± CET (kat 2A) FOLFOXIRI ± BEV (kat 2B)	FOLFIRI/CapeIRI/FOLFOX/CapeOX + BEV FOLFIRI + CET FOLFOX + PAN
2. ravirühma esimese rea säilitusravi		5-FU/LV/Cape + BEV (kat IIB)
2. ravirühma teise rea ravi	IRI/FOLFIRI/IRI+OX/FOLFOX/ CapeOX ± BEV (kat 2A) IRI/FOLFIRI ± AFL (kat 2A) IRI/FOLFIRI + PAN (kat 2A) IRI/FOLFIRI + CET (kat 2A) CET/PAN/REG mono (kat 2A)	FOLFIRI + AFL 5-FU/Cape + OXA/IRI + BEV/ CET/PAN
2. ravirühma kolmanda rea ravi	FOLFOX/CapeOX (kat 2A) IRI+PAN (kat 2A) IRI +CET (kat 2A) CET/PAN/REG mono (kat 2A)	IRI/FOLFIRI + CET (kat IIA) IRI/FOLFIRI + PAN REG mono
3. ravirühma esimese rea ravi	Inf 5-FU/LV / Cape ± BEV (kat 2A) CET/PAN mono (kat 2B)	FUFOL/Cape + BEV FUFOL/Cape mono

\* Tõenduse ja konsensususe kategooria (kat) NCCNi [6] järgi: 1 – kõrgetasemeline tõendus ja ühtne konsensus; 2A – madalamal tasemel tõendus ja ühtne konsensus; 2B – madalamal tasemel tõendus ja konsensus

\*\* Tõenduse ja soovitususe kategooria (kat) ESMO [4] järgi: IIA – tõendus randomiseeritud uuringust või meta-analüüsist, milles esineb küsitavusi, ja kindel soovitus; IIB – tõendus randomiseeritud uuringust või meta-analüüsist, milles esineb küsitavusi, ja üldiselt soovitatav

Oluline on kasvajakoe (esmase kasvaja või metastaaside) KRAS/NRAS-genotüpi-seerimine kõikidel metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel. BRAF-genotüpi-seerimine on praegu valikuline. Patsiente, kellel esineb mõni teadaolev KRAS-mutatsioon (koodonite 12 ja 13 eksonis 2; eksonis 3 või 4) või NRAS-mutatsioon (eksonis 2, 3 või 4), ei tohiks tsetuksimabi või panitumumabiga ravida. [6]

ESMO ravijuhise kohaselt sobivad EGFR-antikehade põhised kolmikraviskeemid suure intensiivsusega raviks ja ravivastuse induktsiooniks, mitteopereeritavate maksametastaaside suuruse vähendamiseks ning kiire ravivastuse saamiseks, mis teadaolevalt korreleerub üldise elulemusega. FU ja bevatsizumabi kombinatsioon-ravi on sobilik ka vanematele patsientidele (kategooria IIB). Metsikut tüüpi (K)RAS kasvajatega patsientidel on kasvaja mõõtmete vähendamise ja teisese lõikuse teostatavuse seisukohalt EGFR-antikehade neoadjuvantravi koos FOLFIRI/FOLFOXiga efektiivsem kui bevatsizumabi-põhiste kombinatsioonidega (kategooria IIB). Samas ei ole kliinilistes uuringutes selgelt tõestatud EGFR-inhibiitorite statistiliselt oluline paremus. [4] Seega pole optimaalne raviskeem neoadjuvantravis veel selge.

NCCNi ravijuhises soovitatakse metastaatilise kolorektaalvähi patsientidel kasutada EGFR-inhibiitoreid esimese valiku ravina või selle järgses ravis juhul, kui eelnevates raviridades neid ei ole kasutatud. Seejuures ei soovitata ravi ebaõnnestumisel tsetuksimabi panitumumabi vastu või vastupidi välja vahetada. Bevatsizumabi soovitatakse kasutada esimese valiku ravina või teise valiku ravina sõltumata sellest, kas ebaõnnestunud 1. valiku ravi seda toimeainet sisaldas või mitte. Mitut bioloogilist ravimit korraga ei soovitata metastaatilise kolorektaalvähi ravis kasutada. [6]

Intensiivset ravi taluvatele ja mittetaluvatele patsientidele mõeldud raviskeemide soovitusel sõltuvalt eelnevast ravitaktikast on toodud Lisas 3.



## 5. Raviskeemide efektiivsus

### 5.1. Bioloogilisi ravimeid sisaldavate raviskeemide efektiivsus

Järgnevalt on kirjeldatud meta-analüüse ja randomiseeritud kontrollitud uuringuid, mis võrdlevad bioloogilisi ravimeid sisaldavaid raviskeeme ja bioloogilisi ravimeid mittesisaldavaid raviskeeme ravirühmade ja -ridade kaupa. Raportisse kaasatud meta-analüüsides ja randomiseeritud kontrollitud uuringute lühiülevaated on esitatud raportis elektroonilises lisas.

#### 5.1.1. Bioloogiliste ravimite efektiivsus 1. ravirühma patsientide ravis

1. ravirühma patsientide ravis on standardraviks keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsioon. 1. ravirühma patsientide ravis on bioloogilistest ravimitest tõendatult efektiivne tsetuksimab ja bevatsizumab. Bioloogiliste ravimite kliinilist efektiivsust 1. ravirühmas käsitlevaid meta-analüüse ei leitud, randomiseeritud kontrollitud uuringuid leiti kaks. Ye [7] uuringust selgus, et tsetuksimabi lisamisel FOLFIRI/mFOLFOX6 keemiaravile pikeneb üldise elulemuse mediaan 21 kuult 30,9 kuule ( $p = 0,013$ ), progressioonivaba elulemuse mediaan 5,8 kuult 10,2 kuule ( $p = 0,004$ ), üldine ravivastuse määr suurenes 29,4%-lt 57,1%-ni ja R0 resektsiooni määr 7,4%-lt 25,7%-ni. Seevastu EPOC [109] uuringust selgus, et tsetuksimabi lisamisel FOLFOX keemiaravile saadi halvem progressioonivaba elulemuse mediaan võrreldes ainult keemiaraviga (vastavalt 14,1 vs 20,5 kuud;  $p=0,03$ ). Seda tulemust võib aidata seletada järgnev: uuringu aluseks olid nii 0. kui 1. ravirühma patsiendid ning tsetuksimabi kasutati ka adjuvantravis; uuringu meetodika puudusi on käsitlenud Nordlinger et al. [111]. Progressioonivaba elulemusest olulisemaks peetakse 1. ravirühmas hea ravivastuse saavutamist, mis tagab kuratiivse lõikuse õnnestumise.

Praegu on olemas mitmeid kaudsemaid tõendeid, n-ö surrogaattulemusi, et mitteopereeritavad vähijuhud on muutunud ka muud bioloogilist ravimit sisaldava ravi tulemusel opereeritavateks [37,38]. Randomiseeritud kontrollitud uuringute FIRE3 [39] ning CALGB/SWOG 80405 [40,41] tulemuste põhjal ei esine ravivastuse ja progressioonivaba elulemuse osas tsetuksimabi või bevatsizumabi vahel 1. ravireas statistiliselt olulist erinevust.

### 5.1.2. Bioloogiliste ravimite efektiivsus 2. ravirühma patsientide esmaravis

2. ravirühma patsientide esmaravis on tõendatult efektiivne tsetuksimab, panitumumab ja bevatsizumab. Antud kontekstis on läbi viidud kaks tsetuksimabi ja bevatsizumabi võrdlusuuringut ning üks panitumumabi ja bevatsizumabi võrdlev uuring. Seniste tulemuste põhjal puudub selge tõendus selle kohta, millist bioloogilist ravimit tuleks 2. ravirühma patsientide esmaravis eelistada. Kui uuringust CALGB/SWOG 80405 [40,41] ilmneb, et kaksikkeemiaravile tsetuksimabi või bevatsizumabi lisamisel suureneb statistiliselt olulisel määral ainult üldine ravivastuse määr (metsikut tüüpi KRAS/NRAS kasvajaga patsientidel vastavalt 68,6% ja 53,6%), siis uuringus FIRE3 ilmneb ainult üldise elulemuse mediaani oluline pikenedamine (metsikut tüüpi KRAS/NRAS-kasvajaga patsientidel vastavalt 33,1 ja 25,6 kuud) [39]. CALGB/SWOG 80405 on ülesehituselt FIRE3-ga sarnane, ent patsientide arvult kaks korda suurem (1137 vs. 500) ning pigem võiks järeldada, et vastavad bioloogilised komponendid on efektiivsusest võrdsed metsikut tüüpi RAS-kasvajaga haigete 1. rea ravis. Panitumumabi ja bevatsizumabi võrdlusuuringust (PEAK) selgub, et kui metsikut tüüpi KRAS-kasvajaga patsientidel pikeneb kaksikkeemiaravile panitumumabi või bevatsizumabi lisamisel statistiliselt olulisel määral ainult üldise elulemuse mediaan (vastavalt 34,2 ja 24,3 kuud), siis metsiku tüüpi KRAS/NRAS-kasvajaga patsientidel pikeneb statistiliselt olulisel määral ainult progressioonivaba elulemus (vastavalt 13 ja 10,1 kuud) [42].

Bioloogiliste ravimite kliinilist efektiivsust 2. ravirühma esmaravis käsitlevaid meta-analüüse leiti 15. Randomiseeritud kontrollitud uuringuid leiti 18.

#### Meta-analüüsid

Meta-analüüside põhjal ilmneb, et tsetuksimabi või panitumumabi lisamisel 2. ravirühma patsientidel 1. ravirea keemiaravile on paranenud eelkõige progressioonivaba elulemus ja ravivastuse määr, veidi harvemini üldise elulemus. Eranditeks on Zhou [25] ja Ibrahim [43] meta-analüüsid, kus ei ilmne tsetuksimabi või panitumumabi lisamisel 1. rea keemiaravile olulist eelist ühegi efektiivsuse näitaja puhul. Meta-analüüsidest on tsetuksimabi [44,45,46] või panitumumabi [44], lisamisel 1. rea keemiaravile paranenud ravi efektiivsus oluliselt üldise ravivastuse, progressioonivaba elulemuse ning infusionaalsele 5-FU-põhisele keemiaravile lisamisel ka üldise elulemuse osas.

Petrelli [9] meta-analüüsist ilmneb, et mitteresetseeritava, maksaga piirneva metsikut tüüpi KRAS-metastaasidega patsientidel suureneb tsetuksimabi või panitu-

mumabi lisamisel 1. rea keemiaravile üldine ravivastuse määr, progressioonivaba elulemus ja R0 resektsiooni määr.

Seitsmest [47-53] meta-analüüsist selgub, et bevatsizumabi lisamisel 2. ravirühma patsientide 1. rea keemiaravile paraneb olulisel määral nende üldine elulemus ja progressioonivaba elulemus. Üldise ravivastuse määra paranemine ilmneb kahest [49,51] meta-analüüsist, kusjuures ühe [49] puhul bevatsizumabi lisamisel ainult fluororatsiili monoterapiale, aga mitte irinotekaani- või oksaliplatiini-põhisele keemiaravile. Macedo [49] ja Hurwitzi [50] meta-analüüsides ilmneb, et üldine elulemus paraneb bevatsizumabi lisamisel kaksikkeemiaravile, aga mitte monoterapiale, ning irinotekaani, aga mitte oksaliplatiinil põhinevale keemiaravile. Macedo [49] meta-analüüsist selgub, et üldine elulemus paraneb bevatsizumabi lisamisel boolus 5-FU ja kapetsitabiinil põhinevale keemiaravile, aga mitte infusionaalsel 5-FUl põhinevale keemiaravile. Hurwitzi [50] meta-analüüsist selgub, et bevatsizumabi lisamisel keemiaravile paraneb üldine elulemus oluliselt enam nendel patsientidel, kes on alla 65-aastased, kelle ECOGi toimetulekustaatus on 0 või enam, kellel metastaasid ei piirne ainult maksaga (või kopsuga) ja kellel on metsikut tüüpi KRAS-kasvaja. Kabbinavari [52] ja Cassidy [53] koondatud (ingl k *pooled*) analüüsides kohaselt paraneb üldine elulemus bevatsizumabi lisamisel fluororatsiili- või fluoropüridamiini-põhisele keemiaravile ka 65-aastastel ja vanematel patsientidel. Progressioonivaba elulemus paraneb bevatsizumabi lisamisel keemiaravile kõikides eelnevalt nimetatud patsientide allrühmades, s.t nii kaksikkeemiaravi kui ka monoterapia puhul, nii irinotekaani kui ka oksaliplatiinil põhineva keemiaravi korral hoolimata patsiendi vanusest, toimetulekustaatusest, metastaaside ulatuslikkusest ja kasvaja KRAS-tüübist. Ainsaks erandiks on Macedo [49] ja Cheni [54] meta-analüüsides põhjal infusionaalne 5-FU-põhine skeem. Nende analüüsides järgi paraneb progressioonivaba elulemus bevatsizumabi lisamisel boolus 5-FU- ja kapetsitabiini-põhisele keemiaravile.

## **Randomiseeritud kontrollitud uuringud**

Bioloogilise ravimi lisamisel keemiaravile ilmneb statistiliselt oluline võit nii üldises kui ka progressioonivabas elulemuses järgnevas randomiseeritud kontrollitud uuringutes: CRYSTAL [55, 110], PRIME [56], AVF2107g [57] ja ARTIST [58]. Samas ei esine uuringus PRIME [59] ainult maksametastaasidega patsientide alarühmas võitu ei OSis ega PFSis. Uuringus OPUS ainult maksametastaasidega patsientide alarühmas [60] ning metsikut tüüpi RAS-kasvajaga patsientide alarühmas [61] ei esine võitu OSis ega PFSis. Nii OSi kui ka PFSi võit puudub ka uurin-gutes ITACA [62], COIN [63], Nordic VII [64]. Uuringu CRYSTAL[60] ainult

maksametastaasidega patsientide alarühmas esineb võit PFSis, aga mitte OSis. Ainult PFSi võit ilmneb ka uuringu OPUS metsikut tüüpi KRAS-kasvajaga patsientide alarühmas [65] ning uuringutes NO16966 [66], AVF0780g [67], AVF2192g [68] ja MAX [69,70]. Statistiliselt olulise erinevuse puudumist saab mitmel juhul põhjendada uuringu metodoloogiast tulenevate teguritega. Näiteks uuringus COIN [63] oli kaasatud halvema prognoosiga patsiendid kui teistes sarnase disainiga uuringutes, uuringus OPUS [65] on statistiliselt olulise erinevuse puudumine OSis seotud väikse valimimahuga. Võimalik, et leitud kliiniliselt olulised erinevused oleks piisava võimsusega uuringutes ka statistiliselt olulised.

Bioloogilise ravimi lisamisel kaksikkeemiaravile pikeneb metsikut tüüpi KRAS/NRAS-kasvajaga patsientide üldise elulemuse mediaan 20,2 kuult 25,8 kuule ( $p = 0,009$ ) [56]. Uuringus PEAK [42], kus võrreldakse omavahel bioloogiliste ravimite efektiivsust, saavutatatakse metsikut tüüpi KRAS/NRAS-kasvajaga patsientidel bioloogilise ravimi ja kaksikkeemiaravi kombinatsiooniga üldise elulemuse mediaan 41,3 kuud (statistiliselt olulist erinevust ei esine). Mõlemal puhul kombineeritakse kaksikkeemiaravi panitumumabiga. Seejuures uuemates uuringutes [39-42], kus on omavahel võrreldud bioloogilisi ravimeid (tsetuksimab, panitumumab, bevatsizumab), on kaksikkeemiaravile ühe vastava bioloogilise ravimi lisamisel saavutatud üldise elulemuse mediaaniks üle 30 kuu. Samas mõnes uuringus on bioloogilise ravimi lisamisel kaksikkeemiaravile üldise elulemuse mediaan ka 17–19 kuud [63,58]. Seega jääb 2. ravirühma patsientide esmaravis bioloogilise ravimi ja kaksikkeemiaravi kombinatsiooniga üldise elulemuse mediaan vahemikku 17–41 kuud. R0 reseksiooni määr suureneb bioloogilise ravimi lisamisel kaksikkeemiaravile 2%-lt 5,1%-le [55]. Mitteopereeritavatel ainult maksametastaasidega patsientidel on saavutatud ka kõrgem R0 reseksiooni määr – 13,0–27,8% [9,63] –, kuid nendel juhtudel ei ole statistilist olulist erinevust kemoterapia ja keemia- ning bioloogilise ravi kombinatsiooni vahel. Seega suureneb 2. ravirühma patsientide esmaravis R0 reseksiooni määr bioloogilise ravimi lisamisel kaksikkeemiaravile vahemikus 5,1–27,8%.

Bioloogilise ravimi lisamisel kaksikkeemiaravile pikeneb metsikut tüüpi KRAS-kasvajaga ainult maksametastaasidega patsientide progressioonivaba elulemus 9,2 kuult 11,8 kuuni ( $p = 0,04$ ) [9]. Uuringus PEAK [42], kus võrreldakse omavahel bioloogiliste ravimite efektiivsust, saadakse metsikut tüüpi KRAS/NRAS-kasvajaga patsientidel bioloogilise ravimi ja kaksikkeemiaravi kombinatsiooniga progressioonivabaks elulemuseks 13 kuud. Esimesel juhul kombineeritakse kaksikkeemiaravi tsetuksimabiga, teisel juhul panitumumabiga (bioloogiliste ravimite vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust). Samas on bioloogilise ravimi lisamisel kaksikkeemiaravile progressioonivabaks elulemuseks saadud ka 7,9–8,3 kuud [58,64,65].

Seega jääb 2. ravirühma patsientide esmaravis bioloogilise ravimi ja kaksikkeemiaravi kombinatsiooniga progressioonivaba elulemus vahemikku 7,9–13 kuud.

Bioloogilise ravimi lisamisel kaksikkeemiaravile suureneb metsikut tüüpi KRAS-kasvajaga ja ainult maksametastaasidega patsientide üldine ravivastuse määr 39%-lt 76%-ni ( $p = 0,02$ ) [9]. Lisatud bioloogiliseks ravimiks oli tsetuksimab. Samas on bioloogilise ravimi lisamisel kaksikkeemiaravile üldise ravivastuse määraks saadud ka 35,3% [58]. Seega jääb 2. ravirühma patsientide esmaravis bioloogilise ravimi lisamisel kaksikkeemiaravile üldise ravivastuse määr vahemikku 35–76%.

### **Bioloogilised ravimid 2. ravirühma säilitusravis**

Metastaatilise kolorektaalvähi ravis kasutatakse pärast hea ravivastusega induktsioonravi säilitusravi kapetsitabiini ja bevatsizumabiga. Tsetuksimabi efektiivsus säilitusravis ei ole 2014. a seisuga tõendatud.

