

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

29.05.2019 nr 1

Algus kell 14.00, lõpp kell 16.40

Juhatas: Alar Irs (Ravimiamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, telefonikonverents)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Kutsutud: Ott Laius (Ravimiamet)
Kersti Oselin (Põhja-Eesti Regionaalhaigla, EOÜ)
Kadri Putnik (Põhja-Eesti Regionaalhaigla, EOÜ)
Tõnis Metsaots (Põhja-Eesti Regionaalhaigla, EOÜ)
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur, ravimi ramutsirumab lisamine komplekshinda maovähi ravis (Lisa 1. Taotlus, kulutõhususe hinnang);
2. Uue raviskeemi lisamine kopsuvähi kemoterapiakuuri teenuskoodi: pembrolizumab kombinatsioonis pemetreksedi ja platinat sisaldava kemoterapiaga metastaatilise mitte-lamerakk mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea raviks täiskasvanutele, kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone (Lisa 2. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
3. Lokaalselt levinud kopsukasvaja ravi durvalumabiga (Lisa 3. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
4. Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur (Lisa 4. Taotlus, kulutõhususe hinnang);
5. Uue näidustuse lisamine komplekshinda: Adjuvantne pembrolizumab monoterapia peale melanoomi (AJCC klassifikatsiooni järgi III staadium) täielikku resektsiooni täiskasvanutel (Lisa 5. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
6. Pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja keemiaraviga HER2-positiivse varase rinnavähi adjuvantravis (peale operatsiooni) (Lisa 6. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, lisaandmed, kulutõhususe hinnang).

1. RAMUTSIRUMAB

Taotlus:

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb ramutsirumabi lisamist teenusele 323R „Mao-ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur“.

Kaugelearenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kui haigus on progresseerunud pärast platinapreparaati ja fluoropürimidiini sisaldavat keemiaravi (s.t. II liini keemiaraviks) kombinatsioonis paklitakseeliga või monoravina, kui kombinatsioonravi paklitakseeliga ei ole näidustatud (ramutsirumabi ametlik näidustus).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Haigus metastaseerub varakult ja ligi 50%-l esmasjuhtudest on tegemist primaarselt kaugelearenenud haigusega, mil näidustatud ravivõimaluseks on palliatiivne (elupäevi pikendav, vaevusi leevendav) ravi.

Orienteeruv metastaatilise maovähi diagnoosiga patsientide koguarv aasta kohta on 150.

Seejuures II raviliini jaoks sobilikud kriteeriumid täidavad ca 50% patsientidest, kes said I liini ravi ehk 50 haiget, neist 30-40 puhul võiks sobida ravi kas ramutsirumab monoterapia näol või kombinatsioonis paklitakseeliga. EOÜ hinnangul on oodata pigem haigete arvu vähenemist kui lisandumist.

Alternatiivne ravi: Teenuse 323R raames kasutatavad monoterapiad irinotekaani või dotsetakseeliga heas üldseisundis haigel platinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi järel.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ramutsirumabi (Cyramza) efektiivsust ja ohutust on kaugelearenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomiga patsientidel, kel haigus on progresseerunud pärast platinapreparaati ja fluoropürimidiini sisaldavat keemiaravi, uuritud kahes põhiuuringus.

REGARD uuring: mitmerahvuseline, randomiseeritud, topeltpime uuring, milles võrreldi ramutsirumab pluss parim toetav ravi versus platseebo pluss parim toetav ravi efektiivsust ja ohutust. Patsientidel pidi esinema haiguse progresseerumine ravi ajal või 4 kuu jooksul pärast viimast esmavaliku preparaadi annust metastaatilise haiguse ravis või adjuvantravi ajal või 6 kuu jooksul pärast viimast adjuvantravi annust, lisaks pidi patsientidel olema sooritusvõime ECOG skaalal 0...1.

Tulemused: Ramutsirumabi saanud patsientide elulemus oli parem võrreldes platseebot saanud patsientidega (riski suhtarv 0,776; 95%CI: 0,603 kuni 0,998; p= 0,0473), mis vastab 22% surma suhtelise riski vähenemisele ja elulemuse mediaanile ramutsirumabi kasutamisel 5,2 kuud võrreldes 3,8 kuuga platseebo korral (erinevus 1,4 kuud). Progressioonivaba perioodi pikkus oli ramutsirumabi saanud patsientidel parem võrreldes platseebot saanud patsientidega (riski suhtarv 0,483; 95%CI: 0,376 kuni 0,620; p<0,0001), mis vastab 52% haiguse progresseerumise või surma suhtelise riski vähenemisele ja progressioonivaba perioodi mediaanile 2,1 kuud ramutsirumabi kasutamisel võrreldes 1,3 kuuga platseebo korral (erinevus 0,8 kuud).

Kliiniliselt olulised kõrvaltoimed, millest REGARD uuringus teatati $\geq 1\%$ ja $< 5\%$ ramutsirumabiga ravitud patsientidel, olid: neutropeenia, arteriaalne trombemboolia, soolesulgus, ninaverejooks ja nahalööve.

RAINBOW uuring: globaalne, randomiseeritud, topeltpime uuring, milles võrreldi ramutsirumab pluss paklitakseeli versus platseebo pluss paklitakseeli efektiivsust ja ohutust. Patsientidel pidi esinema haiguse progresseerumine I ravi liini ajal või 4 kuu jooksul pärast viimast kemoterapia annust ning ECOG sooritusvõime olema 0-1.

Tulemused: Ramutsirumabi pluss paklitakseeli saanud patsientide elulemus oli parem võrreldes platseebot pluss paklitakseeli saanud patsientidega (riski suhtarv 0,807; 95%CI: 0,678 kuni 0,962; p=0,0169). Elulemuse mediaani tõusu 2,3 kuud täheldati ramutsirumab pluss paklitakseeli saanud patsientide rühma kasuks: ramutsirumab pluss paklitakseeli rühmas 9,63 kuud ning platseebo pluss

paklitakseeli rühmas 7,36 kuud. Progressioonivaba perioodi pikkus oli parem ramutsirumab pluss paklitakseeli saanud patsientidel võrreldes nendega, kes said platseebot pluss paklitakseeli (riski suhtarv 0,635; 95%CI: 0,536 kuni 0,752; $p < 0,0001$). Progressioonivaba perioodi pikkuse mediaani tõusu 1,5 kuu võrra täheldati ramutsirumab pluss paklitakseeli rühma kasuks: see oli 4,4 kuud ramutsirumab pluss paklitakseeli rühmas ning 2,9 kuud platseebo pluss paklitakseeli rühmas.

Kliiniliselt olulised kõrvaltoimed, millest RAINBOW-uuringus teatati $\geq 1\%$ ja $< 5\%$ ramutsirumab pluss paklitakseeliga ravitud patsientidel, olid seedetrakti perforatsioon (1,2% ramutsirumab koos paklitakseeliga vs 0,3% platseebo koos paklitakseeliga) ja sepsis (3,1% ramutsirumab koos paklitakseeliga vs 1,8% platseebo koos paklitakseeliga).

Uuendatud taotluses on kirjeldatud ka analüüsi ramutsirumab + paklitakseeli toime kohta 2. ravireas HER-2 positiivsetel gastroösofageaal adenokartsinoomiga patsientidel, kelle haigus on progresseerunud trastuzumabil põhineval ravikombinatsioonil. 5-1 patsiendil 10-st oli stabiilne haigus peale ramutsirumabi kombinatsioonravi, keskmine haiguse kontrolli all püsimine oli 8 kuud. Uuringus täheldatud ravivastuse pikenenud püsimine näitab vajadust edasiste kliiniliste uuringute järele, mis keskenduksid EGF ja angiogeneesi signaalradade vahelise vastastikuse mõju uurimisele. Praegu trastuzumabi järgselt ramutsirumab ametlikult näidustatud ei ole ning sellele sihtgrupile hüvitamist ei taotleta.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloo hoidja on esitanud ramutsirumabi mono- ja kombinatsioonravi majanduslikuks hindamiseks lihtsustatud analüüsid, milles võrreldi ramutsirumabi (+/- paklitakseel) kulutõhusust võrdluses parima toetava raviga (BSC). Võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate (QALY) arv oli baasstsenaariumides võetud NICE hinnangust võrdluses parima toetava raviga. Analüüsi tulemusel leiti, et kombinatsioonraviga vs BSC võidetakse 0,33 QALY-t ja kulutõhusus on ICER/QALY=... eurot ning monoraviga vs BSC võidetakse 0,12 QALY-t ja ICER/QALY=... eurot.

Haigekassa viis omalt poolt läbi kordusanalüüsid monoravi + BSC vs BSC ja kombinatsioonravi vs paklitakseel. Kordusanalüüsi tulemusel leidis haigekassa, et kombinatsioonravi kulutõhus vs paklitakseel on ICERQALY=... eurot ning monoravi kulutõhusus vs BSC on ICERQALY=... eurot.

