

Eesti Haigekassa
Lastekodu 48, Tallinn 10144
Teie: märts 2107 nr 3-15/6847; 3-15/6851; 3-15/666-4

Vastused lisaandmete küsimisele tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepanekute osas

Taotlus nr 1070 „Ravimi trastuzumabemtansiin lisamine teenusele Rinnakasvajate kemoterapiakuur“:

1. Millises ravireas peaks Teie hinnangul trastuzumabemtansiin (T-DM1) HER2-positiivse patsiendi raviks kättesaadav olema?

Antud ravim peaks olema kättesaadav 2. ravireas, kuna Eesti patsiendil puudub täna reaalne anti-HER ravi peale haiguse progressiooni⁵.

Euroopa Liidus on trastuzumabemtansiin (T-DM1) registreeritud monoterapiana HER-positiivse mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud rinnavähi ravis, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas kombineeritult või eraldi.

Patsiendid peavad olema kas:

- saanud eelnevat ravi lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse tõttu; või
- esineb haiguse retsidiiv adjuvantravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõppu¹

Euroopa ravijuhised (2016) soovivad trastuzumabemtansiini (T-DM1) kasutada HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi ravis peale haiguse progresseerumist trastuzumabravi järgselt, kui kõige efektiivsemat ravi teises ja järgnevates raviridades kõrgeima tõendus põhiseusega – IA²

Ameerika ravijuhised (NCCN, ver 1.2017) soovivad trastuzumabemtansiini (T-DM1) eelistatult HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi teise ravivalikuna (*category 2A*)³

Kui haigus progresseerub, peab patsient vastavalt ravijuhistele jätkama anti-HER2 ravi, eelistatult trastuzumabemtansiiniga (T-DM1), mis täna on Euroopas standardravi.

2. Millised võiksid olla ravimi optimaalset kasutust tagavad rakendustingimused?

Trastuzumabemtansiin (T-DM1) monoravi rakendustingimused:

- HER2-positiivne metastaseerunud rinnavähk, mis on progresseerunud peale ravi trastuzumabiga (s.t. trastuzumabemtansiin (T-DM1) teises ravireas)
- HER2-positiivne metastaseerunud rinnavähk, mis on progresseerunud trastuzumab-adjuvantravi ajal või 6 kuu jooksul peale selle adjuvantravi lõppu (s.t. trastuzumab-resistentse kiiresti progredieeruva haiguse esimeses ravireas)

3. Milline on T-DM1 tõenduspõhisus kolmikravi (pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja dotsetakseeliga) järgselt? Palume esitada ka väiteid toetavad teaduskirjanduse allikad.

Tänaseks on avaldatud vaid üks retrospektiivne uuring 82 patsiendi kohta⁴, kes said trastuzumabemtansiini (T-DM1) kolmikravi järgselt. Tegemist on USA kolme raviasutuse elektroonilisest andmebaasist tehtud retrospektiivse ülevaatega, mille tulemused on järgmised:

- 31% patsientidest püsisid ravil üle 6 kuu, neist 6 patsienti kauem kui aasta
- keskmine ravipikkus oli 4 kuud (0-22,5)
- 32% patsientidest said trastuzumabemtansiini (T-DM1) esimeses või teises; 48% neljandas või hilisemas ravireas
- 10% katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu; 84,3% haiguse progressiooni tõttu.

Uuringu tulemused näitavad trastuzumabemtansiini (T-DM1) efektiivsust ja ohutust patsientidel, kes olid eelnevalt saanud kolmikravi. Mida varem (teises ravireas) patsient trastuzumabemtansiini (T-DM1) saama hakkas, seda parem ravitulemus saavutati.

Kliiniliste uuringute andmed, eelnevalt kolmikravi saanud patsientide kohta, avaldatakse sel suvel ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) konverentsil (2-6.06.2017) kahe uuringu (CLEOPATRA ja PHEREXA) alusel. Ning aasta lõpus (5-9.12.2017) avaldatakse SABCS (*San Antonio Breast Cancer Symposium*) konverentsil, KAMILLA uuringust analüüs sellel patsientide rühmal.

4. Millise osakaaluga tuleks positiivse rahastamisotsuse korral T-DM1 teenusesse 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur“ lisada? Milliseks kujuneksid seejuures teiste raviskeemide osakaalud?