Berry *et al.* [27] meta-analüüsist selgub, et säilitusravi ei põhjusta kliiniliselt olulist elulemuse langust võrreldes jätkuva kombineeritud raviga. Kaugele arenenud kolorektaalvähi põdevatele patsientidele palliatiivses ravis peaks säilitusravi olema pakutud ühena võimalustest.

Bioloogilist ravimit sisaldava säilitusraviga on patsientide üldise elulemuse mediaaniks saadud 23,8 kuud [71]. Vastav tulemus saadi uuringus, kus patsientidele teostati induktsioonravina 18 nädalat ehk 6 kuuri XELOX + bevatsizumabi, misjärel säilitusravi rühmas jätkati kuni progressioonini kapetsitabiini ja bevatsizumabi kombinatsiooniga ning võrdlusrühmas jätkati kuni progressioonini XELOXi ja bevatsizumabi kombinatsiooniga. Seejuures ei olnud säilitusravi- ja võrdlusrühma üldises elulemuses statistiliselt olulist erinevust. Samas uuringus on bioloogilist ravimit sisaldava säilitusraviga patsientide progressioonivabaks elulemuseks saadud 11 kuud. Seejuures oli progressioonivaba elulemuse mediaan säilitusravi rühmas statistiliselt olulisel määral suurem kui võrdlusrühmas. Bioloogilist ravimit sisaldava säilitusraviga saadi patsientide üldiseks ravivastuse määraks 66,7%. Säilitusravi- ja võrdlusrühma üldises ravivastuse määras ei ole statistiliselt olulist erinevust.

Uuringus CAIRO-3 [72] jaotati patsiendid juhuslikkuse alusel kahte rühma: ühte rühma raviti kapetsitabiini ja bevatsizumabi kombinatsiooniga ja teise, s.o jälgimiserühma, kuulusid patsiendid, kes olid eelnevalt saanud 6 tsüklit induktsioonravi CapeOXi ja bevatsizumabi kombinatsiooniga, kuid kes selle uuringu käigus ravi ei saanud. Selles uuringus paranes progressioonivaba elulemus oluliselt: 15,0 kuud jälgimiserühmas ja 19,8 kuud säilitusravi rühmas (HR = 0,67; 95% CI 0,55–0,81).

Tulemused näitasid ka väikest, kuid statistiliselt olulist võitu OSis kapetsitabiini ja bevatsizumabi säilitusravi puhul (21,7 vs. 18,2 kuud; kohandatud HR = 0,80;  $P < 0,035$ ).

Uuringu MACRO [73] tulemused näitasid, et keskmine progressioonivaba elulemuse intervall oli XELOXi ja bevatsizumabi kombinatsioonravi rühmas 10,4 kuud (95% CI 9,4–11,9) ja bevatsizumabi monoterapia rühmas 9,7 kuud (95% CI 8,3–10,6) (HR = 1,10; 95% CI 0,89–1,35). Elulemuse osas statistiliselt oluline erinevus puudus.

### **5.1.3. Bioloogiliste ravimite efektiivsus 2. ravirühma patsientide 2. ja järgnevates raviridades**

On olemas kliinilise efektiivsuse tõendus toimeainete bevatsizumab, aflibertsept, tsetuksimab ja panitumumab kasutamise kohta 2. ravirühma patsientidel, kellel on esmaravi järel tekkinud progressioon või kellele esmaravi ei sobinud. Samas puuduvad otsesed tõendid selle kohta, millisel toimeainel põhinevat bioloogilist ravimit tuleks 2. ravireas eelistada. Kliinilise efektiivsuse tõendus on olemas ka toimeainete tsetuksimab, panitumumab ja regorafeniib kasutamise kohta 2. ravirühma patsientidel, kelle haigus on 2. rea ravi järel progresseerunud või kellele 2. rea ravi ei sobinud. Otsinguga leiti ainult 1 uuring, milles oli otseselt võrreldud bioloogilisi ravimeid 2. ravirühma patsientidel 3. ja järgnevates raviridades. See on tsetuksimabi ja panitumumabi võrdlusuuring [74], kus patsientidele oli eelnevalt manustatud tümidulaadi süntaasi inhibiitorit (nt fluororatsiili, kapetsitabiini, raltitreksi või fluororatsiil-uratsiili), oksaliplatiini, irinotekaani ning 25%-le neist bevatsizumabi. Uuringust selgub et patsiendid, kellele manustatakse 3. ravireas tsetuksimabi või panitumumabi monoterapiat, ning patsiendid, kelle haigus pole eelnevalt keemiaravile allunud või kes keemiaravi ei talu, ei erine üksteisest üldise elulemuse, progressioonivaba elulemuse ega üldise ravivastuse määra poolest. Seega puuduvad otsesed tõendid selle kohta, millist bioloogilist ravimit tuleks 2. ravirühma patsientidel 3. ja järgnevates raviridades eelistada.

Otsinguga leiti 4 meta-analüüsi, mis käsitlevad bioloogiliste ravimite kliinilist efektiivsust 2. ravirühma 2. ja järgnevate ridade ravis. 2. rea ravi käsitlevaid randomiseeritud kontrollitud uuringuid leiti 6 ja 3. rea ravi uuringuid 3.

#### **Meta-analüüsid: 2. ja järgnevad raviread**

Ibrahimi [43] ja Petrelli [32] meta-analüüsides selgub, et panitumumabi ja tsetuksimabi kombinatsiooni või panitumumabi-põhise ravi kasutamine pärast 1. rea ravi

parandab metsikut tüüpi KRAS-kasvajaga patsientidel progressioonivaba elulemust ja objektiivse ravivastuse määra oluliselt paremini kui EGFR-inhibiitoreid mittesisaldav ravi. Üldises elulemuses statistiliselt olulist erinevust ei esine. Vale'i [78] meta-analüüsist selgub, et tsetuksimabi või panitumumabi lisamisel parimale toetavale ravile 3. ravireas paraneb metsikut tüüpi KRAS-kasvajaga patsientidel statistiliselt oluliselt progressioonivaba elulemus (2 kuult 4,7 kuule) ja üldine elulemus (HR = 0,76).

Tsetuksimabi või panitumumabi aktiivsus kasvaja regressiooni osas säilib eelnevat ravi saanud metsikut tüüpi KRAS-kasvajaga patsientidel. Nimelt selgub Petrelli [32] meta-analüüsist, et ravivastuse saavutamise tõenäosus tsetuksimabi või panitumumabi raviskeemi lisamisel on 2. ja järgnevates raviridades (suhteline RR = 10,94;  $p = 0,02$ ) 10 korda suurem kui 1. ravireas (suhteline RR = 1,24;  $p = 0,02$ ). Progressioonivaba elulemuse HR 1. ravireas on 0,80 ( $p = 0,05$ ) ning teises ja järgnevates raviridades 0,51 ( $p = 0,0007$ ). Vale'i [78] meta-analüüsist selgus, et tsetuksimabi või panitumumabi raviskeemi lisamisel 1. ja 2. ravireas on progressioonivaba elulemuse HR 0,83 ( $p < 0,0001$ ) ning 3. ravireas 0,43 ( $p < 0,00001$ ). Ibrahim [43] meta-analüüsist selgub, et üldine ravivastuse määr ja progressioonivaba elulemus paranevad statistiliselt oluliselt panitumumabi raviskeemi lisamisel 2. ja järgnevates raviridades, kuid mitte 1. ravireas. Wagneri [47] meta-analüüsist selgub, et 2. ravireas on bevatsizumabi lisamisel keemiaravile statistiliselt oluline eelis üldises elulemuses ja progressioonivabas elulemuses.

Ibrahim [43] ja Petrelli [32] meta-analüüsi tulemused põhinevad randomiseeritud kontrollitud uuringutel 181 [75] ja Amado *et al.* [76], Petrelli [32] tulemused ka uuringul CO.17 [77]. Vale'i [78] meta-analüüsi tulemused põhinevad randomiseeritud kontrollitud uuringutel CO.17 [77] ja Van Cutsem *et al.* [79]. Wagneri [47] meta-analüüsi tulemused põhinevad randomiseeritud kontrollitud uuringul E3200 [80]. Nende uuringute patsientide täpsemad kirjeldused on esitatud raporti elektroonilises lisas.

## **Randomiseeritud kontrollitud uuringud 2. ravireas: eelneva bioloogilise ravita patsiendid**

Bioloogilise ravimi lisamisel keemiaravile ilmneb oluline võit nii üldises kui ka progressioonivabas elulemuses järgnevates randomiseeritud kontrollitud uuringutes: E3200 [80] ja VELOUR [82,83]. Ainult PFSi võit ilmneb uuringutes EPIC [84], PICCOLO [85] ja uuringus 181 [75]. Uuringus E3200 [80] said patsiendid fluoro-pürimidiinil ja irinotekaanil põhinevat esmaravi, uuringus VELOUR [82,83]

valdavalt oksaliplatiini-põhist ravi, 30% patsientidest said lisaks ka bevatsizumabi. Uuringus EPIC [84] said patsiendid fluoropürimidiini ja oksaliplatiini ning 13% lisaks ka bevatsizumabi. Uuringus PICCOLO [85] raviti patsiente fluoropürimidiiniga, 95% oksaliplatiiniga, 2% bevatsizumabiga ning uuringus 181 [75] fluoropürimidiiniga, 65% oksaliplatiiniga, 20% bevatsizumabiga. Seega on bioloogiline ravi 2. ravireas efektiivne patsientidel, kes on esmaravina saanud keemiaravi.

Bioloogilise ravimi lisamisel 2. ravirea kaksikkeemiaravile pikeneb patsientide üldise elulemuse mediaan nii bevatsizumabi (10,8 kuult 12,9 kuule) [80] kui ka aflibertsepti (13,1 kuult 16,2 kuule) puhul [83]. Uuringus 181 [75] saavutatakse panitumumabi lisamisel kaksikkeemiaravile metsikut tüüpi KRAS-kasvajaga patsientide üldise elulemuse mediaaniks 14,5 kuud, kuid statistiliselt olulist erinevust kemoterapia ja keemia- ning bioloogilise ravi kombinatsiooni vahel ei esine. Seega jääb 2. ravirühma patsientidel 2. ravireas bioloogilise ravimi lisamisel kaksikkeemiaravile üldise elulemuse mediaan vahemikku 12,9–16,2 kuud.

Bevatsizumabi lisamisel 2. ravirea kaksikkeemiaravile pikenes patsientide progressioonivaba elulemus 4,7 kuult 7,3 kuule ( $p < 0,0001$ ) [80]. Samas on bioloogilise ravimi lisamisel kaksikkeemiaravile progressioonivabaks elulemuseks saadud ka 4 kuud [84]. Seega jääb 2. ravirühma patsientidel 2. ravireas bioloogilise ravimi lisamisel kaksikkeemiaravile progressioonivaba elulemus vahemikku 4–7,3 kuud.

Panitumumabi lisamisel 2. ravirea kaksikkeemiaravile suurenes patsientide üldine ravivastuse määr 10%-lt 35%-le [75]. Samas on aflibertsepti lisamisel kaksikkeemiaravile üldiseks ravivastuse määraks saadud ka 19,8% [82] ja 22,7% [80]. Seega jääb 2. ravirühma patsientidel 2. ravireas bioloogilise ravimi lisamisel kaksikkeemiaravile üldine ravivastuse määr vahemikku 19,8–35%.

### **Randomiseeritud kontrollitud uuringud 3. ja järgnevates raviridades: eelneva bioloogilise ravita patsiendid**

Uuringus CO.17 [77] ilmneb bioloogilise ravimi lisamisel keemiaravile oluline võit nii üldises kui ka progressioonivabas elulemuses, ainult PFSi võit ilmneb Amado *et al.* uuringus [76]. Uuringus CO.17 [77] olid umbes 80% patsientidest eelnevalt saanud kolmel või enamal korral ravi fluoropürimidiini, oksaliplatiini või irinotekaaniga ning harvematel juhtudel ka bevatsizumabiga. Amado *et al.* [76] uuringus olid patsiendid eelnevat ravi saanud fluoropürimidiini, oksaliplatiini või irinotekaaniga. Seega bioloogiline ravi tsetuksimabi, panitumumabi või regorafeniibiga on 3. ja järgnevates raviridades efektiivne patsientidel, kes on saanud eelnevalt keemiaravi.



Bioloogilise ravimi (tsetuksimab) lisamisel parimale toetavale ravile 3. ja järgnevates raviridades pikenes metsikut tüüpi KRAS-kasvajaga patsientide üldise elulemuse mediaan 4,8 kuult 9,5 kuule ( $p < 0,0001$ ) ja progressioonivaba elulemus 1,9 kuult 3,7 kuule ( $p < 0,0001$ ) [77]. Uuringus ASPCCCT [74], kus võrreldakse omavahel bioloogiliste ravimite efektiivsust, saavutati panitumumabi ja parima toetava ravi kombinatsiooniga üldise elulemuse mediaan 10,4 kuud ja progressioonivaba elulemus 4,4 kuud. Seejuures ei olnud bioloogiliste ravimite vahel statistiliselt olulist erinevust. Seega jääb 2. ravirühma patsientidel 3. ja järgnevates raviridades bioloogilise ravimi ja parima toetava ravi kombinatsiooniga üldise elulemuse mediaan vahemikku 9,5–10,4 kuud ja progressioonivaba elulemus vahemikku 3,7–4,4 kuud. Randomiseeritud kontrollitud uuringute [74,77] põhjal jääb 2. ravirühma patsientidel 3. ja järgnevates raviridades bioloogilise ravimi ja parima toetava ravi kombinatsiooniga üldine ravivastuse määr vahemikku 12,8–22%.

### **Randomiseeritud kontrollitud uuringud 2. ja järgnevates raviridades: eelneva bioloogilise raviga patsiendid**

Uuringust ML18147 [81] ilmneb, et nende patsientide puhul, kes olid saanud bevatsizumabi sisaldavat esmaravi (koos fluoropürimidiini ja oksaliplatiini või irinotekaani), saavutati 2. ravireas bioloogilise ravimi lisamisel keemiaravile oluline võit nii üldises kui ka progressioonivabas elulemuses. Nimelt saadi 2. ravireas bevatsizumabiga ravi jätkamisel üldise elulemuse mediaaniks 11,2 kuud, kuid ainult keemiaraviga 9,8 kuud. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli nende raviskeemide puhul vastavalt 5,7 kuud ja 4,1 kuud.

Uuringus CORRECT [86], kus 2. või järgnevate raviridades kasutati bevatsizumabi, ilmneb järgnevas ravireas regorafeniibi lisamisel parimale toetavale ravile oluline võit nii üldises kui ka progressioonivabas elulemuses. Seejuures sisaldas eelnev ravi ka fluoropürimidiini, oksaliplatiini, irinotekaani ning metsikut tüüpi KRAS-kasvajaga patsientidel ka tsetuksimabi või panitumumabi. Regorafeniibi lisamisel parimale toetavale ravile saadi üldise elulemuse mediaaniks 6,4 kuud, ainult parima toetava raviga 5 kuud. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli nende raviskeemide puhul vastavalt 1,9 kuud ja 1,7 kuud.

Bioloogiline ravi on 2. või 3. ja järgnevates raviridades efektiivne patsientidel, keda raviti eelnevalt keemiaravi ja bioloogilise ravi kombinatsiooniga.

### **5.1.4. Bioloogiliste ravimite efektiivsus 3. ravirühma patsientide ravis**

3. ravirühmas leidub efektiivsuse tõendus ainult bevatsizumabi kohta ning seda ainult esmaravi kontekstis. Uuringust AVEX [87] selgub, et bevatsizumabi lisamisel 1. ravirea kapetsitabiini monoterapiale suureneb üldine ravivastuse määr 14%-lt 27%-ni, progressioonivaba elulemuse mediaan pikeneb 5,1 kuult 9,1 kuuni. Üldine elulemus on bevatsizumabi sisaldava raviskeemi korral 20,7 kuud ning kapetsitabiini monoterapia korral 16,8 kuud, kuid see erinevus ei ole statistiliselt oluline ( $p = 0,18$ ).

## **5.2. Kokkuvõte bioloogiliste ravimite efektiivsusest**

**1. ravirühma patsientide neoadjuvantravis** on bioloogilistest ravimitest tõendatult efektiivne tsetuksimab. 1. ravirühma patsientidel on bioloogilise ravimi lisamisel kaksikkeemiaravile üldise elulemuse mediaan 30,9 kuud, progressioonivaba elulemuse mediaan 10,2 kuud. Võrreldes ainult keemiaravi saavate patsientidega pikeneb bioloogilise ja keemiaravi kombinatsiooniga ravitavate 1. ravirühma patsientide üldine elulemus 10 kuu võrra ning progressioonivaba elulemus 4 kuu võrra. Bevatsizumabi efektiivsuse kohta 1. ravirühma esmaravis on kaudsemaid tõendeid.

**2. ravirühma patsientide esmaravis** on tõendatult efektiivsed tsetuksimab, panitumumab ja bevatsizumab. Praegu puudub kindel tõendus selle kohta, millist bioloogilist ravimit tuleks esmaravis eelistada. Bioloogilise ravimi lisamisel keemiaravile esines 12-st randomiseeritud kontrollrühmaga uuringust 9 uuringus oluline võit progressioonivabas elulemuses ja 4 uuringus võit üldises elulemuses. 2. ravirühma patsientide esmaravis jääb üldise elulemuse mediaan bioloogilise ravimi ja kaksikkeemiaravi kombinatsiooniga vahemikku 17–41 kuud, progressioonivaba elulemuse mediaan vahemikku 8–13 kuud. Randomiseeritud kontrollrühmaga uuringute andmetel on tsetuksimabi lisamisel keemiaravile võit progressioonivabas elulemuses 1–3 kuud, üldises elulemuses 3,5 kuud (vt tabel 3). Panitumumabi lisamisel keemiaravile on võit progressioonivabas elulemuses 2 kuud ja üldises elulemuses 4–6 kuud. Bevatsizumabi lisamisel keemiaravile on võit progressioonivabas elulemuses 1–4 kuud ja üldises elulemuses 5 kuud.

**Tabel 3.** Ravitulemid uuringutes, milles on võrreldud keemiaravi keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooniga 2. ravirühma 1. ravireas (uuringud, kus ilmnes statistiliselt oluline erinevus)

	PFSi mediaan kuudes	PFSi võit kuudes	OSi mediaan kuudes	OSi võit kuudes
<b>Keemiaravi ja tsetuksimab</b>	8,3–11,8	1,1–2,6	23,5	3,5
<b>Keemiaravi ja panitumumab</b>	9,6–10,1	1,6–2,2	23,8–25,8	4,4–5,6
<b>Keemiaravi ja bevatsizumab</b>	8,3–10,6	1,4–4,4	18,7–20,3	4,7–5,3

Allikad: CRYSTAL [55,60], OPUS [65], PRIME [59,56], NO16966 [66], AVF2107g [57], ARTIST [58], AVF0780g [67], AVF2192g [68], MAX [69,70]

**2. ravirühma säilitusravi** standard on praegu bevatsizumab, tõendust tsetuksimabi kasutuselevõtuks napib. Bioloogilist ravimit sisaldava säilitusraviga jääb randomiseeritud kontrollrühmaga uuringutes üldise elulemuse mediaan vahemikku 21,7–23,8 kuud, progressioonivaba elulemus vahemikku 10,4–11 kuud.

