

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo
analüüsigrupp

Kopsukasvajate kemoteraapia kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH28

Tartu Ülikool
2016

Tervishoiu toimetised

Kopsukasvajate kemoteraapia kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH28

**Tartu Ülikool
2016**

Raporti on koostanud:

Kersti Oselin, Põhja-Eesti Regionaalhaigla onkoloog

Madli Pintson, Tartu Ülikooli sisehaiguste arst-resident

Elen Vettus, Tartu Ülikooli onkoloogia arst-resident

Andres Kutsar, Tartu Ülikooli terviseinfo analüüsigrupi analüütik

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Piia Taremaa

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

Viide raportile:

Oselin K, Pintson M, Vettus E, Kutsar A, Kiivet R-A. Kopsukasvajate kemoteeraapia kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu toimetised; 2016.

Kopsukasvajate kemoteeraapia kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus:

ISBN 978-9985-4-1014-1 (trükis)

ISBN 978-9985-4-1015-8 (pdf)

Sisukord

Lühendid ja mõisted	3
Kokkuvõte.....	5
1. Raporti eesmärk ja ülesehitus	7
2. Raporti metoodika	9
3. Kopsuvähk	12
3.1. Kopsuvähi etioloogia ja kulg.....	12
3.2. Kopsuvähi epidemioloogia.....	13
3.3. EGFR-positiivne ja ALK-positiivne kopsuvähk	14
4. Kopsuvähi ravi.....	16
4.1. ESMO kopsuvähi ravijuhend	17
4.2. NCCNi kopsuvähi ravijuhend.....	20
5. Ravimid kopsuvähi kemoteraapias	25
5.1. Pemetrekseed.....	25
5.2. TKI erlotiniib.....	31
5.3. TKI gefitiniib	36
5.4. TKI afatiniib	39
5.5. Nivolumab.....	43
5.6. Pembrolizumab	45
5.7. Krisotiniib	48
5.8. Kokkuvõte kopsuvähi uute ravimite efektiivsusest.....	51
6. Ravimite kulutõhusus	53
6.1. Hinnangud pemetrekseedi kulutõhususele.....	53
6.2. TKI inhibiitorite gefitiniib ja afatiniib kulutõhusus	54
6.3. Hinnangud nivolumabi kulutõhususele.....	55
6.4. Hinnangud pembrolizumabi kulutõhususele	55
6.5. Hinnangud krisotiniibi kulutõhususele.....	56
6.6. Uuringud raviskeemide võrdleva kulutõhususe kohta	57
6.7. Määramatus molekulaarse diagnostika kulutõhususe osas.....	61
7. Kopsuvähi kemoteraapia Eestis	63
7.1. Kopsuvähi keemiaravi Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus	63
7.2. Kopsuvähi raviskeemid Eestis 2015. a	64
8. Eelarvemõjude ja kulutõhususe analüüs Eesti andmetel.....	67
8.1. Stsenaarium A „Rohkem pemetrekseedi“	69
8.2. Stsenaarium B “Lisanduvad erlotiniib, afatiniib ja gefitiniib esimese rea ravis“	71

8.3. Stsenaarium C “Lisandub nivolumab”	74
8.4. Stsenaarium D “Lisandub pembrolizumab”	75
8.5. Stsenaarium E “Lisandub krisotiniib”	76
9. Järeldused ja soovitused.....	79
Kasutatud kirjandus.....	83
Lisa 1. Lähteülesanne.....	90
Lisa 2. Metastaatilise kopsuvähi ravitulemused.....	96
Summary.....	97

Lühendid ja mõisted

- ALK** – anaplastiline lümfoomkinaas
- ALK-positiivne** – kasvajarakkudes esineb ALK-geeni translokatsioon
- EGFR** – epidermaalse kasvufaktori retseptor
- ESMO** – European Society for Medical Oncology (www.esmo.org)
- ICER** – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; täiendkulu tõhususe määr, suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega.
- LYG** – ingl *life year gained; life year saved*, LYS; sekkumise tulemusena ära hoitud suremuse arvelt võidetud eluaasta
- NCCN** – National Comprehensive Cancer Network (www.nccn.org)
- PD-1** – ingl *programmed cell death-1*, programmeeritud rakusurma 1. tüüpi retseptor
- PFS** – ingl *progressioon-free survival*; progressioonivaba elulemus; aeg ravi algusest kuni haiguse progressiooni või surmani
- PS** – ingl *performance status*, haige üldseisund, mida onkoloogias hinnatakse tavapäraselt viie-pallilisel skaalal (0–4), mille töötas välja Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Seisundis 0 ei ole isikul ühtegi piirangut ning seisundis 4 on haige aheldatud voodisse ja võimetu enda eest ise hoolitsema.
- TKI** – türosiinkinaasi inhibiitor
- QALY** – ingl *quality adjusted life year*; kvaliteetne eluaasta, tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud aastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale.
- EGFR-mutatsiooniga ehk EGFR-positiivne** – kasvajarakkudes esineb EGFR-geeni türosiinkinaasi aktiivne mutatsioon. Käesolevas raportis kasutatakse paralleelselt termineid EGFR-mutatsiooniga ja EGFR-positiivne. EGFR on olemas kõigis kasvajarakkudes ja testidega ei määrata mitte EGFRi olemasolu või puudumist, vaid mutatsiooni olemasolu ja tüüpe.

- Esimese rea ravi** – palliatiivne keemiaravi varem süsteemravi mittesaanud kopsuvähi juhu korral
- Teise rea ravi** – palliatiivne keemiaravi eelnevalt süsteemravi saanud kopsuvähi juhu korral
- Perioperatiivne keemiaravi** – keemiaravi kopsuvähi juhu korral, mida rakendatakse enne või pärast kirurgilist ravi
- Säilitusravi** – palliatiivne keemiaravi, mida rakendatakse, kui plaa-tinapõhise kombineeritud keemiaraviga on saavutatud vähemalt stabilisatsioon

Kokkuvõte

Eestis haigestub kopsuvähki 800 inimest aastas. Ligikaudu 70%-l kopsuvähiga patsientidest diagnoositakse haigus levinud staadiumis. Nende patsientide jaoks on keemiaravi peamine ravivõimalus. Käesolev raport käsitleb keemiaravimite kasutamist metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi korral, mis moodustab 85–90% kõikidest kopsuvähi juhtudest.

Käesoleva raporti eesmärkideks on hinnata Eesti ravipraktika vastavust rahvusvahelistele ravistandarditele ja täiendavate ravivõimaluste lisamist kopsukasvajate kemoterapiakuuri ning anda soovitusi kopsukasvajate kemoterapiakuuri rakendamise tingimuste uuendamiseks.

Selle eesmärgi saavutamiseks koostati teaduskirjanduse ülevaated seitsme ravimi kliinilise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta. Ravimitest kaks (pemetrekseed ja erlotiniib) on Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus ja viie ravimi (afatiniib, gefitiniib, nivolumab, pembrolizumab ja krisotiniib) kohta on Eesti Haigekassale esitatud taotlused nende ravimite lisamiseks kopsuvähi kemoterapia raviskeemi 309R.

Uute kopsuvähi ravimite kulutõhususe sisulist analüüsi takistab teadmatus ravimite hinnast, sest ravimitootjate üldine tegevuspoliitika on sõlmida rahastajatega konfidentsiaalseid hinnakokkuleppeid. Suure määramatuse tingimustes ei ole otstarbekas koostada kulutõhususe hindamiseks mudeleid. Seetõttu esitatakse raportis kulutõhususe hinnangud lihtsustatud kujul, s.o näidatakse kulutõhususe ja eelarvemõjude oodatavat suurusjärku.

Võrreldes platinapõhise kemoterapiaga pikendavad türosiinkinaasi inhibiitorid (TKI) erlotiniib, gefitiniib ja afatiniib EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi esimese ja teise rea ravi progressioonivaba elulemust. Erinevused kolme TKI efektiivsuses ja kõrvaltoimetes ei ole sisulised, mistõttu TKI valikul peaks lähtuma kulu minimiseerimise põhimõttest. Erinevate TKIde kogukasutus Eestis ja kehtiv hinnakujundus katab poole EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi ravivajadusest. Täiendava 100 TKI ravikuuri kompenseerimisel erlotiniibi hinnatasemel suureneks kopsuvähi ravimikulud 2017. a hindade juures ligikaudu 200 000 euro võrra aastas.

Krisotiniibi tõenduspõhiseks kasutusalaaks on lokaalselt levinud või metastaatilise ALK-translokatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähiga heas üldseisundis haigete ravi, mis võrreldes standardraviga pikendab progressioonivaba elulemust. Krisotiniibi

kasutamisel kujuneb ühe lisanduva QALY maksumuseks 120 000 – 192 000 eurot. 5–10 ALK-positiivse kopsuvähiga haige ravi krisotiniibiga tähendaks ravikindlustuse eelarvele täiendavat kulu suurusjärgus 150 000 – 480 000 eurot.

Nivolumabi tõenduspõhiseks kasutusala on lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi ravi heas üldseisundis haigetel pärast platinapõhist kemoterapiat. Nivolumabi kasutamisel kujuneb ühe lisanduva QALY maksumuseks 20 082 – 46 182 eurot. Kuni 80 haige ravi nivolumabiga tähendaks ravikindlustuse eelarvele täiendavat kulu suurusjärgus 1,09–1,62 mln eurot.

Pembrolizumabi tõenduspõhiseks kasutusala on lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi ravi heas üldseisundis haigetel pärast platinapõhist keemiaravi, kui kasvajakarudest enam kui 1% ekspresseerib PD-L1. Pembrolizumabi kasutamisel kujuneb ühe lisanduva QALY maksumuseks 42 708 – 236 840 eurot. Kuni 50 haige ravi pembrolizumabiga tähendaks ravikindlustuse eelarvele täiendavat kulu 1,3 mln eurot.

Pemetrekseedi kasutamine kombinatsioonis platinapreparaatidega on mitteväikerakk-kopsuvähi (täpsemalt adenokartsinoomi) esimese rea ravis efektiivsem kui platinapreparaatide kasutamine kombinatsioonis gemtsitabiini, vinorelbiini või taksaanidega. Kuigi seni ei ole tõendatud, et ravimi parem taluvus parendab patsiendi elukvaliteeti, on pemetrekseedi eeliseks vähem kõrvaltoimeid. Seetõttu on Eestis põhjendatud suurendada pemetrekseedi osakaalu kopsuvähi keemiaravi hinnakujunduses, et oleks võimalik pemetrekseedi kasutada lisaks säilitusravile ka EGFR-negatiivsete (mutatsioonita) adenokartsinoomide esimese rea ravis.

Kopsuvähi ravipraktika hindamiseks Eestis analüüsiti Eesti Haigekassa teostatud sihtvaliku andmeid ja hinnati Eesti haigete ravivajadusi sõltuvalt kasvaja tüübist ja kasutatud raviskeemidest. Kopsuvähi ravipraktika Eestis vastab suuremale osale rahvusvahelistes ravistandardites sätestatud tõenduspõhiste soovitudele. Seevastu teenuse 309R tingimusi on vaja kaasajastada, et need vastaksid tõenduspõhiste teadmiste ja kaasaegsele ravipraktikale. Vastavad ettepanekud on esitatud siinse raporti jaotises „Soovitused“.

Kopsuvähi ravimite afatiniib, erlotiniib, gefitiniib, pembrolizumab ja krisotiniib efektiivse kasutamise eelduseks on vastavate biomarkerite (EGFRi mutatsiooni, ALK-translokatsiooni ja PD-L1 ekspressiooni) määramine, milleks peab kasutama ainult usaldusväärset ja valideeritud metodoloogiat. Nende markerite määramine peab toimuma laboratooriumis, mis osaleb pidevalt konkreetse testi kvaliteedi tagamise välishindamise skeemis.

1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

Käesoleva raporti eesmärkideks on:

1. Analüüsida kopsuvähi diagnoosiga patsientide tegelikku ravipraktikat Eestis, selle vastavust Eesti Haigekassa tervishoiuteenuse 309R „Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur“ tingimustele ning Eesti ravipraktika vastavust rahvusvahelistele ravistandarditele.
2. Hinnata täiendavate ravivõimaluste lisamist kopsukasvajate kemoteeraapiakuuri: muudatuste kliinilist tõendus põhisust, kulutõhusust ja mõju ravikindlustuse eelarvele.
3. Anda soovitusi kopsukasvajate kemoteeraapiakuuri teenuses 309R sisalduvate ravikuuride sõnastuse, hinna ja osakaalude uuendamiseks, võttes arvesse kaasaegset rahvusvahelist tõendus põhist ravipraktikat ja Eesti tervishoiusüsteemi võimalusi.

Raporti lähteülesandest (vt lisa 1) tulenevad uurimisküsimused, millele siinses raportis vastused esitatakse, on järgmised:

1. Kas kopsuvähi kemoteeraapia ravipraktika Eestis on vastavuses teenuses 309R „Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur“ sisalduvatel ravikuuridega ja rahvusvaheliste ravistandarditega?
2. Milline on tõendus türosiinkinaasi inhibiitorite (TKI) afatiniibi, erlotiniibi ja gefitiniibi monoravi efektiivsuse kohta EGFR-positiivsete kopsuvähi patsientide esimese rea ravis?
3. Milline on tõendus TKI erlotiniibi ja gefitiniibi monoravi efektiivsuse kohta EGFR-positiivsete kopsuvähi patsientide teise rea ravis?
4. Milline on TKIde tõenduspõhise kasutamise kulutõhusus Eestis ja mõju ravikindlustuse eelarvele?
5. Milline on tõendus krisotiniibi efektiivsuse kohta ALK-positiivsete mitteväikerakk-kopsuvähi patsientide esimese või teise rea ravis?
6. Milline on krisotiniibi tõenduspõhise kasutamise kulutõhusus Eestis ja mõju ravikindlustuse eelarvele?
7. Milline on tõendus nivolumabi monoravi kasutamise kohta mitteväikerakk-kopsuvähi patsientide teise rea ravis?
8. Milline on nivolumabi tõenduspõhise kasutamise kulutõhusus Eestis ja mõju ravikindlustuse eelarvele?
9. Milline on tõendus pemetrekseedi kasutamise kohta mitteväikerakk-kopsuvähi patsientide esimese rea ravis?

10. Milline on pemetrekseedi tõenduspõhise kasutamise kulutõhusus Eestis ja mõju ravikindlustuse eelarvele?
11. Milline on pembrolizumabi tõenduspõhise kasutamise kulutõhusus Eestis ja mõju ravikindlustuse eelarvele?

Raporti esimestes peatükkides kirjeldatakse kopsuvähi epidemioloogiat, ravi ja ravi-juhendeid. Seejärel kirjeldatakse teaduskirjanduse põhjal raviskeemide efektiivsust ning kulutõhusust. Viimastes peatükkides kirjeldatakse uute ravimite kulutõhusust ja nende lisamise mõju ravikindlustuse eelarvele Eestis. Raporti lõpus on esitatud järeldused ja soovitused.

2. Raporti metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu ja efektiivse tervisepoliitika elluviimiseks, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõendus põhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Käesolevas raportis käsitletakse uuemaid ravimeid mitteväikerakk-kopsuvähi ravis. Need ravimid on olnud kasutusel suhteliselt lühikest aega ja seetõttu on ka teadmised nende efektiivsuse ja kulutõhususe kohta üsna piiratud. Iga ravimi efektiivsust on hinnatud kahes-kolmes randomiseeritud kliinilises uuringus ja nendel uuringutel põhinevad ka ravimitootjate teostatud kulutõhususe analüüsid.

Teadusuuringud ravimite ja raviskeemide efektiivsuse kohta

Kõige olulisemad teadusuuringud kopsuvähi kemoteraapia ravimite efektiivsuse kohta on tehtud ravimiarenduse käigus ja nende uuringute tulemused on esitatud Ravimiameti kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõtetes.

Käesoleva raporti tarvis leiti ravimi müügiloa aluseks olevad uuringud ravimi omaduste kokkuvõtetest ja asjakohased teadusartiklid otsiti välja andmebaasist PubMed. Lühikokkuvõtted neist teadusartiklitest on esitatud siinse raporti 5. peatükis.

Kopsuvähi kaasaegse ravi põhimõtted on kokku lepitud ja esitatud kahes rahvusvahelises juhendis – ESMO ja NCCN –, mis on mõlemad kaasajastatud 2016. aastal. Nendes juhendites viidatud teaduskirjandus vaadati läbi ja kõrvutati ravimi omaduste kokkuvõtetete alusel leitud uuringutega.

Hinnangud ravimite kulutõhususe kohta

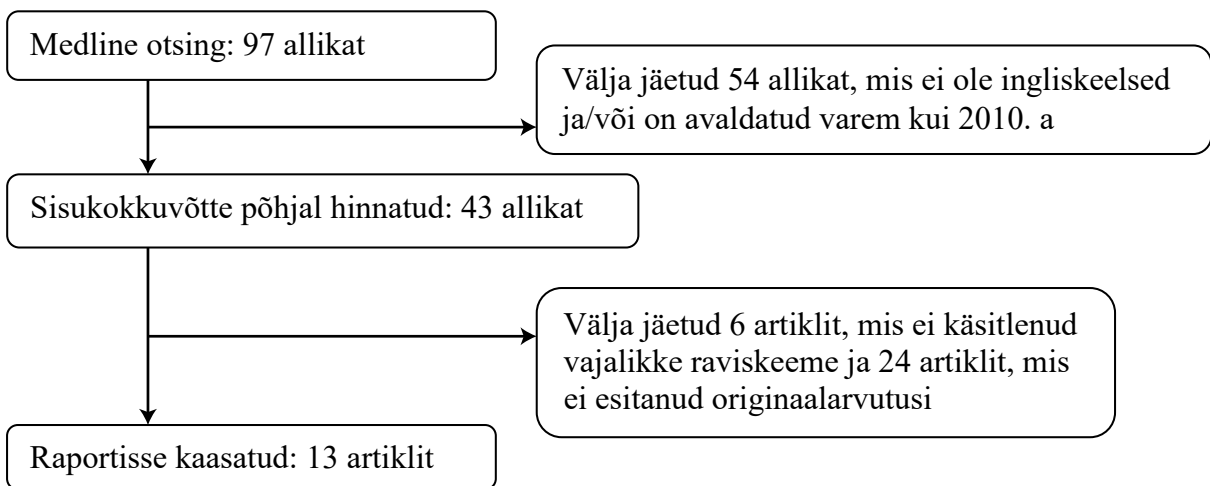
Käesolevas raportis käsitletavat kopsuvähi kemoteraapia ravimid on kõik suhteliselt kallid ja nende ravimite kasutuselevõtule on enamikus arenenud maades eelnenud ravimite kulutõhususe hindamine vastavate riiklike institutsioonide poolt. Need hinnangud ja hinnangute aluseks olevad analüüsid on enamjaolt kättesaadavad internetis. Käesoleva raporti jaoks otsisime seda informatsiooni viie ingliskeelse riigi institutsioonidest:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Inglismaa);
- Ireland National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE, Iirimaa);
- Scottish Medicines Consortium (SMC, Šotimaa);
- Australian Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS);
- Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR).

Ülevaade sel viisil leitud kulutõhususe hinnangutest on esitatud raporti 6. peatükis. Nendes hinnangutes viidatud teaduskirjandus vaadati läbi ja kõrvutati ravimi omaduste kokkuvõtete alusel leitud efektiivsuse uuringutega, kuid täiendavaid allikaid ei leitud.

Teadusartiklid ravimite kulutõhususe kohta

Kopsuvähi kemoteeraapia uute ravimite kulutõhususe uuringute otsing Medline'i andmebaasis viidi läbi 17. oktoobril 2016. Otsiti artikleid, mille pealkirjas ja kokkuvõttes olid terminid „*lung cancer*“ ja „*cost-effectiveness*“ ning ravimite nimetused *pemetrexed*, *erlotinib*, *afatinib*, *gefitinib*, *crizotinib*, *nivolumab* ja/või *pembrolizumab*. Järgmisena piirati tulemused ingliskeelsete, alates 2010. aastal avaldatud artiklitega. Saadud 43 tulemusest jäeti pealkirjade ja sisukokkuvõtete põhjal välja 6 uuringut, mis ei käsitlenud käesoleva raporti jaoks olulisi raviskeeme. Täistekstide põhjal arvati välja 24 mitterelevantset artiklit, kus ei olnud iseseisvalt koostatud mudelit ega teostatud kulutõhususe arvutusi originaalandmete põhjal.



Joonis 1. Kopsukasvajate kemoteeraapia kulutõhususe uuringute otsing

Andmed Eesti ravipraktika hindamiseks

Eesti Haigekassa usaldusarstid teostasid 2016. a esimesel poolaastal kopsuvähi kemoteeraapia kohta sihtvaliku ehk ravidokumentide kontrolli. Selle käigus moodustati juhuvalim (10%) 2015. a raviarvetest, millel oli kodeeritud teenus 309R. Selle juhuvaliku alusel tehti väljavõtted haiguslugudest ravisutustes, et isikupõhiselt hinnata, mis vähivormiga haigetele millist konkreetset keemiaravi skeemi oli rakendatud, sh mida on kasutatud esimese ja mida teise ravivalikuna.

