

Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

Teenuse nimetus	314R Rinnakasvajate kemoteeraapiakuur Ravimi pertuzumab lisamine teenusele Rinnakasvajate kemoteeraapiakuur
Taotluse number	975

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Lisaks standardravi (trastuzumab+dotsetakseel) kombinatsioonile HER2-positiivse metastaseerunud või lokaalselt retsiveerunud mitteresetseeritava rinnanäärmevähi esmavaliku ravi patsientidel, kes ei ole varem saanud HER2-vastast ravi või kemoteeraapiat metastaatilise haiguse tõttu.

2. Tõendus põhise

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Pertuzumab on esimene monokloonne antikeha, mis seondub HER2 retseptori dimerisatsioonidomeeniga, blokeerides sellega retseptori heterodimerisatsiooni HER retseptori teiste alatüüpidega. Eelkliinilised uuringud näitasid ravimi sünergilist toimet trastuzumabiga, mis seondub HER2 retseptori IV aladomeeniga.

Ravimiga on tehtud üks hea kvaliteediga III faasi kliiniline uuring (CLEOPATRA), mille kohta on avaldatud mitmed publikatsioonid (esmane progressioonivaba elulemuse analüüs, üldise elulemuse namded, elukvaliteediandmed).

Uuringusse kaasati 808 HER2 positiivse metastaseerunud või lokaalselt retsiveerunud mitteresetseeritava rinnanäärmevähiga patsienti, kes ei olnud saanud bioloogilist ravi ega kemoteeraapiat metastaatilise haiguse tõttu.

Patsiendid randomiseeriti 1:1 platseebo ja pertuzumabi rühmadesse, pertuzumabi esmane annus oli 840mg, seejärel 420mg iga kolme nädala järel kuni haiguse progressiooni või talumatute kõrvaltoimete avaldumiseni. Lisaks said patsiendid trastuzumabi esmaselt 8mg/kg ning seejärel 6mg/kg iga kolme nädala järel ja dotsekakseeli 75mg/m² iga kolme nädala järel (annust suurendati 100mg/m²-ni, kui esmane annus oli hästi talutav).

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS, progression-free survival): haiguse radioloogiliselt kindlaks tehtud progressioon (sõltumatu keskuse hinnag RECIST kriteeriumide alusel) või surm 18 nädala vältel pärast viimast radioloogilist hindamist. PFS tulemuse analüüsil kasutati log-rank testi ITT valimil (kaasates kõik randomiseeritud patsiendid).

19,3 kuuse mediaan-jälgimisaja järel oli PFS pertuzumabi rühmas parem: progresseerumiseni kulunud aja mediaan oli 18,5 versus 12,4 kuud, PFS HR 0,62 (95% UV: 0,51 kuni 0,75). Sel ajal oli esinenud 165 surma, 43% arvust, mis oli planeeritud elulemuse lõpliku analüüsi tarvis. Pertuzumabi rühmas oli vähem surmasid: 69 (17%) versus 96 (24%), HR 0,64 (95% UV: 0,47 kuni 0,88, p=0,005). Elulemuse lõplikul analüüsil 30 kuuse jälgimisaja mediaani juures oli pertuzumabi rühmas 113 (28%) ja platseeborühmas 154 (38%) surma, HR 0,66 (95% UV: 0,52 kuni 0,84, p=0,0008). Kaplan-Meieri elulemus mediaani ei olnud pertuzumabi

patsiendid veel saavutanud, platseeborühmas oli see 37,6 kuud. Tulemused olid sarnased erinevates alarühmades, mille lõikes analüüse tehti.

Planeeritud elukvaliteedianalüüs ei näidanud erinevusi rühmade vahel.

Peaaegu kõigil uuringu patsientidel esines vähemalt üks kõrvalnäht ja enamust neist hinnati raviga seotuks. Kõrvalnähud, mida pertuzumabi rühmas oli rohkem: diarröa (67 vs 46%), nahalööve (34 vs 24%), limaskestapõletik (28 vs 20%), febrilne neutropeenia (14 vs 7,6%) ja nahakuivus (11 vs 4,3%). Enamus neist olid kerge või keskmise raskusega. Tõsiseid kõrvalnähte oli 34 vs 26%, sagedasimad olid febrilne neutropeenia (11 vs 5%) ja infektsioonid (11 vs 7,3%). Pertuzumab ei tundunud suurendavat trastuzumabi võimalikku kardiotoksilist toimet.

2.2. ravijuhiste järgi;

Ravijuhendite järgi ei saa hinnata ravimi kasutamise tõendus põhisust. Ravijuhendite hinnagud tõendus põhisusele on lühidalt kirjas punkti 4 all.

