

1. Võimalusel esitada REGARD ja RAINBOW uuringu täistekstid elektroonselt või paber kandjal;
2. Esitada toetavaid andmeid väitele, et keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsioonidega on oodata elukvaliteedi säilimist. Küsimus tuleneb tõsiste kõrvaltoimete märkimisväärsest hulgast taotletava ravimi kasutamisel;
3. Olete esitanud Eesti Vähiregistri andmed diagnoosi C16 esmasjuhtude kohta, palun esitada andmed ka C15 esmasjuhtude arvu kohta.
4. Esitada täiendavat informatsiooni väitele, et ajas on oodata haigete arvu vähenemist. Teie poolt esitatud PERH-i maovähi esmasjuhtude statistika iseloomustab aastatel 2012. ja 2013. võrreldes 2011. aastaga tõusutrendi.
5. Milline on Teie poolt prognoositava täiendava ravikuuri osakaal teenuses 323R

VASTUSED:

1. Leidke palun lisana.
2. Elukvaliteedi tulemused III faasi RAINBOW uuringust

Tulemusnäitajad

Esmane tulemusnäitaja RAINBOW uuringus oli üldine elulemus (OS). Teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (PFS), üldine ravivastuse määr (ORR), ohutus ja elukvaliteet (QoL) (Wilke, 2014).

Patsiendid täitsid *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life* küsimustiku (EORTC QLQ-C30; 3. versioon) ja EuroQoL tervisliku seisundi küsimustiku (EQ-5D-3L) enne ravi algust, ravi algusest iga 6 nädala järel ning ravi lõppedes (Al-Batran, 2014; Wilke, 2014). EORTC QLQ-C30 hindab tulemusi 100-punktilisel skaalal, kus kõrgem tulemus näitab paremat elukvaliteeti. EQ-5D-3L hindab tulemusi skaala väärtustel -0.59 ... 1, kus tulemus 1 näitab parimat tervislikku seisundit (Wilke, 2014).

Elukvaliteedi tulemused

Kokkuvõtte EORTC QLQ-30 ja EQ-5D-3L keskmistest tulemustest algväärtusel ja ravi lõpus tabelis 1 (Wilke, 2014).

Tabel 1. Kokkuvõtte EORTC QLQ-C30 ja EQ-5D-3L keskmistest tulemustest algväärtusel ja ravi lõpus (Wilke, 2014)

	ramutsirumab + paklitakseel n=330	platseebo + paklitakseel n=335
EORTC QLQ-C30		
Pts, kes täitsid EORTC QLQ-C30 algväärtusel, n (%)	322 (98)	328 (98)
Algväärtuse elukvaliteet ^a , standardhälve (SD)	61.5 (22.0)	58.0 (22.0)
Pts, kes täitsid EORTC QLQ-C30 algväärtusel ja algväärtuse järgselt, n (%)	287 (87)	273 (81)
Pts, kes täitsid EORTC QLQ-C30 ravi lõpus, n(%)	211 (64)	204 (61)
QoL koordineks ravi lõpus ^a , standardhälve (SD)	49.0 (23.0)	48.3 (23.9)
EQ-5D-3L		

Pts, kes täitsid EQ-5D-3L algväärtusel, n (%)	323 (98)	328 (98)
Koordindeks algväärtusel ^b , standardhälve (SD)	0.75 (0.22)	0.75 (0.24)
Pts, kes täitsid EQ-5D-3L algväärtuse järgselt, n (%)	287 (87)	274 (82)
Pts, kes täitsid EQ-5D-3L ravi lõpus, n (%)	211 (64)	206 (61)
Koordindeks ravi lõpus ^b , standardhälve (SD)	0.61 (0.32)	0.60 (0.35)