Potentsiaalne lisakulu: Kui 15 patsienti saaksid monoravi ja 15 patsienti kombinatsioonravi, siis tähendaks see lisakulu ravikindlustuse eelarvele kuni 547 206 eurot.

Diskussioon

EOÜ kommentaarid: Maovähi teise raviliini patsiendid on väga hapras seisundis. Kõik patsiendid, kes on I raviliini saanud, ei peaks saama II raviliini, sest patsientide seisund ei võimalda seda. II raviliini saamine on konkreetse arsti otsustada ning seda tehakse teatud kriteeriumide alusel.

Komisjoni hinnangul on vajadus efektiivse ravi järele antud raviliinis suur, kuid taotletava ravimi efektiivsus on marginaalne ning sellest tulenevalt on ka ravimi kasutamise majanduslik põhjendus väga ebasoodne. Komisjon tõi välja, et *European Society for Medical Oncology (ESMO) Magnitude of Clinical Benefit Scale* järgi (1-5, 5=parim) on taotletav ravim hinnatud skooriga 2. Võttes arvesse eelnevat ning EOÜ seisukohti, ei pidanud komisjon taotluse rahuldamist põhjendatuks.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon ei soovita haigekassa juhatusel taotlust rahuldada, sest ravimi efekt on väike, majanduslik põhjendus ebasoodne ning lisakulu on märkimisväärne.

2. PEMBROLIZUMAB + PEMETREKSEED + PT

Taotlus: Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue ravimi pembrolizumab kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava kemoterapiaga lisamist teenuse 309R (kopsukasvaja kemoterapiakuur) koosseisu metastaatilise mitte-lamerakk mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) esimese rea raviks täiskasvanutele, kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone ja kelle kasvajakoe on PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kopsuvähk on maailmas kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja, olles meestel vähihaigestumuses 1. kohal ja naistel 3. kohal. Vähisurmades maailmas on kopsuvähk samuti esikohal.

Eestis diagnoositi 2015. a 799 esmast kopsuvähijuhtu, Eesti vähiregistri andmetel moodustas mitte-lamerakk NSCLC kõigist esmaselt diagnoositud kopsuvähi juhtudest ajaperioodil 2010-2014 meestel 42% ja naistel 65%.

EOÜ prognoosib, et aastas võib olla 120 mitte-lamerakk kopsuvähi patsienti IV staadiumis, kes on EGFR- ja ALK-negatiivsed ning saavad I valiku ravi ja on ravi alustades eeldatavalt heas üldseisundis. Patsientide jaotus vastavalt PD-L1 TPS skoorile:

PD-L1 TPS < 1%: 36 patsienti

PD-L1 TPS $\geq 1\%$ ja <50%: 48 patsienti

PD-L1 TPS $\geq 50\%$: 36 patsienti

Alternatiivne ravi: praegu on Eestis EGFR- ja ALK negatiivse mitteväikerakk-kopsukasvaja esimese rea raviks kättesaadav:

- 1) plaatinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi (gemtsitabiin, vinorelbiin, etoposiid, paklitakseel või dotsetakseel) kopsuvähi korral perioperatiivselt või koos samaaegse või järjestikuse kiiritusraviga või kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mitteväikerakk-kopsuvähi 1. rea raviks;
- 2) plaatinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi pemetrekseediga kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral;
- 3) bevatsizumabi kombinatsioonravi paklitakseeli ja karboplatiiniga kaugelearenenud mittelamerakk-kopsuvähi korral;
- 4) pembrolizumab monoravina eelnevalt mitteravitatud metastaatilise mitteväikerakk-kopsukasvajaga patsiendil, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Pembrolizumabi efektiivsust kopsuvähi ravis on käsitletud Keynote seeria kliinilistes uuringutes.

KEYNOTE-189: randomiseeritud, topeltpime, platseebovõrdlusega III faasi uuring, milles patsiendid randomiseeriti kahte gruppi:

- 200 mg pembrolizumab koos 500 mg/m² pemetrekseediga ja uuriija valikul kas tsisplatiiniga 75 mg/m² või karboplatiiniga AUC5 mg/ml/min intravenoosselt iga 3 nädala järel 4 tsüklit; seejärel 200 mg pembrolizumabi ja 500 mg/m² pemetrekseedi intravenoosselt iga 3 nädala järel (n=410);
- platseebo koos 500 mg/m² pemetrekseediga ja uuriija valikul kas tsisplatiiniga 75 mg/m² või karboplatiiniga AUC5 mg/ml/min intravenoosselt iga 3 nädala järel 4 tsüklit; seejärel platseebot ja 500 mg/m² pemetrekseedi intravenoosselt iga 3 nädala järel (n=206).

Publitseeritud andmed tuginevad jälgimisajale 10,5 kuud. Progressioonivaba perioodi pikkuse (*Progression-free survival*, PFS) mediaan pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühmas oli 8,8 kuud (95% CI 7,6-9,2). PFS mediaan keemiaravi rühmas oli 4,9 kuud (95% CI 4,7-5,5). PFS tõusis pembrolizumabi rühmas 3,9 kuud.

Pembrolizumabi rühmas jäi elulemuse (*overall survival*, OS) mediaan saavutamata, kuid oli 11,3 kuud (95% CI 8,7-15,1) keemiaravi rühmas. Paremat OS pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühmas täheldati kõigis PD-L1 alarühmades. Kõrgema PD-L1 ekspressiooni tasemega patsientide alagruppides oli pembrolizumabi OS kasu suurem.

Müügiloahoidja esindaja on haigekassale avaldanud ka sama uuringu pikema jälgimisajaga (18,7 kuud) elulemuse andmed, mille järgi on elulemuse mediaanid valitud alagruppides pembrolizumab vs keemiaravi järgmised:

PD-L1 TPS <1% 17,2 kuud (95%CI 13,8-22,8) vs 10,2 kuud (95%CI 7,0-10,5) (7 kuud tõus);

PD-L1 TPS ≥1% 23,3 kuud (95%CI 20,4-NR) vs 11,3 kuud (95%CI 8,7-17,8) (12 kuud tõus);

Kõik patsiendid 22,0 kuud (95%CI 19,5-25,2) vs 10,7 kuud (95%CI 8,7-13,6) (11,3 kuud).

Raskeid immuunreaktsioone (raskusastmed 3, 4 ja 5) esines pembrolizumabi rühmas 9,7% ning keemiaravi rühmas 0,7%. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi kõigi ravimitega 13,8% pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühma patsientidest ning 7,9% keemiaravi rühma patsientidest.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloahoidja esindaja on esitanud haigekassale omapoolse kulutõhususe analüüsi mudeli, milles on kasutanud lähteandmeid KEYNOTE-189 10,5-kuulise jälgimisajaga vahekokkuvõttest, milles OS mediaan polnud pembrolizumabi rühmas veel saavutatud. Kliinilise kasu suuruseks on leitud kogu uuringupopulatsiooni üleselt keemiaraviga võrreldes 1,34 QALY ning kulutõhususeks 89 582 €/QALY.

Haigekassa korrigeeris sisendandmetes pembrolizumabi maksumuse vastavaks praegu kehtivale konfidentsiaalsele hinnale, samuti vähendas ajahorisonti 20 aastalt 7,5 aastani (siiski 8 korda pikem periood, kui uuringu jälgimisaeg) mille tulemusel kujunes kulutõhususeks üldpopulatsioonil ... €/QALY. Alarühmades kujunes mudeli järgi kulutõhusus järgnevalt:

PD-L1 TPS <1% ...€/QALY;

PD-L1 TPS 1-49% ... €/QALY;

PD-L1 TPS ≥50% ... €/QALY.

Selles analüüsis pole aga arvestatud lisandunud täiendavate elulemuse andmetega, mis esitati haigekassale hiljem. Seetõttu koostas haigekassa võrdluseks lihtsustatud analüüsi ning leidis kulutõhususeks uuringupopulatsioonis ... €/QALY, TPS ≥1% grupis ... €/QALY ning TPS <1% grupis ... €/QALY.

Potentsiaalne lisakulu: arvestades, et aastas vajaksid ravi 48 patsienti, on lisanduvaks ravimikuluks 1,77 miljonit eurot.