Sihtvaliku käigus koguti andmed 248 keemiaravi kuuri kohta. Nende andmete alusel hinnati Eesti ravipraktika vastavust rahvusvahelistele ravistandarditele ja Eesti Haigekassa tervishoiuteenuse 309R „Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur“ tingimustele (vt ptk 7.2).

Ekspert hinnang kopsuvähi ravikuuride praeguse ja soovitatud jaotuse kohta

Eesti ravipraktika võrdlemisel tõendus põhise teadmisega koostati ekspert hinnang mitteväikerakk-kopsuvähi esmasjuhtude jaotuse kohta haiguse histoloogia ja ravivalikute alusel Eestis (joonis 3, ptk 8). Ekspert hinnang sisaldas ka soovitusi muudatuste kohta. See jaotus on aluseks kasutusel olevate raviskeemide ja ravikuuride arvutustele, et hinnata võimalike muudatuste kulutõhusust ja eelarvemõjusid.

Kulutõhususe ja eelarvemõjude analüüsid

Kõigi kuue raportis käsitletava ravimi kulutõhususe sisulist analüüsi takistab teadmatus ravimite hinnast, sest ravimitootjate üldine tegevuspoliitika on sõlmida rahastajatega konfidentsiaalseid hinnakokkuleppeid.

Suure määramatuse tingimustes ei ole otstarbekas koostada kulutõhususe ja eelarvemõjude hindamiseks keerulisi mudeleid, mistõttu raportis esitatakse hinnangud lihtsustatud kujul. Seega lähtutakse võrreldavate raviskeemide mõjust elulemusele ja tervisega seotud elukvaliteedile ning ravimite arvatavast maksumusest ja võimalikest hinnalangustest.

Ravimite kulutõhusust hinnatakse järgmistes aspektides: võidetud progressioonivabad eluaastad, võidetud eluaastad ning täiendkulu tõhususe määr (ICER) lisandunud progressioonivaba eluaasta, lisandunud eluaasta (LYG) ja lisandunud kvaliteetse eluaasta (QALY) kohta.

3. Kopsuvähk

Kopsuvähk on meestel kõige sagedamini diagnoositav pahaloomuline kasvaja ja kopsuvähk on nii meestel kui ka naistel pahaloomulistest kasvajatest tingitud suremuses esikohal [1]. Aastatel 2009–2013 on kopsuvähi surmade arv Euroopa Liidus meestel vähenenud 6% ja naistel kasvanud 7% [2].

Suitsetamine on jätkuvalt kopsuvähki haigestumise peamine riskifaktor ja muutused kopsuvähi histoloogiliste vormide esinemissageduses peegeldavad muutusi suitsetamise levikus eelnevatel aastakümnetel.

3.1. Kopsuvähi etioloogia ja kulg

Sarnaselt teiste pahaloomuliste kasvajatega ei ole kopsuvähi täpne tekkemehhanism teada, kuid kopsuvähki haigestumise risk on seotud mitmete keskkonnast ning elustiilist tulenevate mõjuritega. Riski haigestuda kopsuvähki suurendavad järgmised tegurid:

- suitsetamine suurendab riski kuni 10–20 korda;
- passiivne suitsetamine suurendab riski 20–30%;
- püsiv kokkupuude asbesti, arseeni, radooni ja polütsükliiliste aromaatsete süsivesikutega;
- siseruumide õhusaaste (kütmisel, toidu valmistamisel);
- kiirgusekspositsioon enne 40. eluaastat.

Kopsuvähid on kartsinoomid, st epiteelirakkudest lähtuvad pahaloomulised kasvajakud.

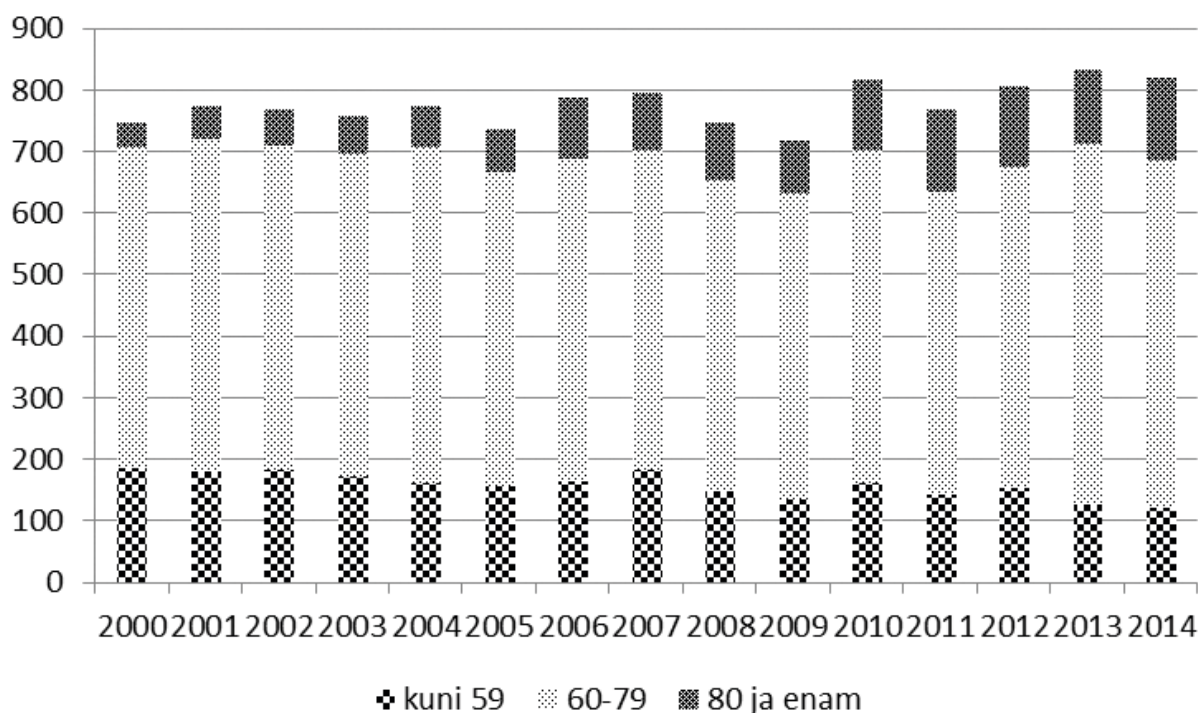
Histoloogilise klassifikatsiooni alusel on kopsuvähist 10–15% väikerakk-kopsuvähk ja 85–90% mitteväikerakk-kopsuvähk. Viimane jaotatakse omakorda kaheks peamiseks vormiks – adenokartsinoomiks ja lamerakuliseks kartsinoomiks, mida esineb võrdse sagedusega. Umbes 5–10% juhtudest ei ole võimalik täpsustada, millise vormiga on tegemist (s.o dediferentseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk).

Haigestumisel ei põhjusta kopsuvähk sageli mingeid vaevusi ja seetõttu avastatakse enam kui 70% kopsukasvajatest alles siis, kui kasvaja on juba levinud teistesse organitesse. Kopsukasvajate metastaasid levivad enim peajju, luudesse, maksa ja neerupealistesse.

Prognoos elule on kopsuvähi korral halb – üldine 5 aasta elulemus kopsuvähi korral on maailmas alla 10% [1]. Eestis on kopsuvähi 5 aasta elulemus viimasel aastakümnel paranenud 27% võrra [3] ja oli aastatel 2010–2014 meestel 12% ja naistel 16%.

3.2. Kopsuvähi epidemioloogia

Kogu maailmas haigestub aastas kopsuvähki 1,6 mln inimest ja kopsuvähi tõttu sureb 1,4 mln inimest [1]. Eestis on viimase kümne aasta jooksul haigestumine kopsukasvajatesse (RHK-10 diagnoosid C33–C34) mõnevõrra suurenenud. Seejuures on kasv toimunud ainult alates 80-aastaste vanuserühmas, kus aastatel 2000–2002 oli 40–50 haigusjuhtu aastas ja aastatel 2011–2014 ligi kolm korda enam (120–135 uut haigusjuhtu).



Joonis 2. Esmashaigestumine kopsu-, bronhi- ja hingetoru kasvajatessesse (C33–C34) Eestis Tervise Arengu Instituudi tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi andmetel.

3.3. EGFR-positiivne ja ALK-positiivne kopsuvähk

Mitteväikerakk-kopsuvähi raviskeem sõltub kasvaja tüübist, mistõttu kasvaja histoloogiline ja tsütoloogiline määratlemine on väga oluline. Immunohistokeemiline analüüs minimaalses mahus ja kahe markeri abil on piisav – markerid p40 või p63 lamerakulise vähi ning marker TTF1 adenokartsinoomi identifitseerimiseks [6].

Kasvajakoe molekulaarne diagnostika mitteväikerakk-kopsuvähi korral on vajalik kahe geneetilise muutuse identifitseerimiseks: epidermaalne kasvufaktori retseptor (EGFR) ja anaplastiline lümfoomkinaas (ALK), mille esinemisel saab määrata efektiivsema ravi.

Kopsuvähki, mille raku pinnal on rohkelt inimese epidermaalse kasvufaktori 1.tüüpi retseptorit (EGFR, tuntud ka kui HER1), iseloomustab aeglasem haiguse progressioon ning parem prognoos. Ligikaudu 10–15% adenokartsinoomidest on EGFR-positiivsed, st esineb EGFR geeni mutatsioon, mis viib EGFR-valgu üleekspressioonini.

EGFR on ekspresseeritud tervete rakkude ja vähirakkude pinnal. EGFR geeni mutatsioonid, aga ka amplifikatsioon ja/või retseptori ligandi liigne ekspressioon soodustavad pahaloomulist fenotüüpi. Türosiinkinaasi inhibiitorid (TKI) erlotiniib, afatiniib ja gefitiniib seonduvad EGFRiga kovalentselt ja inhibeerivad tugevalt EGFR rakusisest fosforüülimist. Mittekliinilistes mudelites viib EGFR fosfotürosiini inhibeerimine raku staasi ja/või surmani.

EGFR mutatsioonide määramiseks tuleb kasutada valideeritud metodoloogiat ja teha seda laboratooriumis, mis osaleb pidevalt selle testi kvaliteedi tagamise välishindamise skeemis. Analüüs peab katma kindlasti kahte kõige levinumat mutatsiooni eksonis 19 (45%, exon 19 *deletion*) ja eksonis 21 (45%, L858R).

Anaplastiline lümfoomkinaas (ALK) on ensüüm, mida kodeerib ALK-geen. ALK-geeni translokatsioon põhjustab 60% anaplastilistest suurerakulistest lümfoomidest ja EML4-fusioon põhjustab 3–5% kopsuvähk adenokartsinoomidest. ALK-retseptori türosiinkinaasi, samuti ROS1 ja c-Met-i kinaasi aktiivsuse inhibeerimine põhjustab apoptoosi kasvajakuliinides ja on seekaudu kasvjavastase toimega.

ALK-translokatsiooni määratakse spetsiifilise valideeritud testiga kas *fluorescence in situ hybridization* (FISH) või immunohistokeemilisel meetodil. ALK-määramist tuleb teha samuti laboratooriumis, mis osaleb pidevalt selle testi kvaliteedi tagamise välishindamise skeemis.

Arvestades, et türosiinkinaasi inhibiitorid on efektiivsed ainult konkreetsete molekulaarsete vormide korral, tuleb kõiki mitteväikerakk-mittelamerakk-kopsuvähi ravijuhte, kus haige seisund võimaldab rakendada süsteemravi, testida raviplaani koostamiseks EGFR mutatsioonide suhtes ja viimaste mitte esinemisel ALK-geeni suhtes, sest EGFR- ja ALK-mutatsioonid on peaaegu alati teineteist välistavad.

4. Kopsuvähi ravi

Kopsuvähi raviskeem sõltub haiguse kliinilisest staadiumist ja kasvaja histoloogilisest tüübist, haige üldseisundist ja kaasuvatest haigustest (eelkõige südame ja veresoonkonna ning hingamiselundite haigused). Kopsuvähi ravi põhimõtted ja võimalused on erinevad mitteväikerakk- ja väikerakk-kopsuvähi puhul.

Kopsuvähk jaotatakse staadiumitesse I–IV sõltuvalt haiguse algkoldest ja levikust lümfisõlmedesse ja teistesse organitesse (TNM-klassifikatsioon):

- I staadium: kasvaja läbimõõt on kuni 5 cm ja see ei ole levinud bronhidesse ega lümfisõlmedesse;
- II staadium: kasvaja läbimõõt 5 kuni 7 cm ja/või kasvaja on levinud lähedastesse lümfisõlmedesse;
- III staadium: esinevad siirded (metastaasid) kopsulähedastes või ka teise kopsu lähedastes, rangluupealsetes jt lümfisõlmedes; või kasvaja tungib keskseinasse, südamesse, suurtesse veresoontesse, hingetorusse, söögitorusse;
- IV staadium: esinevad kaugmetastaasid.

Mitteväikerakk-kopsuvähi ravi:

I–II staadium: kirurgiline ravi on valikmeetod, sellele järgneb adjuvantne keemiaravi, kui tegemist on IB staadiumiga ja kasvaja on > 4 cm või kui haigus on levinud regionaalsetesse lümfisõlmedesse. Kui esinevad vastunäidustused kirurgilisele ravile, kasutatakse radikaaldoosis kiiritusravi. Kui uuringutel tekib kahtlus kirurgilise ravi teostatavuse suhtes, alustatakse keemiaraviga, millele järgneb võimalusel operatsioon.

III staadium: võimalusel haiget opereeritakse, tavaliselt eelneb sellele neoadjuvantne keemiaravi. Kiiritusravi koos või ilma eelneva keemiaravita kasutatakse mitte-opereeritavate kasvajat või operatsiooni välistavate kaasuvate haiguste korral.

IV staadium: kasutatakse palliatiivset keemiaravi ja/või kiiritusravi ning püütakse leevendada haige vaevusi.

Sõltuvalt kopsuvähi staadiumist 20–70% radikaalselt opereeritud haigetest kasvaja retsidiiveerub. Sel juhul kasutatakse enamasti palliatiivset keemiaravi.

Väikerakk-kopsuvähi ravi:

I staadium: ravis kombineeritakse kirurgiline ravi, adjuvantne keemiaravi ja adjuvantne kiiritusravi radikaaldoosis. Kaalutakse peaju profülaktilist kiiritusravi.

II ja III staadium: kombineeritud keemia- ja kiiritusravi, mida rakendatakse kasvaja ja haige seisundist lähtudes.

IV staadium: kasutatakse palliatiivset keemiaravi ja/või kiiritusravi ning püütakse leevendada haige vaevusi.

Retsidiivide korral kasutatakse keemiaravi teiste, varem kasutamata keemiaravimite kombinatsioonidega või kiiritusravi.

Haige üldseisundit hinnatakse onkoloogias tavapäraselt ECOGi (Eastern Cooperative Oncology Group) välja töötatud viie-pallilisel skaalal [5], kus seisundis 0 ei ole patsiendil oma tegemistes ühtegi piirangut ning seisundis 4 on tegemist voodihaigega, kes on võimetu enda eest hoolitsema. Seisundites 3 ja 4 olevatele haigetele tavapäraselt aktiivravi ei rakendata ja tehakse kõik võimalik vaevuste leevendamiseks, s.o pakutakse parimat toetavat ravi (ingl *best supportive care*).

4.1. ESMO kopsuvähi ravijuhend

European Society for Medical Oncology (ESMO) kaasajastas 2016. a metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi ravijuhendi [6]. Raviskeemi valikul peetakse määravaks kasvaja histoloogilist tüüpi, molekulaarset patoloogiat ning haige vanust, üldseisundit ja eelistusi. Ravivalikuid tuleks arutada multidistsiplinaarses konsiiliumis.

Süsteemset keemiaravi soovitatakse kõigile metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi haigetele, kelle üldseisund on ECOG-skaalal 0, 1 või 2. Võrreldes parima toetava raviga pikendab keemiaravi kasutamine heas ja rahuldavas üldseisundis haigetel elulemust ja parandab elukvaliteeti.

Mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviskeemiks on platiinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi, kui tegemist ei ole EGFR- või ALK-mutatsiooniga kasvajaga. ESMO soovitab oma ravijuhendis määrata EGFR-mutatsioonid kõikidel levinud mittelamerakulise kopsuvähiga patsientidel. Lamerakulise kopsuvähi puhul võib mutatsiooni määramist kaaluda mittediagnostilisel/vähesel suitsetajal (< 15 pakk-aastat).

Lamerakk-kopsuvähi ja EGFR-negatiivse adenokartsinoomi 1. rea ravi

Kõikidel lokaalse või kaugelearenenud IIIB ja IV staadiumi kopsuvähiga heas ja rahuldavas üldseisundis (ECOG 0–2) ja tõsisemate kaasuvate haigusteta patsientidel on soovitatav kasutada platiinapõhist (tsisplatiin või karboplatiin) kombineeritud keemiaravi (gemtsetabiin, vinorelbiin või taksaanid). Platiinapõhine keemiaravi parandab elulemust ja elukvaliteeti ning keemiaraviga peaks alustama, kui patsient on veel heas üldseisundis.

Mitmetel kombinatsioonskemidel on tõestatud sarnast efektiivsust ja ravimite määramisel on oluline hinnata nende kõrvaltoimeid.

Pemetrekseedipõhise kombinatsioonraviga on saavutatud parem elulemus kui gemtsetabiiniraviga. Pemetrekseedi võib kasutada ainult mittelamerakk-kopsuvähi puhul. Kui patsient jätkab säilitusravi pemetrekseediga, soovitatakse teha 4 pemetrekseedi ravikuuri ja kui patsiendile on säilitusravi vastunäidustatud, soovitatakse teha 4–6 ravikuuri. Randomiseeritud uuringud on näidanud, et pärast 4 platiinapõhist keemiaravikuuri on säilitusravi pemetrekseediga parandanud patsientide üldist elulemust ja progressioonivaba elulemust stabiilse haiguse puhul. Mittelamerakk-kopsuvähiga patsiendile, kes on saanud esimese valikuna keemiaravi tsisplatiini ja pemetrekseedi kombinatsioonina ja on saavutanud sellega haiguse stabiliseerumise või ravivastuse, on näidustatud jätkata pemetrekseedi säilitusraviga.

Bevatsizumabi lisamine paklitakselile ja karboplatiinile heas üldseisundis (ECOG 0 või 1) mittelamerakk-kopsuvähi patsiendile parandab elulemust.

Lamerakk-kopsuvähi ja EGFR-negatiivse adenokartsinoomi 2. rea ravi

Heas ja rahuldavas üldseisundis (ECOG 0–2) patsiendil, kellel esineb kliiniline või radioloogiline progressioon peale esimese rea keemiaravi, on soovitatav vahetada keemiaravi, kusjuures kombinatsioonravi ei ole efektiivsem kui monoteeraapia.

Teises ravireas soovitab ESMO kasutada pemetrekseedi või dotsetakseeli, kui patsienti ei ole nende toimeainetega varem ravitud. Teises ravireas võib kasutada dotsetakseeli koos ramutsirumabiga (olenemata histoloogiast), pembrolizumabi (PD-L1 ekspresseeritud $\geq 1\%$) või nivolumabi. Samuti võib teises reas kasutada adenokartsinoomi puhul dotsetakseeli koos nintedanibiiga, eeskätt patsientidel, kellel haigus on progresseerunud 9 kuu jooksul esimese keemiaravi alustamisest.

EGFR-positiivse kopsuvähi 1. rea ravi

EGFR-mutatsiooniga kopsuvähiga patsientidele soovitatakse esimese rea raviks TKId afatiniib, erlotiniib või gefitiniib. Ravi TKIga pikendab EGFR-mutatsiooniga kopsuvähi korral progressioonivaba elulemust ja parandab elukvaliteeti, sest need ravimid on paremini talutavad kui tavapärane keemiaravi.

Kui EGFR-mutatsiooni esinemine selgub platinapõhise keemiaravi ajal, võib jätkata keemiaraviga (kuni 4 kuuri) ning minna üle säilitusravile TKIga.

Uuringud on näidanud, et EGFR-mutatsiooniga patsientidel paraneb erlotiniibi ja bevatsizumabi kombinatsiooniga progressioonivaba elulemus, kuid mitte üldine elulemus.

EGFR-positiivse kopsuvähi 2. rea ravi

Kui haigus progresseerub TKI ravimite kasutamise ajal, on soovitatav võtta uus biopsia, et kinnitada histoloogiat, sest haiguse transformeerumine väikerakk-kopsuvähiks on harv (< 5%). Haiguse progresseerumisel tuleb selgitada välja, kas on tekkinud EGFR T790M resistentsusmutatsioon. Sel juhul tuleb teise liini raviks kasutada osimertiniibi. Kui T790M mutatsiooni ei esine või pole seda võimalik määrata või ei ole osimertiniib kättesaadav, on teise rea raviks platinapõhine keemiaravi.

ALK-translokatsiooniga kopsuvähi 1. ja 2. rea ravi

Rutiinne ALK-translokatsiooni testimine on soovitatud samadel sihtrühmadel kui EGFRi määramine. ALK-translokatsiooni testimine peaks toimuma peale EGFR-mutatsiooni määramist, kuna samaaegselt kahte mutatsiooni tavaliselt ei esine.