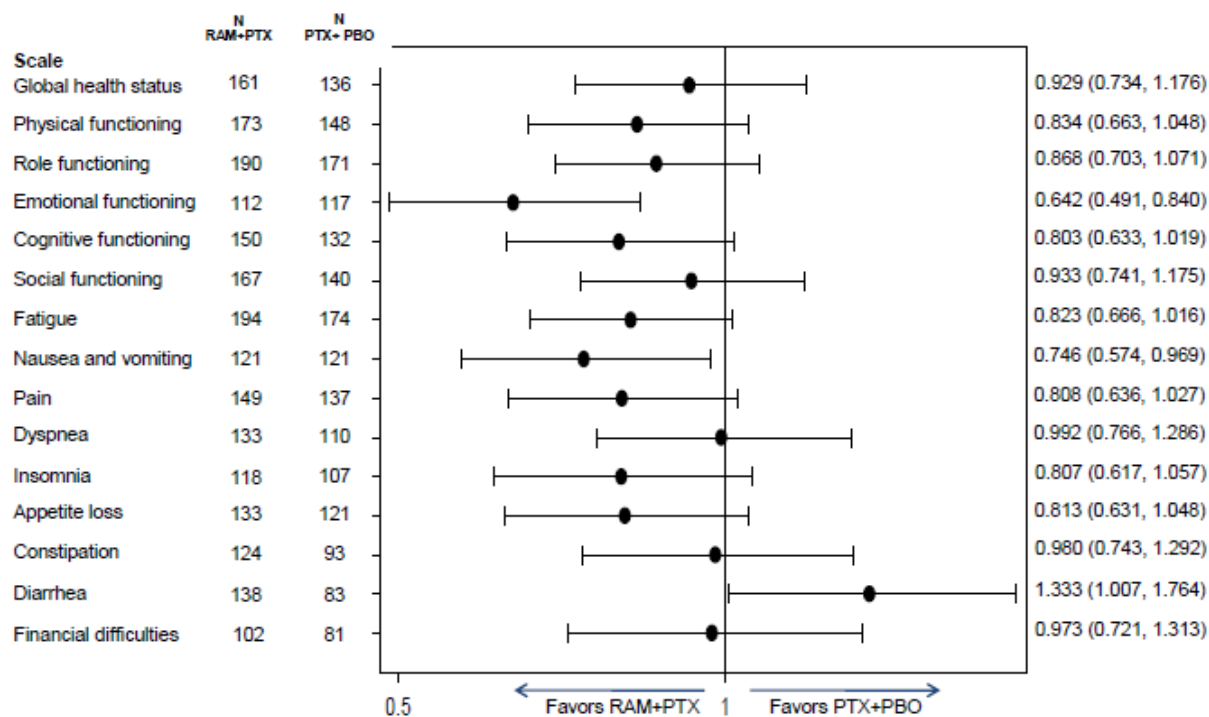
Lühendid: EORTC QLQ-C30 = *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life* küsimustik; EQ-5D-3L = EuroQoL tervisliku seisundi küsimustik; n = patsientide arv; Pts = patsiendid; SD = standardhälve.

^aPõhineb 100-punkti skaalal, kus suurem punktide arv näitab paremat elukvaliteeti.

^bPõhineb -0.59...1 skaala väärtustel, kus tulemus 1 näitab parimat tervislikku seisundit.

Osalejate protsent oli kõrge, ravi alustades osales mõlemas ravirühmas 98% patsientidest, 87% patsientidest osales ramutsirumab koos paklitakseeliga ravirühmas ravi alguses ja algväärtuse järgselt ning 81% patsientidest platseebo koos paklitakseeliga ravirühmas ravi alguses ja algväärtuse järgselt (Al-Batran, 2014). Seisundi halvenemise analüüsimisel, milles hinnati 15 elukvaliteedi parameetrit, oli 14-l parameetril riski suhtarv <1 (välja arvatud kõhulahtisus, HR 1,333), mis näitas sarnast või pikemat aega seisundi halvenemiseni ramutsirumab koos paklitakseeliga rühmas. Joonis 2 näitab EORTC QLQ-30 skaalade kokkuvõtet ajast seisundi halvenemiseni (Al-Batran, 2014).

