

## Lp Eesti Haigekassa

Vastuseks Teie kirjale 01.03.2016 nr 3-15/3508

### Lisaandmete küsimine tervishoiuteenuste loetelu täiendustepanekute osas

Taotluse nr 974 „Kopsukasvajate kemoterapiakuur 309R – Ravimi krisotiniib (Xalkori) lisamine komplekshinda“:

**1) kuna andmed taotluses viidatud kliiniliste uuringute kohta olid ajakohastatud eelmiseks taotlusperioodiks, siis palume esitada lisainformatsiooni kliinilistest uuringutest, mille tulemusi on avaldatud hiljem (s.h. uuringutest, mille vahekokkuvõtetele on taotluses viidatud, kuid mis taotluse koostamise ajaks polnud veel lõppenud (PROFILE 1001)) või kinnitada, et asjakohast infot lisandunud ei ole;**

Eesti Onkoterapia Ühingu poolt esitatud taotluses on viidatud uuringule PROFILE 1014, mis taotluse esitamise ajal kestis. Järgnevalt on toodud lühikokkuvõtte uuringu disainist ja tulemustest, artikli täistekst on lisatud kirjale eraldi dokumendina.

PROFILE 1014 on randomiseeritud, avatud disainiga, III faasi uuring, kus võrreldi keemiaravi ja krisotiniibravi 1.ravireas ALK-positiivsetel kaugelearenenud kopsuvähiga patsientidel. Varasemalt esitatud PROFILE 1007 uuring oli läbi viidud ALK-positiivsetel patsientidel, kellel haigus progresseerus keemiaravi järgselt. PROFILE 1014 uuringusse kaasati 343 patsienti mitte-lamerakk kopsuvähiga. Vastavalt 1:1 randomiseerimisele said patsiendid kas krisotiniibi 250 mg kaks korda päevas pidevalt kuni progressioonini või standardannustes tsisplatiini ja pemetrekseedi kombinatsioonravi intravenoosselt iga kolme nädala järel kuni kuus ravikuuri. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli progressiooni vaba elulemus (ingl *progression free survival*, PFS). Patsientide keskmine vanus uuringusse kaasamisel oli 55 aastat. Umbes 60% patsientidest olid mitte-suitsetajad. 95% juhtudest esines histoloogiliselt adenokartsinoom. Umbes 30% patsientidest esinesid uuringusse kaasamisel ajumetastaasid.

PFS oli 10,9 kuud ja 7,0 kuud krisotiniibravi ja keemiaravi rühmas, vastavalt (HR=0,45; 95%CI 0,35 : 0,60; P<0,001). Objektivse ravivastuse määr (ingl *objective response rate*, ORR) oli 74% ja 45%, vastavalt (P<0,001). Ravivastuse kestus oli 11,3 kuud ja 5,3 kuud, mis on kliiniliselt oluline erinevus. Üldises elulemuses (ingl *overall survival*, OS) statistiliselt olulist erinevust ei esinenud (HR=0,82; 95%CI 0,54 : 1,26; P=0,36). 70% patsientidest, kes olid randomiseeritud keemiaravirühma, jätkasid haiguse progresseerumisel ravi krisotiniibiga PROFILE 1007 uuringule tuginedes, mis kindlasti segab OS andmete tegelikku võrdlemist.

2015 oktoobris kinnitas Euroopa Ravimiamet kristoniibi näidustuse 1.ravireas ALK-positiivsetel patsientidel tuginedes PROFILE 1014 uuringu tulemustele:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002489/smops/Positive/human\\_smop\\_000898.jsp&mid=WC0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002489/smops/Positive/human_smop_000898.jsp&mid=WC0b01ac058001d127)).

Sarnaselt türosiinkinaasi inhibiitor (TKI) raviga EGFR-positiivsetel patsientidel pikendab krisotiniib ALK-positiivsetel patsientidel PFS võrreldes keemiaraviga. OS pikenemist võrreldes keemiaraviga pole näidatud ka TKI (erlotiniib või gefitiniib) raviga EGFR-positiivsetel patsientidel. Suukaudne ravi TKI või ALK-kinaasi inhibiitoriga on oluliselt paremini talutav, peamine kõrvaltoime on nahalööve (TKI ravi) või kõhulahtisus, analüüsides transaminaaside suurenemine (krisotiniib), mis reeglina sümptomaatilise raviga on kontrollitav. Süsteemseid kõrvaltoimeid, samuti neutropeeniat esineb väga harva. Seetõttu on patsientide elukvaliteet olulisem parem ja tööelised suudavad reeglina täiskoormusega tööl käia. Nii EGFR- kui ALK-positiivsete kopsuvähi patsientide keskmine vanus on oluliselt noorem kui kopsuvähki haigestumisel üldiselt. Kuna tegemist on suukaudse raviga, siis pole vajalik keemiaravi infusioonilahuse ettevalmistamine apteegis ning ravimi infusioon ambulatoorse ravi osakonnas. Ravi on püsiv, mistõttu pole vajalik arsti visiit iga kolme nädala järel nagu keemiaravi korral. Haiguse diagnoosimisel ja ravi alguses käib patsient visiidil üks kord kuus. Kui ravi on talutav ja haigus ei progresseeru, siis reeglina piisab ühest visiidist kolme kuu järel, probleemide tekkel võtab patsient varem ühendust.