ALK-translokatsiooni puhul soovitatakse esimese rea raviks krisotiniibi. Uuringud on näidanud, et krisotiniibi kasutamisel paraneb patsientide üldseisund: vähenevad valu, düspnoe ja köha. Ka patsientide elukvaliteet on oluliselt parem kui keemiaravi saavatel patsientidel. Kui esineb haiguse oligoprogressioon, võib jätkata ravi krisotiniibiga ja lisada lokaalse kiiritusravi. Ravimi vahetamisel on soovitatud minna üle tseritiniibile või alektiniibile.

Tabel 1. ESMO soovitused mitteväikerakk-kopsuvähi keemiaraviks

	1. rea ravi	2. rea ravi
Adenokartsinoom, EGFR-negatiivne kopsuvähk	tsisplatiin + pemetrekseed tsisplatiin + gemtsitabiin tsisplatiin + dotsetakseel karboplatiin + paklitakseel karboplatiin + paklitakseel + bevatsizumab gemtsitabiin vinorelbiin taksaan pemetrekseed (säilitusravi) erlotiniib (säilitusravi)	pemetrekseed dotsetakseel nivolumab pembrolizumab (PD-L1 \geq 1%) ramutsirumab + dotsetakseel nintedaniib + dotsetakseel erlotiniib
Lamerakk-kopsuvähk	tsisplatiin + gemtsitabiin tsisplatiin + dotsetakseel tsisplatiin + vinorelbiin karboplatiin + paklitakseel tsisplatiin + gemtsitabiin + netsitumumab karboplatiinipõhine kombinatsioonravi gemtsitabiin vinorelbiin taksaan	nivolumab pembrolizumab (PD-L1 \geq 1%) dotsetakseel ramutsirumab + dotsetakseel erlotiniib afatiniib
EGFR-positiivne kopsuvähk	afatiniib gefitiniib erlotiniib +/- bevatsizumab	osimertiniib (T790M mutatsioon) plaatinapõhine keemiaravi
ALK-translokatsiooniga kopsuvähk	krisotiniib	tseritiniib alektiniib

4.2. NCCNi kopsuvähi ravijuhend

National Comprehensive Cancer Networki (NCCN) ravijuhend [7] lokaalselt levinud (IIIB staadium) ja metastaatilise (IV staadium) mitteväikerakk-kopsuvähi kohta esitab soovitusi kombinatsioonraviks ja monoteraapiaks vastavalt patsiendi üldseisundile ja kasvaja histoloogiale. Kombinatsioonravi peetakse üldjuhul tõhusamaks kui monoteraapiat.

Heas üldseisundis patsiendid saavad kasu platinapõhisest keemiaravist, mis on kopsuvähi esimese rea standardravi. Platinapõhist keemiaravi kombineeritakse taksaanide, vinorelbiini, etoposiidi, pemetrekseedi (adenokartsinoomi alatüübi puhul) või gemtsitabiiniga.

Patsientidele, kelle üldseisund on halb (ECOG 2 või enam) või kes kaasuvate haiguste tõttu kombinatsioonravi ei talu, soovitab NCCN keemiaravi monoterapiat. Monoterapiat puhul on näidustatud vinorelbiin, gemtsitabiin, pemetrekseid (adenokartsinoomi alatüübi puhul) või taksaanid (paklitaksel või dotsetaksel).

ALK-geeni translokatsiooni ja EGFRi mutatsiooni määramist soovitatakse kõikidele patsientidele mittelamerakk-kopsuvähi või teadmata/täpsustamata histoloogia puhul. Lamerakulise kopsuvähi puhul võib kaaluda nende mutatsioonide määramist patsientidel, kes ei ole kunagi suitsetanud, kelle histoloogiline preparaas on väike või tegemist on segatüüpi histoloogiaga.

Mitteväikerakk-kopsuvähi puhul on kõige sagedamini esinev EGFR-mutatsioon eksoni 19 deletsioon ja ekson 21 mutatsioon, mida NCCN nimetab sensibiliseerivateks mutatsioonideks.

Lamerakulise kopsuvähi keemiaravi

Lamerakulise kopsuvähi puhul tuleks kaaluda EGFR- ja ALK-mutatsiooni määramist patsientidel, kes ei ole kunagi suitsetanud, kelle puhul on tegemist on väikese histoloogilise preparaadiga või segatüüpi histoloogiaga.

Lamerakulise kopsuvähiga patsientidel, kelle üldseisund on hea (ECOG 0–2), soovitab NCCN kasutada tsisplatiini ja gemtsitabiini kombinatsioonravi. Sellele kombinatsioonile võib lisada netsitumumabi.

Patsientidele, kelle üldseisund on hea (ECOG 0–2) ja kelle haigus on progresseerunud esimese liini ravi ajal või peale seda, on näidustatud järgneva raviliini preparaadid, mille hulka kuuluvad nivolumab, pembrolizumab, dotsetaksel (+/– ramutsirumab) või gemtsitabiin, kui patsient pole neid preparaate varem saanud.

NCCN soovitab järgnevates raviliinides kasutada nivolumabi nendel patsientidel, kellel on metastaatiline (mittelamerakk- või lamerakk-) mitteväikerakk-kopsuvähk ning kelle haigus on progresseerunud esimese rea keemiaravi ajal või selle järel. Nivolumabiga ravitavatel patsientidel on pikem üldine elulemus ning immuunravi on vähem toksiline ja paremini talutav kui keemiaravi. Uuringute järgi on nivolu-

mabiga ravitavate patsientide seas esinenud 3.–5. raskusastme kõrvaltoimeid < 10%, kuid dotsetakseeliga ravitavatel patsientidel 55%.

EGFR-negatiivse adenokartsinoomi 1. rea ravi

Kui ei esine ALK- ega EGFR-mutatsiooni, on levinud ja metastaatilise mittelamerakk-kopsuvähi patsientidel soovitatav esimeses reas kasutada platinapõhist keemiaravi koos pemetrekseediga. Samuti on see kombinatsioon soovitatav patsientidel, kellel ei ole EGFR- ja ALK-mutatsioone määratud. Esimese liini ravis võib kasutada ka karboplatiini koos paklitakseliga koos bevatsizumabiga või ilma.

Pemetrekseedipõhist keemiaravi on hakatud kasutama aina rohkem, sest taksaanidega kaasneb suurem toksilisus (nt neurotoksilisus, neutropeenia).

EGFR-negatiivse adenokartsinoomi säilitusravi

Säilitusravi all mõeldakse süsteemse ravi jätkamist levinud kopsuvähiga patsientidel peale 4–6 esimese rea keemiaravi tsükli. Säilitusravi sobib patsientidele, kes on heas üldseisundis ning kes on keemiaravist saanud kasu (tuumori vähenemine) või kelle haigus on püsinud stabiilsena.

Säilitusravi puhul jätkatakse pemetrekseediga ning ravimit võib kasutada kuni haiguse progressioonini või raskete kõrvaltoimeteni.

NCCN soovitab kasutada pemetrekseedi monoterapiiana säilitusravis mittelamerakk-kopsuvähi patsientidel, sest uuringutes pikendab ravim üldist elulemust.

Säilitusravi bevatsizumabiga on näidustatud patsientidele, kes on esimeses reas saanud 4–6 kuuri platinapõhist keemiaravi koos bevatsizumabiga.

Patsientidel, kelle üldseisund on ECOGi skaalal 0–2 ning kelle haigus on progresseerunud esimese rea ravi ajal või peale seda või peale säilitusravi, on näidustatud järgnevad preparaadid: erlotiniib, gefitiniib, pemetrekseed, nivolumab, pembrolizumab, dotsetakseel (+/– ramutsirumab) või gemtsitabiin, kui patsient pole neid ravimeid varem saanud.

EGFR-positiivse kopsuvähi 1. rea ravi

NCCN soovitab sõltumata haige üldseisundist kasutada EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi ravis erlotiniibi, gefitiniibi või afatiniibi.

Kui EGFR-mutatsiooni esinemine selgub keemiaravi ajal, siis ei ole seni kasutatud ravi kohene muutmine vajalik, kuid säilitusravis tuleks kasutada kas erlotiniibi, afatiniibi või gefitiniibi.

EGFR-positiivse kopsuvähi 2. rea ravi

Kui patsient ei ole esimeses ravireas saanud TKId, on soovitatav kasutada järgnevates raviliinides erlotiniibi, afatiniibi või gefitiniibi.

Kui haigus on TKI ravi ajal progresseerunud, kuid patsient on asümptomaatiline, võib jätkata ravi erlotiniibi, afatiniibi või gefitiniibiga. Ravi vahetamisel peale progressiooni on soovitatav minna üle osimertiniibile, kui patsiendil esineb EGFR T790M resistentsusmutatsioon. Alternatiiviks on kasutada platinapõhist keemiaravi vastavalt histoloogiale: tsisplatiin koos pemetrekseediga adenokartsinoomi või tsisplatiin koos gemitsitabiiniga lamerakulise kasvaja puhul.

Peale haiguse teist progressiooni, kui patsiendi üldseisund on ECOG skaalal 0–2, on soovitatud kasutada järgnevates raviliinides nivolumabi, pembrolizumabi, dotsetakseeli, gemitsitabiini, pemetrekseedi või erlotiniibi juhul, kui patsienti ei ole varem nende ravimitega ravitud.

NCCNi paneel on lisanud 2016. aastal 2A kategooria soovitusena afatiniibi koos tsetuksimabiga kasutamiseks patsientidel, kelle haigus on peale keemiaravi progresseerunud.

ALK-translokatsiooniga kopsuvähi 1. ja 2. rea ravi

NCCNi paneel soovib krisotiniibi kasutada esimese rea ravina ALK-translokatsiooniga lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks, olenemata patsiendi üldseisundist. Samuti on krisotiniib näidustatud järgnevate raviliinidena ALK-translokatsiooniga patsientidele, keda pole selle ravimiga varem ravitud.

Kui haigus on progresseerunud, kuid patsient on asümptomaatiline, võib jätkata ravi krisotiniibiga ning lisada vajadusel lokaalse kiiritusravi. Ravimi vahetamisel on soovitatav minna üle tseritiniibile või alektiniibile või kasutada esimese liini keemiaravi vastavalt histoloogiale.

Tabel 2. NCCNi soovitused mitteväikerakk-kopsuvähi keemiaraviks

	1. rea ravi	2. rea ravi
Lamerakk-kopsuvähk	tsisplatiin + gemtsitabiin platinapreparaat + taksaan platinapreparaat + vinorelbiin platinapreparaat + etoposiid platinapreparaat + gemtsitabiin antud ravimite monoteeraapia tsisplatiin + gemtsitabiin + netsitumumab	nivolumab pembrolizumab dotsetakseel dotsetakseel+ramutsirumab gemtsitabiin
EGFR-negatiivne mittelamerakk-kopsuvähk	tsisplatiin + pemetrekseed karboplatiin + paklitakseel + bevatsizumab platinapreparaat + taksaan platinapreparaat + vinorelbiin platinapreparaat + etoposiid platinapreparaat + gemtsitabiin antud ravimite monoteeraapia	nivolumab pembrolizumab dotsetakseel dotsetakseel+ramutsirumab pemetrekseed erlotiniib gemtsitabiin
EGFR-mutatsiooniga kopsuvähk	afatiniib gefitiniib erlotiniib	osimertiniib jätkata 1. rea ravimiga
ALK-translokatsiooniga kopsuvähk	krisotiniib	tseritiniib alektiniib jätkata 1. rea ravimiga

5. Ravimid kopsuvähi kemoteraapias

Käesolevas raportis käsitletakse seitset kopsuvähi kemoteraapias kasutusel olevat ravimit. Neist kaks – pemetrekseed ja erlotiniib – on Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus ja viie ravimi – afatiniibi, gefitiniibi, nivolumabi, pembrolizumabi ja krisotiniibi – kohta on Eesti Haigekassale esitatud taotlused nende ravimite lisamiseks kopsuvähi kemoteraapia raviskeemi 309R.

Järgnevalt on kirjeldatud randomiseeritud kontrollitud uuringuid ja meta-analüüse, mis võrdlevad nimetatud ravimeid sisaldavaid raviskeeme neid ravimeid mittesaldavate raviskeemidega kopsuvähi ravis.

5.1. Pemetrekseed

Pemetrekseed on mitmesuunalise toimega vähivastane antifolaat, mille toime avaldub raku replikatsiooniks vajalike folaatidest sõltuvate metaboolsete protsesside katkestamises.

Pemetrekseedil on müügiluba Euroopa Liidus (Alimta®, Eli Lilly) alates 2004. aasta septembrist. Pemetrekseedi ametlikult kinnitatud näidustused [8] on pleura maligne mesoteliom ja mitteväikerakk-kopsuvähk. Seda kasutatakse:

- koos tsisplatiiniga eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientide raviks, kel esineb mitteresetseeritav pleura maligne mesoteliom;
- koos tsisplatiiniga valikraviks patsientidel, kel esineb lokaalselt kaugele arenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleerivalt lamerakulise histoloogiaga;
- monoteraapiana lokaalselt kaugele arenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi, mis ei ole prevaleerivalt lamerakulise histoloogiaga, säilitusraviks patsientidel, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast plaatinapreparaati sisaldavat kemoteraapiat;
- monoteraapiana teise valiku ravina patsientidele, kel esineb lokaalselt kaugele arenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, mis ei ole prevaleerivalt lamerakulise histoloogiaga.

Pemetrekseedi soovitatavaks annuseks on 500 mg 1 m² kehapinna kohta ja pemetrekseedi manustatakse veenisisesel infusioonina 10 minuti jooksul 21-päevase ravitsükli esimesel päeval.

Nahareaktsioonide esinemissageduse ja raskusastme vähendamiseks tuleb pemetrekseedi manustamisele eelneval päeval, manustamispäeval ja sellele järgneval päeval manustada kortikosteroidi.

Toksilisuse vähendamiseks tuleb pemetrekseediga ravitavatele patsientidele manustada täiendavalt ka vitamiine. Patsiendid peavad saama suu kaudu iga päev foolhapet või foolhapet sisaldavat (350–1000 µg) multivitamiini. Samuti tuleb patsientidele pemetrekseedi esimesele annusele eelneval nädalal ning üks kord iga järgneva kolme ravitsükli jooksul manustada lihasesiseselt vitamiini B12 (1000 µg).

Pemetrekseedi efektiivsus kombinatsioonis tsisplatiiniga mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea ravis on tõendatud kolmes randomiseeritud kliinilises uuringus, monoterapia efektiivsus säilitusravis kahes uuringus ning monoterapia efektiivsus teise rea ravis ühes randomiseeritud uuringus. Lisaks otsevõrdlustele on pemetrekseedi sisaldavaid raviskeeme võrreldud teiste platiinapõhiste raviskeemidega kolmes meta-analüüsis.

Esimese rea ravi [Scagliotti 2008; 9]

Uuringusse kaasati IIIB ja IV staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid (ECOG 0 või 1), kes jagati juhuslikkuse alusel kahte keemiaravi rühma. Ühe rühma patsiente raviti tsisplatiini ja pemetrekseedi kombinatsiooniga (n = 862) ja teise rühma patsiente tsisplatiini ja gemtsitabiini kombinatsiooniga (n = 863).

Üldine elulemuse mediaan oli kasvaja histoloogilisest tüübist sõltumata mõlemas ravirühmas 10,3 kuud (HR 0,94; 95% CI 0,84–1,05). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli tsisplatiini ja pemetrekseedi rühmas 4,8 kuud ja tsisplatiini ja gemtsitabiini rühmas 5,1 kuud (HR 1,04; 95% CI 0,94–1,15). Kui uuringu tulemusi analüüsiti eraldi histoloogiliste vormide kaupa, siis oli üldine elulemus parem adenokartsinoomiga patsientidel (12,6 kuud N = 436 vs. 10,9 kuud N = 411) ja suurerakulise kartsinoomiga patsientidel (10,4 kuud N = 76 vs. 6,7 kuud N = 77). Lamerakk-kartsinoomiga patsientide üldise elulemuse mediaan oli pemetrekseedi rühmas (N = 244) 9,4 kuud ja gemtsitabiini rühmas (N = 229) 10,8 kuud. Mitte-lamerakk kartsinoomiga patsientidel oli progressioonivaba elulemuse mediaan tsisplatiini ja pemetrekseedi kombinatsiooni ravirühmas 5,3 kuud ja tsisplatiini ja gemtsitabiini ravirühmas 4,7 kuud.

Tõsiseid (3. ja 4. raskusastme) kõrvaltoimeid esines tsisplatiini ja gemtsitabiini kombinatsiooni ravirühmas oluliselt sagedamini (p = 0,001) kui tsisplatiini ja pemetrekseedi ravirühmas. Need kõrvaltoimed olid neutropeenia (26,7% vs. 15,1%),

aneemia (9,9% vs. 5,6%), trombotsütopeenia (12,7% vs. 4,1%), febrilne neutropeenia (3,7% vs. 1,3%) ja alopeetsia (21,4% vs. 11,9%). Tsisplatiini ja pemetrekseedi ravirühmas esines sagedamini ($p = 0,004$) iiveldust (7,2% vs. 3,9%).

Esimese rea ravi [Gronberg 2009; 10]

Uuringusse kaasati IIIB ja IV staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid (ECOG 0, 1 või 2), kes jagati juhuslikkuse alusel karboplatiini ja pemetrekseedi kombinatsioonravi rühma ($n = 225$) ja karboplatiini ja gemtsitabiini kombinatsioonravi rühma ($n = 221$).

Üldise elulemuse mediaan oli ravirühmades sarnane (7,3 vs. 7,0 kuud). Kui tulemusi analüüsiti histoloogilise vormi järgi, siis lamerakk- ja mittelamerakk-kopsuvähi (adenokartsinoom ja suurrakk-kartsinoom) patsientide elulemus oli sarnane. Mittelamerakk-kartsinoomiga patsientidel, keda raviti pemetrekseediga ($N = 127$), oli elulemus 7,8 kuud ja patsientidel, keda raviti gemtsitabiiniga ($N = 121$), 7,5 kuud.

Tõsiseid (3. ja 4. astme) kõrvaltoimeid esines karboplatiini ja gemtsitabiini ravirühmas oluliselt sagedamini ($p < 0,01$) kui karboplatiini ja pemetrekseedi ravirühmas. Need kõrvaltoimed olid neutropeenia (51% vs. 40%), leukopeenia (46% vs. 23%) ja trombotsütopeenia (56% vs. 24%).

Oma elukvaliteeti hindasid nii pemetrekseedi kui ka gemtsitabiini ravirühma haiged ja üldseisundi osas see rühmades ei erinenud. Mõlemas rühmas esines sama sagedusega nõrkust (50–55%), hingamisraskust (38–43%) ja iiveldust/oksendamist (10–12%).

Esimese rea ravi [Rodrigues-Pereira; 11]

Uuringusse kaasati IIIB ja IV staadiumi mittelamerakk-kopsuvähiga patsiendid (ECOG 0, 1 või 2), kes jagati juhuslikult kahe ravirühma vahel. Esimese rühma ($n = 128$) patsiente raviti karboplatiini ja pemetrekseedi kombinatsiooniga ja teise rühma patsiente ($n = 132$) karboplatiini ja dotsetakseeli kombinatsiooniga.

Esmane tulemusnäitaja uuringus oli aeg ilma tõsiste (3. ja 4. astme) kõrvaltoimeteta, mida arvestati alates patsientide ravirühmadesse jagamisest kuni tõsise kõrvaltoime tekkeni. Karboplatiini ja dotsetakseeli kombinatsiooniga ravitud patsientide seas tekkisid tõsised kõrvaltoimed oluliselt ($p < 0,001$) varem kui karboplatiini ja pemetrekseediga ravitud patsientidel (0,7 kuud vs. 3,2 kuud). Uuringu teisene tule-

musnäitaja üldine elulemus oli mõlemas ravirühmas sarnane (14,9 vs. 14,7 kuud). Vähemalt üks tõsine keemiaravist tingitud kõrvaltoime esines 13% karboplatiini ja pemetrekseedi kombinatsiooniga ravitud haigetest ja 22% karboplatiini ja dotsetakseeli ravirühma haigetest. Karboplatiin ja pemetrekseedi ravirühmas oli poole harvem vereloomekahjustusi, kuid patsientide subjektiivses enesetundes olulist vahet ravirühmade vahel ei olnud.

Esimese rea ravi, meta-analüüs [Li 2012; 12]

Selles artiklis analüüsiti uuringute Scagliotti *et al.* 2008 [9], Gronberg *et al.* 2009 [10] ja Rodrigues-Pereira *et al.* 2011 [11] tulemusi, kus pemetrekseedi oli kasutatud koos plaatina-preparaadiga mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea ravi.

Kokkuvõttes paranes üldine elulemus mittelamerakk-kopsuvähi korral (riskide suhe 0,87; 95% CI = 0,77–0,98; $p = 0,02$). Pemetrekseedi ja plaatinapõhise preparaadi kombinatsiooniga ravitud haigetel oli võrdlus-raviskeemidest oluliselt vähem hematoloogilisi kõrvaltoimeid, kuid sagedamini iiveldust ja oksendamist.