Diskussioon

EOÜ selgitused: Praegu on Eestis kättesaadav pembrolizumabi monoterapia eelnevalt mitteravitid metastaatilise mitteväikerakk-kopsukasvajaga patsiendile, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) ≥50%. Selline oli lihtsalt esimene uuring, millega tootja alustas. Kõnealune taotlus puudutab ainult mitte-lamerakk kopsuvähiga patsiente ning pembrolizumabi

kasutamist koos keemiaraviga I ravireas, kui PD-L1 ekspressioon on $\geq 1\%$. Kombinatsioonravist saavad kasu kõik patsiendid olenemata PD-L1 tasemest (ka need, kellel PD-L1 tase puudub), aga kõikides uuringutes on korrelatsioon PD-L1 tasemega siiski väga ilmne. Teises ravireas, kus on olemas uuringud pembrolizumabi, nivolumabi, atesolizumabiga, on kõik nimetatud ravimid efektiivsemad, mida kõrgem on PD-L1 ekspressioon. Samas on need ravimid kindlasti vähemalt sama efektiivsed kui standard keemiaravi (dotsetakseel) ka nendel haigetel, kellel PD-L1 ekspresseeritud ei ole. Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus (PD-L1 $\geq 1\%$) lähtus sellest, et antud haigete grupis on katmata vajadus kõige suurem. Kohe algaval *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) koosolekul esitletakse elulemuse andmeid kõigi PD-L1 subgruppide kohta ja statistiliselt kõige olulisemad on tulemused ikkagi PD-L1 $\geq 50\%$ grupis. *Hazard ratio* (PD-L1 $\geq 1\%$ grupis) on 0,62. Hoolimata sellest, et ravi pembrolizumabiga on efektiivne ning mõni patsient on olnud enam kui aasta haigusevaba, kipub haigus siiski tagasi tulema. Enamik onkolooge soovib ravi jätkata hoolimata sellest, et uuringutes on maksimaalne ravikestus olnud kaks aastat. Laias laastus 30% patsientidest on PD-L1 $\geq 50\%$, 30% patsientidest PD-L1 =1-49% ja 30% patsientidest on PD-L1 $< 1\%$. Kogu mutatsioonide hulk kasvajakoes on samuti üks marker, mida kasutatakse, kuid need kaks markerit omavahel ei korreleeru. Mida suurem on mutatsioonide arv kasvajakoes, seda immunogeensem on haigus ja seda paremini ta immuunravile reageerib.

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Peale keemia-kiiritusravi tehtaks rahastatuse korral durvalumab-ravi. Kui efekt püsib vähemalt kuus kuud, mille järel haigus taastekib, saab patsient ravi PD-1 vastase antikehaga. Kui durvalumabi efekt kaob kiirelt, siis saab patsient tõenäoliselt tavalist keemiaravi. Praegu on kättesaadav ravi PD-1 vastase antikehaga nendele patsientidele, kellel on väga kõrge PD-L1 ekspressioon (vähemalt 50%), patsientidel, kellel PD-L1 ekspressioon on väiksem, hetkel valikut ei ole. Taotletav ravikombinatsioon parandab elulemust 12 kuu võrra võrreldes keemiaraviga. Ravi katkestas umbes poole rohkem patsiente kui keemiaravi rühmas. Ravi kõrvaltoimed on onkoloogia valdkonnas tavapärase raskusega. Nenditi, et kopsuvähi kohta on ravimist saadav kasu märkimisväärne.

Komisjon arutas ravimi hüvitamise majandusliku põhjendatuse üle. Haigekassa selgitas, et ... €/QALY on tootja mudelanalüüsiga leitud tulemus. Tootja on kulutõhususe analüüsis kasutanud avalikku jaehinda, jättes arvestamata konfidentsiaalset allahindlust. Kokkuvõttes võib järelda, et ravimitootja analüüs on suhteliselt usaldusväärne.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi kulutõhususe näitaja kvaliteedikohandatud eluaasta kohta jääb 40 000 euro piiresse.

3. DURVALUMAB

Taotlus: Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts taotleb uue ravimi durvalumab monoterapia lisamist EHK tervishoiuteenuste loetellu lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1 $\geq 1\%$ tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platiinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kliiniliste Onkoloogide Seltsi hinnangul on durvalumabile sobilike patsientide arv nelja aasta lõikes 23-26 patsienti.

Alternatiivne ravi: Teises reas on patsientidele kättesaadav:

1) pemetekseedi monoravi kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral säilitusraviks patsiendil, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapõhist kombinatsioonravi, ning EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi 2. rea raviks, kui pemetekseedi pole 1. reas kasutatud;

2) dotsetakseeli monoravi

Taotletaval sihtgrupil hetkel spetsiifilist ravi ei kohaldata.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimit on taotletaval näidustusel uuritud III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebovõrdlusega mitmekeskuselises uuringus PACIFIC, milles patsiendid randomiseeriti kahte gruppi:

- durvalumab 10 mg/kg, mis manustati 60-minutilise intravenoosse infusioonina iga kahe nädala tagant kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, maksimaalselt 12 kuud (473 patsienti);
- platseebo, mis manustati 60-minutilise intravenoosse infusioonina iga kahe nädala tagant kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, maksimaalselt 12 kuud. Patsientidel, kelle haigus progresseerus jälgimise jooksul, oli võimalus saada kuni 12 kuud ravi durvalumabiga (236 patsienti).

Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata PD-L1 ekspressiooni tasemest. Efektiivsust hinnati iga 8 nädala järel esimesel 12 kuul ja edaspidi iga 12 nädala järel kuni objektiivselt kinnitatud haiguse progressioonini (RECIST 1.1). Avaldatud uuringu vaheandmete analüüsil (*cut off date* 13.02.17) oli jälgimisperioodi pikkuse mediaan 14,5 kuud.

Tulemused: Uuring näitas progressioonivaba perioodi pikkuse (PFS-i) paranemist durvalumabiga ravitud rühmas võrdluses platseeborühmaga, kus PFS mediaan oli vastavalt 16,8 kuud (95% CI: 13,0; 18,1) ja 5,6 kuud (erinevus 11,2 kuud) (95% CI: 4,6; 7,8) ning riskitiheduste suhe (HR) = 0,52 (95% CI: 0,42; 0,65), $p < 0,0001$.

Uuring näitas OS-i statistiliselt olulist paranemist durvalumabiga ravitud rühmas võrdluses platseeborühmaga, kus umbes 13 kuud pärast PFS-i esmast analüüsi (teine *cut off date*) oli durvalumabi rühmas üldise elulemuse andmete küpsus 38,4% ja platseeborühmas 48,9% ning OS mediaan vastavalt durvalumabi rühmas veel saavutamata (95% CI: 34,8; NR) ja platseeborühmas 28,7 kuud (95% CI: 22,9; NR) [HR = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87), $p = 0,00251$]. Teise vaheanalüüsi ajaks oli mediaan jälgimisperiood 25,2 kuud.

Kõige sagedasem 3.-4. raskusastme kõrvaltoime oli pneumoonia (4,4% vs 3,8% platseebo). Üldine 3. või 4. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli 29,9% durvalumabi ravirühmas ja 26,1 platseebo ravirühmas.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloahoidja esindaja on esitanud haigekassale kulutõhususe analüüsi mudeli, milles on kasutanud lähteandmeid PACIFIC uuringu viimasest vahekokkuvõttest, milles OS mediaan polnud durvalumabi rühmas veel saavutatud. Durvalumabi kliinilise kasu suuruseks on leitud 1,53 QALY ning kulutõhususeks 39 879 €/QALY.

Haigekassa märkas mudelis mõningaid sarnaseid küsitavusi, mis teisedki riigid (väga pikk ajahorisont võrreldes uuringu jälgimisajaga, arvestatakse viaali jagamisega, mis on meie tingimustes küsitav). Haigekassa poolt läbiviidud kordusanalüüsil vähenes oodatav kliiniline kasu 1,19 QALY-ni ning ICERi väärtuseks kujunes 58 494 €/QALY.

Potentsiaalne lisakulu: arvestades igal aastal 23-26 patsiendiga, on lisanduvaks ravimikuluks vastavalt 1,6-1,8 mln eurot.

Diskussioon

EOÜ selgitused: Durvalumabi säilitusraviga jätkaksid algselt lokaalselt levinud vähiga haiged, kes ei ole opereeritavad ning on saanud standardravi (keemia-kiiritusravi koos või järjestikku). Ravi eesmärk on vähendada haiguse taastekke riski ja pikemas perspektiivis pikendada elulemust. Ravimuuringusse olid kaasatud patsiendid olenemata nende PD-L1 tasemest. Umbes pooltel uuringusse kaasatud patsientidel ei olnud PD-L1 tase määratav või ei olnud mingil põhjusel koematerjali. Euroopa Ravimiamet on ravimi registreerinud sellise näidustusega, et patsiendil peab olema PD-L1 kasvajakoes olemas ehk vähemalt 1%. Mitmed Euroopa ja Ameerika kopsuvähi eksperdid on Euroopa Ravimiameti otsust näidustuse piiramiseks kritiseerinud. Elulemuse andmed on avaldatud 2018. a lõpus *The New England Journal of Medicine's*, milles mediaan aeg surmani või kaugmetastaasideni oli 28,3 kuud durvalumabi grupis ja 16,2 kuud platseebo rühmas. 24 kuu elulemuse määr oli 66,3% durvalumabi rühmas ja 55,6% platseebo rühmas. Kohe algaval ASCO konverentsil tulevad avaldamisele ka kolme aasta elulemuse andmed, mille kohaselt on durvalumabi grupis elus patsientide osakaal 57,0% ja platseebo grupis 43,5%.