**2. ravirühma patsientidel, kellel tekkis esmaravi järel** progressioon või kellele ravi ei sobinud, on kliinilise efektiivsuse tõendus olemas bevatsizumabi, aflibertsepti, tsetuksimabi ja panitumumabi puhul. Bioloogiline ravi on 2. ravireas efektiivne nii patsientidel, kes said esmaravina ainult keemiaravi, kui ka neil, keda raviti keemia- ja bioloogilise (s.t bevatsizumabi) ravi kombinatsiooniga. Otseste võrdlusuuringute puudumise tõttu puudub tõendus selle kohta, millist bioloogilist ravimit tuleks 2. ravireas eelistada. Bioloogilise ravimi lisamisel 2. rea keemiaravile esines kõigis 6 randomiseeritud kontrollrühmaga uuringus oluline võit progressioonivabas elulemuses ja 3 uuringus võit üldises elulemuses. 2. ravirühma patsientidel jääb 2. ravireas bioloogilise ravimi lisamisel kaksikkeemiaravile üldise elulemuse mediaan vahemikku 11,2–16,2 kuud, progressioonivaba elulemus vahemikku 5,7–7,3 kuud. Tsetuksimabi lisamisel keemiaravile on võit progressioonivabas elulemuses 1,4 kuud, panitumumabi lisamisel aga 2 kuud ning mõlema puhul puudub võit üldises elulemuses (vt tabel 4). Bevatsizumabi lisamisel keemiaravile on võit progressioonivabas elulemuses 1,6–2,6 kuud ning üldises elulemuses 1,4–2,1 kuud. Aflibertsepti lisamisel keemiaravile on võit progressioonivabas elulemuses 2,2–2,4 kuud ning üldises elulemuses 1,4–3,1 kuud.

**Tabel 4.** Ravitulemid uuringutes, milles on võrreldud keemiaravi keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooniga 2. ravirühma 2. ravireas (uuringud, kus ilmnes statistiliselt oluline erinevus)

	PFSi mediaan kuudes	PFSi võit kuudes	OSi mediaan kuudes	OSi võit kuudes
<b>Keemiaravi ja tsetuksimab</b>	4,0	1,4		
<b>Keemiaravi ja panitumumab</b>	5,9	2,0		
<b>Keemiaravi ja bevatsizumab</b>	5,7–7,3	1,6–2,6	11,2–12,9	1,4–2,1
<b>Keemiaravi ja aflibertsept</b>	6,9–7,2	2,2–2,4	13,5–16,2	1,4–3,1

Allikad: EPIC [84], uuring 181 [75], E3200 [80], ML18147 [81], VELOUR [82,83]

**2. ravirühma patsientide 3. rea ravis** kasutatakse tsetuksimabi, panitumumabi ja regorafeniibi. Seejuures on tsetuksimabi ja panitumumabi monoteeraapiad sama efektiivsusega. Puudub aga kindel tõendus selle kohta, kas tsetuksimabi või panitumumabi tuleks eelistada regorafeniibile. Bioloogilise ravimi lisamisel keemiaravile esines 3-st randomiseeritud kontrollrühmaga uuringust kõigis oluline võit progressioonivabas elulemuses ja 2-s võit üldises elulemuses. Seejuures on bioloogiline ravi 3. ja järgnevates raviridades efektiivne nii patsientidel, kes said eelnevalt ainult keemiaravi, kui ka neil, keda raviti keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooniga. 2. ravirühma patsientide 3. ja järgnevates raviridades jääb bioloogilise ravimi ja parima toetava ravi kombinatsiooni üldise elulemuse mediaan vahemikku 6,4–10,4 kuud, progressioonivaba elulemus vahemikku 1,9–4,4 kuud. Randomiseeritud kontrollitud uuringute põhjal on tsetuksimabi lisamisel parimale toetavale ravile võit progressioonivabas elulemuses 1,8 kuud ja võit üldises elulemuses 1,5–4,7 kuud (vt tabel 5). Panitumumabi lisamisel parimale toetavale ravile on võit progressioonivabas elulemuses 1–5 nädalat. Regorafeniibi lisamisel parimale toetavale ravile on võit progressioonivabas elulemuses 0,2 kuud ja üldises elulemuses 1,4 kuud.

**Tabel 5.** Ravitulemid uuringutes, milles on võrreldud parimat toetavat ravi parima toetava ravi ja bioloogilise ravi kombinatsiooniga 2. ravirühma 3. ravireas (uuritud, kus ilmnes statistiliselt oluline erinevus)

	PFS	PFSi võit	OS kuudes	OSi võit kuudes
<b>Parim toetav ravi koos tsetuksimabiga</b>	3,7 kuud	1,8 kuud	9,5	4,7
<b>Parim toetav ravi koos panitumimabiga</b>	12,3 nädalat	5 nädalat		
<b>Parim toetav ravi koos regorafenibiga</b>	1,9 kuud	0,2 kuud	6,4	1,4

Allikad: CO.17 [77], Amado *et al.* [76], CORRECT [86]

**3. ravirühmas** on olemas tõendus ainult bevatsizumabi efektiivsuse kohta ning seda vaid esmaravi kontekstis. Seega tuleks esmaravis eelistada bevatsizumabi teistele bioloogilistele ravimitele. 3. ravirühma patsiendid võivad bioloogilise ravimi (bevatsizumab) lisamisel 1.ravirea keemiaravile 4 kuud, progressioonivaba elulemuse mediaan on sellise skeemi puhul 9,1 kuud. Bevatsizumabi lisamisel keemiaravile statistiliselt oluline võit üldises elulemuses puudub (OS bioloogilise ravimiga 20,7 kuud, bioloogilise ravimita 16,8 kuud;  $p = 0,18$ ).

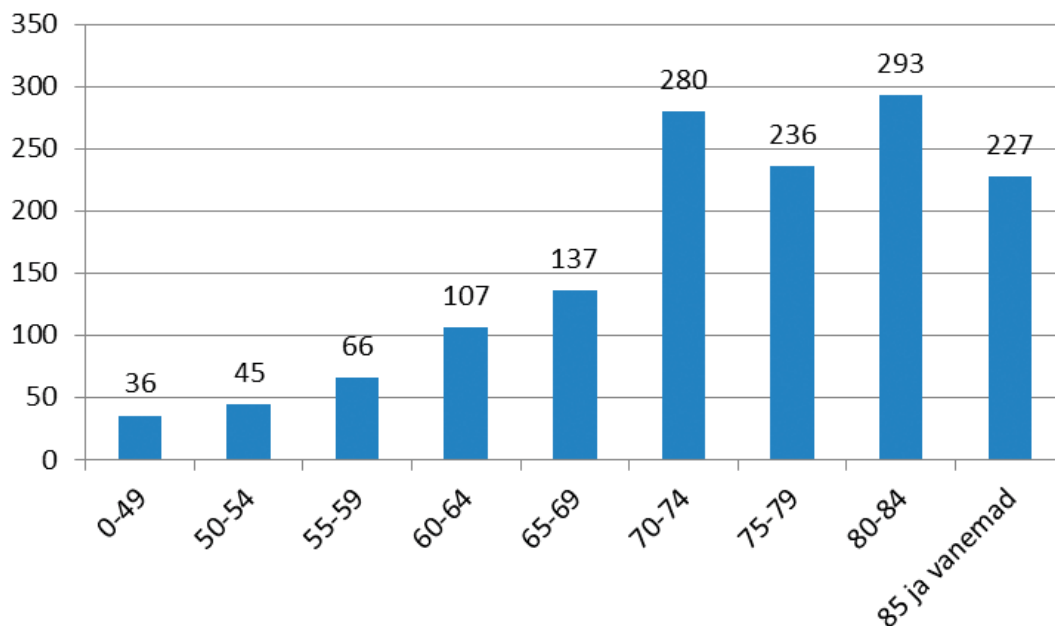
Võrreldes ainult keemiaraviga pikendab metastaatilise kolorektaalvähi ravis kasutatav keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsioon 1.–3. ravirühma patsientide progressioonivaba elulemust ja 1.–2. ravirühma patsientide üldist elulemust. Efekt on suurem varasemates ravirühmades.

## 6. Kolorektaalvähi ravi Eestis

### 6.1. Kolorektaalvähki haigestumus ja suremus Eestis

Eestis avastatakse igal aastal keskmiselt 750 kolorektaalvähi esmasjuhtu [88]. Esmashaigestumus on aastatel 2000–2011 tõusnud: kui 2000. aastal diagnoositi 680 juhtu, siis 2011. aastal juba 886 juhtu.

Esmashaigestumuskordaja kolorektaalvähki (RHK10 C18–C21) oli 2011. aastal keskmiselt 38,6 (käärsoolevähk) ja 28,1 (pärasoolevähk jm) juhtu 100 000 elaniku kohta. Käärsoolevähi esmashaigestumus on suurem naiste seas (vastavalt 39,7 ja 37,5 juhtu 100 000 elaniku kohta), pärasoolevähi esmashaigestumus meeste seas (vastavalt 30,2 ja 26,3 juhtu 100 000 elaniku kohta). Esmashaigestumus on suurim 70–85. aastaste seas (vt joonis 3).



**Joonis 3.** Esmashaigestumus kolorektaalvähki (C18–C21) 100 000 elaniku kohta vanusrühmade lõikes 2011. aastal [88]

Eesti Vähiregistri andmetel on ligikaudu 40% esmasjuhtudest diagnoosimisel varajases staadiumis, s.o I–III staadiumis, ja 39% juhtudest on tegu kaugemale arenenud haigusega, s.t IV staadiumi vähiga. Ülejäänud klassifitseeruvad n-ö määratlemata levikuga haigete hulka.

Eestis oli 2005.–2009. aastal viie aasta suhteline elulemus käärsoole vähi korral (C18) 50% (95% CI 47–53%) ja pärasoole vähi korral 49% (95% CI 46–52%) [89,90]. Seega jäävad vastavad näitajad allapoole 1995.–1999. aasta Euroopa keskmist (vt ptk 3.2).

## 6.2. Kemoterapia metastaatilise kolorektaalvähi ravis Eestis

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu sisaldab kompleksteenust 322R „Kolorektaalkasvajate kemoterapiakuur“, mis sisaldab erinevaid keemiaravikuure (vt Lisa 4). Soodusravimite nimekirjas on toimeaine kapetsitabiin (ATC kood L01BC06), mida kasutatakse ka teiste vähipaikmete korral.

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste kasutamise statistika [91,92] andmetel on aastatel 2012 ja 2013 teenust 322R osutatud vastavalt 701 ja 773 patsiendile (vt tabel 6). Enamik patsientidest on saanud ravi Tartu Ülikooli Kliinikumis või Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, kus teenust 322R on 2013. a osutatud vastavalt 5,5 ja 4,2 korda ühe patsiendi kohta. Kahel kolmandikul juhtudest osutati seda teenust ambulatoorselt.

**Tabel 6.** Teenuse 322R osutamine raviasutuste lõikes 2012. ja 2013. aastal [91,92]

Raviasutus	Tervishoiuteenuste arv		Arvete arv		Patsientide arv	
	2012	2013	2012	2013	2012	2013
TÜ Kliinikum	1215	1326	1200	1313	226	241
Põhja-Eesti Regionaalhaigla	1647	1492	1546	1428	351	353
Ida-Tallinna Keskhaigla	495	724	489	715	123	179
Tallinna Lastehaigla	4	0	4	0	1	0
Kokku	3361	3542	3239	3456	701	773

Teenust 322R osutati Eestis 2013. a kokku 3542 korda kogusumma eest 2,8 mln eurot. Soodusravimit kapetsitabiin on 2013. a jooksul kasutanud 1400 patsienti ja Eesti Haigekassa on selle eest tasunud 2,34 mln eurot.

### 6.3. Kolorektaalvähi keemiaravi Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus

Lisas 4 on esitatud Eesti Haigekassa tervishoiuteenuses 322R sisalduvad kemoteeraapiakuurid. Kokkuvõttes on selle teenuse hinnakalkulatsioonis arvestatud sellega, et 26% kemoteeraapia ravikuuridest sisaldab bioloogilisi ravimeid: 24% bevatsizumabi ja 2% tsetuksimabi.

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste 2014. a loetelus [93] olev kolorektaalkasvajate kemoteeraapiakuuri teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

- 1) 5 FU/FA: kolorektaalvähi adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsient ei talu agressiivsemat keemiaravi;
- 2) FOLFIRI: kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi või palliatiivne 1. või 2. rea ravi sõltuvalt varasemast ravist, kui patsient talub agressiivsemat keemiaravi;
- 3) FOLFOX4: kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi või palliatiivne 1. või 2. rea ravi sõltuvalt varasemast ravist, kui patsient talub agressiivsemat keemiaravi;
- 4) 5 FU/FA kombinatsioon bevatsizumabiga: kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi heas üldseisundis patsiendil, kelle kasvaja on potentsiaalselt opereeritav ning kellele ei saa talumatuse või vastunäidustuste tõttu manustada irinotekaani ja oksaliplatiini; 1. rea palliatiivne ravi patsientidel, kes on heas üldseisundis (ECOG 0–1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ning trombembooliliste tüsistusteta anamneesis ja kellele ei saa talumatuse või vastunäidustuste tõttu manustada irinotekaani ja oksaliplatiini;
- 5) FOLFIRI kombinatsioon bevatsizumabiga: kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi heas üldseisundis patsiendil, kelle kasvaja on potentsiaalselt opereeritav; 1. rea palliatiivne ravi patsiendil, kes on heas üldseisundis (ECOG 0–1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ja trombembooliliste tüsistusteta anamneesis;
- 6) FOLFOX4 kombinatsioon bevatsizumabiga: kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi heas üldseisundis patsiendil, kelle kasvaja on potentsiaalselt opereeritav; 1. rea palliatiivne ravi patsiendil, kes on heas üldseisundis (ECOG 0–1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ja trombembooliliste tüsistusteta anamneesis;
- 7) irinotekaani monoteeraapia: kolorektaalvähi 2. või 3. rea palliatiivne ravi oksaliplatiini sisaldava raviskeemi järgselt;
- 8) FOLFIRI kombinatsioon tsetuksimabiga: kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi metsikut tüüpi KRAS-kasvaja korral kuni neli kuuri ulatuses heas üldseisundis patsiendil, kellel on kuni neli isoleeritud maksametastaasi, mis on potentsiaalselt opereeritavad.



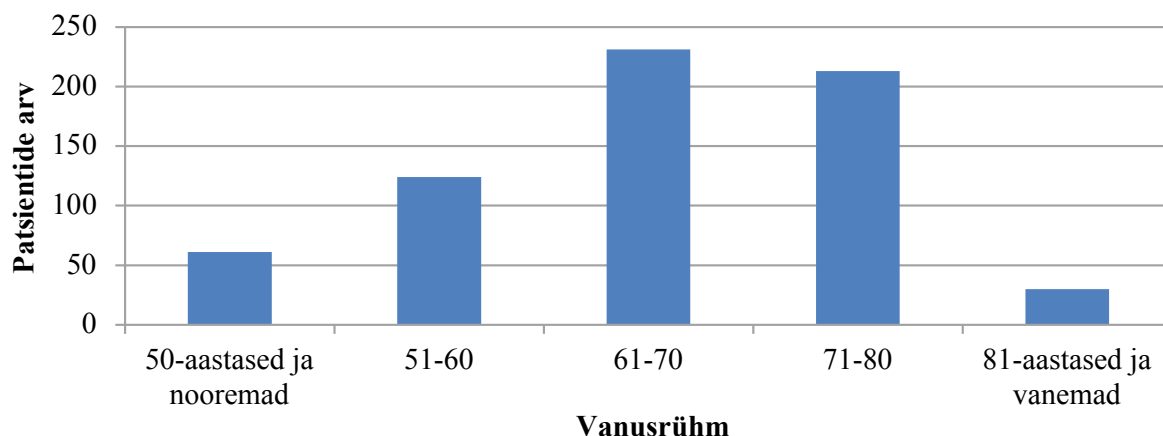
Tervishoiuteenuses 322R neoadjuvant-, adjuvant- ja palliatiivseks raviks näidustatud raviskeemid vastavad ajakohastele ravijuhistele, kuid ei sisalda kõiki soovitatud raviskeeme. Bevatsumab koos keemiaraviga on hetkel ette nähtud nii tervistavas kui ka palliatiivses ravis ainult 1. rea ravis hea üldseisundiga patsientidele, tsetuksimab koos keemiaraviga aga ainult tervistavas 1. rea ravis hea üldseisundiga ja metsikut tüüpi KRAS-kasvajaga patsientidele. Panitumumab ei ole praegu meta-staatilise kolorektaalvähi ravis ette nähtud ei koos keemiaraviga ega monoterapiana.

#### **6.4. Kolorektaalvähi keemiaravi skeemid Eestis raviarvete analüüsi andmetel**

Vastavalt Eesti Haigekassa ja onkoloogide seltside kokkuleppele hakati alates 01.02.2012 raviarvetele kandma keemiaravi skeemi kirjeldavat rNCSP koodi. Nende andmete alusel peaks saama kvantitatiivselt ja isikupõhiselt hinnata, millist keemiaravi skeemi on eri staadiumis haigetele rakendatud, sh mida on kasutatud esimese valiku ravimitena ning mis skeeme on kasutatud teise ja kolmanda valikuna. Andmed võimaldaksid hinnata Eesti kolorektaalvähi keemiaravi praktikate vastavust rahvusvahelistele ravijuhistele.

Haigekassa raviarvete andmebaasist tehti väljavõtte patsientide kohta, kellel oli 2013. a raviarve koodiga 322R. Nendest patsientidest moodustavad on esmasjuhud need, kellel ei ole eelneva aasta jooksul (2012. a) olnud raviarvet kolorektaalvähi diagnoosiga (diagnoosid C18, C19, C20 ja C21). Neil juhtudel saab määrata ravi alustamise aja, haiguse staadiumi ravi algul ja selle, kas keemiaravi rakendati adjuvantravina pärast kirurgiat või neoadjuvantravina potentsiaalselt resetseerivate metastaaside korral. Nende n-ö uute juhtude kohta tehti lisaväljavõtte aastatel 2012–2013 välja kirjutatud kapetsitabiini retseptide kohta (ATC kood L01BC06), et need andmed siduda keemiaravi andmetega.