Esimese rea ravi, võrdlus-analüüs [Treat 2012; 13]

See artikkel on retrospektiivne analüüs kolme randomiseeritud uuringu andmete põhjal, kus mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea ravi oli kasutatud erinevaid plaatinapõhised raviskeeme. Kuue erineva keemiaraviskeemi võrdlemiseks tehti meta-analüüs, kus kokku analüüsiti isikupõhiselt 3467 patsiendi andmeid. Üheks uuringuks oli Scagliotti *et al.* 2008 [9], kus pemetrekseedi oli kasutatud koos tsisplatiiniga, mis kuue kombinatsiooni võrdluses pikendas elulemust kõige enam.

Tsisplatiini ja pemetrekseedi kombinatsioonravi üldelulemuse mediaan mitte-lamerakk vähi korral oli 11,0 kuud (95% CI 10,1–12,5) ja ühe aasta elulemus 47%. See oli statistiliselt oluliselt parem, kui raviskeemid, mis kombineerivad tsisplatiini ja gemtsitabiini (HR 0,86; 95% CI 0,75–0,97; $p < 0,02$) või tsisplatiini ja vinorelbiini (HR 0,67; 95% CI 0,50–0,91; $p < 0,01$), mille puhul elulemuse mediaanid olid vastavalt 10,0 ja 8,3 kuud ning ühe aasta elulemus vastavalt 40% ja 30%.

Säilitusravi [Ciuleanu 2009; 14]

Randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuringus (JMEN) võrreldi pemetrekseedi ja parima toetava ravi ($n = 441$) ning platseebo ja parima toetava ravi ($n = 222$) efektiivsust ja ohutust. Uuring viidi läbi kaugelearenenud

(IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kellel ei olnud tekkinud haiguse progresseerumist. Uuringusse olid kaasatud patsiendid, kes olid saanud 4 ravikuuri platinapõhist kombineeritud ravi, mis ei sisaldanud pemetrekseedi, s.o neid oli varasemalt ravitud tsisplatiini või karboplatiiniga kombinatsioonis gemtsitabiini, paklitakseeli või dotsetakseeliga.

Pemetrekseedi rühmas oli progressioonivaba elulemus 4,3 kuud ja platseebo rühmas 2,6 kuud (riskide suhe 0,50, 95 % CI 0,42–0,61; $p < 0,0001$). Progressioonivaba elulemus arvestatuna platinapõhise ravi algusest oli pemetrekseedi rühmas 7,7 kuud ja platseebo rühmas 5,9 kuud.

Üldise elulemuse mediaan oli pemetrekseedi ravirühmas 13,4 kuud ja platseebo rühmas 10,6 kuud (riskide suhe 0,79 (95 % CI 0,65–0,95; $p = 0,012$).

Adenokartsinoomiga patsientidel ($N = 328$) oli progressioonivaba elulemus pemetrekseedi rühmas 4,7 kuud ja platseebo rühmas 2,6 kuud. Üldise elulemuse mediaan oli vastavalt 16,8 kuud ja 11,5 kuud (HR = 0,73; 95% CI 0,56–0,96; $p = 0,026$).

Raviga seotud 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid esines pemetrekseedi ravirühmas sagedamini kui platseebo ravirühmas, vastavalt 16%-l ja 4%-l haigetest. Pemetrekseedi ravirühmas esines sagedamini nõrkust (5% vs. 1%) ja neutropeeniat (3% vs. 0%).

Säilitusravi [Paz-Ares 2012 ja Paz-Ares 2012; 15 ja 16]

Randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring (PARAMOUNT) võrdles pemetrekseedi ja parima toetava ravi ($n = 359$) efektiivsust platseebo ja parima toetava raviga ($n = 180$). Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli kaugelarenenud (IIIB staadium) või metastaseerunud (IV staadium) mitteväikerakk-mittelerakk-kopsuvähk ning kelle haigus ei olnud progresseerunud pärast 4 ravikuuri tsisplatiini ja pemetrekseedi kombineeritud ravi.

Progressioonivaba elulemus arvestatuna platinapõhise ravi algusest oli pemetrekseedi rühmas 4,4 kuud ja platseebo rühmas 2,8 kuud (riskide suhe 0,60; 95% CI 0,50–0,73; $p < 0,001$).

Üldise elulemuse mediaan arvestatuna platinapõhise ravi algusest oli vastavalt 16,9 kuud ja 14,0 kuud (HR = 0,78; 95% CI 0,64–0,96; $p = 0,02$) ning alates randomiseerimisest oli pemetrekseedi ravirühmas 13,9 kuud ja platseebo rühmas 11,0 kuud (riskide suhe 0,78; 95% CI 0,64–0,96; $p = 0,0195$).

Pemetrekseediga ravitud haigetel oli sagedamini tõsiseid kõrvaltoimeid kui platseebo rühmas (25% vs. 14%) ja kõrvaltoimete tõttu tuli ravi katkestada vastavalt 18% ja 7% haigetest. Pemetrekseedi ravirühmas esines oluliselt enam aneemiat (4,5% vs. 0,6%), neutropeeniat (3,6% vs. 0%) ning vajati enam vereülekandeid (13% vs. 5%) ja haiglaravi (8,4% vs. 3,3%).

Andmed uuringu PARAMOUNT haigete elukvaliteedi kohta on avaldanud Gridelli *et al.* [17]. Elukvaliteedi hinnati EuroQol-5 skaala abil uuringu alguses ja enne iga ravikuuri. Elukvaliteet püsis mõlemas ravirühmas ravi käigus samal tasemel ja hakkas halvenema pärast ravi lõpetamist, kui haigus oli progresseerunud. Elukvaliteedi dünaamikas ei olnud ravi ajal ega selle lõppedes ravirühmade vahel erinevusi. Sellest saab teha järelduse, et pemetrekseedi säilitusravi ei halvenda haigete elukvaliteeti.

Säilitusravi, meta-analüüs [Hu 2016; 18]

Meta-analüüsi kaasati kokku 10 randomiseeritud mitteväikerakk-kopsuvähi säilitusravi teemalist uuringut, milles oli võrreldud nelja raviskeemi: gemtsitabiin vs. parim toetav ravi, pemetrekseed vs. parim toetav ravi, pemetrekseed vs. bevatsizumab ning pemetrekseedi ja bevatsizumabi kombinatsioon vs. bevatsizumab.

Võrreldes parima toetava raviga pikendas pemetrekseed statistiliselt olulisel määral üldelulemust (HR = 0,75; 95% CI 0,65–0,87; p = 0,000) ja progressioonivaba elulemust (HR = 0,54; 95% CI 0,41–0,71; p = 0,000) ning gemtsitabiin progressioonivaba elulemust (HR = 0,62; 95% CI 0,53–0,72; p = 0,000). Progressioonivaba elulemust pikendas pemetrekseedi ja bevatsizumabi kombinatsioon sama palju kui bevatsizumabi monoteeraapia.

Võrreldes parima toetava raviga oli tõsiseid (3. ja 4. astme) kõrvaltoimeid kolm-neli korda enam nii pemetrekseedi (HR = 3,27; 95% CI 1,56–6,83; p = 0,002) kui ka gemtsitabiini (HR = 4,70; 95% CI 2,87–7,69; p = 0,000) kasutamise korral.

Teise rea ravi [Hanna 2004; 19]

Uuringusse kaasati III ja IV staadiumis mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid (ECOG 0, 1 või 2), kes olid eelnevalt levinud haiguse tõttu saanud platinapõhist keemiaravi ja kellel haigus oli progresseerunud. 2004. aastal avaldatud uuring oli esimene III faasi uuring, mis pemetrekseediga läbi viidi, mistõttu uuriti ravimi efektiivsust teises ravireas võrreldes standardravimi dotsetakseeliga.

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli pemetrekseedi monoterapia (n = 283) ja dotsetakseeli (n = 288) ravirühmas võrdne (2,9 kuud) ning üldise elulemuse mediaanid olid vastavalt 8,3 ja 7,9 kuud.

Tõsiseid (3. ja 4. astme) kõrvaltoimeid esines dotsetakseeli ravirühmas oluliselt sagedamini ($p < 0,01$) kui pemetrekseedi ravirühmas. Need kõrvaltoimed olid neutropeenia (40,2% vs. 5,3%), haiglaravi vajav febriilne neutropeenia (13,4% vs. 1,5%) ja alopeetsia (37,7% vs. 6,4%). Haiglaravi teistel põhjustel oli dotsetakseeli ravirühmas tarvis 10,5% patsientidest, pemetrekseedi rühmas 6,4% patsientidest.

Uuringus paluti haigetel oma elukvaliteeti hinnata. Nii pemetrekseedi kui ka dotsetakseeli ravirühmas esines sama sagedusega enesetunde paranemist (21%), enesetunde stabiliseerumist (29% vs. 24%) ja enesetunde halvenemist (33% vs. 29%), anoreksiat (55% vs. 61%), nõrkust (55% vs. 57%), köha (64%), hingamisraskust (64% vs. 60%), veriköha (70% vs. 73%) ja valu (64% vs. 62%).

5.2. TKI erlotiniib

Erlotiniib on epidermaalse kasvufaktori retseptori ehk inimese epidermaalse kasvufaktori 1. tüüpi retseptori (EGFR, tuntud ka kui HER1) türosiinkinaasi inhibiitor (TKI). Erlotiniib pidurdab tugevalt EGFRi rakusisest fosforüülimist. EGFR on ekspresseeritud nii tervete kui ka vähirakkude pinnal ja mittekliinilistes mudelites viib EGFRi türosiinkinaasi inhibeerimine raku staasi ja surmani. Erlotiniib toimib EGFR-vahendatud signaalide blokeerimisel nendes kasvujates, millel esinevad mutatsioonid EGFRi türosiinkinaasi domeenis (ekson 19 deletsioon või ekson 21 mutatsioon).

Erlotiniibil on müügiluba Euroopa Liidus (Tarceva®, Roche) alates 2005. aasta septembrist.

Erlotiniibi ametlikult kinnitatud näidustused [20] on mitteväikerakk-kopsuvähi ja pankreasevähi ravi. Mitteväikerakk-kopsuvähi korral on erlotiniib näidustatud:

- EGFR aktiveeruvate mutatsioonidega lokaalselt levinud või metastaatilise kopsuvähi esmavaliku raviks ja ülemineku säilitusraviks patsientidel, kelle haigus on esmavaliku keemiaravi järel stabiilne;
- lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks, kui vähemalt üks eelnev keemiaravi skeem on osutunud ebaefektiivseks.

Erlotiniibi soovitatav ööpäevane annus on 150 mg, manustatuna vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki.

Esmased uuringud erlotiniibi (ja gefitiniibiga) teostati mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel hoolimata EGFRi staatusest. Uuringute käigus selgus, et erlotiniibi kasutamisel saavad kliinilist kasu eelkõige patsiendid, kellel esinevad EGFR-geenis türosiinkinaasi aktiveerivad mutatsioonid. Seetõttu tuleb enne ravi alustamist erlotiniibi ja teiste TKIdega määrata EGFRi mutatsioonide esinemine.

Seni on avaldatud kaks randomiseeritud uuringut erlotiniibi ja keemiaravi kasutamise kohta EGFR-mutatsioonidega mitteväikerakk-kopsuvähiga haigete esimese rea ravis ning neli uuringut teise rea ravis olenemata EGFR-mutatsiooni olemasolust.

Erlotiniib esimese rea ravis [Zhou 2011; 21], EGFR-positiivsed patsiendid

Hiinas läbi viidud III faasi uuring OPTIMAL võrdles erlotiniibi ja keemiaravi EGFR-positiivsetel mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide esimese rea ravis.

Patsiendid said igapäevaselt 150 mg erlotiniibi (n = 83) või iga kolme nädala järel keemiaravi karboplatiini ja gemtsitabiiniga (n = 82).

Ravi kestuse mediaan oli erlotiniibi rühmas 12,7 kuud ja keemiaravi rühmas 4 ravikuuri.

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli erlotiniibi rühmas 13,1 kuud (95% CI 10,6–16,5) ja keemiaravi rühmas 4,6 kuud (95% CI 4,2–5,4), riskide suhe 0,16 (95% CI 0,10–0,26; p < 0,0001). Üldelulemust ei olnud võimalik hinnata, kuna uuringu lõppedes oli erlotiniibi rühmas surnud 20% ja keemiaravi rühmas 17% patsientidest.

Keemiaravi korral esines rohkem 3.–4. astme kõrvaltoimeid nagu neutropeenia (42% vs. 0%) ja trombotsütopeenia (40% vs. 0%) ning erlotiniibi ravirühmas oli keemiaravi saanud patsientidest kõrgem ALATi tase (1% vs. 4%) ja esines rohkem nahalöövet (0% vs. 2%).

Erlotiniib esimese rea ravis [Rosell 2012; 22], EGFR-positiivsed patsiendid

Euroopas läbi viidud III faasi uuring EURTAC võrdles erlotiniibi ja keemiaravi EGFR-positiivsetel mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide esimese rea ravis. Patsiendid said igapäevaselt 150 mg erlotiniibi (n = 86) või iga kolme nädala järel keemiaravi (n = 87) – tsisplatiini koos dotsetakseeli või gemtsitabiiniga.

Ravi kestuse mediaan oli erlotiniibi rühmas 8,2 kuud ja keemiaravi rühmas 4 ravikuuri.

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli erlotiniibi rühmas 9,7 kuud (95% CI 8,4–12,3) ja keemiaravi rühmas 5,2 kuud (95% CI 4,5–5,8), riskide suhe 0,37 (95% CI 0,25–0,54; $p < 0,0001$).

Üldelulemuses erinevust ei ilmnud: erlotiniibi rühmas oli üldelulemus 19,3 kuud ja keemiaravi rühmas 19,5 kuud (HR = 1,04; 95% CI 0,65–1,68; $p = 0,87$). Uuringu lõppedes (kestus 18 kuud) oli erlotiniibi ravirühmas surnud 44% ja keemiaravi rühmas 36% haigetest.

Erlotiniibi ravirühmas esines raskeid, 3.–4. raskusastme kõrvaltoimeid 6% ja keemiaravi rühmas 20%. Sagedasemad kõrvaltoimed olid lööve (13% erlotiniibi ja 0% keemiaravi rühmas), neutropeenia (0% vs. 22%), aneemia (1% vs. 4%) ja tõusnud aminotransferaaside tase (2% vs. 0%).

Erlotiniib teise rea ravis [Shepherd 2005; 23], EGFR-positiivsed ja EGFR-negatiivsed patsiendid

Randomiseeritud III faasi uuringus (BR.21) võrreldi erlotiniibi efektiivsust platseeboga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kellel oli vähemalt üks keemiaravi skeem osutunud ebaefektiivseks. Uuringus osales 731 patsienti, kellest 488 said ravina suukaudset erlotiniibi (150 mg päevas) ja 243 platseebot. Jälgimisperiood oli kuus kuud.

Erlotiniib pikendas üldist elulemust võrreldes platseeboga – elulemuse mediaan oli erlotiniibi rühmas 6,7 kuud (95% CI 5,5–7,8 kuud) ja platseebo rühmas 4,7 kuud (95% CI 4,1–6,3 kuud).

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli erlotiniibi rühmas 9,7 nädalat (95% CI 8,4–12,4 nädalat) ja platseebo rühmas 8,0 nädalat (95% CI, 7,9–8,1 nädalat).

Erlotiniibi rühmas oli surma kohandatud riskisuhe platseebo rühma suhtes 0,73 (95% CI 0,60–0,87; $p = 0,001$). Ühe aasta möödudes oli erlotiniibi ravirühmas elus 31% ja platseebo rühmas 21% patsientidest.

Uuringu tulemusi analüüsiti sõltuvalt EGFR-valgu ekspressiooni tasemest. Seda meetodikat teistes uuringutes pole kasutatud ja kliinilises praktikas enam ei kasutata. EGFR-ekspressioon määrati immunohistokeemilise analüüsi abil, kasutades

EGFRi pharmDx testikomplekti. EGFR-negatiivsena määratleti juhud, kus värvus vähem kui 10% kasvajakudest.

Teadaoleva EGFR-ekspressiooni staatusega oli 45% patsientidest. EGFR-positiivsete kasvajakude korral oli riskisuhe 0,68 (95% CI 0,49–0,94) ja EGFR-negatiivsete kasvajakude korral 0,93 (95% CI 0,63–1,36). Ülejäänud 55%-l teadmata EGFR-ekspressiooni staatusega patsientidel oli riskisuhe 0,77 (95% CI 0,61–0,98).

Erlotiniib teise rea ravis [Ciuleanu 2012; 24], EGFR-positiivsed ja EGFR-negatiivsed patsiendid

Randomiseeritud III faasi uuringus TITAN võrreldi erlotiniibi keemiaraviga (dotsetakseel või pemetrekseel) mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, keda ei olnud eelnevalt testitud EGFR-geeni mutatsioonide suhtes. Patsiendid said plaatinapõhist keemiaravi kuni neli ravikuuri. Need patsiendid, kellel haigus progresseerus keemiaravi ajal või vahetult pärast ravi lõpetamist (st kes olid refraktaarsed plaatinasuhetes), jagati juhuslikkuse alusel erlotiniibi ja keemiaravi (dotsetakseel või pemetrekseel) rühmadesse. Uuringus osales 424 patsienti, kellest 203 said ravina suukaudset erlotiniibi (150 mg igapäevaselt) ja 221 keemiaravi (116 said dotsetakseeli ja 105 pemetrekseeli). Uuringus ei leitud olulisi erinevusi erlotiniibi ja keemiaravi efektiivsuses.

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli erlotiniibi ravirühmas 6,3 nädalat ja keemiaravi rühmas 8,6 nädalat. Üldise elulemuse mediaan oli erlotiniibi ravirühmas 5,3 kuud ja keemiaravi rühmas 5,5 kuud. Ühe aasta möödudes oli erlotiniibi rühmas elus 26% ja keemiaravi rühmas 24% patsientidest.

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines erlotiniibi rühmas vähem kui keemiaravi korral. Keemiaraviga kaasnesid järgmised tõsised kõrvaltoimed: aneemia, neutropeenia, febrilne neutropeenia. Erlotiniibiga ravitud patsientidel esines rohkem ravimi annuste korrigeerimist või ravi katkestamist kui keemiaravi saanud patsientidel. Erlotiniibi rühmas oli vaja 20 patsiendil ravimi annust vähendada kuni 100 mg ja ühel 50 mg. Ravi pidid kõrvaltoimete tõttu katkestama neli patsienti erlotiniibi rühmas ja 10 patsienti keemiaravi rühmas.

Erlotiniib teise rea ravis [Kawaguchi 2014; 25], EGFR-positiivsed ja EGFR-negatiivsed patsiendid

Randomiseeritud III faasi uuringus DELTA võrreldi erlotiniibi efektiivsust dotsetakseeliga kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel teise ja

kolmanda rea ravina. Uuringus osales 301 patsienti, kellest 150 said erlotiniibi ja 151 dotsetakseeli. EGFR-staatus tuvastati 255 patsiendil 301st: 199 patsiendil oli metsiktüüpi EGFR, 51 patsiendil esines EGFRis mutatsioon. Metsiktüüpi EGFRiga patsiente oli erlotiniibi rühmas 109 ja dotsetakseeli rühmas 90. Eelnevalt olid patsiendid saanud ravi ühe või kahe keemiaravi skeemi järgi, millest üks põhines platinapreparaatidel. Patsiendid said suukaudset erlotiniibi (150 mg) iga päev, dotsetakseeli annustati intravenoosselt 60 mg/m² iga kolme nädala järel. Ravi kestis haiguse progresseerumiseni või ohtlike kõrvaltoimete tekkeni. Keskmise jälgimis-periood oli 8,9 kuud. EGFR-mutatsioonita ja EGFR-mutatsiooniga patsientidel ei olnud olulist erinevust erlotiniibi ja dotsetakseeli efektiivsuses.

Üldise elulemuse mediaan oli erlotiniibi ravirühmas 14,8 kuud ja dotsetakseeli ravirühmas 12,2 kuud, riskide suhe 0,91 (95% CI 0,68–1,22; p = 0,53). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli vastavalt 2,0 ja 3,2 kuud, riskide suhe 1,22 (95% CI 0,97–1,55; p = 0,09).

Mutatsioonita EGFRiga patsientidel oli progressioonivaba elulemuse mediaan erlotiniibi ravirühmas 1,3 kuud ja dotsetakseeli ravirühmas 2,9 kuud, riskide suhe 1,45 (95% CI 1,09–1,94; p = 0,01). Üldine elulemus oli vastavalt 9,0 kuud ja 10,1 kuud, riskide suhe 0,98 (95% CI, 0,69–1,39; p = 0,91).

EGFR-mutatsiooniga patsientidel oli keskmine progressioonivaba elulemus 9,3 kuud (erlotiniib, n = 21) ja 7,0 kuud (dotsetakseel, n = 30). EGFR-mutatsiooniga patsientidel oli üldise elulemuse mediaan dotsetakseeli rühmas 27,8 kuud. See viitab EGFR-mutatsiooni kandjate oluliselt paremale haiguse prognoosile. Erlotiniibi ravirühmas ei olnud üldise elulemuse mediaani andmete analüüsimise hetkeks veel saavutatud.