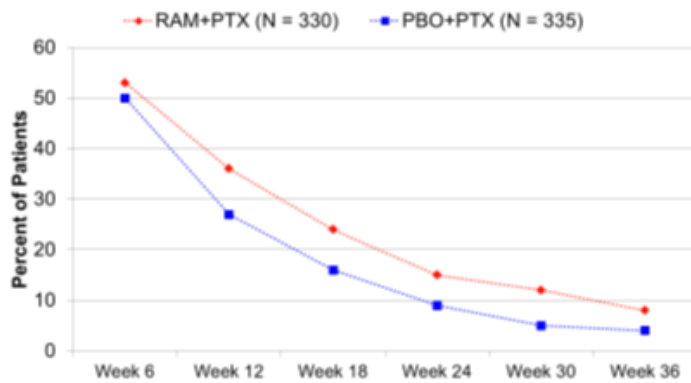
Joonis 2. Aeg seisundi halvenemiseni EORTC QLQ-C30 skaalal (Al-Batran, 2014)



Lühendid: HR = riski suhtarv; N = patsientide arv, kelle seisund halvenes; PBO = platseebo; PTX = paklitakseel; RAM = ramutsirumab.

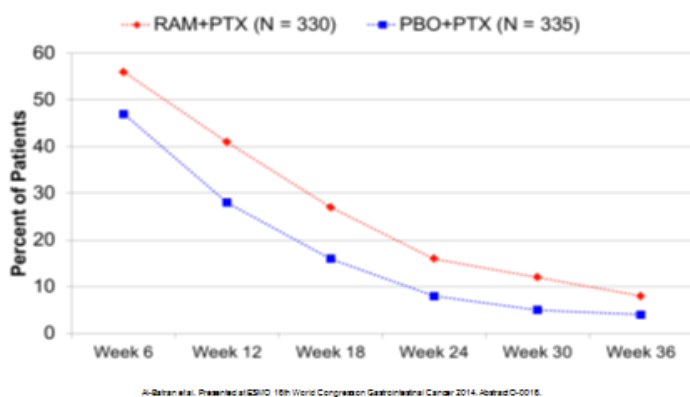
Kokkuvõte: 15-st elukvaliteeti hindavast parameetrist oli 14-l riski suhtarv <1, mis näitas sarnast või pikemat aega seisundi halvenemiseni ramutsirumab koos paklitakseeliga rühmas

RAINBOW QoL: patsientide %, kelle tervislik seisund oli stabiilne või paranes

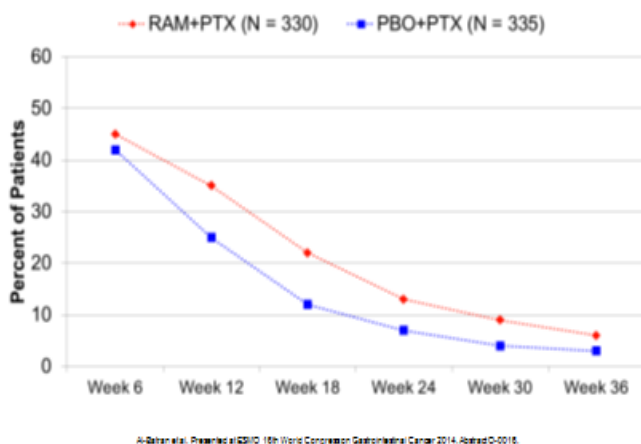


A-Satoh et al. Presented at ESMO 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer 2014, Abstr O-0016.

RAINBOW QoL: patsientide %, kellel füüsilise toimetuleku skoor oli stabiilne või paranes



RAINBOW QoL: patsientide %, kellel väsimuse skoor oli stabiilne või paranes



RAINBOW UURINGU KOKKUVÕTE: Tegemist on suurima häid tulemusi andnud teise rea maovähi kliinilise uuringuga, millest koguti elukvaliteedi tulemused suurimast valimist. Kaugelearenenud maovähiga patsientide elukvaliteet ei halvenenud kui paklitakseelile lisati ramutsirumab.

