

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	314R Rinnakasvajate kemoteraapiakuur Ravimi pertuzumab lisamine teenusele Rinnakasvajate kemoteraapiakuur
Taotluse number	1069

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Pertuzumabi lisamine standardravile (trastuzumab+dotsetakseel) HER2-positiivse metastaseerunud või lokaalselt retsidiveerunud mitteoperaabelse rinnanäärmevähi esmavaliku raviks eesmärgiga pikendada progressioonivaba ning üldist elulemust. Teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ja põhjendatud.

2. Tõenduspõhisus

2.1. kliiniliste uuringute järgi:

Taotluses on esitatud kõrgekvaliteedilise (kvaliteet A), häid uuringutavasid jälgiva III faasi rahvusvahelise, randomiseeritud, topeltpimedat uuringu andmed[1].

<i>Jr k nr</i>	<i>Uurin gu autori (te) nimed</i>	<i>Uurin gu kvaliteet¹</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d) tulemus(e)d, mida mõõdeti/hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgi mise periood</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
1	J.Baselga, J.Cortesi; S.B. Kim et al	A	808 patsienti, kellel esines HER2-positiivne lokaalselt taastekinud, mitteresetseeritav või metastaatiline rinnavaähk, kes polnud metastaatilise haiguse tarvis ravi saanud, kes olid heas üldseisundis (ECOG PS 0-1), kellel oli südame vasaku	Pertuzumab 840 mg I.V. esimesel infusioonil ja 420 mg I.V. järgnevatel infusioonidel iga 3 nädala tagant kombinatsioonis trastuzumabiga 8 mg/kg I.V esimesel infusioonil ja 6 mg/kg	Progressioonivaba elulemus (PFS), mida sõltumatu komisjon	Uurija poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS), üldine ravivastus (ORR), ravivastuse kestvus (DoR), aeg sümptomite tekkeni ja üldine elulemus (OS)	Platseebo kombinatsioonis trastuzumabiga 8 mg/kg I.V esimesel infusioonil ja 6 mg/kg I.V. järgnevatel infusioonidel iga 3 nädala tagant ja docetaxeliga 75 mg/m ² kuni 100 mg/m ² I.V. iga 3	Veebruar 2008 – veebruar 2014

¹ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

			vatsakase väljutusfraktsioon (LVEF) $\geq 50\%$, kes olid (neo)adjuvant ravi lõpetanud ≥ 12 kuud enne metastaatilise haiguse diagnoosimist	I.V. järgnevatel infusioonidel iga 3 nädala tagant ja docetaxeliga 75 mg/m ² kuni 100 mg/m ² I.V. iga 3 nädala tagant kuni haiguse progressioonini			nädala tagant kuni haiguse progressioonini	
--	--	--	--	--	--	--	--	--

PubMedi andmeil on leida nimetatud ravimi osas põhjalik meta-analüüs [2] mis hõlmas 11 uuringut milledest 1 uuring viidi läbi pertuzumabiga neoadjuvantravis (417 patsienti), ülejäänud käsitlesid metastaatilist haigust (1023 patsienti). Kuus uuringud teostati HER2 (+) rinnavähi populatsiooniga (1354 patsienti), 5 uuringut (86 patsienti) viidi läbi HER2 (-) (või tundmatu HER2 staatuse) populatsioonis. Uuringute tulemustele tuginedes on nimetatud ravim kiidetud heaks USA „Food and Drug Administration“ poolt kombinatsioonis trastuzumabi ja dotsetakseeliga HER2 (+) metastaatilise rinnavähi raviks haigeil kes ei ole varem saanud anti-HER2 ja keemiaravi metastaatilise haiguse raviks. Pertuzumabiga ravi kombinatsioon vähendab oluliselt riski haiguse progressioonile või surmale. Keskmise progressioonivaba elulemuse pikenedes 6,1 kuud, näitab, et pertuzumab pakub kliiniliselt olulist täiendavat kasu HER2+ haigete ravis. OS kasu 15,7 kuud. Lisaks näib pertuzumab omavat lisatoimet HER2 trastuzumab-resistentsetel juhtudel. Taotluse nõrkuseks võib lugeda fakti, et esitatud vaid 1 uuringu andmed 6-st (HER2+ metastaatiline haigus).

2.2. ravijuhiste järgi;

Taotluses on katvalt esitatud peamised rahvusvaheliselt aktsepteeritud ravijuhised milledesse tulenevalt publitseeritud uuringutulemuste andmeist on nimetatud ravim sisse kantud. Lisapublikatsioon 2015 ei ole ilmunud. NCCN ravijuhistes endiselt Pertuzumab esitatud HER2 positiivse rinnavähi neoadjuvantses ravis ning metastaatilise rinnavähi 1. rea ravis (taotluse sisu).

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

Taotluses on esitatud taotletava teenuse olulisemad näitajad tervisele-progressioonivaba ning üldise elulemuse kasu saavutamise määrad. 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). Elulemuse lõplikul analüüsil 50 kuuse jälgimisaja mediaani juures oli pertuzumabi rühmas 113 (28%) ja platseeborühmas 154 (38%) surma, HR 0,66 **Üldine elulemus pertuzumabi rühmas oli 15,7 kuud parem kui kontrollrühmas, 40,8 ja 56,5 kuud vastavalt (HR=0,68, 95%CI:0,56-0,84; p=0,0002)**. Tegemist on nii kliiniliselt kui statistiliselt olulise paremusega. Üldise elulemuse mediaan 56,5 kuud HER2-positiivse rinnavähi esmases ravireas on pretsedenditu⁴.