Erlotiniib teise rea ravis [Garassino 2013; 26], EGFR-mutatsioonita patsiendid

Randomiseeritud kontrollitud uuringus TAILOR võrreldi erlotiniibi kliinilist efektiivsust ning ohutust dotsetakseeliga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide teise rea ravis. Eelnevalt olid patsiendid saanud platinapõhist kombineeritud keemiaravi. Uuringusse kaasati ainult patsiendid, kellel EGFR-geeni mutatsioone ei esinenud (metsiktüüpi EGFR). Kokku 110 patsienti sai suukaudselt erlotiniibi (150 mg) igapäevaselt ja 112 patsienti intravenoosselt dotsetakseeli (75 mg/m²) iga 21 päeva järel.

Mutatsioonita EGFRiga patsientidel on kemoteraapia efektiivsem kui erlotiniib.

Üldise elulemuse mediaan oli erlotiniibi ravirühmas 5,4 kuud (95% CI 4,5–6,8) ja dotsetakseeli rühmas 8,2 kuud (95% CI 5,8–10,9). Riskide suhe oli 0,73 dotsetakseeli kasuks (95% CI 0,53–1,0; $p = 0,05$). Esimese aasta lõpuks oli elus 32% erlotiniibi ja 40% dotsetakseeli ravirühma patsientidest.

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli erlotiniibi ravirühmas 2,4 kuud (95% CI 2,1–2,6) ja dotsetakseeli ravirühmas 2,9 kuud (95% CI 2,4–3,8). Ka siin oli riskide suhe 0,71 dotsetakseeli kasuks (95% CI 0,53–0,95; $p = 0,02$).

Kõige sagedasemad tõsised (3.–4. astme) kõrvaltoimed olid neutropeenia (20% dotsetakseeli vs. 0% erlotiniibi ravirühmas), nahakahjustused (0% vs. 14%) ja jõuetus (10% vs. 6%).

5.3. TKI gefitiniib

Gefitiniib on epidermaalse kasvufaktori (EGFR) türosiinkinaasi inhibiitor (TKI) ja efektiivne ravim kasvujate korral, millel on leitud türosiinkinaasi aktiveeriv mutatsioon. Gefitiniibil ei ole olulist kliinilist aktiivsust patsientidel, kellel ei esine EGFR-geeni mutatsiooni.

Levinud EGFRi aktiveerivate mutatsioonide (ekson 19 deletsioonid, L858R) esinemisel on tõendatud, et gefitiniibi kasutamisel pikeneb progressioonivaba elulemus. Vähem levinud mutatsioonide kohta on teada, et G719X, L861Q ja S768I on sensitiseerivad mutatsioonid ning T790M üksi või ekson 20 insertioonid üksi põhjustavad resistentsust gefitiniibi suhtes.

Gefitiniibil on müügiluba Euroopa Liidus (Iressa®, AstraZeneca) alates 2009. aasta juunist.

Gefitiniibi ametlikult kinnitatud [27] näidustuseks on lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakulise kopsuvähi ravi täiskasvanud patsientidel, kes on positiivse EGFRi mutatsiooni staatusega.

Gefitiniibi soovitatav annustamine on 250 mg üks kord ööpäevas.

Kui kaalutakse gefitiniibi kasutamist, on oluline kõigil patsientidel kindlaks määrata EGFRi mutatsiooni olemasolu kasvajakoes. Kui kasvajaproov ei ole hinnatav, võib kasutada vere (plasma) proovist saadud tsirkuleerivat kasvaja DNAd (ctDNA).

Järgnevalt kirjeldatakse kahte randomiseeritud kliinilist uuringut, kus gefitiniibi efektiivsus on võrreldud keemiaraviga esimese rea ravis ning kolme randomiseeritud kliinilise uuringuga teise rea ravis. Asiaatidel on EGFR geeni mutatsiooni esinemissagedus oluliselt suurem kui valge rassi esindajatel, mistõttu on paljud uuringud läbi viidud Aasias.

Gefitiniib esimese rea ravis [Mok 2009; 28], EGFR-positiivsed ja EGFR-negatiivsed patsiendid

Randomiseeritud III faasi kliiniline uuring (IPASS) viidi läbi Aasias kaugelearenenud (IIIB või IV staadium) adenokartsinoomi tüüpi kopsuvähi haigetel, kes olid endised suitsetajad või mittedsuitsetajad. Patsiendid said kas igapäevaselt 250 mg gefitiniibi (n = 609) või karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsiooni iga 3 nädala järel (n = 608).

Uuringus ei ilmnenud olulist erinevust üldise elulemuse mediaanis (18,6 vs. 17,3 kuud) ja progressioonivaba elulemuse mediaanis (5,7 vs. 5,8 kuud). Aasta möödudes oli gefitiniibi ravirühmast progressioonivaba 25% ja keemiaravi saanud haigetest 7%, mis andis riskide suhteks 0,74 (95% CI 0,65–0,85; p < 0,001).

IPASS-uuringus ilmnis gefitiniibi paremus karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsiooni ees progressioonivaba elulemuse, objektiivse ravivastuse taseme, elukvaliteedi ja sümptomite leevenemise osas võrreldes varem mitteravitatud patsientidel, kellel on lokaalselt levinud või metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk ning kellel on leitud EGFR türosiinkinaasi aktiveeruvaid mutatsioone.

EGFRi mutatsiooniga patsientidel oli üldise elulemuse mediaan gefitiniibi ja keemiaravi rühmas vastavalt 21,6 ja 21,9 kuud. EGFR-negatiivsetel haigetel olid üldise elulemuse mediaanid vastavalt 11,2 ja 12,7 kuud.

Gefitiniib esimese rea ravis [Maemondo 2010; 29], EGFR-positiivsed patsiendid

Randomiseeritud III faasi kliiniline uuring viidi läbi Jaapanis kaugelearenenud (IIIB või IV staadium) mitteväikerakk-kopsuvähiga haigetel, kellel esinesid EGFR-mutatsioonid Del 19 või L858R ja puudus resistentsusmutatsioon T790M.

Uuringusse kaasati juhuslikkuse alusel kokku 230 patsienti ja uuring katkestati pärast planeeritud vaheanalüüsi, mil kahesajas haige oli olnud uuringus vähemalt 4 kuud, ja ilmnis, et gefitiniibi ravirühmas oli progressioonivaba elulemus oluliselt

pikem kui keemiaravi rühmas (HR 0,36; $p < 0,001$). Lõplikus analüüsis oli progressioonivaba elulemuse mediaan gefitiniibi ravirühmas 10,8 kuud ja keemiaravi rühmas 5,4 kuud (HR 0,30; 95% CI 0,22–0,41; $p < 0,001$) ja ühe aasta progressioonivaba elulemus oli vastavalt 42% ja 3%.

Üldelulemuse mediaan oli gefitiniibi ravirühmas 30,5 kuud ja keemiaravi rühmas 23,6 kuud, kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline ($p = 0,31$).

Gefitiniib teise rea ravis [Thatcher 2005; 30], EGFR-positiivsed ja EGFR-negatiivsed patsiendid

Randomiseeritud III faasi uuringus ISEL osalesid kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid, kellel ei olnud EGFR-staatust määratud ja kes olid varasemalt saanud keemiaravi ja olid ravirefraktaarsed. Gefitiniibi koos parima toetava raviga ($n = 1129$) võrreldi platseebo ja parima toetava raviga ($n = 563$).

Kogu patsientide rühmas oli progressioonivaba elulemuse mediaan gefitiniibi korral 5,6 kuud ja platseebo korral 5,1 kuud, riskide suhe 0,89 (95% CI 0,77–1,02; $p = 0,087$). Gefitiniib pikendas progressioonivaba elulemust mittesuitsetajatel ($n = 375$), riskide suhe 0,67 (95% CI 0,49–0,92; $p = 0,012$), mediaanid 8,9 vs. 6,1 kuud; ning Aasia päritolu haigetel ($n = 342$), riskide suhe 0,66 (95% CI 0,48–0,91; $p = 0,01$); mediaanid 9,5 vs. 5,5 kuud.

Gefitiniib teise rea ravis [Kim 2008; 31], EGFR-positiivsed ja EGFR-negatiivsed patsiendid

Randomiseeritud III faasi uuringus INTEREST osalesid lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid, kes olid eelnevalt saanud platinapreparaatidel põhinevat kemoteraapiat. Uuringus osales 1466 patsienti, kellest 733 raviti gefitiniibi ja 733 dotsetakseeliga. Patsiendid said iga päev 250 mg suukaudselt gefitiniibi või iga kolme nädala järel intravenoosselt dotsetakseeli 75 mg/m². Keskmine ravi kestus oli gefitiniibi rühmas 4,4 kuud ja dotsetakseeli rühmas 3,0 kuud (4 ravikuuri).

Üldises uuringurühmas ei leitud gefitiniibi ja dotsetakseeli vahel üldises elulemuses, progressioonivabas elulemuses ja objektiivse ravivastuse tasemes statistiliselt olulist erinevust. Üldise elulemuse mediaan oli vastavalt 7,6 ja 8,0 kuud ning progressioonivaba elulemuse mediaan 2,2 ja 2,7 kuud.

Gefitiniibi rühmas paranes patsientide elukvaliteet oluliselt rohkem kui dotsetakseeli rühmas.

Üldise elulemuse biomarkerite (EGFRi koopia number FISH-testiga, EGFR-valgu ekspressioon IHC-testiga ning EGFR- ja KRAS-mutatsioonid) osas kahe ravirühma vahel erinevust ei esinenud.

Gefitiniib ja erlotiniib teise rea ravis [Urata 2016; 32], EGFR-positiivsed ja EGFR-negatiivsed patsiendid

Urata 2016 on ainuke teadaolev randomiseeritud kliiniline uuring, kus võrreldi gefitiniibi ja erlotiniibi efektiivsust ja ohutust mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidel (IIIB/IV staadium), kellel esmane keemiaravi polnud efektiivne. Jaapanis läbi viidud uuringus osales 561 patsienti, kellest 71,7%-l esines EGFR-mutatsioon ja kes jagati juhuslikkuse alusel gefitiniibi ja erlotiniibi ravirühmadesse.

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli gefitiniibi ravirühmas 6,5 kuud ja erlotiniibi ravirühmas 7,5 kuud (HR 1,12; 95% CI 0,94–1,35; $p = 0,257$); üldine elulemus oli vastavalt 22,8 kuud ja 24,5 kuud (HR 1,04; 95% CI 0,83–1,29; $p = 0,768$). Ravivastuse määr oli gefitiniibi ravirühmas 46% ja erlotiniibi ravirühmas 44%.

EGFR-mutatsiooniga patsientidel oli progressioonivaba elulemuse mediaan gefitiniibi ravirühmas 8,3 kuud ja erlotiniibi ravirühmas 10,0 kuud (HR 1,09; 95% CI 0,87–1,35; $p = 0,424$).

Sagedasemad 3.–4. astme kõrvaltoimeid olid lööve (2,2% gefitiniibi vs. 18,1% erlotiniibi ravirühmas) jaalaniini/aspartaadi aminotransferaasi taseme tõus (ALT/AST) (6,1%/13,0% vs. 2,2%/3,3%).

5.4. TKI afatiniib

Afatiniib on selektiivne pöördumatu ErbB-perekonna türosiinkinaaside inhibiitor (TKI). Afatiniib seondub kovalentselt ja blokeerib pöördumatult signaalide edastamise kõigilt homo- ja heterodimeeridelt, mille moodustavad ErbB-perekonna liikmed EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 ja ErbB4. Mittekliinilistes ja kliinilistes uuringutes on afatiniibravile tundlikud mitteväikerakk-kopsukasvajad, millel on enamlevinud aktiveerivad EGFR-mutatsioonid (Del 19, L858R) ja harvem esinevad EGFR-mutatsioonid eksonites 18 (G719X) ja 21 (L861Q).

Afatiniibil on müügiluba Euroopa Liidus (Giotrif®, Boehringer Ingelheim) alates 2013. aasta septembrist. Afatiniibi ametlikult kinnitatud [33] näidustused on monoteraapia:

- epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) aktiveeriva(te) mutatsiooni(de)ga lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga eelneva türosiinkinaasi inhibiitori ravita täiskasvanud patsientide raviks;
- lokaalselt levinud või metastaatilise, lamerakulise histoloogiaga mitteväikerakk-kopsuvähi raviks, mis on progresseerunud platinapõhise kemoteraapia ajal või pärast seda.

Enne ravi alustamist tuleb kindlaks teha EGFRi mutatsiooni esinemine.

Soovituslik afatiniibi annus on 40 mg üks kord päevas.

Järgnevalt kirjeldatakse kolme randomiseeritud kliinilist uuringut, kus afatiniibi efektiivsust EGFR-mutatsioonidega patsientide esimese rea ravis on võrreldud keemiaraviga (2) või gefitiniibiga (1), ja ühte randomiseeritud kliinilist uuringut, kus afatiniibi efektiivsust EGFR-mutatsioonita lamerakk kartsinoomiga patsientide teise rea ravis on võrreldud erlotiniibiga.

Afatiniib esimese rea ravis [Sequist 2013; 34], EGFR-positiivsed patsiendid

Randomiseeritud III faasi uuringusse LUX-Lung 3 kaasati varem ravimata metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid (staadium IIIb/IV), kellel esines EGFR-geeni mutatsioon. Patsiente skriiniti 29 EGFR-mutatsiooni suhtes, mille tulemusel leiti, et 89%-l patsientidest olid EGFRi mutatsioonid: Del 19 esines 170 patsiendil ja L858R 138 patsiendil. Patsiendid said kas 40 mg afatiniibi igapäevaselt (n = 230) või kuni 6 intravenooset keemiaravikuuri tsisplatiini ja pemetrekseedi kombinatsioonina (n = 115). Afatiniibiga ravi kestuse mediaan oli 11 kuud.

Progressioonivaba elulemuse mediaan afatiniibi rühmas oli 11,1 kuud ja tsisplatiini ja pemetrekseedi kombinatsioonravi rühmas 6,9 kuud (HR = 0,58; 95% CI 0,43–0,78; p = 0,001). Üldise elulemuse mediaan oli mõlemas ravirühmas 28,2 kuud (HR = 0,88; 95% CI 0,66–1,17; p = 0,385).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed afatiniibi ravirühmas olid diarröa (95%), lööve/akne (89%) ja stomatiit (72%) ning pemetrekseedi ja tsisplatiini ravirühmas iiveldus (66%), väsimus (47%) ja vähenenud söögiisu (53%). Patsientide hinnatud enesetunne

oli parem afatiniibi rühmas, kus patsiendid hindasid kontrolli köha, hingelduse ja valu üle paremaks.

Afatiniib esimese rea ravis [Wu 2014; 35], EGFR-positiivsed patsiendid

Randomiseeritud III faasi uuringusse LUX-Lung 6 kaasati varem ravimata meta-staatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid (staadium IIIb/IV), kellel esines EGFR-mutatsioon. Patsiente skriiniti 29 erineva EGFRi mutatsiooni olemasolu suhtes, mille tulemusel leiti, et 89%-l patsientidest olid EGFRi mutatsioonid: Del 19 esines 186 patsiendil ja L858R 138 patsiendil. Patsiendid said kas 40 mg afatiniibi igapäevaselt (n = 242) või kuni 6 intravenooset keemiaravi kuuri tsisplatiini ja gemtsitabiini kombinatsioonina (n = 122). Afatiniibiga ravi kestuse mediaan oli 398 päeva.

Progressioonivaba elulemuse mediaan afatiniibi rühmas oli 11,0 kuud ja tsisplatiini ja gemtsitabiini kombinatsioonravi rühmas 5,6 kuud (HR = 0,28; 95% CI 0,20–0,39; p < 0,001). Üldise elulemuse mediaan oli mõlemas ravirühmas 23 kuud (HR = 0,93; 95% CI 0,72–1,22; p = 0,61).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid afatiniibi ravirühmas lööve/akne (81%), diarröa (88%), stomatiit või mukosiit (52%) ning gemtsitabiini ja tsisplatiini rühmas neutropeenia (54%), oksendamine (81%) ja leukopeenia (51%). Patsiendid hindasid kontrolli köha, hingelduse ja valu üle paremaks afatiniibi rühmas.

Afatiniib esimese rea ravis [Yang 2015; 36], meta-analüüs

Uuringute Lux-Lung 3 [34] ja LUX-Lung 6 [35] lõppedes jätkati uuritavate patsientide jälgimist ja hinnati üldise elulemuse tulemusi sõltuvalt EGFR-mutatsiooni alatüüpidest.

Patsientidel, kellel esines mutatsioon Del 19 (n = 170), oli üldise elulemuse mediaan uuringu Lux-Lung 3 afatiniibi ravirühmas 33,3 kuud ja keemiaravi rühmas 21,1 kuud (HR = 0,54; 95% CI 0,36–0,79; p = 0,0015). Uuringus LUX-Lung 6 oli üldise elulemuse mediaan afatiniibi ravirühmas 31,4 kuud ja keemiaravi rühmas 18,4 kuud (HR = 0,64; 95% CI 0,44–0,94; p = 0,023).

Mutatsiooni L858R korral ei olnud uuringutes LUX-Lung 3 ja LUX-Lung 6 erinevust afatiniibi ja keemiaravi rühmade vahel ei progressioonivabas elulemuses ega üldises elulemuses.

Afatiniib vs. gefitiniib esimese rea ravis [Park 2016; 37], EGFR-positiivsed patsiendid

Randomiseeritud III faasi uuringusse LUX-Lung 7 kaasati varem ravimata metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid (staadium IIIb/IV), kellel esines EGFR-mutatsioon. Patsiendid said igapäevaselt kas 40 mg afatiniibi (n = 160) või 250 mg gefitiniibi (n = 159). Ravi kestuse mediaan oli afatiniibi korral 13,7 kuud ja gefitiniibi korral 11,5 kuud.

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli afatiniibi ravirühmas 11,0 kuud ja gefitiniibi ravirühmas 10,9 kuud (HR 0,73; 95% CI 0,57–0,95; p = 0,017). Aeg ravi ebaõnnestumiseni oli afatiniibi rühmas 13,7 kuud ja gefitiniibi rühmas 11,5 kuud (HR 0,73; 95% CI 0,58–0,92; p = 0,0073). Üldise elulemuse tulemused pole veel teada.

Kõige sagedasemad 3.–4. astme kõrvaltoimed olid diarröa (13% afatiniibi vs. 1% gefitiniibi rühmas), lööve või akne (9% vs. 3%) ja maksa ensüümide taseme tõus (0% vs. 9%). Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 11% afatiniibi ja 4% gefitiniibi ravigrupis.

Afatiniib vs. erlotiniib teise rea ravis [Soria 2015; 38], lamerakk-kartsinoomiga patsiendid

Randomiseeritud III faasi uuringusse LUX-Lung 8 kaasati metastaatilise EGFR-mutatsioonita lamerakk-kartsinoomiga patsiendid (staadium IIIB või IV), kes olid eelnevalt saanud platinapõhist keemiaravi. Patsiendid said igapäevaselt kas 40 mg afatiniibi (n = 398) või 150 mg erlotiniibi (n = 397). Ravi kestuse mediaan oli afatiniibi korral 121 päeva ja erlotiniibi korral 97 päeva.

Progressioonivaba elulemuse mediaan afatiniibi ravirühmas oli 2,6 kuud ja erlotiniibi rühmas 1,9 kuud (HR 0,81; 95% CI 0,69–0,96; p < 0,01). Üldise elulemuse mediaan afatiniibi rühmas oli 7,9 kuud ja erlotiniibi rühmas 6,8 kuud (HR 0,81; 95% CI 0,69–0,95; p < 0,007).

Tõsiseid kõrvaltoimeid (vähemalt 3. raskusaste) esines mõlemas ravirühmas 57%-l haigetest. Afatiniibi korral oli sagedamini kõhulahtisust (10% vs. 2%) ja stomatiiti (4% vs. 0%) ja erlotiniibi ravirühmas nahalöövet (6% vs. 10%).

Erlotiniib, gefitiniib ja afatiniib [Zhang 2014; 39], meta-analüüs

Meta-analüüsi kaasati kokku 13 randomiseeritud uuringut, milles oli mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea ravis võrreldud TKIsid erlotiniibi, gefitiniibi või afatiniibi

plaatina põhise keemiaraviga. Progressioonivaba elulemust hinnati haigetel, kellel oli kinnitatud kas ekson 19 deletsioon või L858R-mutatsioon eksonis 21.

Kuue uuringu alusel tehtud kaudne võrdlus näitas, et progressioonivaba elulemuse riskide suhe oli TKIde korral oluliselt soodsam kui keemiaravi saanud patsientidel nii ekson 19 deletsiooni (HR = 0,28; 95% CI 0,20–0,38; $p < 0,001$) kui ka L858R mutatsiooni korral (HR = 0,47; 95% CI 0,35–0,64; $p < 0,001$).

Seitsme uuringu alusel tehtud otsene võrdlus näitas, et ekson 19 deletsiooni korral oli progressioonivaba elulemuse riskide suhe soodsam kui L858R mutatsiooni korral (HR = 0,75; 95% CI 0,65–0,85; $p < 0,001$), mis osutab, et TKId on kõige efektiivsemad just EGFRi ekson 19 deletsiooni korral.