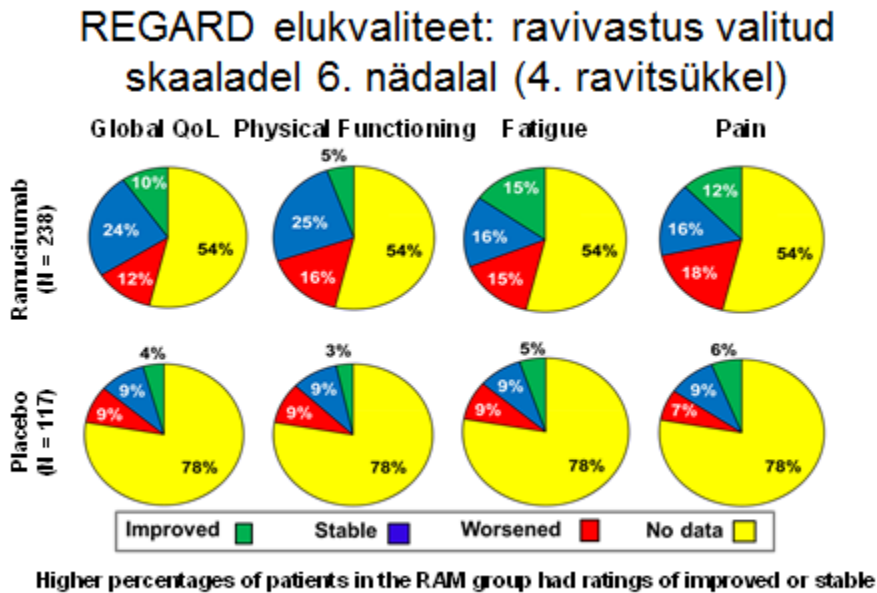
Võrreldes platseebo+paklitakseel raviga, püsis ramutsirubami saanud patsientidel elukvaliteet ja toimetulek pikemat aega ning elukvaliteedi skoor püsis stabiilne või paranes.

VIITED

Al-Batran SE, Van Cutsem E, Oh SC, et al. RAINBOW: a global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: quality of life (QoL) results. Presented as an abstract and oral presentation at the 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncologists (ASCO): May 30-June 3, 2014. Chicago, IL. Abstract #4058

Wilke W, Muro K, Cutsem EV, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;15(11):1224-1235.

Elukvaliteedi tulemused III faasi REGARD uuringust



Chau, et al. Presented at the European Cancer Congress 2013, Poster 416.

Põhipunktid:

Elukvaliteedi ravivastus valitud skaaladel 6. nädalal.

Valitud skaalad olid patsientide arvates neile suurimaks mureks ning kõige suurema tõenäosusega ravist ja/või haiguse progresseerumisest mõjutatavad.

Tulemused olid sarnased ka kõikide teiste skaalade puhul ja teistel mõõtmishetkedel.

Protsentide summa ei pruugi tulla 100%, sest arvud on ümardatud.

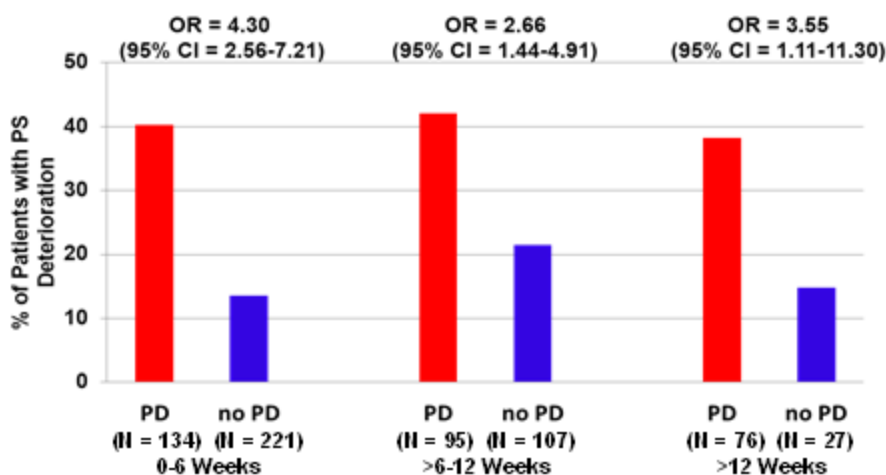
Lühendid:

QoL: elukvaliteet, RAM: ramutsirumab

Viide:

Chau I, Passalacqua R, Zalberg JR, Fuchs CS, Liepa AM, Hsu Y, et al. Tolerability and quality-of-life (QoL) results from the phase 3 REGARD study: ramucirumab versus placebo in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. Poster presented at the European Cancer Congress; 2013 Sept 27-Oct 1; Amsterdam. Poster 416.

REGARD: Toimetuleku halvenemine võrreldes haiguse progresseerumisega



Chau et al. Presented at the European Cancer Congress 2013, Poster 416.