Valimis oli kokku 659 isikut, kes olid saanud 2013. a jooksul kokku 3589 korda keemiaravi koodiga 322R, patsientide mediaanvanus oli 66 aastat. Mehi on 659 haige seas 49% (n = 323) ja naisi 51% (n = 336). Nendest patsientidest on 30.09.2014 seisuga surnud 255 inimest (39%). Esmasjuhtudena defineeritud 415 inimesest oli 30.09.2014 seisuga surnud 128 inimest, neist 31 (7,5%) kolme kuu, 59 (14,2%) poole aasta ja 102 (24,6%) aasta jooksul pärast keemiaravi algust. Joonisel 4 on 2013. a kolorektaalvähi tõttu keemiaravi saanud patsientide vanusjaotus.



**Joonis 4.** 2013. aastal kolorektaalvähi tõttu keemiaravi saanud patsientide vanusjaotus

Andmetest selgus, et 75% arvetest puudub rNCSP kood täielikult või ei ole skeemi täpsustatud (vt tabel 7). Raviasutustes on olulised erinevused rNCSP koodi märkimise osas, mistõttu raviskeemide kasutamissagedust ei ole võimalik arvutada ega ravijuhistega võrrelda.

**Tabel 7.** Tervishoiuteenuse 322R raviskeemide jaotus raviasutuste kaupa

rNCSP	Kokku		ITK		PERH		Kliinikum		
	arv	%	arv	%	arv	%	arv	%	
RJF01	5 FU/FA	82	2,3	0	0,0	10	0,7	72	5,4
RJF02	FOLFIRI	132	3,7	0	0,0	28	1,8	104	7,8
RJF03	FOLFIRI + bevatsizumab	159	4,4	0	0,0	12	0,8	147	11,1
RJF04	FOLFOX 4	228	6,4	0	0,0	112	7,3	116	8,7
RJF05	FOLFOX 4 + bevatsizumab	185	5,2	0	0,0	37	2,4	148	11,2
RJF06	5 FU/FA + bevatsizumab	81	2,3	0	0,0	2	0,1	79	6,0
RJF07	Irinotekaani monoterapia	61	1,7	0	0,0	25	1,6	36	2,7
RJF08	FOLFIRI + tsetuksimab	3	0,1	0	0,0	3	0,2	0	0,0
RJF99	Muu kemoterapiaskeem	1764	49,2	0	0,0	1170	76,1	594	44,8
rNCSP puudub		894	24,9	724	100	139	9,0	31	2,3
<b>Kokku</b>		<b>3589</b>	<b>100</b>	<b>724</b>	<b>100</b>	<b>1538</b>	<b>100</b>	<b>1327</b>	<b>100</b>

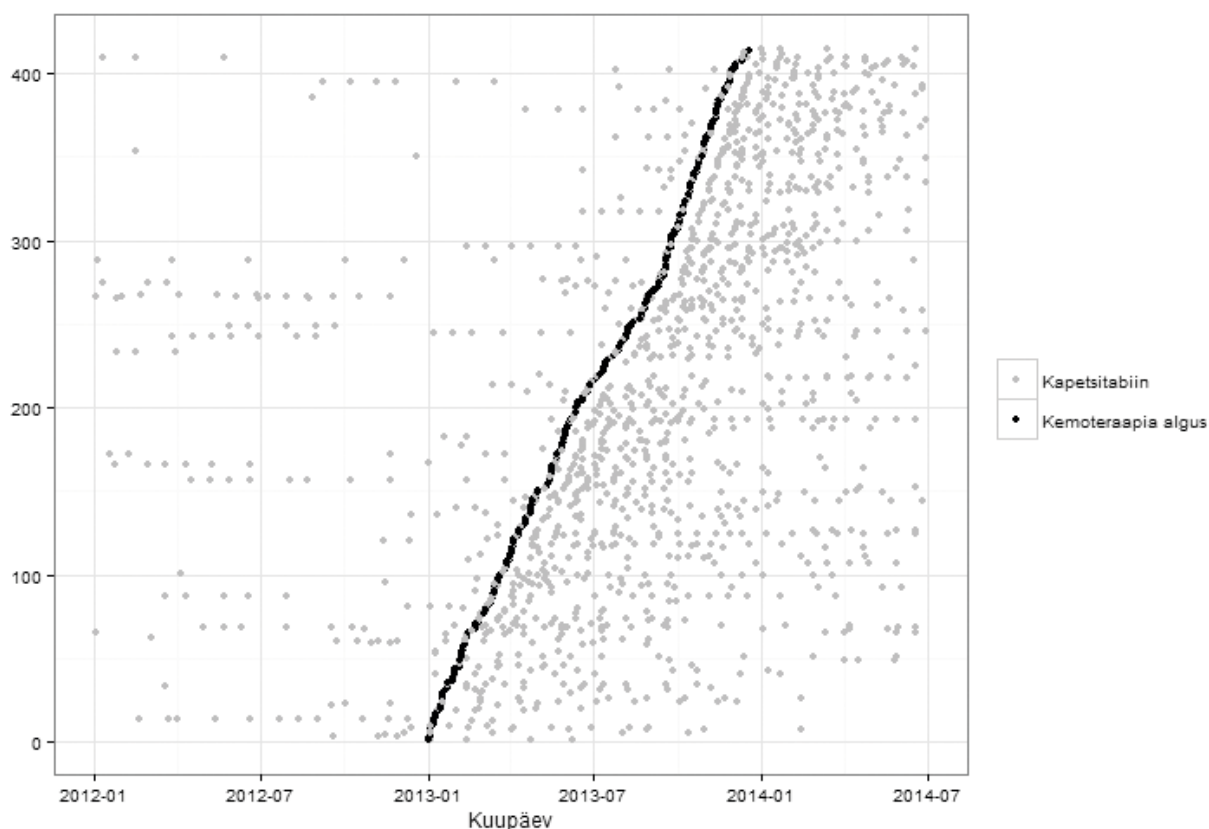
Kasvaja staadiumi märkimine oli oluliselt ulatuslikum – ligi 75%-l kolorektaalvähi diagnoosiga raviarvetest (2650 arvel) oli haiguse raskusaste märgitud ja neist 1905 arvel oli vähemalt ühe raskusastmena märgitud 4, 4A, 4b, 4B või 4C. Nende

arvete põhjal, millele oli märgitud raskusaste, saab öelda, et 71,7% kuuridest te-  
hakse IV staadiumi patsientidele.

Aastal 2013 ravitud uute juhtudena defineeriti 415 isikut, kel 2012. a ei olnud ke-  
moteraapia arvet. Need patsiendid jagati **kolme rühma** lähtuvalt sellest, kas ja  
millal nad olid peale keemiaravi saanud ka kirurgilist ravi. Esimesse rühma kuu-  
luvad isikud, kel kolme kuu jooksul enne keemiaravi oli olnud operatsioon, teise  
rühma isikud, kel oli operatsioon kolme kuu jooksul pärast keemiaravi, ja kolman-  
dasse rühma isikud, kel kolme kuu jooksul enne või kolme kuu jooksul pärast  
keemiaravi algust ei olnud operatsiooni. Mõnel juhul toimusid operatsioonid nii  
enne kui ka pärast keemiaraviga alustamist.

Esmasjuhtudena defineeritud 415 inimesest (vanuse mediaan 67 a) sai vaatlusaluse  
perioodi jooksul kirurgilist ravi 314. Neist 261 enne kemoteraapia algust, 128 pärast  
kemoteraapiat ja 4 opereeriti samal päeval kemoteraapia algusega. Kolme kuu  
jooksul enne kemoteraapia algust oli kirurgilist ravi saanud 218 ja kolme kuu  
jooksul pärast kemoteraapia algust 39 inimest, kusjuures 20 inimest olid saanud  
nii kolme kuu jooksul enne kui ka kolme kuu jooksul pärast keemiaravi kirurgilist  
ravi.

Kolorektaalvähi raviskeemidesse kuulub soodusravim kapetsitabiin (Xeloda; ATC  
kood L01BC06), mida kolorektaalvähi ravis peaks kasutama koos keemia- ja/või  
bioloogilise raviga või monoteraapiana. Esmasjuhtudena defineeritud 415 inimesest  
oli kapetsitabiini retsepti vaadeldava perioodi jooksul välja ostnud 347 inimest,  
sealhulgas samal päeval kemoteraapiakuuri algusega 242 inimest. Samas ligi nel-  
jandik (92 inimest) oli kapetsitabiini välja ostnud juba aasta jooksul enne esmast  
kemoteraapiat, neist omakorda viiendik rohkem kui pool aastat enne kemoteraapia  
algust. Joonisel 5 on näha, et kapetsitabiini on rohkem välja ostetud pärast kemo-  
teraapia alustamist, kuid ei ole teada, miks osa 2013. aastal keemiaraviga alustanud  
inimestest on ostnud kapetsitabiini aasta jooksul enne keemiaravi (s.o raviarvet  
koodiga 322R). Võimalik, et tegemist oli adjuvantse keemiaravina kapetsitabiini  
tarbinud patsientidega, kelle puhul mindi haiguse retsidiveerumise või metastasee-  
rumise ilmnemisel üle kombineeritud keemiaravile. Tegemist võis olla ka IV  
staadiumi patsientidega, kes 1. rea ravina tarvitasid kapetsitabiini monoravi.



**Joonis 5.** Kapetsitabiini välja ostmise kuupäevad koos patsiendi esimese kolorektaalvähi kemoterapia kuuri alguse kuupäevaga

## 6.5. Metastaatilise kolorektaalvähi ravi Eestis võrreldes rahvusvaheliste ravijuhistega

Eestis haigestub igal aastal kolorektaalvähki umbes 750 inimest. 39% juhtudest on tegemist primaarselt kaugele arenenud, s.t. IV staadiumi haigusega, mille puhul soovivad rahvusvaheliselt aktsepteeritud ravijuhised keemiaravi kombinatsioonis bioloogilise raviga. Parima tõendus põhise ravi korral võib kaugele arenenud kolorektaalvähi haigete üldine elulemus ulatuda üle 30 kuu. Ligi 20% esmaste haigusjuhtude puhul on tegemist üksikute metastaasidega maksas ja/või kopsus, mil agressiivse kombineeritud süsteemse ja kirurgilise raviga oleks sageli võimalik saavutada täielik paranemine (5 aasta elulemus 30%) [23]. Kolorektaalvähi haigete 5 aasta elulemus Eestis jääb oluliselt maha Euroopa keskmisest näitajast [89,90,18].

Eesti Haigekassa raviarvete analüüsi alusel pole võimalik hinnata Eesti kolorektaalvähi ravipraktika vastavust rahvusvaheliste ravijuhistele, sest andmestiku

kvaliteet pole selleks piisav. Sellest tulenevalt hinnatakse eelkõige 2014. a Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus [93] oleva kolorektaalkasvajate kemoterapiakuuri (kood 322R) teenuses sisalduvate raviskeemide ja nende mahtude vastavust ESMO ja NCCNi ravijuhistega.

Sellest tulenevalt saab järeldada, et Eestis esineb metastaatilise kolorektaalvähi ravis lahknevusi rahvusvaheliste ravijuhistega eelkõige järgnevates aspektides:

- a) bioloogilise ravi kättesaadavus on piiratud 1. ravireas (26%),
- b) bioloogiline ravi pole kättesaadav 2. ravireas,
- c) bioloogiline ravi pole kättesaadav 3. ravireas.

Seega näevad ajakohased metastaatilise kolorektaalvähi ravijuhised ette suuremat osakaalu keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsioonil kui praegu tervishoiuteenuse 322R koosseisu kuuluvates ravistrateegiates ja nende rakendamisel. Seejuures soovitatakse metsikut tüüpi RAS-geeniga kasvajate korral nii EGFR- kui ka VEGF-inhibiitoritega ravi ja muteerunud kasvajate korral ainult VEGF-inhibiitoritega ravi. Ravijuhised soovitavad bioloogilisi ravimeid kasutada ka 1. ravirea järgses ravis.

## 7. Raviskeemide võrdleva kulutõhususe uuringud

Käesolevas peatükis esitatakse kokkuvõtte avaldatud kulutõhususe uuringutest, kus on käsitletud metastaatilise kolorektaalvähi ravi bioloogiliste ravimitega ja võrreldud seda traditsioonilise keemiaravi skeemidega. Raporti 2. peatükis kirjeldatud viisil leitud seitsmest kulutõhususe uuringust üks käsitles bioloogiliste ravimite kulutõhusust 1. ravirühma patsientidel, kuus uuringut oli 2. ravirühma kohta. 3. ravirühma patsientide kohta ei ole kulutõhususe uuringuid avaldatud.

### 7.1. Kulutõhususe uuringud 1. ravirühma patsientidel

1. ravirühma (potentsiaalselt resetseeritavate metastaasidega patsiendid) kohta avaldatud kulutõhususe uuring [94] võrdles esmaravi skeemi (FOLFIRI ja tsetuksimabi kombinatsioon) FOLFOXi ja bevatsizumabi kombinatsiooniga. Modelleerimisel kasutati kaudseid andmeid kliinilistest uuringutest, mille alusel oli FOLFIRI ja tsetuksimabi kombinatsioonravi korral üldelulemus 37,7 kuud ja FOLFOXi ja bevatsizumabi korral 30,4 kuud. Diskonteerimisel pikenes FOLFIRI ja tsetuksimabi kombinatsioonravi korral elulemus keskmiselt 0,5 aasta võrra ja sellele vastas täiendkulu 15 020 eurot lisanduva eluaasta kohta (ICER/LYG). Teaduskirjanduses ei ole 1. ravirühma puhul hinnatud bioloogiliste ravimite kulutõhusust võrreldes tavapärase keemiaraviga.

### 7.2. Kulutõhususe uuringud 2. ravirühma patsientidel

Kolmes ülevaatesse kaasatud kulutõhususe uuringus oli bioloogiliseks ravimiks bevatsizumab ja kolmes tsetuksimab. Bevatsizumabi kulutõhusust hinnati vastavates uuringutes esmaravi ja tsetuksimabi kulutõhusust 1. rea järgse ravi kontekstis. Tsetuksimabi ja panitumumabi kulutõhusust esmaravis on hinnatud ainult uuringutes, kus võrdlusrühmaks oli mõnda teist bioloogilist ravimit sisaldav raviskeem, mitte traditsiooniline keemiaravi.

Bevatsizumabi lisamisel keemiaravile lisandub iga ravitud haige kohta 0,13–1,18 eluaastat (LYG) ja täiendkulu tõhususe määr (ICER/LYG) on 30 971–153 448 USA dollarit. Ühes uuringus [95] olid terviseväljundid esitatud ka QALYdes. Selle uuringu kohaselt võideti bevatsizumabi lisamisel keemiaravile 0,18–0,31 QALYt ja ICER lisandunud QALY kohta jäi vahemikku 114 286–160 793 dollarit.

Tsetuksimabi lisamisel keemiaravile lisandub iga ravitud haige kohta 0,14–0,44 eluaastat (LYG) ja täiendkulu tõhususe määr (ICER/LYG) on 21 033–401 731 USA dollarit. Ühes uuringus [96] olid terviseväljundid esitatud ka QALYdes. Selle uuringu kohaselt võideti tsetuksimabi lisamisel keemiaravile 0,33 QALYt ja ICER lisandunud QALY kohta oli 105 997 USA dollarit.

**Tabel 8.** Kulutõhususe uuringud bevatsizumabi ja tsetuksimabi lisamisel keemiaravile

Uuring	Tervisetulem (LYG)	Täiendav kulu \$	ICER/LYG \$
<b>Kulutõhususe uuringud bevatsizumabi kohta</b>			
Lee 2012 [97]	1,17	36 469	30 971
Shiroiwa 2007 [98]	0,13–0,86	18 917–63 629	73 087–149 614
Tappenden 2007 [95]	0,19–0,41	28 391–35 202	85 188–153 448
<b>Kulutõhususe uuringud tsetuksimab kohta</b>			
Starling 2007 [96]	0,44	34 777	79 073
Annemans 2007 [99]	0,29–0,34	6134–17 051	21 033–50 522
Norum 2006 [100]	0,14–0,17	42 601–56 912	255 604–401 731

Kulutõhususe uuringutes mõjutasid täiendkulu tõhususe määra kõige enam kasutatud ravi efektiivsus ja ravimite maksumus.

### 7.3. Kokkuvõtte avaldatud kulutõhususe uuringutest

Käesolev peatükk piirdub uuringutega, kus on käsitletud metastaatilise kolorektaalvähi ravi bioloogiliste ravimitega ja võrreldud seda traditsioonilise keemiaravi skeemidega. Enamiku avaldatud uurimuste järelendusena on nende autorid tõdenud, et bioloogilised ravimid ei ole kolorektaalvähi ravis kuluefektiivsed [101].

Peale selle on tehtud mitmeid bioloogiliste ravimite omavahelise kulutõhususe võrdlusuuringuid, milles sünteesitakse kaudseid andmeid nende ravimite efektiivsuse kohta. Kuna praegu ei ole tõendeid oluliste erinevuste kohta bioloogiliste ravimite kliinilises efektiivsuses, siis erinevused kulutõhususe tulemustes põhinevad eeskätt bioloogiliste ravimite hinnaerinevustel.

## 8. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel

Tuginedes teaduskirjandusele, Eesti andmetele ja eksperthinnangutele koostati lihtsustatud kulutõhususe analüüs. Analüüsis hinnatakse metastaatilise kolorektaalvähi ravis bioloogilisi ravimeid sisaldavate kemoterapia kuuride osakaalu suurenemisega kaasnevat võitu tervisetulemis, kaasnevat lisakulu ja täiendkulu tõhususe määra. Sellist stsenaariumit nimetatakse „322R soovitud“ ning seda võrreldakse 2014. a kehtinud piirhindadega (stsenaarium „322R praegu“). Et arvestada sisendandmete ebatäpsusega, on tundlikkusanalüüsis hinnatud ravi efektiivsuse, kulude ning ravikuuride arvu muutusega kaasnevat variatiivsust tervisetulemis ja kuludes.

### 8.1. Analüüsi eeldused

Kulutõhususe analüüsis käsitletakse metastaatilise kolorektaalvähi, s.t ravirühmade 0–3 patsientide 1. rea ravi. Lihtsustava eeldusena on metastaatilise vähiga patsientide ravi käsitletud läbilõikelisena, s.t patsientide jaotus ravirühmade vahel ei muutu. Ravikuuride arvu leidmisel on lähtutud teaduskirjandusest, kasutades ravi kestusena progressioonivaba elulemuse näitajat. Kuna tegelik ravikuuride arv võib olla ravi katkestuste, suremuse jms põhjuste tõttu väiksem, on ravi kestuseks arvestatud 70% vastava ravirühma progressioonivabast elulemusest. Kulutõhususe arvutustes on eeldusena jaotatud teenuse 322R piirhind kolmeks: 'ainult keemia-ravi', 'keemia- ja bioloogiline ravi' ja 'säilitusravi'.