Praeguse määruse "Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetoodika" Lisa 15 alusel on koodi 229R raviskeemide osakaalud:

- Paklitakseel + trastuzumab 0,06
- Dotsetakseel + trastuzumab 0,2
- Trastuzumab monoravi 0,64
- Docetaxel + trastuzumab + pertuzumab 0,1

Koos trastuzumabemtansiiniga võiks suhted olla

- Paklitakseel + trastuzumab 0,05
- Dotsetakseel + trastuzumab 0,2
- Trastuzumab monoravi 0,55

- Docetaxel + trastuzumab + pertuzumab 0,1
- Trastuzumabemtansiin 0,1

Viited selle taotluse kohta:

1. [http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR -
Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf)
2. F. Cardoso, A. Costa, E. Senkus, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Annals of Oncology 0: 1–17, 2016.
3. NCCN Breast V2.2016; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
4. Dzimitrowicz H, Berger M, Vargo C, et al. T-DM1 Activity in Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancers That Received Prior Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab. J Clin Oncol 2016; June 2016 (epub ahead of print)
5. A. Adamson, J.Jaal, K.Jõgi, jt. HER2-positiivsete rinnakasvajate kemoterapia kliiniline tõendus põhjus ja kulutõhusus. Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH21. Tartu Ülikool 2016

Taotlus nr 1242 „Neerukasvajate kemoterapiakuur, ravimi nivolumab lisamine olemasolevatele ravidele“:

1. Milline võiks positiivse rahastamisotsuse korral olla nivolumabi osakaal teenuse 352R kulumudelil, milliseks võiksid kujuneda sel juhul teiste toimeainete (bevatsizumab, temsirolimus) osakaalud?

Praegu on teenuse 352R kulumudelil osakaalud:

Bevacizumab 80%

Temsirolimus 20%

Nivolumabi lisandumisel võiksid olla osakaalud:

Bevacizumab 10%

Temsirolimus 20%

Nivolumab 70%

Selgitus: bevacizumabi osakaal neeruvähi esmavaliku ravina on vähenenud, sest kasutatakse peamiselt suukaudseid türosiinkinaasi inhibiitoreid sunitiniib ja pasopaniib ning teises reas aksitiniibi.

2. Kas teenuse rakendustingimustes peaks sätestama, et teenuse osutamisel peavad ajumetastaasid olema välistatud?

Seda ei peaks sätestama rakendustingimustes, vaid jätma arstlikuks otsuseks. Nivolumabi ei saa kasutada glükokortikoidravi foonil, mis võib olla vajalik ajumetastaaside korral. Samas aga võib olla olukord, kus patsiendil on kirurgilise või kiiritusraviga efektiivselt ravitud

ajumetastaasid, glükokortikoidravi ta ei vaja, küll aga vajab ravi nivolumabiga vistseraalsete neeruvähi metastaaside tõttu.

Taotlus nr 1245 „Rinnakartsinoomi geeniekspressioonanalüüs“:

Üldine märkus selle taotluse kohta:

18. märtsil 2017 toimub oluline varase rinnavähi kaasaegse ravitaktika konsensuskonverents (**St. Gallen international consensus session on the optimal primary treatment of breast cancer 2017**), mistõttu antud taotluse osas on otstarbekas oodata ära seal kujundatavad seisukohad.

1. Kas HER2-retseptorstaatus mõjutab sihtgrupi valikut?

Taotluse aluseks olevasse randomiseeritud uuringusse olid kaasatud ka HER-2 positiivsed patsiendid:

“HER-2 positivity was reported in 4% of patients at low clinical and genomic risk, 12% of those at low clinical and high genomic risk, 8% of those at high clinical and low genomic risk, and 19% of those at high clinical and genomic risk.”

Samas on nende osakaal nii väike, et ilmselt olulisi järeldusi selle faktori kohta eraldi tuua ei saa.

2. Kas geeniekspressioonanalüüs on mõnes teises Euroopa riikides avalikult rahastatud?

Meil puuduvad selle kohta andmed.

18. märtsil 2017 toimub oluline varase rinnavähi kaasaegse ravitaktika konsensuskonverents (**St. Gallen international consensus session on the optimal primary treatment of breast cancer 2017**), mistõttu antud taotluse osas on otstarbekas oodata ära seal kujundatavad seisukohad.

3. Kas sihtgrupi suurust määratledes on võimalik välja tuua statistikat, kui palju Eestis diagnoositud rinnavähijuhtumitest on T1N0M0 või T2N0M0?

Täpsustasime andmeid Eesti Vähiregistriga:

Ellupuhused rinnavähi esmasjuhud naistel, 2010-2014								
Allikas: vähiregister								
	2010	2011	2012	2013	2014	Kokku 2010-	Keskmine arv	

						2014	aastas
Kõik elupuhused juhud kokku	705	724	717	736	724	3606	721
T1N0M0	185	198	180	195	208	966	193
T2N0M0	124	113	92	110	106	545	109
Kokku	309	311	272	305	314	1511	302

Seega on T1-2 N0 M0 juhte keskmiselt 302 aastas.