5.5. Nivolumab

Nivolumab on inimese immuunglobuliin G4 (IgG4) tüüpi monoklonaalne antikeha (HuMAb), mis seondub PD-1 (ingl *programmed cell death-1*) ehk programmeeritud rakusurma 1. tüüpi retseptori külge ja blokeerib PD-1 seondumise PD-L1 ja PD-L2 ligandidega. See potentseerib T-rakulist immuunvastust, sealhulgas kasvajakasvustaseid reaktsioone. PD-1 seondumine ligandide PD-L1 ja PD-L2-ga, mis on ekspresseeritud antigeneeni esitlevatel rakkudel ja mida võivad ekspresseerida kasvajakasvud või teised rakud kasvaja mikrokeskkonnas, annab tulemuseks T-rakkude proliferatsiooni ja tsütokiinide sekretsiooni. Nivolumabil ei ole iseseisvat toimet kasvajakasvudele, vaid see suurendab T-rakkude kasvajakasvustast aktiivsust.

Nivolumabil on müügiluba Euroopa Liidus (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb) alates 2015. aasta juunist. Nivolumabi ametlikult kinnitatud [40] näidustused on melanoom, mitteväikerakk-kopsuvähk ja neeruvähk. Mitteväikerakk-kopsuvähi korral on nivolumab näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise vähi raviks täiskasvanutel kemoterapia järel.

Nivolumabi soovitatav annus on 3 mg/kg manustatuna veenisiseselt 60 minuti jooksul iga 2 nädala järel. Annust ei soovitata suurendada ega vähendada. Ravi tuleb jätkata seni, kuni täheldatakse kliinilist kasu või kuni patsient enam ravi ei talu.

Nivolumabi efektiivsust kopsuvähi raviks käsitleti seeria CheckMate kliinilistes uuringutes, millest kaks (017 ja 057) olid III faasi randomiseeritud võrdlusuuringud dotsetakseeliga vastavalt lamerakk-kopsuvähi ja mittelamerakk-kopsuvähi korral.

CheckMate 017 [Brahmer 2015; 41]

Randomiseeritud III faasi avatud uuringus CA209017 võrreldi nivolumabi ja dotsetakseeli monoterapia efektiivsust kaugelearenenud või metastaatilise lamerakulise kopsuvähi korral. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli toimunud haiguse progresseerumine ühe eelneva platinapreparaadil põhineva kemoterapia skeemi ajal või pärast seda ja kelle sooritusvõime ECOG-skaalal oli 0 või 1. Patsiente kaasati sõltumata kasvaja PD-L1 staatusest.

Patsiendid jagati juhuslikult nivolumabi (n = 135) ja dotsetakseeli (n = 137) ravirühmadesse. Nivolumabi manustati intravenoosselt 60 minuti jooksul annusena 3 mg/kg iga 2 nädala järel, dotsetakseeli manustati 75 mg/m² iga 3 nädala järel. Ravikuuride mediaan oli nivolumabi rühmas 8 ja dotsetakseeli rühmas 3.

Üldise elulemuse mediaan nivolumabi rühmas oli 9,2 (95% CI 7,3–13,3) ja dotsetakseeli rühmas 6,0 kuud (95% CI 5,1–7,3). Progressioonivaba elulemuse mediaan vastavalt 3,5 ja 2,8 kuud, kuid erinevused ei olnud statistiliselt olulised. Ühe aasta elulemus oli nivolumabi rühmas 42% ja dotsetakseeli rühmas 24%, st surma riskide suhe oli 0,59 (95% CI 0,44–0,79; p < 0,001). Ravivastuse määr oli vastavalt 20% ja 9% (p = 0,008). Kui uuringutulemusi analüüsiti sõltuvalt PD-L1 ekspressiooni tasemest (>1%, >5% või >10% kasvajarakkudest positiivsed), siis PD-L1 staatus ei mõjutanud ei progressioonivaba ega üldist elulemust.

Tõsiseid (3. ja 4. raskusaste) kõrvaltoimeid esines nivolumabi ravirühmas 7%-l ja dotsetakseeli rühmas 55%-l haigetest. Dotsetakseeli rühmas oli oluliselt enam hematoloogilisi kõrvaltoimeid ja infektsioone. Kõige sagedasemad kõrvaltoimeid nivolumabi ravirühmas olid väsimus (16%), vähenenud söögiisu (11%), asteenia (10%) ning dotsetakseeli ravirühmas väsimus (33%), neutropeenia (33%), iiveldus (23%), aneemia (22%), alopeetsia (22%) ja diarröa (20%).

CheckMate 057 [Borghaei 2015; 42]

Randomiseeritud III faasi avatud uuringus CA209057 võrreldi nivolumabi ja dotsetakseeli monoterapia efektiivsust kaugelearenenud või metastaatilise mitte-lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi korral. Uuringusse kaasati patsiendid, kelle haigus oli progresseerunud ühe eelneva platinapreparaadil põhineva kemoterapia skeemi (mis võis sisaldada säilitusravi) ajal või pärast seda ja kelle sooritusvõime ECOGi skaal oli 0 või 1. Patsiente kaasati sõltumata kasvaja PD-L1 staatusest.

Patsiendid jagati juhuslikult nivolumabi (n = 292) ja dotsetakseeli (n = 290) ravirühmadesse. Nivolumabi manustati 3 mg/kg intravenoosselt 60 minuti jooksul iga 2

nädala järel, dotsetakseeli 75 mg/m² iga 3 nädala järel. Ravikuuride mediaan oli nivolumabi rühmas 6 ja dotsetakseeli rühmas 4.

Üldise elulemuse mediaan nivolumabi rühmas oli 12,2 (95% CI 9,7–15) ja dotsetakseeli rühmas 9,4 kuud (95% CI 8,1–10,7), s.o nivolumabi ravirühmas oli 27% väiksem suremus (HR 0,73; 95% CI 0,59–0,89; p = 0,002). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli vastavalt 2,3 (95% CI 2,2–3,3) ja 4,2 kuud (95% CI 3,5–4,9) ning erinevus dotsetakseeli kasuks oli statistiliselt oluline.

Ühe aasta üldise elulemuse määr oli nivolumabi ravirühmas 51% ja dotsetakseeli rühmas 39% ning 18 kuu üldine elulemus vastavalt 39% ja 23%. Esimese 3 kuu jooksul suri rohkem patsiente nivolumabi rühmas (59/292, 20%) kui dotsetakseeli rühmas (44/290; 15%). Progressioonivaba ja üldine elulemus ning objektiivse ravivastuse määr nivolumabi rühmas sõltusid PD-L1 ekspressioonist. Nivolumabi rühmas said ravist rohkem kasu patsiendid, kelle kasvajakud olid PD-L1 positiivsed (>1%, >5% või >10% kasvajakudest), sõltumata kasutatud lävendist.

Tõsiseid (3. ja 4. astme) kõrvaltoimeid esines nivolumabi ravirühmas 10%-l ja dotsetakseeli rühmas 54%-l haigetest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed nivolumabi ravirühmas olid väsimus (16%), iiveldus (12%), vähenenud söögiisu (10%) ja asteenia (10%) ning dotsetakseeli ravirühmas neutropeenid (31%), väsimus (29%), iiveldus (26%), alopeetsia (25%) ja diarröa (23%).

5.6. Pembrolizumab

Pembrolizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub PD-1 (ingl *programmed cell death-1*) ehk programmeeritud rakusurma 1. tüüpi retseptoriga ja blokeerib PD-1 koostoime ligandidega PD-L1 ja PD-L2. PD-1 retseptor on T-raku aktiivsuse negatiivne regulaator, mis osaleb T-raku immuunvastuse kontrollimisel, ja pembrolizumab potentseerib T-raku immuunvastust. Pembrolizumabil ei ole iseseisvat toimet kasvajakudele, vaid see taastab T-rakkude kasvajakude aktiivsuse.

Pembrolizumabil on müügiluba Euroopa Liidus (Keytruda®, Merck Sharp & Dohme) alates 2015. aasta juulist. Pembrolizumabi ametlikult kinnitatud [43] näidustused on melanoom ja mitteväikerakk-kopsuvähk.

Mitteväikerakk-kopsuvähi korral on pembrolizumab näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise vähi raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 (ingl

tumour proportion score, TPS \geq 1%) ning kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe keemiaravi skeemiga. Patsiendid, kellel esinevad EGFR- või ALK-positiivsed kasvaja mutatsioonid, peavad enne pembrolizumabiga ravi alustamist olema saanud vastavat märklaudravi.

Detsembris 2016 on Euroopa Ravimiameti heakskiidu saanud uus näidustus mitteväikerakk-kopsuvähi ravis. Pembrolizumab on näidustatud eelnevalt keemiaravi mittesaanud patsientidel, kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 \geq 50% rakkudest ning patsiendil ei esine EGFR- ega ALK-geeni mutatsioone.

Pembrolizumabi soovitatav annus teise rea ravis on 2 mg/kg manustatuna veenisiseselt 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel. Esimese rea ravis on heakskiidu saanud fikseeritud annus 200 mg iga 3 nädala järel. Patsiente tuleb pembrolizumabiga ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni.

Pembrolizumabi efektiivsust kopsuvähi ravis käsitleti Keynote'i seeria kliinilistes uuringutes, millest üks (KN010) oli võrdlusuuring dotsetakseeliga teise rea ravis pärast platinapõhist keemiaravi ja teine (KN024) võrdlusuuring platinapõhise keemiaraviga seni keemiaravi mittesaanud haigetel. Kolmas uuring (KN021) hindas pembrolizumabi lisamise efektiivsust pemetrekseedi ja karboplatiini kombinatsioonravile.

Keynote 010 [Herbst 2016; 44]

Randomiseeritud II-III faasi avatud uuringus võrreldi pembrolizumabi ja dotsetakseeli monoteeraapia efektiivsust kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi ravis. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli toimunud haiguse progresseerumine eelneva platinapreparaadil põhineva kemoteeraapia skeemi ajal või pärast seda ja kelle sooritusvõime ECOG-skaalal oli 0 või 1.

Kaasati ainult patsiendid, kes olid positiivsed PD-L1 ekspressiooni suhtes (TPS \geq 1%; kasutades meetodit PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit). EGFR-mutatsiooniga või ALK-translokatsiooniga patsientidel oli haigus progresseerunud vastava märklaudravi ajal. Uuritava populatsiooni kopsukasvaja oli lamerakuline (21%) või adenokartsinoom (70%).

Patsiendid jagati juhuslikult kahe pembrolizumabi ja ühe dotsetakseeli ravirühmade vahel. Esimesele pembrolizumabi rühmale (n = 344) annustati ravimit iga 3 nädala järel 2 mg/kg, teisele rühmale (n = 346) 10 mg/kg. Dotsetakseeli ravirühmale

(n = 343) annustati 75 mg/m² kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Üldise elulemuse mediaan esimeses pembrolizumabi (2 mg/kg) rühmas oli 10,4 (95% CI 9,4–11,9), teises pembrolizumabi (10 mg/kg) rühmas 12,7 (95% CI 10,0–17,3) ja dotsetakseeli rühmas 8,5 kuud (95% CI 7,5–9,8). Ühe aasta elulemus oli vastavalt 43%, 52% ja 35%.

Surma riskide suhe esimese pembrolizumabi rühmas (2 mg/kg) võrrelduna dotsetakseeli rühmaga oli 0,71 (95% CI 0,58–0,88, p < 0,0008) ja teises pembrolizumabi rühmas (10 mg/kg) võrrelduna dotsetakseeli rühmaga 0,61 (95% CI 0,49–0,75 p < 0,0001).

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli kõigis kolmes rühmas 4,0 kuud.

Efektiivsustulemused olid pembrolizumabi 2 mg/kg ja 10 mg/kg rühmades sarnased. Haigetel, kellel PD-L1 ekspressioon esines enam kui 50% kasvajakudest (42% haigetest), oli üldise elulemuse mediaan pembrolizumabi esimeses (2 mg/kg) rühmas 14,9 ja dotsetakseeli rühmas 8,2 kuud (HR 0,54; 95% CI 0,38–0,77).

Tõsiseid (3. ja 4. astme) kõrvaltoimeid esines pembrolizumabi 2 mg/kg ja 10 mg/kg ravirühmades vastavalt 13%-l ja 16%-l ning dotsetakseeli rühmas 35%-l haigetest. Sagedasemad kõrvaltoimed pembrolizumabi ravirühmades olid väsimus (14%), vähenenud söögiisu (14%) ja iiveldus (11%) ning dotsetakseeli rühmas alopeetsia (33%), väsimus (25%) ja diarröa (18%).

Uuringus hinnati haigete elukvaliteeti skaalade EQ-5D, QLQ-C30 ja QLQ-LC-13 abil. Selgus, et elukvaliteedi hinnangud pembrolizumabi ja dotsetakseeli ravirühmades ei erinenud ravi käigus ühelgi ajahetkel oluliselt, mistõttu saab kinnitada, et pembrolizumab ei halvenda haigete elukvaliteeti.

Keynote 024 [Reck 2016; 45]

Randomiseeritud III faasi avatud uuringus võrreldi pembrolizumabi efektiivsust platinapõhise keemiaraviga seni keemiaravi mittesaanud kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi korral. Uuringus osalesid patsiendid, kelle sooritusvõime ECOG-skaalal oli 0 või 1 ja kelle kasvajas ei esinenud EGFR-mutatsiooni ega ALK-translokatsiooni. Kaasati ainult patsiendid, kelle kasvaja oli PD-L1 suhtes tugevalt positiivne (TPS ≥ 50%).

Patsiendid jagati juhuslikult pembrolizumabi (n = 154) ja platinapõhise keemiaravi (n = 151) rühmadesse. Pembrolizumabi annustati iga 3 nädala järel 200 mg. Keemiaravi rühmas oli ravikuuride mediaan 4 ja pembrolizumabi rühmas 10,5. Kui haigus progresseerus keemiaravi käigus, võis haige jätkata ravi pembrolizumabi ravirühmas. 44% keemiaravi rühma haigetest jätkas ravi pembrolizumabiga.

Üldelulemuse mediaan ei olnud uuringu avaldamise hetkeks veel teada. Kuue kuu elulemus oli vastavalt 80% ja 72% ning surma riskide suhe 0,60 (95% CI 0,41–0,89; p = 0,005). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli pembrolizumabi rühmas 10,3 kuud ja keemiaravi rühmas 6,0 kuud (HR 0,50; 95% CI 0,37–0,68; p < 0,001).

Tõsiseid (3. ja 4. astme) kõrvaltoimeid esines pembrolizumabi ravirühmas 27%-l ja keemiaravi rühmas 53%-l haigetest.

Keynote 021 [Langer 2016; 46]

Randomiseeritud II faasi avatud uuringus hinnati, kas pembrolizumabi lisamine suurendab pemetrekseedi ja karboplatiini kombinatsioonravi efektiivsust kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk- mittelamerakk-kopsuvähi korral. Uuringusse kaasati patsiendid, kelle sooritusvõime ECOG-skaalal oli 0 või 1 ja kelle kasvajas ei esinenud EGFR-mutatsiooni ega ALK-translokatsiooni, olenemata kasvaja PD-L1 ekspressiooni tasemest.

Pemetrekseedi ja karboplatiini kombinatsioonravi rühmas (n = 63) saavutati objektiivne ravivastus 29%-l haigetest ja pembrolizumabi, pemetrekseedi ja karboplatiini kolmikravi rühmas (n = 60) 55%-l (95% CI 42–68), erinevus 26% (95% CI 9–42%; p = 0,0016). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli pembrolizumabi-keemiaravi rühmas 13,0 kuud (95% CI 8,3–pole saavutatud) ja keemiaravi rühmas 8,9 kuud (95% CI 4,4–10,3). Andmete analüüsi hetkel üldises elulemuses erinevust ei olnud (HR 0,90; 95% CI 0,42–1,91; p = 0,39).

5.7. Krisotiniib

Krisotiniib on selektiivne väiksemolekuline ALK-retseptori türosiinkinaasi ja selle onkogeensete variantide (st ALKi liitumisjuhtude ja valitud ALKi mutatsioonide) inhibiitor. Krisotiniib on samuti hepatotsüütide kasvufaktori retseptori (ingl *hepatocyte growth factor receptor*, HGFR; c-Met), ROS1 (c-ros) ja RON-retseptori türosiinkinaasi inhibiitor.

Krisotiniibil on müügiluba Euroopa Liidus (Xalkor®, Pfizer) alates 2012. aasta oktoobrist.

Krisotiniibi ametlikult kinnitatud [47] näidustused on täiskasvanutel:

- anaplastilise lümfoomkineaaspositiivse (ALK-positiivne) kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks;
- varem ravitud ALK-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks;
- ROS1-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks.

Enne ravi alustamist krisotiniibiga tuleb kindlaks teha ALK-positiivse või ROS1-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähi olemasolu. Hindamine peab toimuma laborites, kus on piisavad oskused spetsiifilise tehnoloogia kasutamiseks.

Soovitav krisotiniibi annustamine on 250 mg kaks korda ööpäevas pideva ravina.

Krisotiniibi efektiivsust käsitleti seeria PROFILE kliinilistes uuringutes, millest kaks (1007 ja 1014) on randomiseeritud võrdlusrühmaga III faasi uuringud.

PROFILE 1007 [Shaw 2013; 48]

Uuringusse kaasati III ja IV staadiumi ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid, kelle haigus oli progresseerunud pärast platinapõhist keemiaravi. Haiged jagati juhuslikult krisotiniibi (n = 173) ja keemiaravi rühma (n = 174). Krisotiniibi manustati 250 mg suu kaudu kaks korda päevas. Keemiaravi rühmast 57% said pemetrekseedi ja 43% dotsetakseeli monoterapiana veenisisesse infusioonina iga 3 nädala järel. Haigetest 91% ECOG-staatus oli 0 või 1.

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli krisotiniibi rühmas 7,7 kuud ja keemiaravi rühmas 3,0 kuud ning erinevus oli statistiliselt oluline. Üldine elulemus oli keemiaravi korral pikem (22,8 vs. 20,3 kuud), kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline. Keemiaravirühma 174 patsiendist 112 (64%) jätkas haiguse progresseerumisel krisotiniibravi väljaspool uuringut.

Tõsiseid (3. ja 4. astme) kõrvaltoimeid esines krisotiniibi ja keemiaravi rühmades sama sagedusega (33% vs. 32%) ja kõrvaltoimetest tingituna katkestati ravi vastavalt 6% ja 10% haigetel. Kõrvaltoimetest olid krisotiniibil kõige sagedasemad nägemishäired, kõhulahtisus, iiveldus/oksendamise ja aminotransferaaside taseme tõus ning keemiaraviga kaasnes neutropeenia ja väsimus.

Andmed uuringu 1007 haigete elukvaliteedi kohta on avaldatud artiklis [Blackhall 2014, 49]. Elukvaliteeti hindasid patsiendid skaalade EORTC QLQ-C30, LC13 ja EuroQol-5D abil uuringu alguses ja enne iga ravikuuri. Keskmise EQ-5D indeksi oli kriotiniibi ravi ajal 0,82 (95% CI 0,79–0,85), mis oli oluliselt ($p < 0,05$) suurem kui pemetrekseedi ravirühmas (0,74; 95% CI 0,70–0,79) ja dotsetakseeli ravirühmas (0,66 95% CI 0,58–0,74). Oluline paranemine kriotiniibi ravirühmas oli üldises enesetundes ja füüsilises toimetulekus, vähem oli düspnoed, nõrkust ja valu ning rohkem oli kõhulahtisust ja kõhukinnisust.

PROFILE 1014 [Solomon 2014; 50]

Uuringusse kaasati III ja IV staadiumi ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid, kes ei olnud eelnevalt levinud haiguse tõttu keemiaravi saanud. Haiged jagati juhuslikult kriotiniibi ($n = 172$) ja keemiaravi ($n = 171$) rühmadesse. Kriotiniibi manustati 250 mg p/o kaks korda päevas. 53% keemiaravi rühmast said tsisplatiini ja pemetrekseedi kombinatsioonravi ja 47% karboplatiini ja pemetrekseedi kombinatsioonravi veenisiseselt iga 3 nädala järel kuni kuus ravikuuri. Kui keemiaravi ajal haigus progresseerus, võis haige jätkata ravi kriotiniibi rühmas ja vastupidi. 70% keemiaravirühma haigetest jätkas haiguse progresseerumisel kriotiniibravi ja 12% kriotiniibirühma patsientidest jätkas platinapõhise keemiaraviga. 95% haigete ECOG-staatus oli 0 või 1.