#### Patsientide jaotus

Analüüsis on eeldatud, et aastas on 700 kolorektaalvähi diagnoosiga esmasjuhtu, millest 50%-l ehk 350 patsiendil arenevad välja metastaasid. Lähtudes eksperthinnangust saab neist 1. rea ravi 260 patsienti. 0-ravirühma, s.o koheselt resetseeritavate patsientide osakaal on 13,5% (35 haiget), 1. ravirühma kuulub 52 patsienti (20%) ja 2. ravirühma 138 patsienti (53%). 3. ravirühma kuulub 35 patsienti (13,5%), kelle metastaatiline vähk ei ole resetseeritav ning kes ei talu intensiivset ravi. Iga patsient kuulub mudelis ainult ühte ravirühma. Eeldatakse, et 1. ja 2. ravirühma patsiendid läbivad kõik ravifaasid. See tähendab, et 1. ravirühm läbib nii neoadjuvantravi kui ka adjuvantravi ja 2. ravirühm läbib 1. rea esmaravi, säilitusravi ning korduva ravi (vt joonis 6 ja 7).



## Ravikuurid

Analüüsis on ravirühmade 0 ja 1 patsientide ravikuurid arvatud rahvusvahelistes ravijuhistes [4,6,22] toodud ravikestuste alusel. 2. ja 3. ravirühmade patsientide ravikestuseks on arvestatud 70% randomiseeritud kontrollitud uuringutes toodud PFSi mediaanväärtusest [39,46,59,66,102,103]. Kuna 5-FU ja kapetsitabiin on võrdse efektiivsusega [104,105], on ravikuuride arvutamisel lähtutud põhimõttest, et 50% patsientidest saab üle nädala 5-FU-l põhinevat ravi ja 50% patsientidest üle kahe nädala kapetsitabiinil põhinevat ravi. Ravikuuride täpsem jaotus on esitatud joonistel 6 ja 7. Ravikuuride koguarvud on leitud patsientide koguarvu ja ühe patsiendi ravikuuride arvu korrutisena.

## Ravikulud

Kulutõhususe analüüsis arvestatakse kuluna ainult tervishoiuteenuse 322R raviskeemide maksumust. Selle raporti fookuses on teenuse 322R muudatustest tulenevad kulud. RASi mutatsioonianalüüs on 322R teenusest eraldiseisev teenus (koodiga 66618) ja seetõttu pole selle teenuse kuludega arvestatud, samuti ei kaasata analüüsi kapetsitabiini kulusid. Stsenaariumites „322R praegune“ ja „322R soovitud“ on ravikulude hindamise aluseks keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsioon, säilitusravi ja keemiaravi kuuride maksumused. Seejuures erinevad stsenaariumites nende raviskeemide maksumused, v.a säilitusravi.

## 8.2. Stsenaariumid „322R praegu“ ja „322R soovitud“

Stsenaarium „322R praegu“ arvestab, et 260-le metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendile tehakse 2702 kemoterapia kuuri, millest 38% (1021 ravikuuri) on keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni kuurid.

0-ravirühma patsientidele tehakse 10 ravikuuri kemoterapiat perioperatiivse või adjuvantravina (vt joonis 6). Kokku on see 350 kuuri kõikide vastava ravirühma patsientide kohta. 1. ravirühma patsientidest 50% (26 patsienti) saab neoadjuvantravina keemiaravi ja bioloogilise ravi kombinatsiooni ja 50% saab neoadjuvantravina ainult keemiaravi. Kõigile 52 patsiendile järgneb seejärel adjuvantravina keemiaravi. Igale 1. ravirühma patsiendile antakse ravi 10 kuuri ulatuses ning kokku saavad vastava ravirühma patsiendid 520 ravikuuri.

Kõikidest 2. ravirühma patsientidest (n = 138) saavad 50% (n = 69) esmaravina ja säilitusravina keemiaravi ja bioloogilise ravi kombinatsiooni ning esmaravi kor-

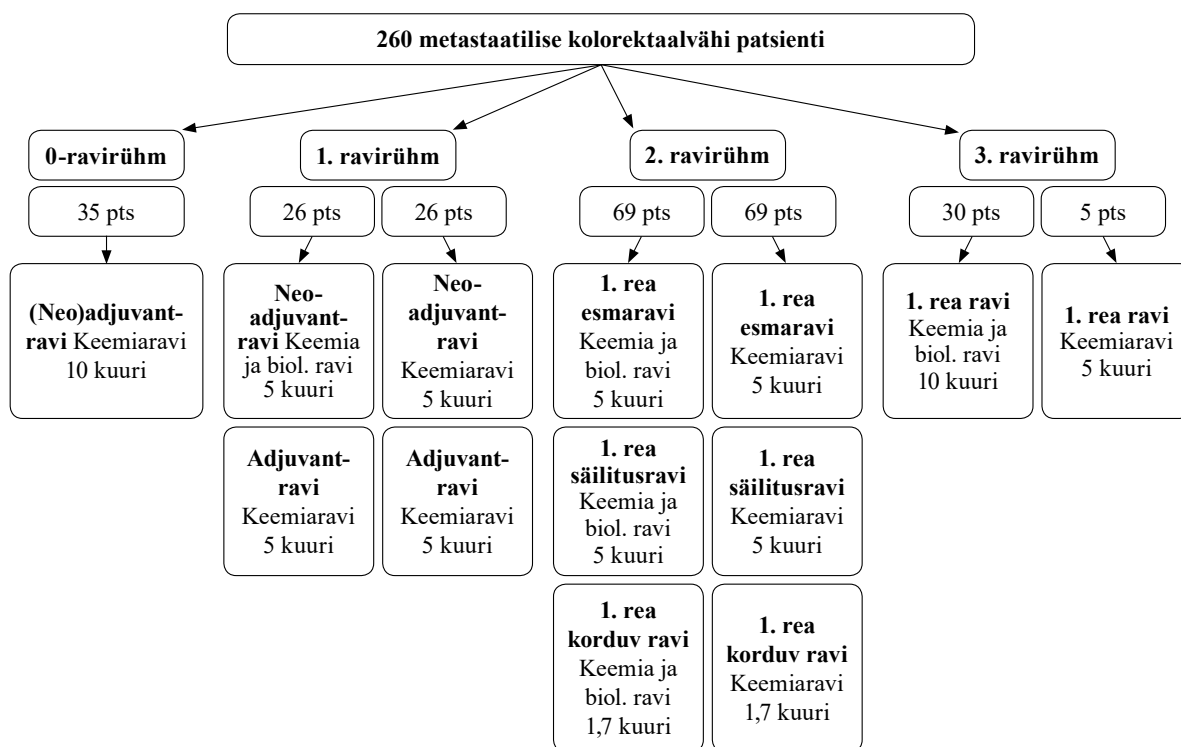
dusravina keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni. Ülejäänud 50% patsientidest saavad 2. ravirühma 1. ravireas esmaravi, säilitusravi ja korduva ravina ainult keemiaravi. 2. ravirühma patsiendile tehakse esmaravi ja säilitusravi 5 kuuri ja kordusravi 1,7 kuuri ulatuses. Kokku saavad 2. ravirühma patsiendid 1615 ravikuuri. 23% 3. ravirühma patsientidest saavad 10 kuuri keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni, ülejäänud 77% saavad 5 kuuri keemiaravi. Kokku saavad 3. ravirühma patsiendid 217 ravikuuri.

Stsenaariumis „322R soovitud“ arvestatakse, et 260 metastaatilise kolorektaalvähi patsienti saavad kokku 2810 kemoteraapia kuuri, millest 77% (2176 kuuri) moodustavad keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni kuurid.

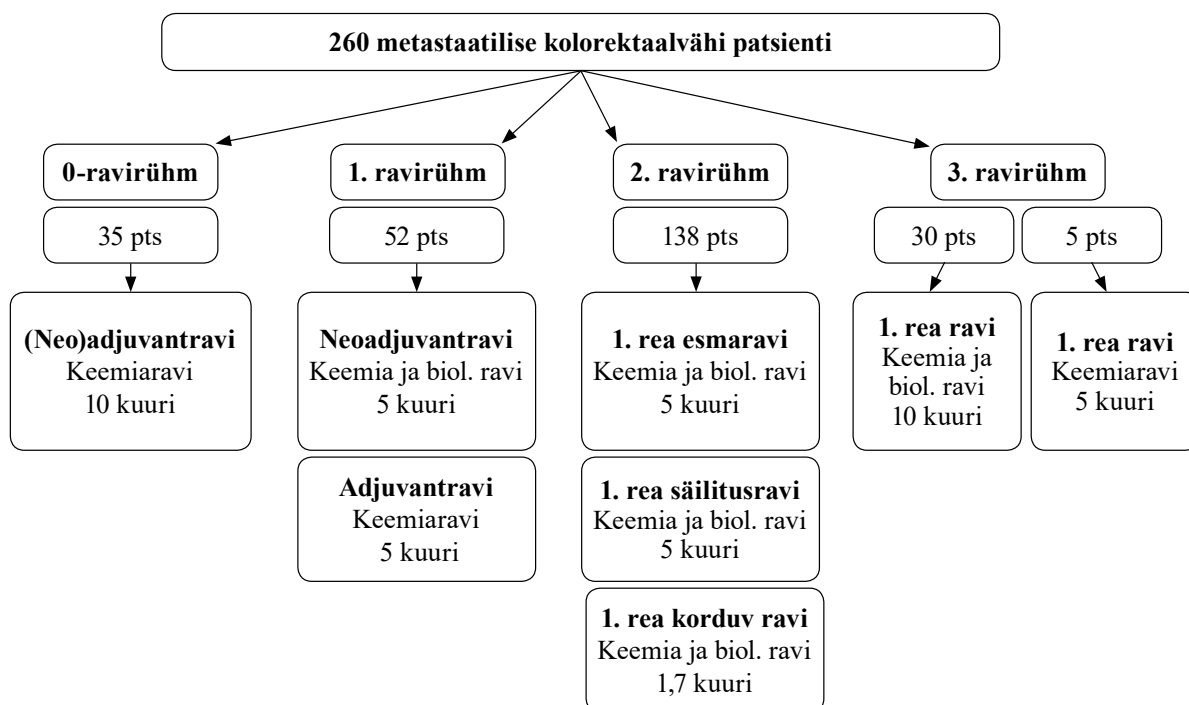
0-ravirühma patsient saab 10 ravikuuri kemoteraapiat perioperatiivse või adjuvant-ravina (vt joonis 7), mis teeb kokku 350 kuuri kõikide selle ravirühma patsientide kohta. Igale 1. ravirühma patsiendile antakse ravi 10 kuuri ulatuses, kusjuures 50% ravikuuridest moodustab neoadjuvantravina keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsioon ning 50% keemiaravina adjuvantravina. Kokku saavad 1. ravirühma patsiendid 520 ravikuuri.

2. ravirühma patsiendid saavad esmaravina 5 kuuri keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni, säilitusravina 5 kuuri keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni ning esmaravi korduvravina 1,7 kuuri keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni. Kokku saavad 2. ravirühma patsiendid 1615 ravikuuri. 3. ravirühmas saab 86% patsientidest esmaravina 10 kuuri keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni ning 14% patsientidest 5 kuuri keemiaravi. Kokku saavad 3. ravirühma patsiendid 326 ravikuuri.

Kokkuvõttes erinevad kaks stsenaariumi selle poolest, et stsenaariumis „322R praegu“ saavad bioloogilise ja keemiaravi kombinatsiooni pool 1. ja 2. ravirühma haigetest ja stsenaariumi „322R soovitud“ korral kõik 1. ja 2. ravirühma haiged. Peale selle saab „322R soovitud“ stsenaariumis suurem osakaal 3. ravirühma patsientidest bioloogilise ja keemiaravi kombinatsiooni kui „322R praeguse“ stsenaariumi puhul. Ravirühmas 0 ei ole raviskeemide muudatusi ette näha. Bioloogilisi ravimeid sisaldavate ravikuuride koguarv kasvab 2,1 korda, kui arvestatakse ainult 1. ravireas toimivate muudatustega.



Joonis 6. Stsenaariumi „322R praegu“ 1. ravirea patsientide ja ravikuuride jaotus



Joonis 7. Stsenaariumi „322R soovitud“ 1. ravirea patsientide ja ravikuuride jaotus

## 8.3. Mudeli sisendid

### Ravikulud

Mõlemas stsenaariumis on keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni kuuri maksumuse arvutamisel lähtutud ravikuuri maksumusest 2014. a, praegusest ja soovitud 322R raviskeemidest (sh osakaaludest) ning keemiaravi ja bioloogilise ravi skeemide omavahelistest osakaaludest (vt eelarve mõju analüüsi ptk 9 ja Lisa 4). Keemiaravi piirhinna arvutamisel on lähtutud ravikuuri maksumustest 2014. a, praegusest ja soovitud 322R raviskeemidest (sh osakaaludest) ning keemiaravi skeemide omavahelistest osakaaludest. Säilitusravi piirhinnaks on võetud 5-FU/FA ja bevatsizumabi kombinatsiooni maksumus 2014. a, sest suurt osa patsientidest ravitakse just selle skeemiga. Analüüsis kasutatud ravikuuride maksumused on toodud tabelis 9 ning nende arvutuskäike selgitavad tabelid on toodud Lisas 5.

**Tabel 9.** Kulutõhususe analüüsis kasutatud ravikuuride maksumused eurodes

	Stsenaarium „322R praegu“	Stsenaarium „322R soovitud“
Keemia- ja bioloogiline ravi	1837,95	2159,86
Säilitusravi	1741,32	1741,32
Keemiaravi	321,16	330,59

Ravikulu arvutati terve kohordi (260 patsienti) kohta ja ka eraldi ravirühmade 0–3 kohta mõlema ravikorraldusliku stsenaariumi jaoks. Kogukulu leiti ravikuuride arvu ja maksumuse korrutistena.

### Ravi efektiivsus

Efektiivsust hinnatakse teaduskirjandusest saadud progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse näitajate põhjal (vt tabel 10). Arvestatud on randomiseeritud kontrollrühmaga uuringuid, kus on võrreldud keemiaravi ja keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni efektiivsust ning kus bioloogilise ravimi lisamisel ilmnes (statistiliselt) oluline võit. Kui raviskeemi PFSi või OSi tulemi kohta on mitu väärtust, võetakse kulutõhususe analüüsis arvesse vahemiku keskmine väärtus. Tulevalt bioloogiliste ravimite samaväärsest efektiivsusest (vt ptk 5), kasutati analüüsis lihtsustava eeldusena erinevate bioloogiliste ravimite kohta ühte tulemiväärtust.

**Tabel 10.** Kulutõhususe analüüsis kasutatud ravi efektiivsuse väärtused ravirühmiti stsenaariumites „322R praegu“ ja „322R soovitud“

	PFSi mediaan kuudes	Allikad	OSi mediaan kuudes	Allikad
0-ravirühm keemiaravi	20	[106]	61	[106]
1. ravirühm:	10,2		30,9	
a) neoadjuvantne keemiaravi ja biol. ravi				
b) adjuvantne keemiaravi, kui enne neoadjuvantne keemiaravi ja biol. ravi		[7]		[7]
1. ravirühm:	5,8		21	
a) neoadjuvantne keemiaravi				
b) adjuvantne keemiaravi, kui enne neoadjuvantne keemiaravi				
2. ravirühm keemia- ja biol. ravi (sh esma-, säilitus- ja kordusravi)	10		23	
2. ravirühm keemiaravi (sh esma-, säilitus- ja kordusravi)	8	[55-60, 65-70]	18	[55-60, 65-70, 87]
3. ravirühm keemia ja biol. ravi	9,1		16,8	
3. ravirühm keemiaravi	5,1	[87]	16,8	[87]

Progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse sisendväärtustest lähtuv tervisetulem leiti terve kohordi (260 patsienti) kohta ja ravirühmade lõikes praeguse ravikorralduse ja soovitud ravikorralduse kohta. Tervisetulemi leiti nii PFSi kui ka OSi puhul kõikide ravitüüpide patsientide arvu ja efektiivsusnäitajate korrutiste summana.

#### 8.4. Kulutõhususe analüüsi tulemused: baasstsenaarium

Kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis võrreldakse ravikorralduslike stsenaariumite „322R praegu“ ja „322R soovitud“ erinevust tervisetulemis ja kuludes ning leitakse täiendkulu tõhususe määra hinnang.

Bioloogilise ravi osakaalu tõusuga tervishoiuteenuses 322R saavutatakse parem tervisetulem (nii PFSi kui OSi osas) kui praeguse ravikorralduse puhul (vt tabel 11). Kohordi kohta on võit 28 PFSi aastat ja 50 OSi aastat. Ravirühmade lõikes oli PFSi ja OSi võit suurim 2. ravirühma puhul.

**Tabel 11.** Stsenaariumite „322R praegu“ ja „322R soovitud“ tervisetulemi hinnangud ja baasstsenaariumis ilmnenu tervisetulemi võidud aastates

	„322R praegu“		„322R soovitud“		Baasstsenaarium	
	PFS	OS	PFS	OS	PFSi erinevus	OSi erinevus
Kõik ravirühmad	214	575	242	625	28	50
sh 1. ravirühm	35	112	44	134	10	22
sh 2. ravirühm	104	236	115	265	11	29
sh 3. ravirühm	18	49	25	49	7	0

Kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumist selgus, et bioloogiliste ravimite osakaalu muutusega esmaravis võidab metastaatilise kolorektaalvähi patsient progressioonivabas elulemuses 1,3 ja üldises elulemuses 2,3 kuud. Ravirühmade lõikes pikeneb üldine elulemus enim 1. ravirühma patsientidel (5 kuud), progressioonivaba elulemus 1. ja 3. ravirühma patsientidel (vastavalt 2,2 ja 2,5 kuud).

Baasstsenaariumist selgus, et lisandunud progressioonivaba elulemuse aasta kohta on täiendkulu tõhususe määr (ICER) 79 144 eurot ja üldise elulemuse aasta kohta 44 564 eurot (vt tabel 12). Ravirühmade lõikes on ICER lisandunud PFSi ja OSi aasta kohta kõige madalam 1. ravirühma patsientide puhul.