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

Vt 2.1. ülal.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Vt 2.1. ülal.

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Mingeid olulisi tõendus põhiseid ravimi kliinilistest omadustest tulenevaid lisatingimusi ei oska soovitada.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Nagu taotluski viitab, on HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi esmavaliku standardraviks trastuzumab kombinatsioonis keemiaraviga, millega on saavutatud üldise elulemuse mediaan 25,1 kuud. Ligi pooltel patsientidest progresseerub haigus aasta jooksul, metastaseerunud rinnavähi 5-aasta elulemuse määr on 24% - ravitulemus on kaugel optimaalsest.

Põhimõtteliselt on kasutusel trastuzumabi kombinatsioon dotsetakseeliga ning paklitakseeliga (kord nädalas), mida kirjanduse andmeil mõnel pool eelistatakse patsientidel, kes dotsetakseeli eeldatavasti ei talu.

4. Tõendus põhisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Taotleja on esitanud ülevaate erinevate riikide ravijuhenditest, mis taotletavat ravi soovivad. Ravi on soovitatud kombinatsioonis trastuzumabi ja dotsetakseeliga. Juhendid, mis eristavad soovitude kategooriaid, on leidnud, et teave ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta on hea kvaliteediga (nt NCCN 1 kategooria soovitus).

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Kättesaadavad andmed viitavad, et mitmetes riikides, kus ravimite kättesaadavuse üle otsustamisel kasutatakse mh majanduslikku hindamist, ei ole ravimi kasutamist soovitatud või on otsust edasi lükatud – põhjused on olnud majanduslikku laadi, kliinilise efektiivsuse osas olulisi küsimusi ei tõstatatud (vt SMC, NICE, PBAC).

Ravi kättesaadavuse ja rahastamise andmed Euroopa riikide kohta on esitatud taotluses.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Ravimit manustatakse intravenoosselt keemiaravi eel või järel ambulatoorse keemiaravi üksuses. Lisandub umbes 30-60 minutit infusiooniga.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Taotluses esitatud prognoos on parim võimalik ja näib usaldusväärne, ent põhineb asjatundjate arvamusel. Miks Eestis ja erialaorganisatsioonil puuduvad täpsemad epidemioloogilised andmed tavalise vähipaikme teatud alatüübi ja staadiumi kohta, ei ole arusaadav.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Prospektiivseid ravi edukust määravaid determinante ei ole praeguste uuringute alusel võimalik välja tuua.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

Teenuse osutamiseks on vajalik tavapärane rinnanäärmevähi kemoteeraapia pädevus ja infrastruktuur (onkoloogia osakond, milles on lubatud tsütostaatiliste ravimite kasutamine), mingeid lisavahendeid ega –oskusi pole vaja. Minimaalset mahtu teenuse kvaliteedi tagamiseks ei ole.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Tegemist on teenusele lisanduva kolmanda ravimiga, mis ei asendamuud teenust. Kui patsientide progressioon lüllub edasi, pikeneb nende ravieaeg.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Vajalikud tegevused on lihtsad ja taotleja kirjeldus neist adekvaatne.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	314R Rinnakasvajate kemoteeraapiakuur Ravimi pertuzumab lisamine teenusele Rinnakasvajate kemoteeraapiakuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoteeraapia Ühing	
Teenuse tõendus põhisis taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Ravimi kasutamise kliiniliselt olulise ulatusega toime progressioonivabale ja üldisele elulemusele on veenvalt tõestatud ühes hea kvaliteediga randomiseeritud uuringus. Tulemus oli sarnane patsientide kõigis vaadeldud alarühmades.	

Senine praktika Eestis	Trastuzumab kombinatsioonis keemiaraviga	
Vajadus	Praegune standardravi ei taga optimaalset ravitulemust, haigus progresseerub märkimisväärsel hulgal patsientidel ning suhteliselt kiiresti.	
Muud asjaolud	Arvamuses on hinnatud on üksnes ravimi kliinilist toimet ühe kliinilise uuringu kestuseks olnud aja jooksul. Ravimi majanduslikul hindamisel tuleb neid andmeid vältimatult ekstrapoleerida väljapoole neid raame, mis võivad lisada täiendavat ebakindlust hinnangute täpsuse osas.	
Kohaldamise tingimuste lisamine	-	

13. Kasutatud kirjandus

Advice following a full submission: pertuzumab (Perjeta®). The Scottish Medicines Consortium, 2013

Baselga J et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012;366:109-119

Swain SM et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2013 May;14(6):461-71. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X. Epub 2013 Apr 18.

Cortés J et al. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2013 Oct;24(10):2630-5. doi: 10.1093/annonc/mdt274. Epub 2013 Jul 17.