Progressioonivaba elulemuse mediaan oli kriotiniibi rühmas 10,9 ja keemiaravi rühmas 7,0 kuud ning erinevus oli statistiliselt oluline (riskide suhe 0,45; 95% CI 0,35–0,90; $p < 0,001$). Üldine elulemus oli mõlemas ravirühmas sarnane (riskide suhe 0,82; 95% CI 0,54–1,26; $p = 0,36$). Üldise elulemuse mediaani ei saavutatud, kuid ühe aasta elulemus oli kriotiniibi rühmas 84% (95% CI 77–89%) ja keemiaravi rühmas 79% (95% CI 71–84%).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed kriotiniibi ravirühmas olid nägemishäired, seedehäired ja iiveldus/oksendamine ning kemoterapia ravirühmas iiveldus/oksendamine ja nõrkus. Tõsistest (3. ja 4. astme) kõrvaltoimetest esines kriotiniibi ja keemiaravi rühmades sama sagedusega neutropeeniat (11% vs. 15%) ja kõrvaltoimetest tingituna katkestati ravi vastavalt 12% ja 14% haigetel.

Elukvaliteeti hindasid patsiendid skaalade EORTC QLQ-C30, LC13 ja EuroQol-5D abil uuringu alguses ja enne iga ravikuuri. Kriotiniibi ravirühmas oli haigete üldine elukvaliteet parem ja kopsuvähi sümptomid väljendusid vähem kui keemiaravi rühmas.

5.8. Kokkuvõte kopsuvähi uute ravimite efektiivsusest

Pemetrekseed esimese rea ravis koos platinapreparaatidega on efektiivne mitte-lamerakk-kopsuvähi (adenokartsinoomi) ravis. Meta-analüüsidele [12, 13] tuginedes pikendab pemetrekseed haigete elulemust, võrreldes teiste platinapõhiste raviskeemidega. Pemetrekseedi eeliseks on vähem hematoloogilisi kõrvaltoimeid ja nende kõrvaltoimete raviks on vaja vähem haiglaravi.

Teise rea ravis pärast platinapõhist keemiaravi on pemetrekseed monoravina efektiivsem kui parim toetav ravi ja pikendab eluiga keskmiselt 3 kuud haigete subjektiivset elukvaliteeti oluliselt halvendamata.

Erlotiniib pikendab esimese rea ravis progressioonivaba elulemust võrreldes keemiaraviga ja üldises elulemuses statistiliselt olulist erinevust ei ole. Teise rea ravis pikendab erlotiniib üldist elulemust enam kui platseebo [23] ja on sama efektiivne kui keemiaravi [24].

Gefitiniib on esimese rea ravis sama efektiivne kui platinapõhine keemiaravi. Teise rea ravis ei esinenud statistiliselt olulist erinevust gefitiniibi ja dotsetakseeli ja erlotiniibi efektiivsuse tulemusnäitajates. Võrreldes keemiaraviga on gefitiniibiga ravitud haigetel parem elukvaliteet.

Afatiniib pikendab võrreldes keemiaraviga mitteväikerakk-kopsuvähi korral oluliselt nii progressioonivaba elulemust kui ka üldist elulemust patsientidel, kellel esineb Del 19 mutatsioon. L858R-mutatsiooni korral on afatiniibi efektiivsus sarnane keemiaraviga. Patsientide raporteeritud ravitulemused olid paremad afatiniibi rühmas, kus patsiendid kirjeldasid paremat kontrolli kõha, hingelduse ja valu üle.

Kokkuvõte TKIde efektiivsuse kohta

Võrreldes platinapõhise keemiaraviga pikendavad TKId progressioonivaba elulemust EGFR-mutatsiooniga kasvajate korral ja neil on oluliselt vähem kõrvaltoimeid.

TKId on efektiivsed mõlema enamlevinud EGFR-mutatsiooniga (Del 19 ja L858R) mitteväikerakk-kopsukasvaja korral, kuid L858R mutatsiooni korral on efektiivsus väiksem [39]. Enamusel haigetest, keda ravitakse TKIga, progresseerub haigus 9–12 kuu pärast, sest kasvajas areneb nende ravimite suhtes resistentsus.

Kliiniliselt efektiivsusest on erlotiniib, gefitiniib ja afatiniib võrdsed, kaasa arvatud EGFR-geeni ekson 19 deletsiooniga patsientidel. Ravimid erinevad mõnevõrra oma

kõrvaltoimetelt, mistõttu on halva taluvuse korral võimalik ravimeid omavahel asendada.

Nivolumabi kasutamine mitteväikerakk-kopsuvähiga haigetel teise rea ravimina pärast platinapõhist keemiaravi pikendab progressioonivaba elulemust ja üldelulemust.

Pembrolizumabi kasutamine teise rea ravina pärast platinapõhist keemiaravi mitteväikerakk- kopsuvähiga haigetel, kelle kasvaja rakud ekspresseerivad PD-L1 (TPS \geq 1%), pikendab üldelulemust. Pembrolizumabi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud kopsukasvajate puhul, mis ei ekspresseeri PD-L1.

Pembrolizumabi kasutamise kohta esimese rea ravina mitteväikerakk-kopsuvähiga haigetel, kelle kasvaja rakud on PD-L1 suhtes tugevalt positiivsed (TPS \geq 50%), on andmed efektiivsuse ja ohutuse kohta piiratud, mistõttu kulutõhususe analüüs sellel näidustusel ei ole põhjendatud.

Krisotiniibi kasutamine ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga haigetel nii esimese kui ka teise rea ravina pärast platinapõhist keemiaravi pikendab võrreldes standardraviga progressioonivaba elulemust kuni 3 kuu võrra. ALK-positiivsed patsiendid on keskmiselt nooremad kui kopsuvähi haiged üldiselt (50 aastat ja 70 aastat vastavalt), ning erinevalt keemiaravist on ravi suukaudne.

Uuringutes PROFILE 1007 ja 1014 jätkas enamik keemiaravi rühma haigetest haiguse progresseerumisel ravi krisotiniibiga, mis teeb üldise elulemuse hindamise nendes uuringutes keeruliseks. Fakt, et ravi jätkati uuringutes ka haiguse progressiooni korral, muudab eelarveprognooside tegemise keeruliseks.

Lisasse 2 on koondatud metastaatilise kopsuvähi ravitulemused kliinilistest uuringutest, kus on kasutatud käesolevas peatükis kirjeldatud ravimeid. Et uuringud on teostatud erinevatel aegadel ja haigete populatsioonidel, ei ole tulemused sobilikud otsevõrdlusteks. Samas on ilmne, et uuemate ravimite sihtrühmaks olevate erinevate mutatsioonidega (EGFR-, ALK- ja PD-L1) kasvajate korral on ravivastuse määr oluliselt kõrgem kui populatsioonidel, kus kaasati kõik, sh mutatsioonideta kasvajakasvaja. Ka platinapõhine keemiaravi annab valitud populatsioonides parema ravitulemuse.

6. Ravimite kulutõhusus

Tuleb rõhutada, et ravimite pemetrekseed, erlotiniib, afatiniib, gefitiniib, nivolumab, pembrolizumab ja krisotiniib tegelikud müügihinnad ei ole teada. Enamikus maades on neid ravimeid sisaldava keemiaravi rahastamise tingimuseks, et ravimi eest makstakse vähem, kui avalikult välja öeldakse.

Käesolevas peatükis esitatakse ülevaade viie ingliskeelse riigi hinnangutest ravimite kulutõhususele, mis kõik põhinevad ravimitootjate esitatud konfidentsiaalsetel kulutõhususe modelleerimise tulemustel. Kui palju erinevates riikides nende ravimite eest tegelikult makstakse, ei ole teada, kuid ravimi hind on kulutõhususe aspektist otsustav tegur.

Alapeatükis 6.5 esitatakse kokkuvõtted teaduskirjanduses avaldatud kulutõhususe uuringutest, mis on leitud 2. peatükis kirjeldatud viisil, kuid kuna nende ravimite tegelik maksumus on teadmata, on küsitav ka avaldatud kulutõhususe uuringute tähendus.

Alapeatükis 6.6 käsitletakse kasvajakoe molekulaarse diagnostika kulutõhusust mitteväikerakk-kopsuvähi korral. See diagnostika on eelduseks nelja kopsuvähi ravimi (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib ja krisotiniib) määramisele, sest need ravimid toimivad ainult teatud geenimutatsioonidega kopsuvähi vormide korral. Seega on diagnostikat tarvis, et kõrvale jätta haiged, keda need ravimid ei saa aidata.

6.1. Hinnangud pemetrekseedi kulutõhususele

Inglismaal on pemetrekseedi kasutamine metastaatilise mitte-lamerakulise kopsuvähi (adenokartsinoom) säilitusravis rahastatud vastavalt konfidentsiaalse hinnakokkuleppele [51], kui haige üldseisund on ECOG-skaalal 0 või 1 ning haigus ei ole progresseerunud pärast 4 ravikuuri pemetrekseedi ja tsisplatiiniga. Otsuses rõhutati, et suur täiendkulu tõhususe määr eeldab pemetrekseedi hinna langetamist ja on aktsepteeritav ainult seetõttu, et tegemist on elulõpu ravimiga, mis võib eluiga pikendada ligi 3 kuu võrra.

Šotimaal tehti 2014. a sarnane otsus Inglismaaga [52], kusjuures selle otsuse tegemiseni ei rahastatud Šotimaal vastava sihtrühma puhul säilitusravi pemetrekseediga.

Kanada soovitusel [54] osutati, et ravi pemetrekseediga ei ole kulutõhus ja kulutõhususe saavutamiseks peab ostuhind olema oluliselt väiksem. Hinnakokkulepped

tuleks sõlmida mitte milligrammide, vaid viaalide kohta, sest tegelikus kliinilises kasutuses tekivad ülejäägid, mis suurendavad kulusid oluliselt.

Tabel 3. Pemetrekseedi kasutamisel säilitusravis lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus

	ICER/QALY	Ühe kuuri hinnanguline maksumus*	Seisukoha avaldamise aeg	
Inglismaa (NICE TA402)	74 500 £ **	1440 £	2016 aug	[51]
Šotimaa (SCM 770/12)	57 835 £ **	1440 £	2014 nov	[52]
Austraalia (PBS 2016)	45 000 – 75 000 \$	2500 \$	2016 märts	[53]
Kanada (pCODR 2013)	170 000 – 173 000 \$	4862–5834 \$	2013 nov	[54]

* täpne hinnapakkumine ja ravikuuri maksumus ei ole nendes analüüsides esitatud, kuid on siia tabelisse tuletatud raportites esitatud kulutõhususe ja eelarvemõjude arvutuste alusel

** tootja esitatud arvutused ilma hinda alandamata

6.2. TKI inhibiitorite gefitiniib ja afatiniib kulutõhusus

Erlotiniib oli esimene TKI inhibiitor, mida hakati kasutama kopsuvähi kemoterapias ja selle ravimi kasutamist rahastatakse ka Eestis ligi kümme aastat. Uuemad TKI inhibiitorid afatiniib ja gefitiniib on näidustatud samale sihtrühmale ja ei ole seniste teadusuuringute alusel oluliselt efektiivsemad kui erlotiniib. Sellele on viidanud ka rahastamisotsused erinevates riikides, kus neid ravimeid on soovitatud kasutada tingimusel, et ravikuuri maksumus ei osutu kallimaks kui erlotiniibil.

Šotimaal ja Iirimaal ei ole afatiniibi tootja esitanud taotlust ravimi kompenseerimiseks ja Austraalias on see tagasi lükatud [55]. Nii Austraalias kui ka Kanadas on afatiniibi kulutõhusust hinnatud, kuid tulemused pole avalikud. Gefitiniibi 1 ravikuu hind Austraalias on 2052 \$ [55].

Tabel 4. TKI afatiniib kasutamisel lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus

	ICER/QALY	Ühe ravikuu hinnanguline maksumus*	Seisukoha avaldamise aeg	
Inglismaa (NICE TA310) afatiniib vs. erlotiniib	10 076 £	2023 £	2014 apr	[56]
afatiniib vs. gefitiniib	17 933 £			

* täpne hinnapakkumine ja ravikuuri maksumus ei ole nendes analüüsides esitatud, kuid on siia tabelisse tuletatud raportites esitatud kulutõhususe ja eelarvemõjude arvutuste alusel

6.3. Hinnangud nivolumabi kulutõhususele

NICEi 2016. a pooleli olevas hinnangus [57] on nivolumabi tõenduspõhiseks kasutuselaks EGFR-negatiivse kopsuvähi korral teise rea ravi ja EGFR/ALK-positiivse vähi korral kolmanda rea ravi, mil standardravimiks on dotsetakseel või parim toetav ravi. Ei Inglismaal ega ka Iirimaa ei oldud nõus nivolumabiga ravitavate haigete elukvaliteedi hinnanguga ravimitootja esitatud mudelis. Hinnangut peeti liiga optimistlikuks.

Iirimaa hinnangus [58] korrigeeriti ravimitootja koostatud mudelit, kus ICER oli 136 030 eurot QALY kohta (täiendavad kulud 92 205 eurot, tervisetulem 0,68 QALYt) ja ICERi väärtuseks hinnati 202 393 eurot QALY kohta (kulud 88 117 eurot, tervisetulem 0,44 QALYt).

Šotimaale esitatud mudelis, kus kasutati kokkuleppehinda, oli lähtestsenaariumis nivolumabi ICER dotsetakseeliga võrreldes 50 565 naela QALY kohta (täiendavad kulud 36 830 naela, tervisetulem 0,73 QALYt).

Austraalia hinnangus [60] ei avaldata ravimi maksumust ega ICERi väärtust, kuid tervisevõiduks oli mudelis pakutud 0,90 QALYt patsiendi kohta.

Tabel 5. Nivolumabi kasutamisel lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus

	ICER/QALY	Ühe kuuri hinnanguline maksumus*	Seisukoha avaldamise aeg	
Inglismaa (NICE TAG524)	80 000 – 150 000 £**	2536 £	2016 okt	[57]
Iirimaa (NCPE 2016)	136 030 – 202 393 €	4000 €	2016 sept	[58]
Šotimaa (SCM 1180/16)	27 027 – 72 322 £**	2414 £	2016 sept	[50]
Austraalia (PBS 2000)	45 000 – 75 000 \$**	ei avaldatud	2016 märts	[60]
Kanada (pCODR 2016)	ei avaldatud	4056 \$	2016 juuni	[61]

* täpne hinnapakumine ja ravikuuri maksumus ei ole nendes analüüsides esitatud, kuid on siia tabelisse tuletatud raportites esitatud kulutõhususe ja eelarvemõjude arvutuste alusel

** tootja esitatud arvutused kooskõlas konfidentsiaalsele hinnale

6.4. Hinnangud pembrolizumabi kulutõhususele

Pädevatele asutustele esitatud kulutõhususe arvutustes on ravimitootja kasutanud kokkuleppehinda, mida ei ole avaldatud. Mudelis ekstrapoleeriti uuringu Keynote 010 tulemuste alusel (üldelulemuse võit 1,9 kuud võrreldes dotsetakseeliga), et 5 ja

10 aasta pärast on elus vastavalt 10% ja 1% pembrolizumab ravi saanud haigetest. Modelleerimisel kujunes pembrolizumabi korral keskmiseks elueaks 21,2 kuud ja dotsetakseeli korral 10,4 kuud. Tervisetulemiks 0,9 LYGi ehk 0,61 QALYt iga pembrolizumabiga ravitud patsiendi kohta.

Inglismaa ja Šotimaa on kokkuleppehinna ja kulude jagamise skeemi alusel tunnistanud pembrolizumabi kasutamise põhjendatuks. Iirimaal on farmakoökonoomilise hinnangu koostamine pooleli [63].

Austraalia otsuses ravimi kompenseerimist mitte toetada [65] ei avaldatud ravimi maksumust ega ICERi väärtust. Samas selgitati, et esitatud mudel alahindab ICERi väärtust ja kuni ei ole selge PD-L1 ekspressiooni testimise valideerimine ja maksumus, on ravimi kasutamisega seotud kogukulud teadmata.

Kanada hinnangus [66] nimetati, et aktsepteeritava ICERi väärtuse saavutamiseks peab ravimi hinda mitmekordselt langetama. Hinnangus rõhutati, et kuigi pembrolizumabi efektiivsus on tõendatud võrdluses dotsetakseeliga, ei ole andmeid selle ravimi efektiivsusest võrreldes teiste ravivalikutega (nivolumab, pemetreksed, parim toetav ravi).

Tabel 6. Pembrolizumab kasutamisel lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus

	ICER/QALY	Ühe kuuri* hinnanguline maksumus	Seisukoha avaldamise aeg	
Inglismaa (NICE TA428)	44 490 – 61 954 £**	3620 £	2017 jaan	[62]
Šotimaa (SMC 1204/17)	49 048 £**	3940 £	2017 jaan	[64]
Kanada (pCODR 2016)	254 945 \$	6160 \$	2016 nov	[66]

* ravikuuri maksumus avalike hindade alusel, kui pembrolizumabi doos on 2 mg/kg 70 kg kaaluvale patsiendile

** tootja esitatud arvutused konfidentsiaalse hinna alusel

6.5. Hinnangud krisotiniibi kulutõhususele

Inglismaal hinnati krisotiniibi kasutamise kulutõhusust ALK-positiivse metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravis, toetudes ravimitootja koostatud kulutõhususe mudelile ja uuringu PROFILE 1014 tulemustele [67]. Selles uuringus lubati kontrollrühma patsientide haiguse progressiooni korral minna üle ravile krisotiniibiga, mis võimaldab uuringu tulemusi kasutada progressioonivaba elulemuse hindamiseks. Uuringus 1014 ei saavutatud üldelulemuse mediaani, kuid

ravimitootja oli koostanud kahe-faasilise mudeli, mis näitas, et võrreldes plaatina-põhise keemiaraviga parandab krisotiniib üldelulemust (riskide suhe 0,62; 95% CI 0,41–0,96). Mudelis hinnati krisotiniibi kasutajate elukvaliteeti progressioonivabas perioodis paremaks (0,81), kui keemiaravi haigetel (0,75) ja progressiooni ilmnedes langes krisotiniibi kasutajatel elukvaliteet vahemikku 0,74–0,78.

Irimaal hinnati sama mudeli alusel [68] tervise võiduks ligikaudu 0,252 QALYt haige kohta, millega kaasneb täiendav kulu 41 690 eurot. ICER oleks ilma hinda alandamata 165 616 eurot QALY kohta. Võttes arvesse ALK-testimise kulud, oleks ICER 185 798 eurot QALY kohta.

Austraalias ja Kanadas otsustati, et pakutud hinnataseme juures ei ole krisotiniibi kasutamine võrreldes standarddraviga kulutõhus.

Tabel 7. Krisotiniibi kasutamisel lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus

	ICER/QALY	Ühe ravikuu hinnanguline maksumus*	Seisukoha avaldamise aeg	
Inglismaa (NICE TA406)	47 921 – 58 029 £**	4689 £	2016 sept	[67]
Irimaa (NCPE 2013)	120 384 – 307 452 €	6457 €	2013 aug	[68]
Šotimaa (SCM 1152/16)	45 516 – 51 270 £**	4376 £	2016 juuni	[69]
Austraalia (PBS 2014)	75 000 – 105 000 \$	2500–3000 €	2014 märts	[70]
Kanada (pCODR 2015)	ei avaldatud	8213 \$	2015 juuli	[71]

* täpne hinnapakumine ja ravikuuri maksumus ei ole nendes analüüsides esitatud, kuid on siia tabelisse tuletatud raportites esitatud kulutõhususe ja eelarvemõjude arvutuste alusel

** tootja esitatud arvutused vastavalt konfidentsiaalsele hinnakokkuleppele

6.6. Uuringud raviskeemide võrdleva kulutõhususe kohta

Enim oli avaldatud kulutõhususe uuringuid ravimite pemetrekseed, erlotiniib ja gefitiniib kohta, mis on olnud kasutusel enam kui kümme aastat. Uuemate ravimite (afatiniib, nivolumab, pembrolizumab ja krisotiniib) kohta on avaldatud ainult üksikuid artikleid, sest nende ravimite kasutamine väljaspool kliinilisi uuringuid ja ravi rahastamise erikokkuleppeid on vähene.

Pemetrekseed vs. dotsetakseel teise rea ravis [Asukai 2010; 72]

Kliinilise uuringu JMEN [14] efektiivsuse andmete alusel ja Hispaania ravikulude alusel koostati Markovi mudel. Keskmise elulemus pemetrekseedi rühmas oli 1,03

ja dotsetakseeli rühmas 0,89 aastat, mis võrdub vastavalt 0,52 ja 0,42 QALYga. Patsiendi eluaegsed ravikulud pemetrekseedi rühmas olid 34 677 eurot ja dotsetakseeli rühmas 32 343 eurot. Pemetrekseedi täiendkulu tõhususe määraks kujunes 17 225 eurot LYGi kohta ja 23 967 eurot QALY kohta.

Pemetrekseed vs. dotsetakseel teise rea ravis [Vergnenegre 2011; 73]

Kliinilise uuringu käigus Prantsusmaal jaotati patsiendid pärast platinapõhist keemiaravi juhuslikult kas pemetrekseedi (n = 75) või dotsetakseeli (n = 75) ravirühma. Prospektiivselt koguti andmeid efektiivsuse, ravi kõrvaltoimete ja ravikulude kohta. Üldise elulemuse mediaan oli pemetrekseedi rühmas 8,0 kuud ja dotsetakseeli rühmas 6,4 kuud. Pemetrekseedi rühmas oli tõsiseid kõrvaltoimeid vähem kui dotsetakseeli rühmas (33% vs. 52%), kuid ravi oli kallim (13 436 vs. 9709 eurot). Võrreldes parima toetava raviga oli ICER dotsetakseeli korral 32 652 eurot QALY kohta ja pemetrekseedi korral 40 980 eurot QALY kohta.