Nimetatud tulemusnäitajad on asjakohased ning kliiniliselt olulised. Märkusena võib tuua taas, et vaid ühe (kuid peamise!) refereeritava uuringu tulemused on toodud punktis 3.2.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Planeeritud elukvaliteedianalüüs ei näidanud erinevusi rühmade vahel. Saab väita, et statistiliselt olulist elukvaliteedi langust pertuzumabi lisamine ei põhjustanud. Peaaegu kõigil uuringu patsientidel esines vähemalt üks kõrvalnäht ja enamust neist hinnati raviga seotuks. Kõrvalnähtud, 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[3].

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Kuna teenuse kasutamise näidustused on väga selgepiirilised ja üheselt arusaadavad puudub oht teenuse väär-, ala- ja liigkasutuseks, nimetatud aspekt on ka taotluses asjakohaselt käsitletud

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. Võrdväärne alternatiivravi seega antud haigete grupis puudub.

4. Tõenduspõhisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Taotluses on asjakohaselt esitatud Tõenduspõhisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta nii maailmapraktikas kui ka Eestis on korrektsed ja asjakohased. Kasutuskogemust on piiranud majanduslikud põhjused (ei ole kõigis Euroopa riikides veel kättesaadav) , ravimi efektiivsuse ja ohutuse osas kahtlusi ei ole publitseeritud.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Ravimit manustatakse intravenoosselt keemiaravi üksuses.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Eesti teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos on adekvaatsed. Täpsemaid andmeid võiks tuletada Eestis metastaatilise HER2+ I rea ravi trastuzumabiga ravitud haigete analüüsist.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupära mõju ravitulemustele ei ole uuringud näidanud.

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

9.1. teenuse osutaja;

Loetelu teenuse võimalike osutajate kohta (spetsialiseerunud osakond ja koolitatud personal) on asjakohane.

9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

vt. punkt 9.1

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

vt. punkt 9.1

Taotletava teenuse kasutuselevõtt ei nõua personali eraldi väljaõpet.

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks vajalik on Eestis tagatud ning see on ka taotluses ära toodud.

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Teenuse osutajate töökorraldus ning tase tagavad rakendatava teenuse kvaliteetse osutamise ning selleläbi ka võimalikult hea ravitulemuse.

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

Tegemist on olemasolevale teenusele lisanduva kolmanda ravimiga, mis ei asenda teenust. Haiguse progressioonaja pikenedamine pikendab ka ravi kestvust.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus;

Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus on asja- ja ajakohane ega erine teiste bioloogiliste ravimite manustamisest.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	314R Rinnakasvajate kemoteraapiakuur Ravimi pertuzumab lisamine teenusele Rinnakasvajate kemoteraapiakuur	

Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	<i>Tõenduspõhisus A</i> PFS kasu > kuu OS kasu – 15,7 kuud!
Senine praktika Eestis	Nimetatud ravimiga vaid kliiniliste uuringute raames.
Vajadus	40 patsienti aastas
Muud asjaolud	Ei ole
Kohaldamise tingimuste lisamine	Ei ole

13. Kasutatud kirjandus

1. Baselga J, Cortes J, Kim SB et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 109-119.
2. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D et al. Pertuzumab in breast cancer: a systematic review. *Clin Breast Cancer* 2013; 13: 315-324.
3. Cortes J, Baselga J, Im YH 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; 24: 2630-2635.
4. S.M. Swain, S.-B. Kim, J. Cortés, et al. Abstract 3500-PR. ESMO, 2014

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	
Taotluse number	

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus;
2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega
 - 2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega
 - 2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused
 - 2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega
 - 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta
3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;
4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;
5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud
6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.
7. Kokkuvõte
Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
--	--------	------------
8. Kasutatud kirjandus

Hinnang ühiskonnale vajalikkuse ja riigi tervishoiupoliitikaga kooskõla kohta

taotlus nr	<i>Taotlus nimetus</i>	teenuse vastavus tervishoiu arengukavadele	kindlustatud isikute omaosaluse kohaldamise lubatavus teenuse eest tasumisel lähtudes „Ravikindlustuse seaduse“ § 31 lõikes 3 sätestatud tingimustest	teenuse vastavus Eestis aktsepteeritud eetikaprincipidele	teenuse osutamiseks vajaliku infrastruktuuri olemasolu jätkusutlikkuse ja kvaliteedi tagamiseks;	teenuse võimalik mõju töötajate väljaõppele ja koolitusvajadusele ning loetelu muutmise ettepanekus esitatulolulus eriala arengu seisukohalt.			teenuse tervishoiu poliitiline prioriteetsus	Märkuseid
	<i>vastab/ei vasta tervishoiu arengukavadele</i>	<i>saab/ei saarakendada omaosalust</i>	<i>vastab/ei vasta eetikaprincipidele</i>	<i>osutamiseks infrastruktuur on/ei oleolemas</i>	<i>nõuab/ei nõua tervishoiutöötajate täiendavat väljaõpet</i>	<i>mõjutab/ei mõjuta tervishoiutöötajate koolitust ellimust</i>	<i>oluline/vähemoluline eriala arengu seisukohalt</i>	<i>prioriteetne/ vajalik/või vajalikkuskaheldav</i>		