EOÜ kommenteeris kulutõhususe analüüsi. Mudelis kasutatud ajahorisont (15 aastat) on liiga pikk. Viaali jagamisega saab siiski ka Eesti oludes arvestada, sest enamasti need haiged on paari arsti ravida ja seni on programmi raames viaale alati jagatud. Onkoloogid paluksid ravimitootjal täpsustada, mis saab siis, kui haigus progresseerub haigel, kes on saanud durvalumabi. Avalikest andmetest pole leitav info, mitu protsenti patsientidest durvalumabi ravi aastas lõpetas ning kui suur osa lõpetanutest alustas uuesti immuunravi. Onkoloogide hinnangul võiks analüüsis andmeid modelleerida selliselt, et I grupp on patsiendid, kes saavad durvalumabiga aastase ravi ja kui on vähemalt 6-kuuline haigusevaba periood, siis nad alustavad II ravireas immuunraviga. Teine mudel võiks olla selline, et patsiendid jätkavad haiguse taastekkel II ravireas standard keemiaraviga. Kui haigus progresseerub durvalumab-ravi ajal, siis immuunraviga jätkata ei ole mõtet, aga onkoloogide hinnangul ei ole selge, mida teha siis, kui haigus progresseerub peale 6-kuulist ravipausi. Onkoloogid pigem jätkaks immuunravi, eriti kui patsiendil on PD-L1 ekspressioon üle 50%, kuigi andmeid ravi jätkamise toetamiseks ei ole. PD-L1 väärtus on tinglik, aga kuna registreerimiseks esitatud taotlustes ei olnud patsientidel, kellel PD-L1 tase puudus, elulemuse paranemine statistiliselt oluline, siis selle tõttu on näidustus PD-L1 tasemega piiratud.

Komisjon tõdes, et ravimil on suhteliselt suur efekt ning kõrvaltoimed ei ole väga sagedased. Elulemuse osas on teada protsendid ajahetkedel, mitte elulemuse pikkuse mediaanid. Teada on nii kahe kui ka kolme aasta elulemuse määrad, mis on vastavalt 66,3% ja 57,0% durvalumabi rühmas ning 55,3% ja 43,5% platseebo rühmas. Vajadus ravimi järele on suur, kolme aasta pärast on üle poolte patsientidest surnud ning antud ravimiga saab seda osakaalu 13,5% parandada.

Haigekassa esindaja selgitas, et majanduslikus analüüsis muutis EHK sisendina ajahorisonti, aga viaali jagamise eelduse jättis arvutustesse sisse. Kui viaali jagada ei saaks, siis oleks kulutõhususe näitaja väga ebasoodsaks muutunud. Arstid kinnitasid täna, et viaali saab ka meie tingimustes jagada.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi kulutõhususe näitaja kvaliteedikohandatud eluaasta kohta jääb 40 000 euro piiresse.

4. ATESOLIZUMAB

Taotlus: II valiku ravivõimalusena lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi monoterapias täiskasvanud patsientidel pärast eelnevat keemiaravi. EGFR-mutatsiooniga või ALK-positiivse kasvajaga patsiendid peaksid enne atesolizumabiga ravi alustamist saama suunatud märklaudravi.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

80 patsienti

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Esitatud on kolm II faasi uuringut FIR, POPLAR ja BIRCH ning üks III faasi randomiseeritud uuring OAK.

OAK: 1225 metastaseerunud või lokaalselt levinud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kes olid varem saanud kuni 2 ravivalikut keemiaravi, millest vähemalt 1 sisaldas platinapreparaati. Patsiendid stratifitseeriti PD-L1 ekspressiooni (0 vs 1 vs 2 vs 3), histoloogia (lamerakuline vs mitte-lamerakuline) ja varasema ravivalikute arvu (1 ravirida vs 2 ravirida enne uuringusse värbamist) alusel. Patsiendid said kas atesolizumabi või dotsetakseeli. Esmane tulemusnäitaja oli elulemus ravikavatsuslikus populatsioonis (ITT) ja PD-L1 ekspressiooni alusel alagruppides.

Elulemuse mediaan atesolizumabi rühmas oli 13,8 kuud, dotsetakseeli rühmas 9,6 kuud HR 0,73 (95% UV 0,62 kuni 0,87), p=0,0003 (tõus 4,2 kuud).

PD-L1 ekspressiooni alusel alagruppides:

TC3 / IC3: 20,5 vs 8,9 kuud, HR=0,41; 95% UV: 0,27-0,64; p<0,0001

TC2/3 / IC2/3: 16,3 vs 10,8 kuud, HR=0,67; 95% UV: 0,49-0,90; p=0,008

TC1/2/3 / IC1/2/3: 15,7 vs 10,3 kuud, HR=0,74; 95% UV: 0,58-0,93; p=0,0102

TC0 / IC0: 12,6 vs 8,9 kuud, HR=0,75; 95% UV: 0,59-0,96; p=0,0215

Ühe aasta elulemus oli vastavalt 55% ja 41%. Progressioonivaba perioodi pikkuse mediaan oli atesolizumabi rühmas 2,8 kuud ning dotsetakseeli rühmas 4,0 kuud (HR 0,95, 95% UV 0,82 – 1,10, p=0,49). Väga sagedased kõrvaltoimed:

Atesolizumabiga: väsimus (26,8%), isu langus (23,5%), köha (23,2%), düspnoe (19,4%), asteenia (19%), iiveldus (17,7%), püreeksia (17,7%), kõhukinnisus (17,6%), diarröa (15,4%), oksendamine (12,2%), artralgia (12%), aneemia (11,5%), seljavalu (11%) ja lihas-luukonna valu (10,5%)

Keemiaraviga: väsimus (35,5%), alopeetsia (34,9%), diarröa (24,4%), aneemia (23,5%), isu langus (23,5%), iiveldus (22,7%), asteenia (19,7%), düspnoe (19,4%), köha (18,2%), müalgia (15,7%), neutropeenia (15,6%), kõhukinnisus (14,2%), perifeersed tursed (14,2%), püreeksia (13,1%), perifeerne neuropaatia (11,2%), stomatiit (10,9%), oksendamine (10,7%), febrilne neutropeenia (10,7%), artralgia (10%) ja düsgeusia (10%)

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloa hoidja esindaja esitas kulutõhususe analüüsi kokkuvõtte, viidates Inglismaal läbi viidud täismahus hindamisele. Taotleja on esitanud mudelanalüüsi tulemused, mille järgi on ITT populatsiooni kliinilise kasu suurus 0,66 QALY ja leidnud ICER/QALY väärtuseks ... €.

Haigekassa koostas võrdluseks lihtsustatud kulutõhususe kalkulatsiooni, kasutades OAK uuringu peamisi tulemusnäitajaid (OS, PFS) NICE poolt nivolumabi (samuti kopsukasvaja 2. rea ravivi)

hindamisel kasutatud elukvaliteedikoeffitsiente progressioonieelselt ja -järgselt (vastavalt 0,713 ja 0,476) ja leidis kliiniliseks kasuks ITT populatsioonil 0,1429 QALY ning kulutõhususeks müügiloahoidja pakutud konfidentsiaalse hinnaga ... €/QALY. Potentsiaalne lisakulu: 80 patsiendi korral ... eurot.

Taotleja on teinud uue hinnapakumise, mis on esialgsest pakkumisest 67% soodsam. Pakutud hind tagab eespool kirjeldatud haigekassa poolt koostatud lihtsustatud kulutõhususe kalkulatsiooni järgi ICER/QALY väärtuseks ... €. Vahepeal on kopsukasvaja esimese rea raviks lisandunud PD-1 inhibiitor pembrolizumab patsientidele, kelle PD-L1 ekspressiooni tase kasvajakoes on $\geq 50\%$. Kuna atesolizumabi näidustus ei hõlma eelnevalt PD-L1 spetsiifilist ravi saanud patsiente, võib eeldada, et potentsiaalseid atesolizumabi patsiente on mõnevõrra vähem, kui algses taotluses maksimaalseks hinnatud 80.

Potentsiaalne lisakulu: 80 patsiendi lisakulu oleks pakutud hinna juures kuni ... €.