Põhipunktid:

Patsiendid, kel haigus progresseerus, oli mitmekordselt suurem tõenäosus (riski suhtarv 2,7-4,3), et samal ajal ka toimetulek halvenes võrreldes nende patsientidega, kel ei olnud märke haiguse progresseerumisest.

See seos oli ilmne patsientidel, kel oli varane haiguse progresseerumine (≤ 6 nädalat), nendel, kel oli keskmine haiguse progresseerumine ($>6-12$ nädalat), ning nendel, kel oli suhteliselt hiline haiguse progresseerumine (>12 nädalat).

Lühendid:

OR: riski suhtarv, CI: usaldusvahemik, PD: haiguse progresseerimine, PS: toimetulek

Viide:

Chau I, Passalacqua R, Zalberg JR, Fuchs CS, Liepa AM, Hsu Y, et al. Tolerability and quality-of-life (QoL) results from the phase 3 REGARD study: ramucirumab versus placebo in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. Poster presented at the European Cancer Congress; 2013 Sept 27-Oct 1; Amsterdam. Poster 416.

REGARD QoL: kokkuvõte

Täiendava ravi vajadused olid sarnased ramutsirumabi ja platseebo rühmas

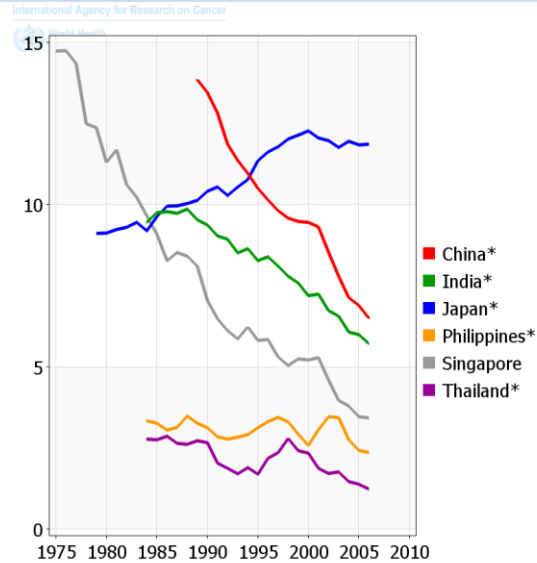
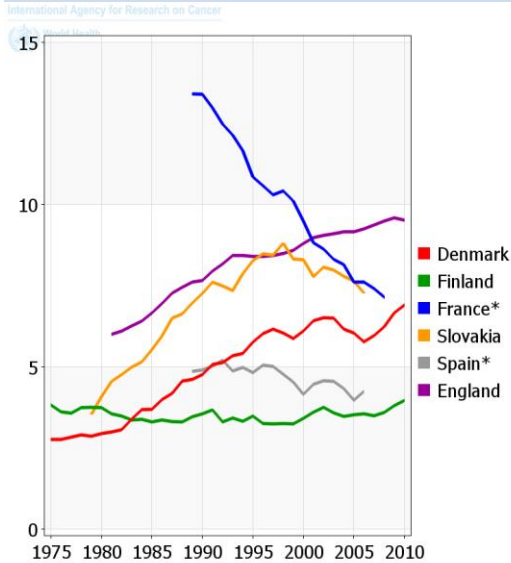
Vähemalt 4 ravitsükli saanud patsientidel säilis elukvaliteet kauem ramutsirumabi saanud patsientide rühmas

Patsientide toimetulek säilis märkimisväärselt pikemat aega ramutsirumabi saanud patsientidel

- seda võib seostada haiguse progresseerumise hilisema ajaga

3. C15 epidemiologia.

Trends in incidence of oesophageal cancer in selected countries: age-standardised rate (W) per 100,000, men