**Tabel 12.** Kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumi täiendkulu tõhususe määrad ja lisakulud esmaravi kontekstis

	Lisakulu eurodes	ICER PFSi aasta kohta	ICER OSi aasta kohta
Kõik ravirühmad	2 237 145	79 144	44 565
1. ravirühm	283 530	29 741	13 218
2. ravirühm	1 488 930	129 472	51 789
3. ravirühm	461 185	63 758	–

## 8.5. Kulutõhususe analüüsi tulemused: tundlikkuse analüüs

Kõik kulutõhususe analüüsi eeldused ja sisendid on suures osas hinnangulised ja võivad aja jooksul muutuda. Seetõttu on eri parameetrite muudatustega arvestamiseks tehtud tundlikkuse analüüs. Järgnevates tundlikkuse analüüsi stsenaariumites muudetakse ükshaaval sisendparameetreid ning võrreldakse olukorda baasstsenaariumiga. Tegelikuses võivad sisendid muutuda ka üheskoos ning erinevates kombinatsioonides.

Käesolevas analüüsis hinnatakse olukordi, kus:

- kasutatakse teaduskirjandusest leitud progressioonivaba ja üldise elulemuse maksimaalseid mediaanväärtusi (variant 1);
- tervishoiuteenuse 322R keemiaravi, keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni ning säilitusravi kuuride piirhinnad alanevad 20% võrra (variant 2);
- EGFR-inhibiitorite hind on võrdväärne bevatsizumabi hinnaga (variant 3);
- ravikuuride arv suureneb 20% võrra (variant 4).

### 8.5.1. Ravi efektiivsus

Baasstsenaariumis kasutati randomiseeritud kontrollrühmaga uuringuid, kus on võrreldud keemiaravi ja keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni efektiivsust ning kus bioloogilise ravimi lisamisel ilmnes statistiliselt oluline võit. Hilisemates efektiivsusuuringutes on võrreldud bioloogilisi ravimeid (kombinatsioonis keemiaraviga) omavahel ning nendes uuringutes on patsientidel ilmnenu märgatavalt paremad PFSi ja OSi mediaanväärtused. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse, kuidas mõjutab kulutõhusust see, kui ravi efektiivsust arvestatakse suurimate PFSi ja OSi mediaanväärtustega, mis on randomiseeritud kontrollitud uuringutes saadud.

**Tabel 13.** Efektiivuse sisendandmete mõju tervisetulemile

	PFSi võit kuudes pts kohta	OSi võit kuudes pts kohta
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>1,3</b>	<b>2,3</b>
Variant 1 – maksimaalsed PFSi ja OSi mediaanväärtused	2,1	7,4

Tabelist 13 selgub, et suurimate efektiivsusnäitajate korral pikeneks metastaatilise kolorektaalvähi patsiendi üldine elulemus esmaravi kontekstis enam kui 3 korda ja progressioonivaba elulemus umbes 1,6 korda võrreldes baasstsenaariumis ilmnenu tulemustega. Seejuures võidab 1. ravirühma patsient tervishoiuteenuse 322R

bioloogiliste ravimite osakaalu muutusega üldises elulemuses suurema raviefektiivsuse stsenaariumi korral 21 kuud.

**Tabel 14.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER PFSi/OSi aasta kohta) eurodes, kui kõikide ravirühmade patsientide progressioonivaba ja üldise elulemuse mediaanväärtused on maksimaalsed

	Lisakulu	ICER PFSi aasta kohta	ICER OSi aasta kohta
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>2 237 145</b>	<b>79 144</b>	<b>44 565</b>
Variant 1 – maksimaalsed PFSi ja OSi mediaanväärtused	2 237 145	48 804	14 045

Baasstsenaariumist suurema raviefektiivsuse korral alaneb ICER PFSi aasta kohta 38% ja OSi aasta kohta 68% võrra. Eri ravirühmade lõikes jääb ICER PFSi aasta kohta vahemikku 13 086 – 99 594 eurot ja OSi aasta kohta 3101 – 21 944 eurot. ICER on kõigi ravirühmade puhul madalam kui baasstsenaariumis.

### 8.5.2. Ravikulud

Baasstsenaariumis on tervishoiuteenuse 322R kulud leitud 2014. a kehtivate hindade alusel. Võib eeldada, et bioloogiliste ravimite sarnase tõhususe ja sellest tuleneva suurema konkurentsi tõttu nende hinnad edaspidi langevad. Tundlikkuse analüüsi variandis „322R hindade langus“ on arvestatud, et nii keemiaravi, keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsiooni kui ka säilitusravi skeemide maksumus väheneb 20% võrra. Tundlikkuse analüüsi stsenaariumis „Bioloogiliste ravimite võrdne hind“ on EGFR-inhibiitorite maksumus arvestatud võrdseks bevatsizumabi 2014. a maksumusega.

**Tabel 15.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER PFSi/OSi aasta kohta) eurodes, kui tervishoiuteenuse 322R kuuride maksumused vähenevad 20% võrra ja bioloogilised ravimid on võrdse maksumusega

	Lisakulu	ICER PFSi aasta kohta	ICER OSi aasta kohta
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>2 237 145</b>	<b>79 144</b>	<b>44 565</b>
Variant 2 – 322Ri hindade langus	1 789 716	63 315	35 652
Variant 3 – bioloogiliste ravimite võrdne hind	1 723 845	60 985	34 340



Baasstsenaariumist väiksemad tervishoiuteenuse 322R kuuride maksumused toovad kaasa täiendkulu tõhususe määra alanemise vastavalt 20% (variant 2) ja 23% (variant 3) võrra. Ravirühmade lõikes varieerus ICER PFSi aasta kohta esimesel juhul vahemikus 23 793 – 103 578 eurot ja OSi aasta kohta 10 575 – 41 431 eurot. 3. variandi korral jäid ICERi väärtused kõigis ravirühmades vahemikku 22 972 – 99 071 eurot PFSi aasta kohta ja 10 210 – 39 628 OSi aasta kohta. Mõlemal juhul olid madalaimad ICERi väärtused 1. ravirühmas ja kõrgeimad 2. ravirühmas.

### 8.5.3. Ravikuurid

Kuna bioloogiline ravi on efektiivne, võib eeldada bioloogilise ravi kasutamise suurenemist ja kemoterapia kuuride arvu kasvu. Tabelis 16 on näidatud ravikuuride arvu muutuse mõju kulutõhususe määrale, kui ravikuure oleks patsiendi kohta 20% rohkem.

**Tabel 16.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER PFSi/OSi aasta kohta) eurodes, kui ravikuure patsiendi kohta oleks 20% rohkem

	Lisakulu	ICER PFSi aasta kohta	ICER OSi aasta kohta
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>2 237 145</b>	<b>79 144</b>	<b>44 565</b>
Variant 4 – ravikuure patsiendi kohta 20% rohkem	2 678 609	94 762	53 359

Suurem ravikuuride arv kui baasstsenaariumis suurendab lisakulusid ja täiendkulu tõhususe määra (nii PFSi kui OSi aasta kohta) 20% võrra. Ravirühmades jäi ICER PFSi aasta kohta vahemikku 35 689 – 154 848 eurot ning OSi aasta kohta 15 862 – 61 939 eurot.

## 8.6. Kokkuvõtte kulutõhususe analüüsi tulemustest

Kulutõhususe analüüsis käsitletakse metastaatilise kolorektaalvähi, s.o ravirühmade 0–3 patsientide 1. rea ravi. Analüüsi aluseks on tervishoiuteenuse 322R praegune kasutus ning bioloogilise ravi osakaalu suurenemisest muutuvad tervisetulemi väärtused ja ravikulud. Nende kahe stsenaariumi hinnangute vahena esitatakse baasstsenaarium, s.t tervishoiuteenuses 322R bioloogiliste ravimite osakaalu muutusega kaasnev võit tervisetulemis, lisakulu ja täiendkulu tõhususe määr terve kohordi (260 patsienti), iga ravirühma ja ühe patsiendi kohta.

Bioloogilist ravi sisaldavate kuuride osakaalu kasvuga esmaravis pikeneb baasstsenaariumis metastaatilise kolorektaalvähi patsientide progressioonivaba elulemus 1,3 kuud ja üldine elulemus 2,3 kuud. Kasutades teaduskirjanduses avaldatud maksimaalseid PFSi ja OSi väärtusi, oleks võit tervisetulemis patsiendi kohta vastavalt 2,1 ja 7,4 kuud.

Bioloogilise ravi osakaalu suurenemisel kasvaksid tervishoiuteenuse 322R kulud metastaatilise kolorektaalvähi patsientide 1. ravirea puhul 2 237 145 euro võrra. Kuna kulutõhususe mudel käsitleb metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide kohordi esmaravi ilma ajalise piiranguta, ei ole vastav lisakulu otseselt üle kantav Eesti Haigekassa eelarve-aasta perspektiivi. Täiendkulu tõhususe määr ühe lisanduva progressioonivaba eluaasta kohta on 79 144 eurot ja üldise elulemuse aasta kohta 44 565 eurot. Tundlikkuse analüüsi stsenaariumite kohaselt jääb ICER PFSi aasta kohta vahemikku 48 804 – 94 762 eurot ja ICER OSi aasta kohta vahemikku 14 04 – 53 359 eurot. Täiendkulu tõhususe määrale avaldasid suurimat mõju ravi efektiivsus ja ravikuuride arv. Baasstsenaariumist suurema raviefektiivsuse korral alaneb ICER PFSi aasta kohta 38% ja OSi aasta kohta 69% võrra, samas kui 20% suurema ravikuuride arvu korral suureneks ICER PFSi ja OSi aasta kohta baasstsenaariumiga võrreldes 20%.

Nii baasstsenaariumis kui ka tundlikkuse analüüsi kõigis võrreldud variantides oli madalaim täiendkulu tõhususe määr 1. ravirühmas, kus ICER PFSi aasta kohta jäi vahemikku 13 086 – 35 689 eurot ja OSi aasta kohta vahemikku 3101 – 15 862 eurot. Bioloogilise ravi osakaalu suurenemisega oleks kõrgeim täiendkulu tõhususe määr 2. ravirühmas, kus tundlikkuse analüüsil jäi ICER PFSi aasta kohta vahemikku 99 594 – 154 848 eurot ja ICER OSi aasta kohta vahemikku 21 944 – 61 939 eurot.

## 9. Ravitaktika muudatuste mõju ravikindlustuse eelarvele

Käesolevas peatükis hinnatakse seda, kuidas mõjutab kolorektaalvähi ravis kasutatavas tervishoiuteenuses 322R sisalduvate bioloogiliste ravimite osakaalu suurendamine ja teenusemahtude võimalik kasv Eesti Haigekassa eelarvet.

### 9.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid

Teenuse kogumahu muutust, sh kallima bioloogilise ravi osakaalu suurenemist, arvestava analüüsi lähtekohaks on teenuse 322R 2014. a piirhind ja aastane kuuride arv. Keskmiselt tehakse Eestis 3500 kolorektaalvähi kemoterapiakuuri (tervishoiuteenus 322R) aastas. Eeldatakse, et 78% teenuse 322R kogukuuridest on kasutusel metastaatilise haiguse korral ja ülejäänud adjuvantravis. Peale selle eeldatakse, et *ca* 10–15% haigetest ei sobi eri põhjustel bioloogiline ravi ja nende puhul piirduakse vaid keemiaraviga. Tervishoiuteenuse 322R piirhind oli 2014. a 715,53 eurot. Seega on teenuse 322R aastane kogukulu 2,5 mln eurot. Lihtsustava eeldusena ei arvestata käesolevas analüüsis RAS-testi (teenus koodiga 66618), patsientide hospitaliseerimisega ega muude kaasnevate kuludega ning käsitletakse üksnes teenuse 322R kulusid.

Tuginedes Eesti Onkoterapia Ühingu taotlusele [107] ja ajakohastele ravijuhistele eeldatakse analüüsis, et bioloogilisi ravimeid sisaldavate ravikuuride osakaal kõigi 322R raviskeemide seas suureneb seniselt 26%-lt 68%-ni. Kuna bioloogiline ravi on kallim, siis selle osakaalu suurenemine kasvatab ka teenuse arvestuslikku kogumaksumust. Analüüsis arvestatakse kolorektaalvähi kemoterapias kasutatavate kuuride osakaalude ja hindadega (vt tabel 17) järgmiselt:

1. Stsenaariumi „Soovitud I“ kaalutud keskmise maksumuse ehk piirhinna arvutamisel tugineti 2014. aastal teenuses 322R sisalduvate toimeainete ja raviskeemide maksumustest (vt lisa 4). Seejuures eeldatakse, et tsetuksimabi ja panitumumabi hind on sama (2238 eurot) ja raviskeemi, kus sisaldub FOLFIRI ja EGFR-inhibiitor, maksumus on sama, mis raviskeemil, kus sisaldub FOLFIRI ja tsetuksimab, 2014. a. Uueks teenuse 322R piirhinnaks kujuneks 1574,49 eurot, s.t soovitud olukorras oleks arvestuslik kulu 2,2 korda suurem kui praegu.

2. Stsenaariumi „Soovitud II“ piirhinna arvutamisel võeti eelduseks EGFR- inhibiitorite ja bevatsizumabi võrdne hind (1439 eurot). Olukorras, kus bioloogilist ravimit sisaldavate kuuride osakaal kõikidest kuuridest oleks 68%, kujuneks teenuse uueks 322R piirhinnaks 1310,80 eurot, s.t soovitud olukorras oleks arvestuslik kulu 1,8 korda suurem kui praegu.

**Tabel 17.** Teenuses 322R sisalduvad raviskeemid ja nende osakaalud 2014. a ja stsenaariumite „Soovitud I“ ja „Soovitud II“ korral [107,108]

Skeem	Osakaal 2014 %	Piirhind 2014 €	Osakaal „soovitud“ %	Piirhind „soovitud I“ €	Piirhind „soovitud II“ €
5 FU/FA	7	302	1	302	302
FOLFIRI	20	348	2	348	348
FOLFIRI ja bevatsizumab	17	1787	14	1787	1787
FOLFOX 4	45	323	10	323	323
FOLFOX 4 ja bevatsizumab	2	1762	17	1762	1762
5 FU/FA ja bevatsizumab	5	1741	4	1741	1741
Irinotekaani monoterapia	2	82	1	82	82
FOLFIRI ja tsetuksimab	2	2586	–	–	–
FOLFIRI ja EGFR-inhibiitor	–	–	17	2586	1787
FOLFOX 4 ja EGFR-inhibiitor	–	–	16	2561	1762
<b>Kaalutud keskmine maksumus</b>		<b>716</b>		<b>1574</b>	<b>1311</b>
sh bioloogilisi ravimeid sisaldavad raviskeemid	26		68		

Eeldades bioloogilise ravi laiemat kasutust, võib üldise elulemuse kasvust tulenevalt suurenda ka kolorektaalvähi kemoterapiakuuride koguarv aastas. Seetõttu hinnatakse ka seda, kuidas mõjutab Eesti Haigekassa eelarvet kemoterapiakuuride arvu suurenemine 10%, 15% ja 20% võrra. Kuuride arvu kasvu stsenaariumites jäävad kuuride jaotused ja piirhind samaks kui soovitud olukorras. Eelarve mõju analüüsis kasutatud sisendväärtused on toodud tabelis 18.

**Tabel 18.** Eelarve mõju analüüsi sisendid kolorektaalvähi patsientide (n = 700) ravis

Stsenaarium	2014 kehtiv	„Soovitud I“	„Soovitud II“
<b>Kuuride arv aastas</b>	<b>3500</b>	<b>3500</b>	<b>3500</b>
Biooloogilist ravi sisaldavate kuuride osakaal %	26	68	68
Biooloogilist ravi mittesisaldavate kuuride osakaal %	74	32	32
Biooloogilist ravi sisaldavate kuuride arv	910	2380	2380
Biooloogilist ravi mittesisaldavate kuuride arv	2590	1120	1120
Kaalutud keskmine hind ehk piirhind	716	1574	1311

## 9.2. Eelarve mõju analüüsi tulemused

Arvestades teenuse 322R praegust mahtu (3500 kuuri aastas) ja kehtivat piirhinda (716 eurot kuuri kohta) on Eesti Haigekassa aastane kulu 2,5 mln eurot. Stsenaariumi „Soovitud I“ korral (vt tabel 19) oleks kuuride koguarvu samaks jäädes, kuid bioloogilise ravi osakaalu suurenemise ja sellest tuleneva kuuri keskmise kaalutud maksumuse kasvu tõttu aastane kogukulu 5,5 mln eurot. See tähendab, et aastane lisakulu oleks 3,0 mln eurot. Arvestades aastas teostatavate ravikuuride arvu võimalikku kasvu 10–20%, suureneks lisakulu 3,5–4,1 mln euro võrra aastas, s.o 2,4–2,6 korda võrreldes praegusega.

**Tabel 19.** Bioloogilisi ravimeid sisaldavate raviskeemide osakaalu suurendamise eelarvemõju kolorektaalvähi patsientide ravis „Soovitud I“ stsenaariumi korral

Stsenaarium	„Praegu“	„Soovitud I“	+10% kuure	+15% kuure	+20% kuure
Kuuride arv aastas	3500	3500	3850	4025	4200
Eelarve aastane kogukulu	2 504 355	5 510 715	6 061 787	6 337 322	6 612 858
Aastane lisakulu	–	3 006 360	3 557 432	3 832 967	4 108 503

Stsenaariumi „Soovitud II“ korral (vt tabel 20), mis eeldab, et kõigi bioloogiliste ravimite hind on võrdne, oleks aastane lisakulu võrreldes praeguse olukorraga 2,1 mln eurot. Arvestades aastas teostatavate ravikuuride arvu võimalikku kasvu 10–20%, suureneks aastane lisakulu 2,5–3,0 mln euro võrra, s.o 1,8–2,2 korda võrreldes praegusega.

**Tabel 20.** Bioloogilisi ravimeid sisaldavate raviskeemide osakaalu suurendamise eelarvemõju kolorektaalvähi patsientide ravis „Soovitud II“ stsenaariumi korral

Stsenaarium	„Praegu“	„Soovitud II“	+10% kuure	+15% kuure	+20% kuure
Kuuride arv aastas	3500	3500	3850	4025	4200
Eelarve aastane kogukulu	2 504 355	4 587 800	5 046 580	5 275 970	5 505 360
Aastane lisakulu	–	2 083 445	2 542 225	2 771 615	3 001 005

Kõigist 700 kolorektaalvähi patsiendist on esmaravi saavaid metastaatilise kasvaja patsiente hinnanguliselt 260. Praegu tehakse aastas 910 bioloogilisi ravimeid sisaldavat ravikuuri, s.o 26% kõigist kuuridest, kõik need 910 kuuri tehakse praegu patsientidele esmaravina. Kulutõhususe analüüsist selgus, et metastaatilise kolorektaalvähi patsientidele soovitakse bioloogilist ravimit sisaldavaid kuure teha esmaravis praegusest 2,32 korda enam, s.o 2111 kuuri. Nii suureneksid Eesti Haigekassa aastased kulutused metastaatilise kolorektaalvähi kemoteraapiale 1. ravis ravis „Soovitud I“ stsenaariumi korral 2,7 mln euro võrra ning „Soovitud II“ stsenaariumi korral 2,1 mln euro võrra (vt tabel 21). Seejuures on arvestatud ainult bioloogilist ravimit sisaldavate kuuride arvu kasvuga, s.t arvestatud pole bioloogilisi ravimeid mittesisaldavate kuuride arvu vähenemisega. Selle põhjus on, et pole teada, kui palju on esmaravis bioloogilisi ravimeid mittesisaldavaid kuure ning nende vähenemisest tulenev muutus kuludes on võrreldes bioloogilist ravimit sisaldavate kuuridega väike.