Diskussioon

EOÜ selgitused: Arvestades, et PD-L1 ekspressiooni alusel ei ole võimalik tuvastada kõiki patsiente, kes immuunravist kasu võiksid saada (durvalumab – näidustus PD-L1 $>1\%$; pembrolizumab – hetkel rahastatud monoterapia PD-L1 $>50\%$, taotlus menetluses PD-L1 $>1\%$ koos keemiaraviga), siis jääb arvestatav hulk patsiente, kes võiksid siiski immuunravist kasu saada. Kui rahastuse saab pembrolizumab 1. rea raviks - kõik patsiendid hoolimata PD-L1 ekspressioonist, siis on kõigile levinud haigusega patsientidele immuunravi kättesaadav. Kui rahastuse saab pembrolizumab 1. rea raviks PD-L1 $>1\%$, siis umbes 30% patsientidest on PD-L1 negatiivsed. Need on kõik haiged, kes on algselt metastaatilised (durvalumab neile ei sobi). Siia lisanduksid mõned haiged (10-20 hinnanguliselt), kes on lõpetanud ühe aastase durvalumabravi, jäänud jälgimisele, ja siis enam kui 3-6 kuu pärast progresseeruvad (st tekivad metastaasid). Sel juhul oleks eeldatav haigete arv, kes võiksid sobida atesolizumabravile hinnanguliselt 30-40 patsienti aastas. Kui ka teised PD-L1 inhibiitorite tootjad saavad pakkuda sobivat hinda, siis on arstid valmis kasutama preparaati, mida nad saavad kõige soodsamalt ehk pole vahet, millist toimeainet II ravireas kasutada. Suurim kasu kopsuvähi haigetele on siiski I rea kombinatsioonravist ja durvalumabist.

Komisjon tuletas meelde 04.06.2018 koosoleku arutelu, mil leiti, et II ravireas on taotletavate ravimite (pembrolizumab, nivolumab ja atesolizumab) kasu mõõdukas, ent kulutõhusus väga ebasoodne ning eelarvemõju väga suur, seetõttu komisjon ei soovita ravimite soodustamist II ravireas. Komisjon ootab müügiloahoidjate ettepanekuid eelarvemõju vähendamiseks, kuna vajadus ravimite järele on ka selles ravireas suur.

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Vastavalt EOÜ tänastele selgitusele on teatud patsiendigrupil vajadus II rea immuunravi järele olemas ka siis, kui durvalumab ning pembrolizumabi kombinatsioonravi saavad I liinis rahastuse. Selliseid patsiente on 30-40 aastas. Taotleja uue hinnapakumise korral on ravim kulutõhus ning tekkiv lisakulu vastuvõetav. Kui pembrolizumabi kombinatsioonravi ning durvalumab saavad I ravireas rahastuse, siis on lisakulu atesolizumabi rahastamisest oluliselt väiksem, kui praegu prognoositud.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

5. NAB-PAKLITAKSEEL+GEMTSITABIIN

Taotlus: Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb nab-paklitakseeli ja gemtsitabiini kombinatsioonravi lisamist pankrease metastaatilise adenokartsinoomi palliatiivseks raviks patsientidel, kellel on kõrgest

tuumorikoormusest tulenev toimetulekustaatus ECOG 1-2 ja kes seetõttu ei ole sobilikud saama ravi FOLFIRINOX skeemiga ja patsientidele, kellel esmavaliku FOLFIRINOX ravi foonil tekib progresseerumine või talumatud kõrvaltoimed. Seega soovitakse raviskeem lisada nii esimese kui teise rea valikravimiks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Pankrease pahaloomuline kasvaja on Euroopas suremuse põhjustajana neljandal kohal nii meeste kui naiste kasvajatate hulgas. Kõhunäärmevähi kõigi staadiumite lõikes on keskmine 5-aasta elulemus 5 %.

EOÜ prognoosib patsientide arvuks nelja aasta lõikes 30-90 patsienti.

Alternatiivne ravi: Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuuri (kood 324R) teenus sisaldab hetkel järgmisi raviskeeme:

- 1) gemtsitabiini monoterapia: pankrease kartsinoomi adjuvantne ravi ning 1. rea palliatiivne ravi, kui patsient talub gemtsitabiini;
- 2) FOLFIRINOX raviskeem: kaugelearenenud pankrease kartsinoomi palliatiivne 1. rea ravi heas üldseisundis haigel (ECOG 0-1);
- 3) gemtsitabiini kombinatsioon tsisplatiiniga: pankrease kartsinoomi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on näidustatud kombineeritud ravi. Kolangiokartsinoomi ja papilla Vater'i vähi palliatiivne ravi;
- 4) gemtsitabiini kombinatsioon oksaliplatiiniga: pankrease kartsinoomi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on näidustatud kombineeritud ravi, kuid tsisplatiin on vastunäidustatud;
- 5) gemtsitabiini kombinatsioon erlotiniibiga: lokaalselt kaugelearenenud pankrease kartsinoomi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on näidustatud kombineeritud ravi ning kellel haigus ei ole veel mõjutanud üldseisundit.

Lisaks on soodusravimite loetelu kaudu võimalik kasutada kapetsitabiini nii monoterapiana kui kombinatsioonis (gemtsitabiiniga) biliopankreatilise süsteemi kasvajatate adjuvantraviks.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Pankrease metastaatilise kartsinoomi korral on ravimit uuritud ühes III faasi uuringus (Von Hoff D D, 2013), kus võrreldi nab-paklitakseeli + gemtsitabiini kasutamist gemtsitabiini monoraviga pankrease metastaseerunud adenokartsinoomiga eelnevalt keemiaravi mitte saanud patsientidel. Randomiseeriti 861 patsienti, kellest 431 isikut nab-paklitakseel + gemtsitabiini kombinatsioonravi rühma ja 430 isikut gemtsitabiini monoravi rühma. Ravi kestuse mediaanid olid vastavalt 3,9 kuud nab-paklitakseeli + gemtsitabiini grupis ning 2,8 kuud gemtsitabiini monoravi grupis.

Tulemused: Elulemuse mediaan oli nab-paklitakseel + gemtsitabiini ravigrupis 8.7 kuud vs 6.6 kuud gemtsitabiini ravigrupis (erinevus 2,1 kuud) (HR 0.72; 95% CI, 0.617 - 0.835; P = 0.000015). 1 aasta elulemuse määr oli nab-paklitakseel + gemtsitabiini ravigrupis 35% vs 22% gemtsitabiini ravigrupis ja 2 aasta oma vastavalt 9% vs 4%. Progressioonivaba perioodi pikkuse mediaan oli nab-paklitakseel + gemtsitabiini ravigrupis 5.5 vs. 3.7 kuud gemtsitabiini ravigrupis (tõus 1,8 kuud) (HR 0.69; 95% CI, 0.581 - 0.821; P = 0.000024). Üldine ravivastuse määr 23% vs 7% (P = 1.1×10^{-10}) (RECIST v1.0). Sagedasemad kolmanda ja enama raskusastme kõrvaltoimed, mida nab-paklitakseeli + gemtsitabiini rühmas esines enam kui gemtsitabiini monoterapiarühmas olid neutropeenia (38% vs 27%), nõrkus (17% vs 7%) ja perifeerne neuropaatia (17% vs 1%). Febriilne neutropeenia esines patsientidel vastavalt 3% vs 1%.

Prospektiivsesse uuringusse (Portal, 2015) registreeriti 57 patsienti metastaseerunud pankrease adenokartsinoomiga, kes katkestasid esmavaliku Folfirinox raviskeemi haiguse progresseerumise või talumatuse tõttu.

Tulemused: Elulemuse mediaan 8.8 kuud (95% CI: 6.2-9.7). Progressioonivaba perioodi pikkuse mediaan 5.1 kuud (95% CI: 3.2-6.2). Koos esmavaliku Folfirinox raviga saavutati elulemuse mediaan 18 kuud (95% CI: 16-21). 3-4 raskusastme kõrvaltoimeid esines 40% patsientidest (neutropeenia 12%, neuropaatia 12%, asteenia 8% ja trombotsütopeenia 8%). Ei esinenud kõrvaltoimetest tingitud surmasid.

Lisaks on esitatud retrospektiivne (Zhang, 2018) ühe keskuse põhine uuring, milles analüüsiti 146 pankrease metastaseerunud adenokartsinoomiga patsiendi andmeid, kes olid ajavahemikul 2012-2016 katkestanud esmavaliku Folfirinox raviskeemi ja kellel jätkati II rea raviga järgnevalt:

30 pts (50%) nab-paklitakseel + gemtsitabiin kombinatsioon;

8 pts (16%) gemtsitabiin mono;

22 pts (37%) parim toetav ravi.

Tulemused: Elulemuse mediaan oli nab-paklitakseel + gemtsitabiin ravigrupis 5.69 kuud vs 3.82 kuud gemtsitabiini ravigrupis (HR 2.61; 95% CI, 1.11-6.38). Progressioonivaba perioodi pikkuse mediaan oli nab-paklitakseel + gemtsitabiin ravigrupis 3.61 vs. 2.51 kuud gemtsitabiini ravigrupis (HR 2.48; 95% CI, 1.08-5.65; P=0,03).