Aastal 2004 avaldati kolmes juhtivas ajakirjas (NEJM, *Science*, PNAS) teadusartiklid, kus kirjeldati kopsuvähi alavormi, mis reageerib hästi ravile türosiinkinaasi inhibiitorite gefitiniibi ja erlotiniibiga. Geneetilised uuringud näitasid, et ravile reageerimisel oli määravaks EGFR geenis mutatsioonide esinemine, mis põhjustavad türosiinkinaasi aktiivsuse suurenemise. Sellega pandi alus EGFR-positiivsele kopsuvähile, mille standardravi on TKI erlotiniibi, gefitiniibi või afatiniibiga. ALK fusioon-geeni esinemine kopsuvähiga patsientidel on teine oluline geneetiline mutatsioon, mille puhul esineb liigselt aktiveeritud kinaas ja mida on võimalik inhibeerida spetsiifilise ALK-kinaasi inhibiitoriga. Uuringud erlotiniibi ja gefitiniibiga on näidanud, et TKI ravi on efektiivne EGFR-positiivsetel patsientidel. EGFR-negatiivsetel patsientidel on TKI raviga PFS oluliselt lühem kui keemiaraviga. Varasemale EGFR kogemusele tuginedes on kliinilised uuringud krisotiniibiga läbi viidud ainult ALK-positiivsetel patsientidel. Kopsuvähi molekulaarbioloogiat, krisotiniibi toimemehhanismi ja kliiniliste uuringute tulemusi arvestades on kõige ratsionaalsem ravimi kasutamine esimeses ravireas, sarnaselt TKI raviga EGFR-positiivsetel patsientidel.

## **2) palume kirjeldada, kuidas oleks võimalik lahendada ALK fusioon-geeni testimine Eesti tingimustes.**

Krisotiniib on märklaudravi. Ravim on tõhus üksnes patsientidel, kellel esineb geneetiline mutatsioon ALK fusioon-geen. 1-2% kõigist kopsuvähiga patsientidest on ALK-positiivsed. 99%-dil ALK-positiivsetest patsientidest esineb kopsu adenokartsinoom, mistõttu rutiinselt soovitatakse ALK test teha üksnes adenokartsinoomiga patsientidel. 4-5%-dil kopsu adenokartsinoomiga patsientidest esineb ALK fusioon-geen. Kuna ALK-positiivseid patsiente on suhteliselt vähe, on *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) töötanud välja soovitud ALK testimiseks (<https://www.iaslc.org/publications/iaslc-atlas-alk-testing-lung-cancer>). Kulutõhususe eesmärgil soovitatakse testimist alustada immunohistokeemilise (IHC) uuringuga, mis on rutiinuuring patoloogias. Geneetiline testimine fluoresents in situ hübriidsatsiooni (FISH) kasutades soovitatakse teha neil juhtudel kui IHC on ALK värving positiivne. Testimise algoritm, st IHC tulemusel tehakse kinnitav FISH test, on sarnane HER2 määramisega, mis on vajalik trastuzumab (Herceptin)

ravi alustamisel. IHC määratakse ALK valgu esinemist kasvajakudedel, FISH võimaldab määrata geneetilist muutust, st kromosomaalset inversiooni ja translokatsiooni, mis viib uue fusioon-geeni moodustumiseni. ALK-positiivsetes kasvajakudedes on püsivalt aktiveeritud ALK kinaas. Krisotiniib on ALK kinaasi inhibiitor.

19 novembril 2015 toimus Stockholmis *Nordic/Baltic/Belarus Lung Expert Meeting* seminar, kus üheks teemaks oli ALK testimine Põhjamaades. Eestis rutiinselt ALK testimist IHC ega FISH meetodiga ei teostata kuna puudub võimalus krisotiniibravi kasutamiseks. Stockholmis toimunud koolitusel ja sellele järgnenud kohtumistel on ravimfirma Pfizer avaldanud põhimõttelist nõusolekut toetada Eestis ALK testimise käivitamist. PERHi onkoloogid ja patoloogid on teemat ühiselt korduvalt arutanud. Meie nägemuses oleks vaja testida umbes 150-200 kopsukoe proovi IHC ALK valgu suhtes. IHC tulemustele tuginedes valida välja umbes 50 proovi (nii ALK positiivseid kui negatiivseid) ja testida FISH meetodiga ALK fusioon-geeni suhtes. Retrospektiivsete proovide analüüsi on lubanud reagentide ja tarvikute ostmisega toetada ravimfirma Pfizer. Et tagada kohapealsete meetodite valideeritus tuleb proovid saata teiseseks hindamiseks Euroopa referentslaborisse, mida samuti on ravimfirma lubanud toetada. ALK testimise välja töötamise ja valideerimisega on mõistlik aja- ja tööjõukulu arvestades tegeleda kui lähitulevikus tekib võimalus krisotiniibravi kasutada. Edaspidi peab PERHi patoloogiakeskus hakkama osalema kord aastas ALK kvaliteeditestimisel, mida korraldab Euroopa Patoloogide Selts (<http://lung.eqascheme.org/>). ALK fusioon-geen on tekkinud kromosomaalse inversiooni ja translokatsiooni tagajärel. Geneetiliselt on tegemist suure muutusega, mille määramine on oluliselt keerulisem kui näiteks EGFR geeni punktmutatsioonide (ingl *single nucleotide polymorphism*) või lühikeste inversioonide ja deletsioonide määramine, mis on vajalik enne ravi alustamist türosiinkinaasi inhibiitorite gefitiniibi, erlotiniibi või afatiniibiga. Sellest ka vajadus põhjalikumaks testimise meetodi välja töötamiseks ja valideerimiseks.

Lugupidamisega,

Dr. Kersti Oselin, onkoloog

Eesti Onkoterapia Ühing, juhatuse liige

Keemiaravikeskus, Onkoloogia ja hematoloogia kliinik, PERH

[kersti.oselin@regionaalhaigla.ee](mailto:kersti.oselin@regionaalhaigla.ee)

tel: 617 1792

/allkirjastatud digitaalselt/