**Tabel 21.** Metastaatilise kolorektaalvähi patsientide esmaravis bioloogilisi ravimeid sisaldavate raviskeemide osakaalu suurendamise eelarvemõju

Stsenaarium	„Praegu“	„Soovitud I“	„Soovitud II“
Kuuride arv aastas	910	2111	2111
Eelarve aastane kogukulu	651 132	3 323 748	2 767 099
Aastane lisakulu		2 672 616	2 115 967

### 9.3. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõte

Eelarve mõju analüüsi tulemustest selgub, et Eesti Haigekassa aastased kulutused kolorektaalvähi kemoteraapiale suureneks teenuse sama mahu, kuid bioloogiliste raviskeemide osakaalu ning seeläbi kõrgema keskmise hinna tõttu 1,8–2,2 korda ehk 2,1–3,0 mln euro võrra. Sealhulgas suureneks metastaatilise kolorektaalvähi

patsientide esmaravi aastane kogukulu praeguse 651 132 euroga võrreldes 4,3–5,1 korda. Sõltuvalt raviskeemide keskmist kaalutud hinda arvestavatest stsenaariumitest I ja II oleks aastane lisakulu 1. rea ravis 2,1–2,7 mln eurot. Võimaliku teenuse mahu kasvu korral võib Eesti Haigekassa aastane hinnanguline lisakulu teenusele 322R olla 2,54 mln eurot ehk 2,0–2,6 korda enam kui 2014. a.

*Eelarve mõju analüüsi tulemused võivad tegelikest lisakuludest mõnevõrra erineda, sest arvutuste aluseks on võetud kuuride ja patsientide tinglikud arvud ning 1. ravirea metastaatilise kolorektaalvähi patsientide tegelikku arvu ja nende jaotust pole teada.*

*Seejuures on oluline välja tuua, et kulutõhususe ja eelarve mõju analüüsi tulemused pole otseselt võrreldavad, sest kulutõhususe analüüsile pole omane ühe eelarve-aasta perspektiiv ning selles keskendutakse ainult 1. rea ravile.*

## 10. Järeldused

Raporti eesmärk oli teaduskirjanduse põhjal hinnata metastaatilise kolorektaalvähi ravi kasutatavate bioloogiliste ravimite, sh EGFR-inhibiitorite kliinilist efektiivsust ja kulutõhusust ning neid ravimeid sisaldavate ravikuuride osakaalu suurendamise tõenduspõhisust. Teaduskirjandusele ja Eesti andmetele tuginedes võrreldi bioloogiliste ravimite osakaalu suurendamisest tulenevat võitu tervisetulemis ja hinnati muudatuse mõju ravikindlustuse eelarvele.

1. Ajakohastatud rahvusvahelised metastaatilise kolorektaalvähi ravijuhised näevad ette suuremat bioloogilise ja keemiaravi kombinatsioonravi osakaalu kui ilmneb 2014. a tervishoiuteenuse 322R ravistrateegiate rakendamisest. Seejuures soovitakse metsikut tüüpi RAS-geeniga kasvajate korral nii EGFR- kui ka VEGF-inhibiitoritega ravi ja muteerunud kasvajate korral ainult VEGF-inhibiitoritega ravi. Samuti soovitakse bioloogilisi ravimeid kasutada lisaks 1. ravireale ka järgnevatel raviridades.

2. Võrreldes keemiaraviga pikendab bioloogilise ravi ja keemiaravi kombinatsioon 1.–3. ravirühma patsientide progressioonivaba elulemust ja 1.–2. ravirühma patsientide üldist elulemust. Seni avaldatud otsestes võrdlusuuringutes (ingl k *head-to-head*) pole ilmnenud ühegi bioloogilise ravimi selget eelist teis(t)e ees. Bioloogilise ravimi lisamise efekt on 1. ravireas suurem kui hilisemates raviridades. EGFR-inhibiitori lisamise efekt on tõendatud 1. ravirühma neoadjuvantravis, 2. ravirühma 1. rea ravis (v.a säilitusravi) ja 2.–3. rea ravis. VEGF-inhibiitorite efektiivsus on tõendatud 1.–3. ravirühmas ning 1.–2. ravireas. Bioloogilistel ravimitel puudub positiivne efekt koheselt R0-resetseeritavate ehk 0. ravirühma patsientide puhul.

3. Enamik vaadeldud kulutõhususe uurimustest, mis võrdlesid metastaatilise kolorektaalvähi ravi keemiaravi ja bioloogiliste ravimite kombinatsioonravi ja ravi traditsioonilise keemiaravi skeemidega, järeldasid, et bioloogilised ravimid ei ole kolorektaalvähi ravis kuluefektiivsed. Bevatsizumabi lisamisel keemiaravile lisandub ravitud haige kohta 0,13–1,18 eluaastat (LYG) ja täiendkulu tõhususe määr (ICER/LYG) on 30 971 – 153 448 USA dollarit. Tsetuksimabi lisamisel keemiaravile lisandub ravitud haige kohta 0,14–0,44 eluaastat (LYG) ja täiendkulu tõhususe määr (ICER/LYG) on 21 033 – 401 731 USA dollarit.

4. Lihtsustatud kulutõhususe hindamisel selgus, et bioloogiliste ravimite osakaalu suurenemisel 1. ravireas võib metastaatilise kolorektaalvähi patsient võita progressioonivabas elulemuses 1,3–2,1 kuud ja üldises elulemuses 2,3–7,4 kuud.



Baasstsenaariumi tingimustel on täiendkulu tõhususe määr ühe lisanduva progressioonivaba eluaasta kohta 79 144 eurot ja üldise elulemuse aasta kohta 44 565 eurot. Tundlikkuse analüüsi stsenaariumite kohaselt jääb ICER PFSi aasta kohta vahemikku 48 804 – 94 762 eurot ja ICER OSi aasta kohta 14 045 – 53 359 eurot. Ravirühmiti oli nii baasstsenaariumis kui ka tundlikkuse analüüsi kõigis võrreldud variantides täiendkulu tõhususe määr madalaim 1. ravirühmas ja kõrgeim 2. ravirühmas.

5. Eelarve mõju analüüsist selgub, et Eesti Haigekassa aastased kulutused kolorektaalvähi kemoteraapiale suureneks teenuse sama mahu, kuid bioloogiliste raviskeemide osakaalu suurenemise ning seeläbi kõrgema keskmise hinna tõttu 1,8–2,2 korda ehk 2,1–3,0 mln euro võrra. Sealhulgas suureneks metastaatilise kolorektaalvähi patsientide esmaravi aastane kogukulu praeguse 651 132 euroga võrreldes 4,3–5,1 korda. Sõltuvalt raviskeemide keskmist kaalutud hinda arvestavatest stsenaariumitest I ja II oleks aastane lisakulu 1. rea ravis 2,1–2,7 mln eurot. Võimaliku teenuse mahu kasvu korral võib aastane hinnanguline Eesti Haigekassa lisakulu teenusele 322R olla 2,5–4 mln eurot, s.o 2,0–2,6 korda enam kui 2014. a.

## 11. Soovitused

Käesoleva raporti põhjal on sõnastatud järgnevad soovitused:

1. Teenuskood 322R on hetkel kasutusel nii varajase kui ka kaugele arenenud ehk metastaatilise kolorektaalvähi kodeerimisel. Oluliselt kallim bioloogiline ravi on näidustatud vaid kaugele arenenud haiguse ravis. Ravikulude paremaks jälgimiseks teeme ettepaneku eristada hinnakoodid haiguse staadiumi ja ravistrateegiate alusel järgnevalt:
  - 1) varajaste (II-III staadium) kolorektaalkasvajate keemiaravi;
  - 2) metastaatiliste (IV staadium) kolorektaalkasvajate keemiaravi;
  - 3) metastaatiliste kolorektaalkasvajate keemia- ja bioloogilise kombinatsioonravi;
  - 4) metastaatiliste kolorektaalkasvajate säilitusravi.
2. Tsetuksimabi maksumus on tervishoiuteenuses 322R püsinud samal tasemel alates 2012. aastast. Kuna teaduskirjandusest ei ilmne tsetuksimabi paremus odavamama bevatsizumabi ees, võiks kaaluda tsetuksimabi hinna korrigeerimist.
3. Eesti Haigekassa eelarveliste ressursside olemasolul soovitame kulutõhususe analüüsi põhjal bioloogiliste ravimite laiemat kasutust eelkõige hea prognoosiga 1. ravirühma patsientidel.

## Kasutatud kirjandus

1. Segnan N, Patnick J, von Karsa LE. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. 2010.
2. Porter RS, Kaplan JL, eds. The Merck manual of diagnosis and therapy. 19th ed. Whitehouse Station: Merck Sharp & Dohme; 2011.
3. Gallagher CJ, Lister TA, Smith M. Malignant disease. In: Kumar P, Clark M, eds. Kumar and Clark's clinical medicine. 8th ed. Edinburgh: Elsevier; 2012. p. 431–83.
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2014;25(suppl 3):iii1–9.
5. Mekenkamp LJM, Koopman M, Teerenstra S, et al. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. *Br J Cancer* 2010;103(2):159–64.
6. Benson AB 3rd, Venook AP, Bekaii-Saab T, et al. Colon cancer, version 3.2014. 2014.
7. Ye L-C, Liu T-S, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013;31(16):1931–8.
8. Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6(3):202–7.
9. Petrelli F, Barni S. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2012;27(8):997–1004.
10. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(9):2038–48.
11. Meads C, Round J, Tubeuf S, et al. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess* 2010;14(suppl 1):1–8.
12. Bekaii-Saab T, Wu C. Seeing the forest through the trees: a systematic review of the safety and efficacy of combination chemotherapies used in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;91(1):9–34.
13. Aloia TA, Vauthey J-N, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg* 2006;141(5):460–6; discussion 466–7.
14. Luu C, Arrington AK, Schoellhammer HF, et al. Targeted therapies in colorectal cancer: surgical considerations. *J Gastrointest Oncol* 2013;4(3):328–36.
15. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009;27(11):1829–35.
16. Nordlinger B, Adam R, Arnold D, et al. The role of biological agents in the resection of colorectal liver metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(6):432–42.
17. OECD. Health at a Glance: Europe 2012. Paris: OECD; 2012. ([http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2012\\_9789264183896-en](http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2012_9789264183896-en)).
18. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, et al. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009;45(6):931–91.

19. Berrino F, De Angelis R, Sant M, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8(9):773–83.
20. WHO. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO; 2008. ([http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/)).
21. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(suppl 6):vi64–72.
22. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23(10):2479–516.
23. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94(7):982–99.
24. Suuroja T. Jämesoolevähki käsitlus. *Eesti Arst* 2009;88(10):648–55.
25. Zhou S, Huang Y, Wei Y, et al. No survival benefit from adding cetuximab or panitumumab to oxaliplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in KRAS wild type patients: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(11):e50925.
26. Ciombor KK, Berlin J. Targeting metastatic colorectal cancer - present and emerging treatment options. *Pharmgenomics Pers Med* 2014;7:137–44.
27. Berry SR, Cosby R, Asmis T, et al. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26(3):477-85.
28. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No.150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2013;17(14):1–237.
29. Eesti Ravimiregister. Erbitux. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2014. ([http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000558/WC500029119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf)).
30. Eesti Ravimiregister. Vectibix. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2014. ([http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000741/WC500047710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf)).
31. Siddiqui AD, Piperdi B. KRAS mutation in colon cancer: a marker of resistance to EGFR-I therapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17(4):1168–76.
32. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2011;26(7):823–33.
33. Eesti Ravimiregister. Avastin. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2015. ([http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf)).
34. Eesti Ravimiregister. Zaltrap. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2014. ([http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002532/WC500139484.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002532/WC500139484.pdf)).

35. Eesti Ravimiregister. Stivarga. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2015. ([http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002573/WC500149164.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf)).
36. Benson AB 3rd, Venook AP, Bekaii-Saab T, et al. Rectal cancer, version 3.2014. 2014.
37. Fornaro L, Lonardi S, Masi G, et al. FOLFOXIRI in combination with panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) metastatic colorectal cancer patients: a phase II trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol* 2013;24(8):2062–7.
38. Gruenberger T, Arnold D, Rubbia-Brandt L. Pathologic response to bevacizumab-containing chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and its correlation with survival. *Surg Oncol* 2012;21(4):309–15.
39. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065–75.
40. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 5):abstrLBA3.
41. Lenz H, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. CALGB/SWOG 80405: PHASE III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with expanded ras analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon. In: *ESMO 2014*; 26-30 September 2014; Madrid, Spain. Abstract 5010. Madrid: ESMO; 2014. (<http://web.oncoletter.ch/kongressberichte-videos-slides-Onkologie/esmo-2014-madrid-26-30-september-2014/anti-egfr.html>).
42. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal . *J Clin Oncol* 2014;32(21):2240–7.
43. Ibrahim EM, Abouelkhair KM. Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Med Oncol* 2011;28(suppl 1):S310–17.
44. Wen F, Tang R, Sang Y, et al. Which is false: oxaliplatin or fluoropyrimidine? An analysis of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with first-line epidermal growth factor receptor monoclonal antibody. *Cancer Sci* 2013;104(10):1330–8.
45. Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G. Cetuximab in the first-line treatment of K-ras wild-type metastatic colorectal cancer: the choice and schedule of fluoropyrimidine matters. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70(2):231–8.
46. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012;48(10):1466–75.

47. Wagner ADADW, Arnold D, Grothey AAG, et al. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD005392.
48. Li S, Chi P. Optimizing the efficacy of first-line chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: analysis of multiple methods. *BioDrugs* 2011;25(1):43–50.
49. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer* 2012;12:89.
50. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist* 2013;18(9):1004–12.
51. Wang M, Zheng X, Ruan X, et al. Efficacy and safety of first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 2014;127(3):538–46.
52. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, et al. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2009;27(2):199–205.
53. Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, et al. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136(5):737–43.
54. Chen YX, Yang Q, Kuang JJ, et al. Efficacy of adding bevacizumab in the first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: evidence from seven randomized clinical trials. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:594930.
55. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2011–9.
56. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(11):1023–34.
57. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335–42.
58. Guan Z-Z, Xu J-M, Luo R-C, et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. *Chin J Cancer* 2011;30(10):682–9.
59. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4697–705.
60. Kohne C, Bokemeyer C, Heeger S, et al. Efficacy of chemotherapy plus cetuximab according to metastatic site in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CRYSTAL and OPUS studies. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl): abstr 3576.
61. Bokemeyer C, Kohne CH, Ciardiello F, et al. Outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer randomized to Folfox4 with or without cetuximab as first-line treatment. *Ann Oncol* 2014;25(suppl 2):ii113.
62. Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, et al. Effectiveness of bevacizumab added to gold standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): final results from the Itaca randomized clinical trial. [Internet]. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl): abstr3517.

63. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377(9783):2103–14.
64. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1755–62.
65. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011;22(7):1535–46.
66. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013–9.
67. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):60–5.
68. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3697–705.
69. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3191–8.
70. Price TJ, Zannino D, Wilson K, et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: a subgroup analysis from the AGITG MAX trial: an international randomised controlled trial of Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin C. *Ann Oncol* 2012;23(6):1531–6.
71. Yalcin S, Uslu R, Dane F, et al. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III “Stop and Go” study results a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology* 2013;85(6):328–35.
72. Koopman M, Simkens L, May A, et al. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 3): abstr LBA388.
73. Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist* 2012;17(1):15–25.
74. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15(6):569–79.
75. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4706–13.

76. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626–34.
77. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359(17):1757–65.
78. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012;38(6):618–25.
79. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1658–64.
80. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539–44.
81. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29–37.
82. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499–506.
83. Chau I, Joulain F, Iqbal SU, et al. A VELOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with aflibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer* 2014;14:605.
84. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2311–9.
85. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14(8):749–59.
86. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):303–12.
87. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1077–85.
88. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuringute andmebaas. 2013.
89. Innos K, Baburin A, Aareleid T. Cancer patient survival in Estonia 1995-2009: time trends and data quality. *Cancer Epidemiol* 2014;38(3):253–8.
90. Tervise Arengu Instituut. Ühe ja viie aasta suhteline vähielulemus koos 95% usaldusintervalliga (UI) Eestis 2005–2009. ([http://www.tai.ee/images/PDF/Registrid/Elulemuse\\_tabel\\_1.pdf](http://www.tai.ee/images/PDF/Registrid/Elulemuse_tabel_1.pdf)).
91. Eesti Haigekassa. Tervishoiuteenuste kasutus ravisutustes: statistika 2012. 2013 (<https://www.haigekassa.ee/et/haigekassa/statistika>).



92. Eesti Haigekassa. Tervishoiuteenuste kasutus raviastutustes: statistika 2013. 2014 (<https://www.haigekassa.ee/et/haigekassa/statistika>).
93. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. VV määrus 27.12.2013 nr 188. RT I, 29.12.2013, 57.
94. Asseburg C, Frank M, Köhne C-H, et al. Cost-effectiveness of targeted therapy with cetuximab in patients with K-ras wild-type colorectal cancer presenting with initially unresectable metastases limited to the liver in a German setting. *Clin Ther* 2011;33(4):482–97.
95. Tappenden P, Jones R, Paisley S, et al. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. *Eur J Cancer* 2007;43(17):2487–94.
96. Starling N, Tilden D, White J, et al. Cost-effectiveness analysis of cetuximab/irinotecan vs active/best supportive care for the treatment of metastatic colorectal cancer patients who have failed previous chemotherapy treatment. *Br J Cancer* 2007;96(2):206–12.
97. Lee EK, Revil C, Ngoh CA, et al. Clinical and cost effectiveness of bevacizumab + FOLFIRI combination versus FOLFIRI alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer in South Korea. *Clin Ther* 2012;34(6):1408–19.
98. Shiroya T, Fukuda T, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab combined with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. *Clin Ther* 2007;29(10):2256–67.
99. Annemans L, Van Cutsem E, Humblet Y, et al. Cost-effectiveness of cetuximab in combination with irinotecan compared with current care in metastatic colorectal cancer after failure on irinotecan - a Belgian analysis. *Acta Clin Belg* 2007;62(6):419–25.
100. Norum J. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer: a model-based cost-effectiveness analysis. *J Chemother* 2006;18(5):532–7.
101. Lange A, Prenzler A, Frank M, et al. A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014;50(1):40–9.
102. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408–17.
103. Osterlund P, Peltonen R, Alanko T, et al. A single-institution experience with bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer and in conjunction with liver resection. *Onco Targets Ther* 2014;7:1177–84.
104. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19(21):4097–106.
105. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2282–92.
106. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1208–15.
107. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu muutmise taotlus (991). ([https://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/991\\_taotlus.pdf](https://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/991_taotlus.pdf)).

108. Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetoodika: lisa 15. Sotsiaalministri määrus 19.01.2007 nr 9. RT I, 18.06.2014, 19.
109. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(6):601-11.
110. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(7): 692-700.
111. Nordlinger B, Poston GJ, Goldberg RM. Should the results of the New EPOC trial change practice in the management of patients with resectable metastatic colorectal cancer confined to the liver? *J Clin Oncol* 2015;33(3):241-3.

# Lisa 1. Lähteülesanne

TTH raporti 2014 lähteülesanne

## EGFR-inhibiitorite kulutõhusus kolorektaalvähi ravis

### Eesmärk

Hinnata EGFR- (epidermaalse kasvufaktori retseptori) inhibiitorite kulutõhusust kolorektaalvähi 1. rea ravina ning analüüsida Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu vastava paikme keemiaravi komplekshinna (teenusekood 322R) muudatus- te mõju ravikindlustuse eelarvele.

### Taust

Metastaatilise kolorektaalvähi ravis on EGFR-inhibiitorid (tsetuksimab, panitumumab) näidustatud 1. rea ravis koos või ilma kemoterapiata patsientidel, kel esineb metsikut tüüpi RAS-geen (RAS-wt). Käesolevalt kujundab keemiaravi teenuskoodi 322R maksumuse 2% ulatuses neoadjuvantseks raviks näidustatud tsetuksimab. Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb vastava EGFR-inhibiitorite osakaalu tõstmist 40%-ni, et neid ravimeid oleks võimalik kasutada kõigil RAS-wt staatusega patsientidel nii neoadjuvantses kui palliatiivses ravis.

### Teema olulisus

Kolorektaalvähi keemiaravi komplekshinna (teenusekood 322R) uuendamisvajadus.

### Sihtrühm ja võrdlus

EGFR-inhibiitorite kulutõhusust metastaatilise kolorektaalvähi 1. rea raviliinis analüüsitakse patsientidel, kel esineb metsikut tüüpi RAS-geen (RAS-wt). Võrreldakse järgmisi ravistrateegiaid:

- a) keemiaravi (oksaliplatiini või irinotekaaniga või nende kombinatsiooniga),
- b) keemiaravi+bevatsisumab.

### Metoodika

Koostatakse teaduskirjanduse ülevaade metastaatilise kolorektaalvähi ravis kasutatavatest ravistrateegiatest, rõhuasetusega EGFR-inhibiitorite efektiivsusel ja

kulutõhususel neoadjuvantses ja palliatiivses ravis metsikut tüüpi RAS-geeniga patsientidel. Teaduskirjandusest ja Eesti ravipraktikast lähtuvaid sisendandmeid kasutades koostatakse kulutõhususe analüüs. Tulemina hinnatakse erinevate strateegiatega puhul võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate (QALY) arvu ja ravi-kindlustuse kulusid 5 aasta pikkuses ajaperspektiivis.

## **Uurimisküsimused ja lahenduskäik**

1. Milline on tervishoiuteenuse 322R koosseisu kuuluvate ravistrateegiatega vastavus rahvusvaheliste ravijuhistega?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade kolorektaalvähi kaasaegsetest tõenduspõhistest ravijuhistest ja praeguse tervishoiuteenuse 322R ravistrateegia vastavusest neile juhistele.

2. Milline on tõendus EGFR-inhibiitorite efektiivsuse kohta?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade kliinilisest efektiivsusest, tulemused võidetud eluaastate ja/või QALYdes.

3. Milline on tõendus EGFR-inhibiitorite kulutõhususe kohta metastaatilise kolorektaalvähi 1. raviliinis?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade sihtrühma käsitlevatest kulutõhususe uurin-gutest.

4. Milline on EGFR-inhibiitorite 1. raviliinis kasutamise abil saavutatav tervisetulem ja kulutõhusus Eestis?

Lahendus: kulutõhususe mudeli koostamine teaduskirjanduse andmete ja Eesti tegelike ravitavade ning ravikulude alusel. Võrreldakse eelnevalt kirjeldatud stsenaariumite ravi efekti (QALY) ja selle saavutamise seotud kulude erinevust. Koostatakse baas-stsenaariumi eelduste ja sisendite mõju hindav tundlikkuse analüüs.

5. Milline on viidatud Eesti Onkoteraapia Ühingu taotluse rahuldamisest tulenev eelarvemõju?

Lahendus: Eesti ravipraktika ja kulutõhususe mudeli andmeid kasutades koostatakse eelarvemõju analüüs 5 aasta perspektiivis.

## **Oodatavad tulemused**

Raporti tulemusena saavutatakse ülevaade metastaatilise kolorektaalvähi neoadjuvant- ja palliatiivses ravis kasutatavate EGFR-inhibiitorite kasutamise kulutõhususest Eestis. Hinnatakse praeguse ravipraktika muutusest tulenevat mõju ravi-kindlustuse eelarvele.

## **Lisa 2. Bioloogiliste ravimite efektiivsuse ja kuluefektiivsuse artiklite otsingustrateegia**

Bioloogiliste ravimite efektiivsuse ja kulutõhususe artikleid otsiti andmebaasist PubMed allpool toodud otsingustrateegiaid kasutades.

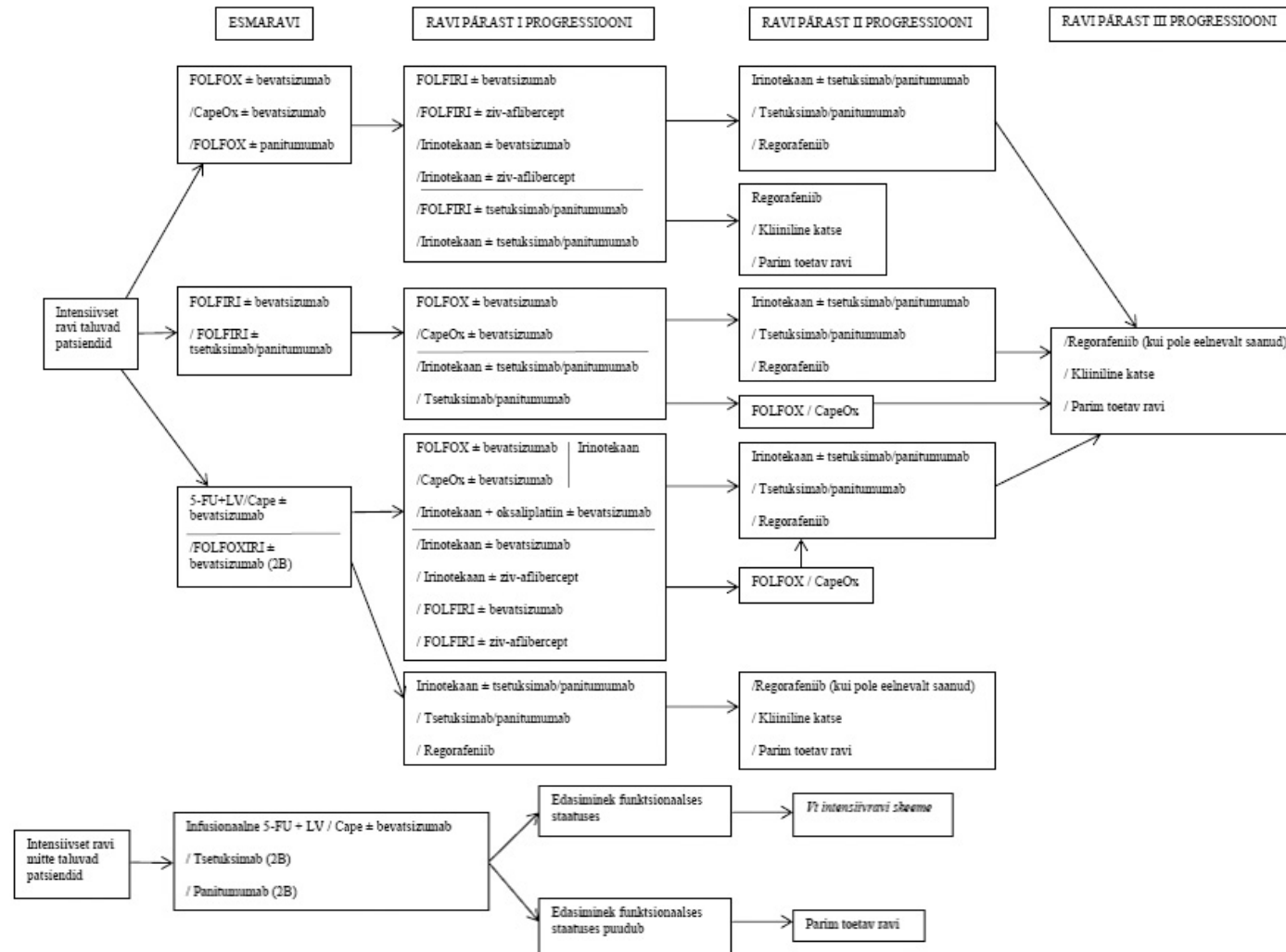
### **Efektiivsuse otsing:**

((((((((((colorectal OR colon OR colonic OR rectal OR rectum) AND (cancer OR carcinoma\* OR neoplasm\* OR tumour\*)))))) AND ((Metastase\* OR metastatic OR advanced OR “phase IV” OR “stage IV” OR “phase D” OR “stage D” OR unresectable OR nonresectable OR non operable OR inoperable)))) AND ((RAS OR “RAS wild-type” OR “RAS wild type” OR “RAS-wt”)))) AND ((cetuximab OR panitumumab OR bevacizumab OR irinotecan OR oxaliplatin)))) AND (((effectiveness OR clinical effectiveness OR efficacy OR clinical efficacy)))

### **Kulutõhususe otsing:**

(((((colorectal OR colon OR colonic OR rectal OR rectum) AND (cancer OR carcinoma\* OR neoplasm\* OR tumour\*))) AND ((cost-effectiveness OR cost-utility)))) AND (((cetuximab OR Erbitux OR panitumumab OR Vectibix OR bevacizumab or Avastin)))

### Lisa 3. Metastaatilise kolorektaalvähi ravi NCCNi ravijuhiste alusel



\* Kui pole märgitud teisiti, on tegemist 2A tõendusega.  
Allikas: NCCNi käär- ja pärasoole ravijuhised [6][36]

## Lisa 4. Teenuses 322R sisalduvad kemoteraapiakuurid 2014. aastal

Skeem	Skeemis sisalduvad toimeained	Toimeaine keskmine kogus patsiendi kohta	Toimeaine koguse maksumus €	Ravikuuri maksumus kokku €	Ravikuuri osakaal paikme/näidustuse ravis
5 FU/FA	Fluorouratsiil i.v.	3500 mg	87,85	302,41	0,070
	Foolhape i.v.	700 mg	214,56		
FOLFIRI	Irinotekaan i.v.	340 mg	42,95	348,41	0,200
	Fluorouratsiil i.v.	3500 mg	87,85		
	Foolhape i.v.	700 mg	214,56		
	5 HT3	2 annust	3,05		
FOLFIRI ja bevatsizumab	Irinotekaan i.v.	340 mg	42,95	1787,32	0,170
	Fluorouratsiil i.v.	3500 mg	87,85		
	Foolhape i.v.	700 mg	214,56		
	Bevatsizumab i.v.	375 mg	1438,91		
	5 HT3	2 annust	3,05		
FOLFOX 4	Oksaliplatiin i.v.	150 mg	17,13	322,58	0,450
	Fluorouratsiil i.v.	3500 mg	87,85		
	Foolhape i.v.	700 mg	214,56		
	5 HT3	2 annust	3,05		
FOLFOX 4 ja bevatsizumab	Oksaliplatiin i.v.	150 mg	17,13	1761,50	0,020
	Fluorouratsiil i.v.	3500 mg	87,85		
	Foolhape i.v.	700 mg	214,56		
	Bevatsizumab i.v.	375 mg	1438,91		
	5 HT3	2 annust	3,05		
5 FU/FA ja bevatsizumab	Fluorouratsiil i.v.	3500 mg	87,85	1741,32	0,050
	Foolhape i.v.	700 mg	214,56		
	Bevatsizumab i.v.	375 mg	1438,91		
Irinotekaani monoteraapia	Irinotekaan i.v.	640 mg	80,85	82,38	0,020
	5 HT3	1 annus	1,53		
FOLFIRI ja tsetuksimab	Irinotekaan i.v.	340 mg	42,95	2586,38	0,020
	Fluorouratsiil i.v.	3500 mg	87,85		
	Foolhape i.v.	700 mg	214,56		
	Tsetuksimab i.v.	945 mg	2237,97		
	5 HT3	2 annust	3,05		

i.v. – intravenoosne

Allikas: Sotsiaalministri 19. jaanuari 2007. a määrus – 2014. a hinnad [108]



## Lisa 5. Bioloogilist ravimit ja ainult keemiaravi sisaldavate ravikuuride maksumuse arvutuskäik

Järgnevalt on toodud ravikuuride maksumuste arvutust selgitavad tabelid stsenaariumite „322R praegu“ ja „322R soovitud“ kohta.

### Stsenaarium „322R praegu“

**Tabel L1.** Bioloogilist ravimit sisaldava ravikuuride piirhinna arvutus

BIOLOOGILINE RAVI	Ravikuuri maksumus €	Osakaal 322Rs %	Osakaal biol. ravis %	Osakaalu arvestav maksumus €
FOLFIRI ja bevatsizumab	1787	17	65	1169
FOLFOX 4 ja bevatsizumab	1762	2	8	136
5 FU/FA ja bevatsizumab	1741	5	19	335
FOLFIRI ja tsetuksimab	2586	2	8	199
Kaalutud keskmine hind ehk piirhind		26	100	1837,95

**Tabel L2.** Ainult keemiaravikuuride piirhinna arvutus

AINULT KEEMIARAVI	Ravikuuri maksumus €	Osakaal 322Rs %	Osakaal keemia-ravis %	Osakaalu arvestav maksumus €
5 FU/FA	302	7	9	29
FOLFIRI	348	20	27	94
FOLFOX 4	323	45	61	196
Irinotekaani monoteeraapia	82	2	3	2
Kaalutud keskmine hind ehk piirhind		74	100	321,16

## Stsenaarium „322R soovitud“

**Tabel L3.** Bioloogilist ravimit sisaldava ravikuuride piirhinna arvutus

<b>BIOLOOGILINE RAVI</b>	<b>Ravikuuri maksumus €</b>	<b>Osakaal 322Rs %</b>	<b>Osakaal biol. ravis %</b>	<b>Osakaalu arvestav maksumus €</b>
FOLFIRI ja bevatsizumab	1787	14	21	368
FOLFOX 4 ja bevatsizumab	1762	17	25	440
5 FU/FA ja bevatsizumab	1741	4	6	102
FOLFIRI ja EGFR-inhibiitor	2586	17	25	647
FOLFOX ja EGFR-inhibiitor	2561	16	24	602
Kaalutud keskmine hind ehk piirhind		68	100	2159,86

**Tabel L4.** Ainult keemiaravikuuride piirhinna arvutus

<b>AINULT KEEMIARAVI</b>	<b>Ravikuuri maksumus €</b>	<b>Osakaal 322Rs %</b>	<b>Osakaal keemiaravis %</b>	<b>Osakaalu arvestav maksumus €</b>
5 FU/FA	302	1	3	9
FOLFIRI	348	20	63	218
FOLFOX 4	323	10	31	101
Irinotekaani monoterapia	82	1	3	3
Kaalutud keskmine hind ehk piirhind		32	100	330,59

# The cost-effectiveness of EGFR inhibitors in colorectal cancer treatment

## Summary

**Objective:** To analyze the benefits, costs and cost-effectiveness of current clinical practice to scenario with increased proportion of biological agents in the first-line treatment of the metastatic colorectal cancer (CRC) patients in Estonia.

**Methods:** Literature reviews for evidence on effectiveness and cost-effectiveness of the medicines were carried out in the PubMed database in July to August 2014. Studies were selected using pre-defined selection criteria. For effectiveness, 55 articles met the inclusion criteria and were included in the report. For cost-effectiveness, 8 articles met the criteria and were discussed in the report. Model for the simplified cost-effectiveness analysis compared the overall benefits (OS and PFS) and drug costs for the first-line treatment of 260 metastatic CRC patients in current practice with scenario of twofold increase in the use of biological agents. A budget impact analysis was conducted to assess the additional costs from the Estonian Health Insurance Funds' perspective.

**Results:** According to the literature review, the additional health effect of adding EGFR inhibitor to the chemotherapy is proven for patients in ESMO treatment groups 1 and 2 (treatment line 1 or 2 or 3), and adding VEGF inhibitor to the chemotherapy is proven for patients in ESMO treatment groups 1–3 (treatment line 1 or 2). The cost-effectiveness results in the sources showed that ICER for cetuximab and chemotherapy was \$21,033–401,731 per LYG and \$30,971–153,448 for bevacizumab and chemotherapy.

In the cost-effectiveness analysis, as a result of increasing the proportion of biological agents in the first-line treatment, the metastatic colorectal cancer patient may get additional 1.3–2.1 PFS months and 2.3–7.4 OS months. In the base-case scenario, ICER was €79,144 per one additional PFS life-year, and €44,565 per one additional OS life-year. In the sensitivity analysis, ICER ranged from €48,804–94,762 per one PFS life-year and €14,045–53,359 per one OS life-year, most influenced by effectiveness input. Overall, ICER was lowest to ESMO treatment group 1, ranging from €13,086–35,689 per one PFS life-year and €3,101–15,862 per one OS life-year, and it was highest to ESMO treatment group 2, ranging from €99,594–154,848 per one PFS life-year and €21,944–61,939 per one OS life-year.

As a result of increasing the proportion of biological agents in the treatment of metastatic colorectal cancer patients, the additional costs to Estonian Health Insurance Fund would be €2.1–3 million per annum. In the first line treatment, the additional costs per annum would be €2.1–2.7 million.

**Conclusions:** Biological agents together with chemotherapy are more effective than chemotherapy alone in treatment of ESMO treatment groups of 1–3 patients, but also create additional costs.

**Citation:** Nahkur O, Padrik P, Elme A, Võrno T, Reile R, Kiiwet R-A. *EGFR-inhibiitorite kulutõhusus kolorektaalvähi ravis*. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015.