Esitati ka retrospektiivne mitmekeskuseline kohortuuring (Vendrell, 2017) 30 patsiendil, kes katkestasid esmavaliku Folfirinox raviskeemi.

Tulemused: Elulemuse mediaan 11,4 kuud (CI95% 8.4-16.5) ja progressioonivaba perioodi pikkuse mediaan 6,4 kuud (CI 95% 3.0-8.5). Kumbki näitaja ei erinenud vanusegruppides < 65 või ≥65.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimitootja on esitanud kulutõhususe kalkulatsiooni, kuid on selles ümardanud 3,9 kuu ravi kestuse 3-ks tsükliks. Samuti on keskmine patsiendi ravidoos (1,8 m² kohta) ümardatud allapoole (225mg - >200mg). Lisaks on üle võetud SMC (Šotimaa) hinnangust kliiniline kasu ulatus (0,156 QALY), mis on optimistlikum, kui haigekassa kalkulatsioonis. Tootja on leidnud täiendkulu tõhususe määraks vastavalt 29 398,35 €/LYG ning 32 978,92 €/QALY.

Arvestades peamise alusuuringu populatsiooni (metastaatilise kasvajaga patsiendid sõltumata vanusest, toimetulekustaatusest jms) elulemuskasuks MPAC uuringu põhjal 2,1 kuud, PFS kasuks 1,8 kuud, elukvaliteedi koefitsientideks Šotimaa eeskujul 0,8 ja 0,75 vastavalt enne ja pärast progressiooni ning ravi kestuseks kogu populatsioonil nab-paklitakseel+gemtsitabiini grupis 4 tsükli ning gemtsitabiini grupis 3 tsükli, kujuneb pakutud hinnaga kogu metastaatilise kasvajaga patsientidel nab-paklitakseeli kulutõhususeks 33 638,06 €/LYG ning 42 426,38 €/QALY. Kui viaal ei ole jagatav, on vastavad näitajad 44 724 €/LYG ning 56 408,65 €/QALY.

Potentsiaalne lisakulu: Taotleja hindab ligikaudseks vajaduseks 20 uut patsienti, kellele eelistatakse esimeses reas FOLFIRINOX skeemi asemel nab-paklitakseel+gemtsitabiini. Lisaks hakkaks aastas umbes 70 patsienti saama nab-paklitakseeli pärast FORFIRINOX ravi. 20 patsiendi aastane eelarvemõju oleks umbes 118 000 €. II rea patsientide kaasamisel oleks eelarvemõju üle 400 000 €.

Diskussioon

EOÜ selgitused: Praegu kehtiv rahastus võtab arvesse erinevate kuuride hinna osakaaludena ning FOLFIRINOX skeemil on ainult 15% osakaal. See ei ole onkoloogide sõnul adekvaatne, sest haigete

osakaal, kes esimeses ravireas peaksid saama FOLFIRINOX skeemi, on vähemalt 50-60%. Selles patsiendirühmas on FOLFIRINOX siiani kõige efektiivsem raviskeem olnud. Onkoloogide hinnangul on kõige olulisem korrigeerida FOLFIRINOX skeemi osakaalu. Praegu on I rea valikus kas FOLFIRINOX (väga heas üldseisus patsientidele) või gemtsitabiin (haigetele, kes suudavad ise ambulatoorselt liikuda, kuid on peaaegu voodihaiged). Puudu on vahepealne skeem ja seetõttu ongi nab-paklitakseeli taotlus tehtud. Taotluses hõlmab nii I kui ka II ravirida, kuid kõige selgemad tulemused on siiski I reas. Varsti peaks turule tulema ka nab-paklitakseeli geneeriline preparaat. Onkoloogide sõnul tehakse FOLFIRINOXI skeemi rohkem, kui haigekassa rahastus katab. Kõikide patsientide puhul, kes on vähegi heas üldseisundis raviperspektiivsed haiged, minnakse I raviliinis maksimumi peale, sest sellisel haigel on kõige rohkem võita. Edasiste raviliinide puhul pigem kaalutakse, kas üldse ravi teha. Onkoloogide sõnul on ravimi efektiivsuse näitajad väga väikesed, kuid vajadus efektiivse ravimi järele neil patsientidel on suur. Ohutus antud ravimi puhul onkoloogide hinnangul probleemiks ei ole.

Komisjon tundis huvi, miks ei võiks kasutada tavalist paklitakseeli. Maovähi puhul on uuringud tehtud nab-paklitakseel vs tavaline paklitakseel ja ohutuse osas omab tavaline paklitakseel nab-paklitakseeli suhtes eeliseid ning efektiivsuse osas vahet pole. Onkoloogide sõnul pole paklitakseelil tõendus põhjust. Ainus paige, kus selge erinevus on näidatud, on kolmik-negatiivne rinnavähk, kus nab-paklitakseel andis 20% vahe ravivastuse määras.

Komisjon arutles ravimi vajaduse ning efektiivsuse üle. Nenditi, et vajadus täiendava ravivõimaluse järele on olemas, sest on hulk patsiente, kes üsna toksilist kemoteraapiat ei saa. Taotletakse ravimi hüvitamist nii I kui ka II reas, kuid tõendus põhjus II reas on kehv. I reas on ilmselt mõned patsiendid, kes on nii kehvast seisundist, et FOLFIRINOXi nad ei saa ja teises reas on patsiendid, kellel on haigus progresseerunud FOLFIRINOX skeemi ajal või peale seda. Uuringu põhjal paranes elulemus nab-paklitakseeliga 2,1 kuud, progressioonivaba periood paranes veel vähem. Seega on ravimi efekt väga väike. Usaldusväärseid andmeid ravimi efektiivsuse kohta II ravireas ei ole. Samas patsientide arv II reas on oluliselt suurem kui I reas. Haigekassa esindaja sõnul ei ole FOLFIRINOX skeemi osakaalu tõstmise vajadusest varem juttu olnud, aga kuna tegemist on majanduslikult väga mõistliku skeemiga, siis ei tohiks selle osakaalu tõstmine probleem olla.

Ravimi kulutõhusus on teada ainult I ravireas, kus on ravimi kasutamine piiripealselt kulutõhus, eeldusel, et viaali saab jagada. II rea ravi ei ole piisavalt andmeid kulutõhususe arvutamiseks. Lisakulu suureneb oluliselt, kui kaasata II rea ravi.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada I ravirea sihtrühmas, tingimusel, et ravimi kulutõhususe näitaja kvaliteedikohandatud eluaasta kohta jääb 40 000 euro piiresse. Mitte soovitada ravimi hüvitamist II ravireas, kus ei ole teada ravimi efektiivsuse ja kulutõhususe andmed ning mis tooks kaasa olulise lisakulu.

6. PEMBROLIZUMAB

Taotlus: Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb olemasoleva teenuse 237R „Kaugelearenenud melanoomi ravi PD-1 vastase antikehaga, üks ravinädal“ näidustuse laiendamist nii, et see võimaldaks kasutada toimeainet pembrolizumab monoterapiana III staadiumi lümfisõlmede haaratusega melanoomi adjuvantraviks pärast kasvaja täielikku resektsiooni. Teenus oleks näidustatud patsientidele, kelle haiguse staadium pärast kasvaja kirurgilist eemaldamist on IIIa- IIIc.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

2015. aastal oli Eestis Vähiregistri andmetel 272 melanoomi esmasjuhtu. Enam kui 57% esmajuhtudest diagnoositakse noorematel kui 65 eluaastat. Eestis puuduvad täpsemad andmed patsientide jaotuse kohta eri staadiumites, sest meil ei ole ühtset haiguse/paikmepõhist registrit, seetõttu saab orienteeruv arv olla oletuslik võttes arvesse Vähiregistri andmed ning võrreldes neid Eesti Haigekassa poolt osutatud teenuste statistikaga. EOÜ hinnangul on oodatav patsientide arv aastas suurusjärgus 30-40 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Haigekassa kompenseerib melanoomi raviks II staadiumi korral täieliku reseksiooni järgselt interferoon alfat, kaugelearenenud melanoomi raviks tervishoiuteenuse 313R komplekshinna raames kahte erinevat dakarbasiini sisaldavat raviskeemi ja BRAF V600 mutatsiooni esinemise korral ravimite loetelu kaudu toimaineid dabrafeniib ja trametiniib ning 2017. aastast PD-1 inhibiitoreid (pembrolizumabi ja nivolumabi) teenusega 237R. PD-1 inhibiitoreid kompenseeritakse kuni haiguse progresseerumiseni (vastavalt RECIST kriteeriumidele) mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoomiga haigetele, kelle sooritusvõime on 0-1 ECOG skaalal.