*Regional data

NORDCAN (www.ancr.nu)
 ECO (eco.iarc.fr)
 England: www.ons.gov.uk

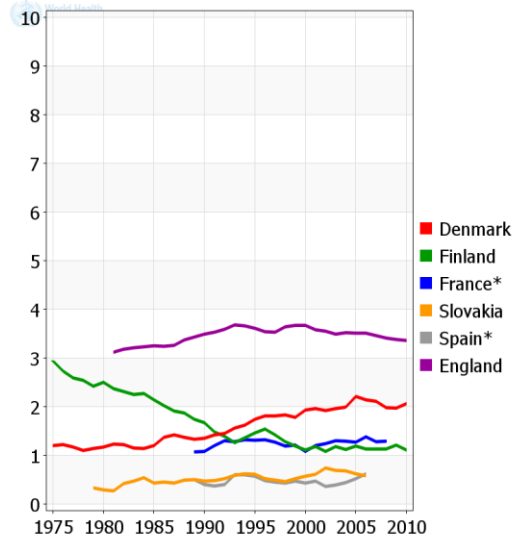
*Regional data

CI5.iarc.fr

*Regional data
CI5.iarc.fr
 Australia:
www.aihw.gov.au
 New Zealand:
www.health.govt.nz
 USA:
seer.cancer.gov

GLOBOCAN 2012 (IARC), [Section of Cancer Surveillance](#) (8/3/2015)

Trends in incidence of oesophageal cancer in selected countries: age-standardised rate (W) per 100,000, women

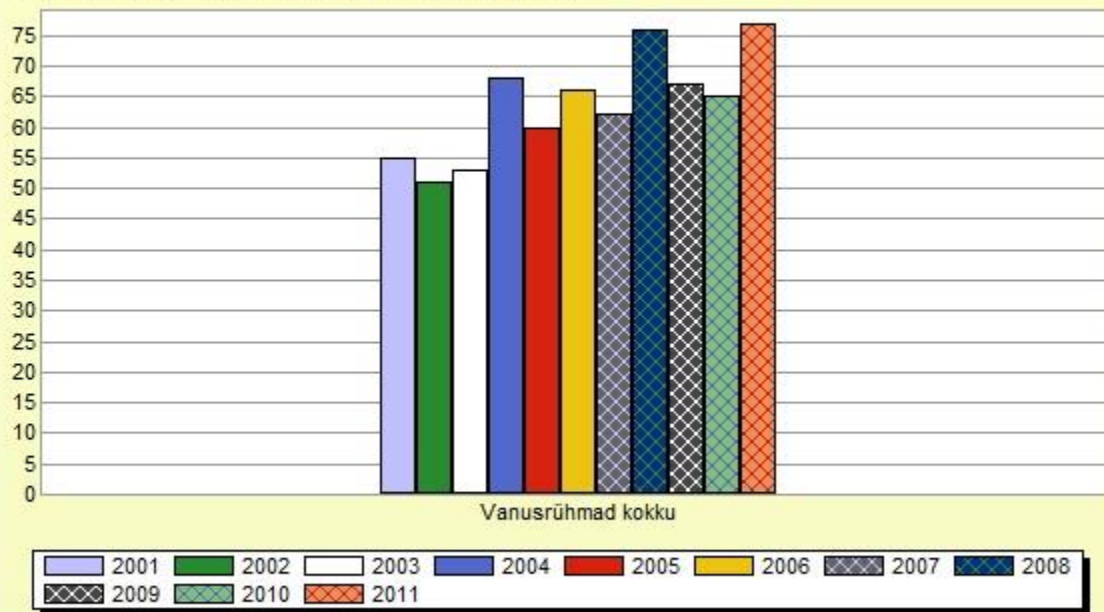


*Regional data
NORDCAN (www.ancr.nu)
ECO (eco.iarc.fr)
England: www.ons.gov.uk

*Regional data
CI5.iarc.fr
Australia: www.aihw.gov.au
New Zealand: www.health.govt.nz
USA: seer.cancer.gov

Eesti Söögitoruvähi statistika Vähiregistri /TAI andmeil aastai 2001-2011:

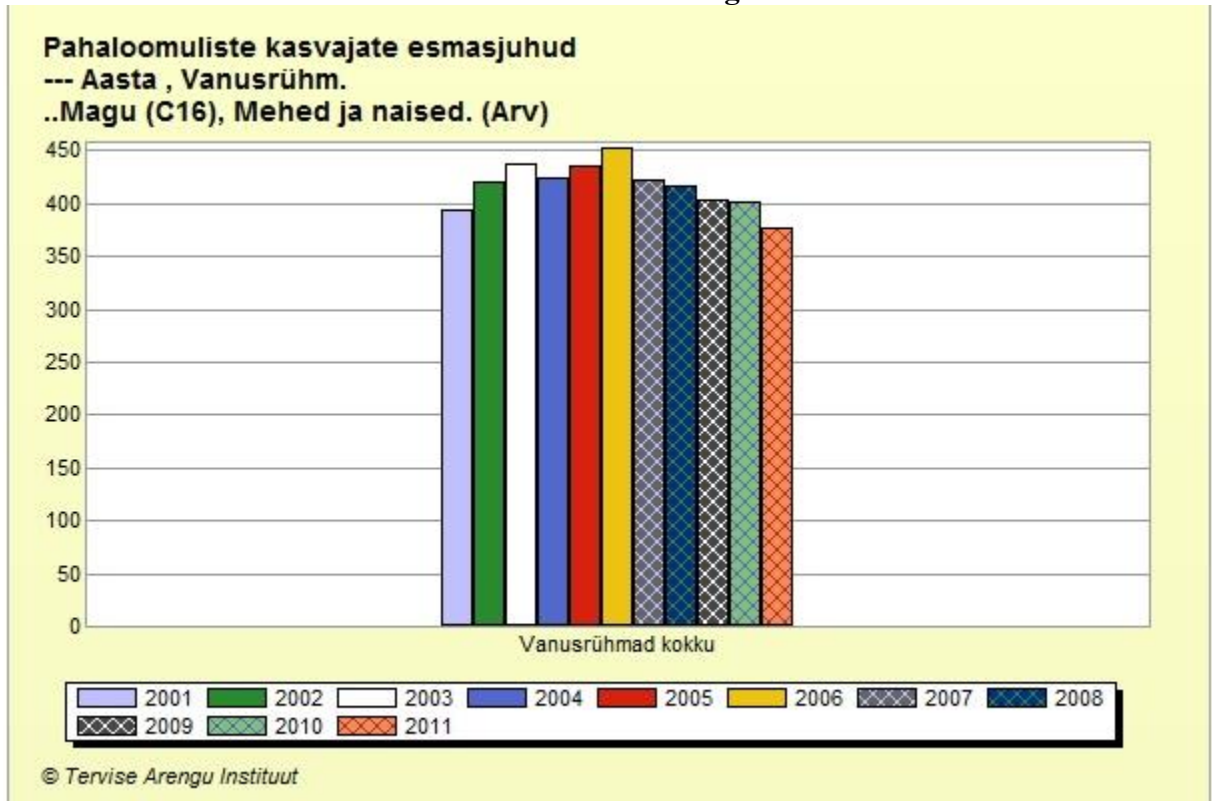
Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud
--- Aasta , Vanusrühm.
..Söögitoru (C15), Mehed ja naised. (Arv)



© Tervise Arengu Instituut

4. Esitada täiendavat informatsiooni väitele, et ajas on oodata haigete arvu vähenemist. Teie poolt esitatud PERH-i maovähi esmasjuhtude statistika iseloomustab aastatel 2012. ja 2013. võrreldes 2011. aastaga tõusutrendi.

Ja lisame siinkohal ka uusimad andmed maovähi haigestumuse dünaamika kohta.



Esitatud andmed on maksimaalsed mida õnnestunud taotluse esitamise ajaks hankida. 2012-2013 PERHi andmetele lisaks paraku ei õnnestunud saada maovähi esmasjuhtude arvu TÜKist ega ITKst.

Maailma ja Euroopa maovähi statistikale tuginedes väidame, et mao-söögitoruvähi (adenokartsinoom!) esinemissagedus on langustendentsiga. Vt. viited eespool.

5. Milline on Teie poolt prognoositava täiendava ravikuuri osakaal teenuses 323R

Täpset osakaalu on raske prognoosida omamata täpseid sisendandmeid.

Nagu taotluses märgitud, eeldame, et nimetatud ravi vajaks ca 30 patsienti aastas, mis oleks ca 20% metastaatilist mao-söögitoruvähki põdevate haigete üldarvust. Uuringute tulemustele tuginedes on eeldatav ravitsükli arv per patsient 4,4 (19 nädalat).

Seega **ravikuuri osakaalu prognoosiks oleks ligikaudu 10-15%.**