4. Kuidas kodeeritakse kasvajakoe eraldamine analüüsimiseks? Palume esitada tervishoiuteenuste loetelu koodid.

Analüüs teostatakse parafiinblokis asuvast kasvajakoest, eraldi kasvajakoe eraldamine pole vajalik.

5. Palume järgmiste kirjandusallikate täistekste:

- Sotiriou *et al* „Gene-Expression Signatures in Breast Cancer“;
- Cardoso *et al* „70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer“.

Täistekstid lisatud.

6. Palume täpsustada uuringu sihtrühma suurust, arvestades taotluses kirjapandut, et Eestis haigestub rinnakasvajasse umbes 700 inimest aastas ja taotluses toodud sihtrühma suurus on hinnatud 300 patsienti aastas ning rahvusvahelise kirjanduse põhjal on uuringu sihtrühmaks määratletud T1N0M0 või T2N0M0 patsiendid.

Veelkord ka sihtrühma täpsustamise kontekstis:

18. märtsil 2017 toimub oluline varase rinnavähi kaasaegse ravitaktika konsensuskonverents (**St. Gallen international consensus session on the optimal primary treatment of breast cancer 2017**), mistõttu antud taotluse osas on otstarbekas oodata ära seal kujundatavad seisukohad.

Præguste andmete kohasel on Eestis olnud keskmiselt 302 T1-T2 N0 M0 esmast rinnavähijuhtu aastas.

**Taotlus nr 1246 „Metastaatilise kolorektaalvähi kemoteraapiakuur (kood 218R)“:
Kas on kusagil uuringutes püütud ka kvantitatiivselt hinnata II-III rea patsientide
elukvaliteeti?**

Jah, sellele küsimusele vastuseid on uuritud mitmetes uuringutes ning raporteeritud järgenvolt:

1. Andmed EGFR inhibiitoritega ravi mõju kohta elukvaliteedile metastaatilise kolorektaalvähi II –III rea ravis:

1.1 II reas kombinatsioonis keemiaraviga:

Teise faasi uuringud (20050184; STEPP)

- LacoutureME-JCO2010. Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab (STEPP), a Phase II, Open-Label, Randomized Trial Evaluating the Impact of a Pre-Emptive Skin Treatment Regimen on Skin Toxicities and Quality of Life in Patients With Metastatic Colorectal Cancer.

1.2 Kolmanda faasi uuringud (20050181)

- SobreroAF-ECCO2015-Poster2118. Quality of Life During Second-Line Treatment with FOLFIRI ± Panitumumab in Patients with RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Carcinoma.
- BennettL-BrJCancer2011. Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first- or second-line treatment.
- PeetersM-WCGIC 2011 Poster. Panitumumab in Combination With Chemotherapy (CT) Versus CT Alone: Health-Related Quality of Life in Patients With Wild-Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer.

2 III reas monoteeraapia

2.1. Teise faasi uuringud:

Wierzbicki, R. InvestNewDrugs 2011. A phase II, multicenter study of cetuximab monotherapy in patients with refractory, metastatic colorectal carcinoma with absent epidermal growth factor receptor immunostaining.

2.2. Kolmanda faasi uuringud (20020408)

- Kim, TW. Br J Cancer 2016. A phase 3 trial evaluating panitumumab plus best supportive care vs best supportive care in chemorefractory wild-type KRAS or RAS metastatic colorectal cancer
- Pantelic, A. J BUON 2016. Cetuximab in third-line therapy of patients with metastatic colorectal cancer: A single institution experience.
- OdomD-IntJColorectalDis2011. Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab.
- WangJ-BrJCancer2011. A Q-TWiST analysis comparing panitumumab plus best supportive care (BSC) with BSC alone in patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer.
- PeetersM-Cancer2009. Association of Progression-free Survival, Overall Survival, and Patient-reported Outcomes by Skin Toxicity and KRAS Status in Patients Receiving Panitumumab Monotherapy
- SienaS-BrJCancer2007. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab.
- Au HJ. Journal of Clinical Oncology 2009. Health-related quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: overall and KRAS-specific results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 Trial.

Regorafeniib-ravi. IV faasi uuring:

Salvatore, DP. Future Oncology, February 2017. Adherence and safety of regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer: observational real-life study.

3. VEGF inhibiitorid II ravireas:

3.1 Kolmanda faasi uuringud:

Bennouna J. *Lancet Oncol*. 2013. ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial.

3.2. IV faasi uuringud:

Grothey A. *J Clin Oncol*. 2008. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE).

Cohn AL. *J Clin Oncol*. 2010. Clinical outcomes in bevacizumab (BV)-treated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): results from ARIES observational cohort study (OCS) and confirmation of BRiTE data on BV beyond progression (BBP).

Siira lugupidamisega

Anneli Elme

Onkoterapia ühingu esinaine