Kõrge retsidiivi ja/või metastaseerumise riskiga III staadiumi melanoomi patsientide standardraviks Eestis on peale kasvaja täielikku reseksiooni hetkel patsientide jälgimine.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-054, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebovõrdlusega uuring patsientidel, kellel oli täielikult resetseeritud IIIA (> 1 mm lümfisõlme metastaas), IIIB või IIIC staadiumi melanoom (AJCC 7 versiooni alusel). Kokku 1019 täiskasvanud patsienti randomiseeriti (1:1) saama kas 200 mg pembrolizumabi iga kolme nädala järel (n=514) või platseebot (n=505) kuni ühe aasta jooksul, haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Tulemused: 12 kuu RFS (retsidiivivaba elulemus):

- pembrolizumab grupis 75,4% (95% UV 71,3 – 78,9)
- platseebo grupis 61,0% (95% UV 71,3 – 78,9) (14,4%)

Pembrolizumab grupis oli retsidiivivaba periood (RFS) oluliselt pikem kui platseebo grupis, riskitiheduste suhe (hazard ratio for recurrence or death) oli 0,57 (98.4% UV 0,43 – 0,74; P < 0,001).

18 kuu RFS:

- pembrolizumab grupis 71,4% (95% UV 66,8 – 75,4)
- platseebo grupis 53,2% (95% UV 47,9 – 58,2) (18,2%)

84% patsientidest oli PD-L1-positiivne melanoom (PD-L1 ekspressioon \geq 1% kasvajarakkudes ja kasvajaga seotud immuunrakkudes võrreldes kõigi elujõuliste kasvajarakkudega).

12 kuu RFS PD-L1 positiivsete kasvajatega patsientidel

- pembrolizumab grupis 77,1% (95% UV 72,7 – 80,9)
- platseebo grupis 62,6% (95% UV 57,7 – 67,0) (14,5%)

Kõiki kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines pembrolizumabi grupis 93,9% patsientidel ja platseebo grupis 90,2% patsientidel. Kõrvaltoime tõttu katkestas ravi 13,8% patsientidest (võrrelduna 2,2% platseebo rühmas).

Pikema jälgimisperioodiga andmed (21,6 kuud) on avaldatud Euroopa Raviameti avalikus hindamisraportis. Pikema jälgimisajaga andmed (21,6 kuud, RFS HR 0,56) kinnitavad varem publitseeritud andmeid (jälgimisaeg umbes 15 kuud, RFS HR 0,57).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, mis põhineb uuringu KEYNOTE-054 andmetel. Mudeli baasstsenaarium kasutab 46 aastast ajahorizonti ja annab võrdluses patsiendi jälgimisega 1,95 kvaliteetset eluaastat (6,68 vs 4,73) ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks 3 883 eurot. 10 aastase ajahorisoni korral annab pembrolizumab 0,82 kvaliteetset eluaastat ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks 9 252 eurot.

Eestile on esitatud mudel, mis on välja töötatud esitamiseks NICE-le. Ühendkuningriigi (NICE) eksperdid ei teostanud mudeliga ühtegi täiendavat analüüsi, kuna leidsid, et mudelis kasutatud KEYNOTE-054 andmed on nii ebaküpsed, et ainult 1% diskonteeritud kvaliteetsetest eluaastatest pärinesid uuringu reaalsest andmetest.

Arvestades, et uuringu KEYNOTE-054 tulemused on väga ebaküpsed, andmed elulemuse ja kaugmetastaaside vaba perioodi kohta pole selgunud, ei pea haigekassa esitatud mudeli andmeid usaldusväärseteks.

Potentsiaalne lisakulu: Arvestades prognoositavat patsientide arvu (30-40) ning keskmist tsüklite arvu (14) on lisakulu ... - ... eurot aastas.

Diskussioon

EOÜ selgitused: Adjuvantses ravis on tulnud nii nivolumabil kui ka pembrolizumabil uuringud välja, kus on kindel kasu esmasel tulemusnäitajal olemas. Kuni eelmise aastani puudus ühtne arusaam kuidas käsitleda lokaalselt levinud melanoomi, sest varasemad uuringud nii kõrgdoosi kui madala doosi interferooniga ei ole saavutanud oma tulemusnäitajaid, seega puudus universaalne ravijuhis. Praguseks hetkeks on esimese kategooria tõendatuse astmega kinnitatud NCCN ravijuhistesse nii taotletav pembrolizumab kui nivolumab, lisaks on sama kategooria tõendus BRAF positiivsete melanoomiga adjuvantse raviga dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonil. Ameerika kasutab kõrgdoosi interferooni, Euroopas on nii madala-doosi kui ka kõrgdoosi interferoon kasutusel. Eestis on kasutusel madala-doosi interferoon vaid teise staadiumi puhul, mille puhul ei ole olulist elulemuse kasu tõendatud ning seetõttu kasutatakse seda väga harva. Mõlemad PD-1 antikehad (pembrolizumab ja nivolumab) on sarnaste tulemustega, st retsidiivivaba elulemus on oluliselt parem nendel patsientidel, kes on immuunravi saanud, see on üheaastase kestvusega. Ohutusalsed andmed adjuvantravis on sarnased metastaatilise kasvaja raviga. Olenemata sellest, kas patsiendid on BRAF positiivsed või negatiivsed, on kasu sarnane. Teadaolevalt on Novartis teinud ka Tafinlar/Mekinistile taotluse adjuvantravi näidustusel, kus on ka elulemuse andmed olemas. Melanoomi puhul nii tugevalt PD-L1 ekspressiooni olulisus välja ei joonistu ja seetõttu näidustuses seda eraldi välja ei tooda. Kliinilises praktikas rutiinselt PD-L1 ekspressiooni melanoomi puhul ei määrata. Onkoloogid selgitasid, et adjuvantravi kõik patsiendid ei soovi. Kõikidel patsientidel ei soovitata enam teha ka lümfadenektoomiat, seega patsientide arv võib taotluses olla ülehinnatud. Vaatamata sellele, et metastaatilises ravis immuunravi on efektiivne, siis ei ole see 100% efektiivne. Melanoomi metastaaside eelislokalisatsioon on onkoloogide sõnul maks, kops ja aju.

On püütud kindlaks teha, kas leidub alarühmi, kus ravimi kasu on suurem. 18 kuu jälgimisajaga perioodil ei ole leitud, et mida suurem on lümfisõlmede levik olnud, seda suurem kasu on patsientidel. NCCN ravijuhendi järgi on kõik kolm ravimit – nivolumab, pembrolizumab ja BRAF/MEK inhibiitorid kategooria I ravis soovitus adjuvantravis. Onkoloogide sõnul ühtne seisukoht puudub ning on arsti ja

patsiendi koos otsustada, kas kasutada BRAF/MEKi või pembrolizumabi BRAF positiivsete haigete puhul. Patsiendile on mugavam võtta tabletti, aga kui vaadata kõrvaltoimete profiili, siis BRAF/MEK on patsiendile ebamugavam. Adjuvantravi uuringus on kõrvaltoimete osakaal ja ravi katkestanud patsientide arv suurem, kui metastaatilise ravi uuringus. Taotluses prognoositud patsientide arv hõlmab nii BRAF negatiivseid kui ka BRAF positiivseid patsiente. Seega, kui BRAF/MEK inhibiitor saab soodustuse, siis patsientide osakaal langeb. Mõlemat ravimit patsient adjuvantravina ei saa.

Komisjon palus selgitada, mis saab siis, kui patsiendil esineb ravimi foonil retsidiiv. Onkoloogide selgituse kohaselt sõltub edasine ravi sellest, kas tegemist on lokaalse retsidiiviga või kaugmetastaasidega retsidiiviga. Kui tegemist on oligometastaatilise haigusega, siis võib kaaluda kirurgilist ravi ja loota, et haigus enam ei retsidiiveeru, mis on ebatõenäoline. Kui ta retsidiiveerub, siis saab patsiendist 4. staadiumi haige. Aasta pärast progresseerub 32% platseebot saanud patsientidest ja 19% pembrolizumabi saanud patsientidest.

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Vajadus on olemas ning ravimi efektiivsus on lootustandev, aga ei ole seni väga täpselt kirjeldatud. Pembrolizumabi adjuvantravi kohta on vähe ka teiste maade hinnanguid, praegu on olemas Austraalia ja Inglismaa hinnangud. Inglismaa rahastas ravimit alguses vähiravi fondi abi (mitte riikliku ravikindlustuse vahenditest). Austraalia on hetkel taotluse tagasi lükanud ja viitab samadele muredele nagu meie – uuringu tulemused on ebaküpsed.

Majandusliku analüüsi ebakindlus on väga suur ja lisakulu on märkimisväärne. Otsuse langetamiseks oleks vaja teada pikemaajalisi kliinilisi andmeid (elulemuse andmeid). BRAF mutatsiooniga patsientidele on soodusravimite loetelu kaudu taotletud adjuvantraviks trametiib+dabrafeniib kombinatsioonravi. Kombinatsioonravi puhul on nii Šotimaa kui ka Inglismaa olnud positiivsed.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Ravimi efektiivsuse kohta taotletud näidustusel ja patsiendirühmal on liiga vähe andmeid, majandusanalüüsi tulemused on ebakindlad, samas lisakulu märkimisväärne. Komisjon soovitas ravimi hüvitamise osas otsuse tegemiseks oodata pikemaajalisi efektiivsuse andmeid.

7. PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB + KEEMIARAVI

Taotlus: Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb teenuse 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur“ raames kasutatava kolmikravi pertuzumab + trastuzumab + keemiaravi hüvitamise laiendamist HER2-positiivse varase (II-IIIb st) rinnavähi adjuvantraviks (peale operatsiooni) täiskasvanud patsientidel, kellel on suure retsidiiveerumise riskiga varajases staadiumis rinnanäärmevähk - st. kui haigus on levinud lümfisõlmedesse (N+) ja/või vähk on hormoonretseptor-negatiivne (HR-). Seejuures on taotleja on teinud ettepaneku kaaluda teenuse kättesaadavust adjuvantravis kuni andmete küpsemiseni vaid N+ haigetele, kellel on kõige suurem tõenäosus haiguse retsidiiveerumiseks ja/või kaugmetastaseerumiseks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Rinnanäärme vähk on kõige sagedasem vähidiagnoos naistel ja maailmas tervikuna naiste vähisurmadelt teisel kohal, Euroopas vähisurmadest esikohal. HER2-positiivsed, ehk agressiivsemad, ravile halvemini alluvad ja lühema elulemusega kui HER2-negatiivsed vähid. HER2-positiivsed rinnavähid annavad kirurgilise ravi järgselt ka enam retsidiive. Kohalikule kogemusele tuginedes on taotleja prognoosinud esimesel aastal raviks sobivaid patsiente 30, teisel 40 ning seejärel 50 patsienti aastas. Piirates ravi kättesaadavust vaid N+ patsientidele on taotleja hinnangul tõenäoline patsientide arv järgnevatel aastatel 23-38.

Alternatiivne ravi:

Praegune HER2-positiivse varase s.h lokaalselt levinud rinnavähi adjuvantravi on trastuzumab + keemiaravi 1 aasta vältel.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Pertuzumabi kombinatsiooni trastuzumabi ja keemiaraviga HER2-positiivse varase rinnavähi adjuvantravis on uuritud III faasi randomiseeritud topelpimedas platseebo-kontrolliga kliinilises uuringus APHINITY, kus hinnati 18 tsükli pertuzumabi efektiivsust. Uuringusse värvati 4805 HER2-positiivse rinnavähiga patsienti peale operatiivset ravi. Jälgimisperioodi mediaan kogu uuringu populatsioonis oli 45,4 kuud. Uuringu patsiendid randomiseeriti 1:1 kahte ravirühma:

- pertuzumab + trastuzumab + keemiaravi (2400 pts)
- platseebo + trastuzumabi + keemiaravi (kontrollrühm, 2405 pts).

Tulemused:

PTC patsientide puhul vähenes retsidiveerumise või surma suhteline risk 19% võrreldes TC saanud patsientidega (HR =0,81; 95% CI 0,66-1,00 p=0,0446) ning N+ alagrupis vähenes suhteline risk 23% (HR=0,77; 95% CI: 0,62-0,96; p=0,019). Kolme aasta episoodideta elulemuse määr oli vastavalt 94,1% vs 93,2% kogupopulatsioonis ja 92,0% vs. 90,2% N+ alagrupis ehk absoluutne risk haiguse taastekkeks vähenes uuringu kogupopulatsioonis 0,9% võrra ja N+ alagrupis 1,8% võrra. Prognoositav iDFS (invasiivse haiguse vaba elulemus) 4 aasta pärast oli kogupopulatsioonis 92,3% PTC saanute rühmas vs 90,6% kaksikravi saanute rühmas, N+ patsientidel vastavalt 89,9% vs. 86,7%.

Elulemuse osas on andmed veel ebaküpsed: esimeses vaheanalüüsis (26% juhtudest toimunud) oli mõlemas uuringurühmas elus 97,7% patsientidest (HR=0,89; 95% CI: 0,66-1,21; p=0,467).

≥3. astme kõrvaltoimeid (64,2% vs 57,3%), raskeid kõrvaltoimeid (29,3% vs 24,3%) ja annuse korrigeerimist (51,5% vs 44,2%) oli enam kolmikravi rühmas. Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid 0,4% pertuzumabi ja 0,6% platseeborühmas. Diarröa, aneemia ja neutropeenia olid kõige sagedasemad (5%) ≥3. astme kõrvaltoimed, neist vaid diarröa puhul täheldati erinevust uuringurühmade vahel – pertuzumabi rühmas 9,8% ja platseeborühmas 3,7%.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügilohoidja on esitanud pertuzumabi kombinatsioonravi majanduslikuks hindamiseks Markovi mudelil baseeruva kulutõhususe analüüsi. Analüüsis leiti, et pertuzumabi lisamisega adjuvantravile võidetakse 0,275 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) ning kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta on ... eurot. N+ alagrupis võidetakse 0,569 eluaastat (ca 7 kuud), 0,473 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY), kulutõhususeks kujuneb ICERQALY = ... eurot.

Kohandades analüüsis trastuzumabi maksumuse mõlemas grupis biosarnase ravimi tasemele (-61% Herceptini hinnast), kujuneb ravi kulutõhususeks ... eurot, arvestades lisaks võidetud kvaliteetsete eluaastate arvuks 0,24, tõuseb kulutõhusus tasemele ... eurot. Kui kolmikravis kasutatava trastuzumabi hind jääb biosarnasest ravimist kallimaks, on kolmikravi kulutõhusus veelgi ebasoodsam.

Potentsiaalne lisakulu:

Esimesel aastal jääb pertuzumabi ravikulu 23 patsiendi korral vahemikku ... - ... eurot, küündides 3.aastal (38 pt) ... - ... euronni. Kui kolmikravis kasutatava trastuzumabi hind jääb kallimaks võrreldes biosarnase ravimi hinnatasemega, tekib arvestatav täiendav kulu veel trastuzumabile.

Diskussioon

EOÜ selgitused: Sarnaselt melanoomiga on rinnavähi ravis palju noori patsiente. HER2-postiivsete patsientide puhul on ajalooliselt olnud tulemused päris kehvad kuni trastuzumabi tulekuni. Nüüd on lisandunud teine HER2 ravim, pertuzumab, mis on haigekassa poolt metastaatilise haiguse ravis rahastatud. Avaldatud on III faasi uuring adjuvantravis, kus on olemas 4 aasta jälgimisperioodi andmed. Uuringusse oli kaasatud väga heterogeenne rühm, kuna loodeti suuremat efekti. Poole uuringu pealt hakati piirama I staadiumi patsientide lisandumist. Vahe on kõige suurem regionaalse levikuga patsientidel, kus kolme aasta invasiivse haiguse vaba elulemus oli 2,9% ja nelja aasta tulemuste järgi 3,2%. Onkoloogide soovitus on taotletud skeemi rahastada eelkõige sõlm-positiivsetele patsientidele. Onkoloogid on varasemal aastal teinud taotluse ka neoadjuvantseks raviks. Neoadjuvantse ravi puhul on probleemiks see, et seal on kaks II faasi uuringut, kus saavutati küll 16 %-line täieliku ravivastuse määra vahe, aga kuna mõlemas ravihaaras oli vaid 100 patsienti, siis selget protsentuaalset vahet haigusevabas elulemuses veel ei ole.

Onkoloogide sõnul eelistaks nad teha kolmikravi pigem neoadjuvantse ravina kui adjuvantse ravina, sest need haiged ravitakse suurema tõenäosusega terveks. Neoadjuvantravi on ka väiksema mõjuga eelarvele.

Komisjon tuletas meelde sama raviskeemi neoadjuvantravi taotlus, mida arutati eelmisel aastal. Tookord soovitas komisjon taotlust mitte rahuldada, sest ravimist saavad kasu on väike ja eelarvemõju suur.

Arutleti ravimi vajaduse, efektiivsuse ja majandusliku põhjendatuse üle. Patsientidel, kellel on väike risk retsidiiviks, saab seda neoadjuvantraviga või adjuvantraviga natukene vähendada. Vajadus taotletud adjuvantravi järele on võrreldes teiste vähipaikmetega mõõdukas ning ravi efekt on väike. Elulemuse andmed on ebaküpsed. Pertuzumabi lisamine standardravile on hästi talutav. Kulutõhusus on ebasoodne ning lisakulu on märkimisväärne.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon ei soovita haigekassa juhatusel taotlust rahuldada, sest vajadus on teiste vähipaikmetega võrreldes mõõdukas, alternatiivne ravi on kättesaadav ning ravimi kulutõhusus ebasoodne, ent lisakulu märkimisväärne.

Alar Irs
Juhataja

Marta Danilov
Protokollija