Pemetrekseed vs. parim toetav ravi säilitusravis [Matter-Walstra 2012; 74]

Kliinilise uuringu JMEN [14] andmete ja Šveitsi ravikulude alusel hinnati pemetrekseedi monoterapia kulutõhusust Markovi mudelis. Võrreldes parima toetava raviga oli pemetrekseedi ICER 106 202 eurot QALY kohta. Kulutõhusust mõjutas kõige enam parima toetava ravi maksumus, mille vähendamisel 25% võrra oli ICERi väärtuseks 47 531 eurot QALY kohta.

Erlotiniib vs. dotsetakseel teise rea ravis [Lewis 2010; 75]

Kliiniliste uuringute andmetel ja Inglismaa ravikulude alusel koostati mudel, kus võrreldes parima toetava raviga lisas erlotiniib 0,238 QALYt ja dotsetakseel 0,206 QALYt. Kulud suurenesid vastavalt 13 730 ja 13 956 naela ja täiendkulu tõhususe määraks kujunes erlotiniibi korral 57 689 naela QALY kohta ja dotsetakseeli korral 67 747 naela QALY.

Erlotiniib vs. platseebo teise rea ravis [Bradbury 2010; 76]

Kliinilises uuringus BR.21 [23] võrreldi erlotiniibi efektiivsust platseeboga pärast keemiaravi ja selle uuringu efektiivsuse ja ravikulude andmeid kasutati kulutõhususe arvutamiseks. Erlotiniibi jt ravimite maksumused võeti 2007. a Kanada avalikest hinnakirjadest. Keskmise ravikulu erlotiniibi rühmas oli kokku 16 487 Kanada dollarit ja platseebo ravirühmas 4184 Kanada dollarit. Üldine elulemus erlotiniibi

rühmas oli 0,13 aastat pikem, mis teeb erlotiniibi täiendkulu tõhususe määraks 94 638 dollarit LYGi kohta.

Erlotiniib vs. parim toetav ravi kolmanda rea ravis [Cromwell 2012; 77]

Retrospektiivses uuringus Kanadas võrreldi erlotiniibi (n = 78) ravitulemusi ja ravikuluseid parima toetavat ravi saanud haigete tulemustega (n = 69) kolmanda rea ravis. Nende andmete alusel koostati Monte-Carlo simulatsioonimudel. Erlotiniibi rühmas oli üldine elulemus 90 päeva pikem (0,25 LYG) ja ravikulu 11 102 dollari võrra suurem, mis teeb ICERi keskmiseks väärtuseks 36 838 dollarit LYGi kohta.

Erlotiniib vs. parim toetav ravi esimese rea ravis [Khan 2015; 78]

Suurbritannias teostatud uuringus, kus osalesid varem ravimata kopsuvähi haiged, kelle seisund ei võimaldanud keemiaravi, jagati 670 haiget juhuslikult erlotiniibi ja platseebo ravirühmadesse. Prospektiivselt koguti andmeid ravitulemuste ja ravikulude kohta ning haigete elukvaliteeti hinnati skaala EQ-5D abil. Erlotiniibi rühmas oli üldine elulemus 20 päeva pikem ja elukvaliteet 0,035 võrra parem. Isikupõhiste andmetega koostati patsiendipõhine kulutõhususe mudel. Kokkuvõttes oli tervisetulem erlotiniibi korral 0,139 QALYt ja täiendav ravikulu 7891 naela, mis teeb ICERi väärtuseks 56 770 naela QALY kohta.

Erlotiniib vs. platinapõhine keemiaravi esimese rea ravis [Wang 2013; 79]

Hiinas korraldatud kliinilise uuringu OPTIMAL [Zhou 2011] andmete ja Hiina ravikulude alusel koostati Markovi mudel 10-aastase perspektiiviga. Progressioonivaba elulemuse mediaan erlotiniibi rühmas oli 13,1 kuud ja platinapõhise keemiaravi rühmas 4,6 kuud. Modelleeritud diskonteeritud eeldatav eluiga erlotiniibi ravirühmas oli 2,5 aastat ja keemiaravi rühmas 4,1 aastat, mistõttu keemiaravi eluaegsed ravikulud olid oluliselt suuremad kui erlotiniibi ravirühmas. Erlotiniibi täiendkulu tõhususe määraks kujunes 30 225 dollarit LYGi kohta ja 85 927 dollarit QALYi kohta.

Erlotiniib vs. gefitiniib esimese rea ravis [Lee 2014; 80]

Kliiniliste uuringute OPTIMAL [Zhou 2011] ja IPASS [Mok 2009] efektiivsuse andmetel koostati Monte-Carlo simulatsioon. Progressioonivaba elulemuse mediaan nende uuringute alusel oli erlotiniibi korral 0,36 aastat pikem. Erlotiniibi täiendkulu

tõhususe määraks võrreldes gefitiniibiga kujunes 39 431 dollarit LYGi kohta ja 62 419 dollarit QALY kohta.

Gefitiniib vs. keemiaravi esimese rea ravis [Narita 2015; 81]

Kliinilise uuringu IPASS andmete alusel [28] koostati Markovi mudel, et võrrelda gefitiniibi kasutegurit plaatinapõhise keemiaraviga EGFR-mutatsiooniga kopsuvähi esimese rea ravis. Võrreldi kahte strateegiat. Esimeses strateegias testiti kõiki haigeid EGFR-mutatsiooni suhtes ja ravi gefitiniibiga rakendati ainult EGFR-mutatsiooniga haigetele (32% haigetest). Teises strateegias EGFR-testimist ei toimunud ja kõik haiged said keemiaravi karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsioonina. Kõigi haigete EGFR-testimine lisas kuludele 1180 dollarit ja tervisetulemina 0,036 QALYt iga haige kohta, mis teeb täiendkulu tõhususe määraks 32 500 dollarit QALY kohta.

Erlotiniib vs. afatiniib vs. tsisplatiini ja pemetrekseedi kombinatsioon esimese rea ravis [Ting 2015; 82]

Avaldatud kliiniliste uuringute EURTAC [Rosel 2012] ja Lux-Lung-3 [Sequist 2013] andmetel ja USA ravikulude alusel koostati Markovi mudel, kus võrreldi ravi efektiivsust EGFR-mutatsiooniga kopsuvähi ravis. Ravikuludeks koos manustamiskulude ja visiitidega kujunes erlotiniibil 46 972 dollarit ja afatiniibil 40 250 dollarit ning keemiaravi kombinatsioonil tsisplatiin ja pemetrekseed 40 555 dollarit. TKIde erlotiniibi ja afatiniibi tervisetulem oli veidi parem (0,44 ja 0,33 QALYt) kui tsisplatiini ja pemetrekseedi kombinatsioonil (0,28 QALYt). Võrreldes tsisplatiini ja pemetrekseedi kombinatsiooniga oli erlotiniibi ICER 61 809 dollarit QALY kohta. Afatiniibi ICER oli võrreldes erlotiniibiga 534 903 dollarit QALY kohta.

Nivolumab vs. dotsetakseel vs. erlotiniib [Goeree 2016; 83]

Avaldatud kliiniliste uuringute andmete ja Kanada ravikulude alusel võrreldi nivolumabi dotsetakseeli ja erlotiniibiga. Ravi nivolumabiga oli kolmest kalleim ja andis ka parima tervisetulemi. Nivolumab ICER oli võrreldes dotsetakseeliga 152 229 dollarit QALY kohta ja võrreldes erlotiniibiga 141 838 dollarit QALY kohta.

Krisotiniib ja ALK-testimise kulutõhusus [Atherly 2012; 84]

USA ravikulude andmetel modelleeriti kopsuvähi ravi kulutõhusust krisotiniibi kasutamisel olenevalt ALK-testimise maksumusest. Erinevate ALK-testimise

meetodite võrdluses hinnati testimise tõenäoliseks maksumuseks 1400 dollarit isiku kohta. Sellise maksumuse korral kujuneb kopsuvähi tavapopulatsioonis ühe eluaasta võitmiseks 106 707 dollarit QALY kohta. Autorid hindasid, et kui geenimutatsiooni esinemise sagedus on alla 5% ja testimise maksumus 600–1400 dollarit isiku kohta, siis ületab ravimi ICER taseme 100 000 dollarit QALY kohta.

Kokkuvõttes näitavad avaldatud kulutõhususe uuringud, kus modelleerimiseks on kasutatud randomiseeritud kliiniliste uuringute või tegeliku elu jälgimisuuringute käigus kogutud andmeid ravimite võrdleva efektiivsuse ja ravikulude kohta, et kõigi käsitletavate ravimite korral on ühe täiskvaliteetse eluaasta saavutamise maksumus üsna suur ja jääb vahemikku 40 000 – 110 000 eurot või dollarit.

6.7. Määramatus molekulaarse diagnostika kulutõhususe osas

Kasvajakoe molekulaarne diagnostika mitteväikerakk-kopsuvähi korral on vajalik geneetiliste muutuste identifitseerimiseks kahes geenis: epidermaalne kasvufaktori retseptoris (EGFR) ja anaplastilises lümfoomkinaasis (ALK). Muutuste esinemisel saab määrata efektiivsema ravi.

Käesolevas raportis käsitletakse nelja kopsuvähi ravimit (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib ja krisotiniib), mis toimivad ainult teatud geneetiliste mutatsioonidega kopsuvähi vormide korral ja kui kaalutakse nende ravimite kasutamist, peab sellele eelnema vastavate mutatsioonide kindlaksmääramine. Mida harvem vastav mutatsioon populatsioonis esineb, seda kallimaks läheb raviks sobivate haigete leidmine, kuid ravimi määramine ilma kõigi haigete testimiseta vähendab ravi efektiivsust ja suurendab ravikulusid.

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes ravimite efektiivsuse kohta on ravimitootjad kasutanud erinevaid meetodeid vastavate mutatsioonide kindlakstegemiseks, kusjuures ei esitata andmeid kasutatud meetodite täpsuse ja valiidsuse kohta ega testimise (kogu)maksumusi.

Seetõttu ei ole avaldatud kulutõhususe uuringutest enamikus testimise maksumusega arvestatud ja modelleeritakse olukorda, et kõigi haigete EGFR-staatus on teada ja ravimit saavad ainult mutatsiooniga patsiendid. Täiendkulu tõhususe määra (ICER) hindamiseks selline lähenemine sobib, sest testimise maksumus on võrdne kõigile haigetele, olenemata seejärel kasutatud raviskeemidest. Samas on kogukulude ja eelarvemõjude hindamise vaatenurgast testimise maksumus väga oluline.

Geenimutatsioonide määramise efektiivsus ja kulutõhusus ei ole käesoleva raporti käsitusallas, kuid see on kliiniliselt ja majanduslikult oluline küsimus, mis vajab eraldi põhjalikku analüüsi. Sellekohased soovitused on esitatud raporti lõpus.

Kui kaalutakse TKIde kasutamist, on oluline kõigil patsientidel püüda kindlaks määrata EGFR-mutatsiooni olemasolu kasvajakoes. Kui kasvajaproov ei ole hinnatav, võib kasutada vere (plasma) proovist saadud tsirkuleerivat kasvaja DNAd (ctDNA). ALK-translokatsiooni esinemist saab kaasaegse tehnoloogia kasutamisel määrata üksnes kasvajakoest.

Ravijuhendid ja ravimite omaduste kokkuvõtted rõhutavad, et EGFR-mutatsioonide ja ALK-translokatsioonide määramiseks peab kasutama ainult usaldusväärset ja valideeritud metodoloogiat, et vältida valenegatiivseid või valepositiivseid määramisi.

Määramine peab toimuma laboratooriumis, mis osaleb pidevalt konkreetse testi kvaliteedi tagamise välishindamise skeemis.

7. Kopsuvähi kemoteraapia Eestis

Siin peatükis kirjeldatakse kopsuvähi ravi Eestis Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste statistika ja kopsukasvajate ravi sihtvaliku andmete alusel. Sihtvaliku eesmärgiks oli kaardistada kasutatud kemoteraapia raviskeemid ning ravimid, mida kasutati adjuvant- või neoadjuvantravis. Andmete alusel sooviti saada ülevaade Eestis tege-likult rakendatavatest raviskeemidest, mis on vajalikuks sisendiks kulutõhususe ja eelarvemõjude hindamiseks uute ravimite lisamisel raviskeemidesse.

7.1. Kopsuvähi keemiaravi Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu 2017. a kompleksteenuse 309R „Kopsu- kasvajate kemoteraapiakuur“ sisaldab raviskeeme (vt lisa 2), mida hüvitatakse alljärgnevatel tingimustel:

- 1) tsisplatiini ja etoposiidi kombinatsioonravi väikerakk-kopsuvähi korral 1. rea raviskeemina ning mitteväikerakk-kopsuvähi korral adjuvantravina ja kaugelearenenud haiguse korral 1. rea raviskeemina;
- 2) tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja vinkristiini kombinatsioonravi väikerakk- kopsuvähi korral, kui patsiendile on vastunäidustatud tsisplatiini ja etoposiidi raviskeem;
- 3) topotekaani monoravi väikerakk-kopsuvähi retsidiivi või progresseerumise korral, kui eelneva keemiaraviga on saavutatud osaline või täielik ravivastus;
- 4) tsisplatiini ja gemtsitabiini kombinatsioonravi kaugelearenenud mitteväikerakk- kopsuvähi 1. rea raviskeemina;
- 5) tsisplatiini ja vinorelbiini kombinatsioonravi mitteväikerakk-kopsuvähi adjuvantravina ja kaugelearenenud haiguse 1. rea ravina;
- 6) tsisplatiini ja taksaani kombinatsioonravi kaugelearenenud mitteväikerakk- kopsuvähi 1. rea ravina;
- 7) karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsioonravi mitteväikerakk-kopsuvähi neoadjuvantravina ning adjuvantravina ja kaugelearenenud haiguse ravina, kui tsisplatiini ravikombinatsioon on vastunäidustatud;
- 8) dotsetakseeli monoravi mitteväikerakk-kopsuvähi 2. rea ravina, kui platinapreparaati sisaldav ravi on osutunud ebaefektiivseks;
- 9) erlotiniibi monoravi mitteväikerakk-kopsuvähi ravina, kui dotsetakseelravi on osutunud ebaefektiivseks või kui dotsetakseelravi on vastunäidustatud;

- 10) pemetrekseedi monoravi mitteväikerakk-kopsuvähi 2. rea ravina, kui plaatinapreparaati sisaldav ravi on osutunud ebaefektiivseks ning dotsetakseeli ja erlotiniibi monoravi on vastunäidustatud;
- 11) pemetrekseedi monoterapiiana lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-mittelamerakk-kopsuvähi säilitusravina patsiendil, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast plaatinapreparaati sisaldavat kemoterapiat;
- 12) bevatsizumabi sisaldav ravi kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-mittelamerakk-kopsuvähi 1. rea ravina heas üldseisundis patsiendil (ECOG 0–1) kombinatsioonis paklitakseeli ja karboplatiiniga koos järgneva monoraviga haiguse progresseerumise või mitteaktsepteeritava toksilisuse tekkeni.

Teenuse 309R kaalutud keskmine maksumus tervishoiuteenuste loetelus on aastatel 2011–2016 kõikunud vahemikus 680–779 eurot ja on 2017. a tasemel 606 eurot.

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste kasutamise statistika andmetel on aastatel 2013–2015 teenusega 309R ravitud 660–670 isikut aastas (vt tabel 8), kellest 58% oli ravil Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, 38% TÜ Kliinikumis ja 4% Ida-Tallinna Keskhaiglas. Regionaalhaiglas teostati keemiaravi statsionaarselt (59%) ja Kliinikumis ambulatoorselt (91%).

Tabel 8. Teenuse 309R osutamine aastatel 2011–2015 Eesti Haigekassa statistika alusel

	2011	2012	2013	2014	2015
Teenuseid	1634	2093	2272	2447	2407
Arveid	1495	1961	2145	2297	2254
Isikuid	437	517	564	573	573
Kogumaksumus* mln euro	1,27	1,49	1,54	1,83	1,86
Teenuse 309R maksumus	779	715	680	748	773

* kogumaksumus on arvatud teenuste arvu ja maksumuse korrutisena

7.2. Kopsuvähi raviskeemid Eestis 2015. a

Selleks et hinnata Eesti ravipraktika vastavust rahvusvaheliste ravistandarditele ja Eesti Haigekassa tervishoiuteenuse 309R „Kopsukasvajate kemoterapiakuur“ tingimustele, analüüsiti kopsuvähi diagnoosiga patsientide tegelikku ravipraktikat Eestis, võttes aluseks juhuvalimi (10%) 2015. a raviarvetest, millel oli kodeeritud teenus 309R.

Eesti Haigekassa koostas selle juhuvaliku alusel väljavõtted haiguslugudest raviasutustes. See võimaldas isikupõhiselt hinnata, mis vähivormiga haigetele millist konkreetset keemiaravi skeemi oli rakendatud, sh mida on kasutatud esimese ja mida teise ravivalikuna.

Käesoleva raporti koostajatele edastati andmestik kokku 248 keemiaravi kuuri kohta, millest 18 juhul ei olnud kopsuvähi tüüp teada. Analüüsi kaasatud 230 ravikuurist 42 (18%) teostati väikerakulise kopsuvähi ja 188 (82%) mitteväikerakk-kopsuvähi haigetele. See on kooskõlas loetelu aluseks olevale eeldusele, et 15% kopsuvähi kemoterapia ravikuuridest tehakse väikerakulise kopsuvähi ja 85% mitteväikerakk-kopsuvähi raviks.

Väikerakulise kopsuvähi raviks on Eesti Haigekassa raviteenuste loetelus nimetatud kolm raviskeemi, mida rakendati 2015. a kokku 90%-l ravikuuridest ja erinevused oodatud osakaaludest on väikesed (vt tabel 9).

Tabel 9. Aastal 2015 teostatud **väikerakulise** kopsuvähi kemoterapia ravikuuride võrdlus Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus nimetatud raviskeemide osakaaludega.

	Loetelu 2015	Valim 2015
Tsüklofosfamiid + doksorubiitsiin + vinkristiin	20%	7%
Tsisplatiin + etoposiid või karboplatiin + etoposiid	70%	71%
Topotekaan	10%	12%
Muu	–	10%

Mitte-väikerakk kopsuvähi raviks on Eesti Haigekassa raviteenuste loetelus 10 raviskeemi, millest 2015. a valimis rakendati 7 raviskeemi kokku 76%-l ravikuuridest (vt tabel 10).

Tabel 10. Aastal 2015 teostatud **mitteväikerakk**-kopsuvähi kemoterapia ravikuuride võrdlus Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus nimetatud raviskeemide osakaaludega.

	Loetelu 2015	Valim 2015
Tsisplatiin + etoposiid	9%	12%
Tsisplatiin + gemtsitabiin	14%	5%
Karboplatiin + paklitakseel	5%	35%
Bevatsizumab	13%	2%

	Loetelu 2015	Valim 2015
Pemetrekseed	12%	12%
Dotsetakseel	9%	6%
Erlotiniib (TKI)	9%	4%
Tsisplatiin + vinorelbiin	9%	0
Tsisplatiin + dotsetakseel	9%	0
Tsisplatiin + paklitakseel	9%	0
Muu kokku	–	24%
sh muu TKI (afatiniib, gefitiniib)	–	9%
sh muu monoterapia	–	7%
sh karboplatiini sisaldav kemoterapia	–	8%

Peamised erinevused hinnakirjas nimetatud mitteväikerakk-kopsuvähi raviskeemide ja tegeliku kasutuse vahel on järgmised:

- bevatsizumabi kasutatakse mitu korda vähem kui planeeritud;
- karboplatiini eelistatakse Eestis selgelt tsisplatiinile, mille põhjuseks on karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsiooni laialdane kasutamine, nende kahe platinapreparaadi efektiivsus teadaolevalt oluliselt ei erine;
- TKI erlotiniibi kasutatakse vähem kui planeeritud, kuid koos teise kahe TKIga (afatiniib ja gefitiniib) on TKIde summaarne osakaal planeeritud tasemel.

8. Eelarvemõjude ja kulutõhususe analüüs Eesti andmetel

Siinses raportis käsitletakse seitset ravimit, mida kasutatakse mitteväikerakk-kopsuvähi ravis ja millest kaks (pemetrekseed ja erlotiniib) on Eestis kemoterapia komplekshinda arvestatud juba alates 2008. aastast. Viie uue ravimi (gefitiniib, afatiniib, nivolumab, pembrolizumab ja krisotiniib) lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu on esitatud Eesti Haigekassale taotlused.

Tõendus põhised teadmised nende viie uue ravimi kliinilise efektiivsuse kohta on piiratud, sest kliinilisi võrdlusuuringuid on teostatud vähe. Teiseks takistab sisulist analüüsi teadmatust nende ravimite hinnast, sest ravimitootjate üldine tegevuspoliitika on sõlmida rahastajatega konfidentsiaalseid hinnakokkuleppeid.

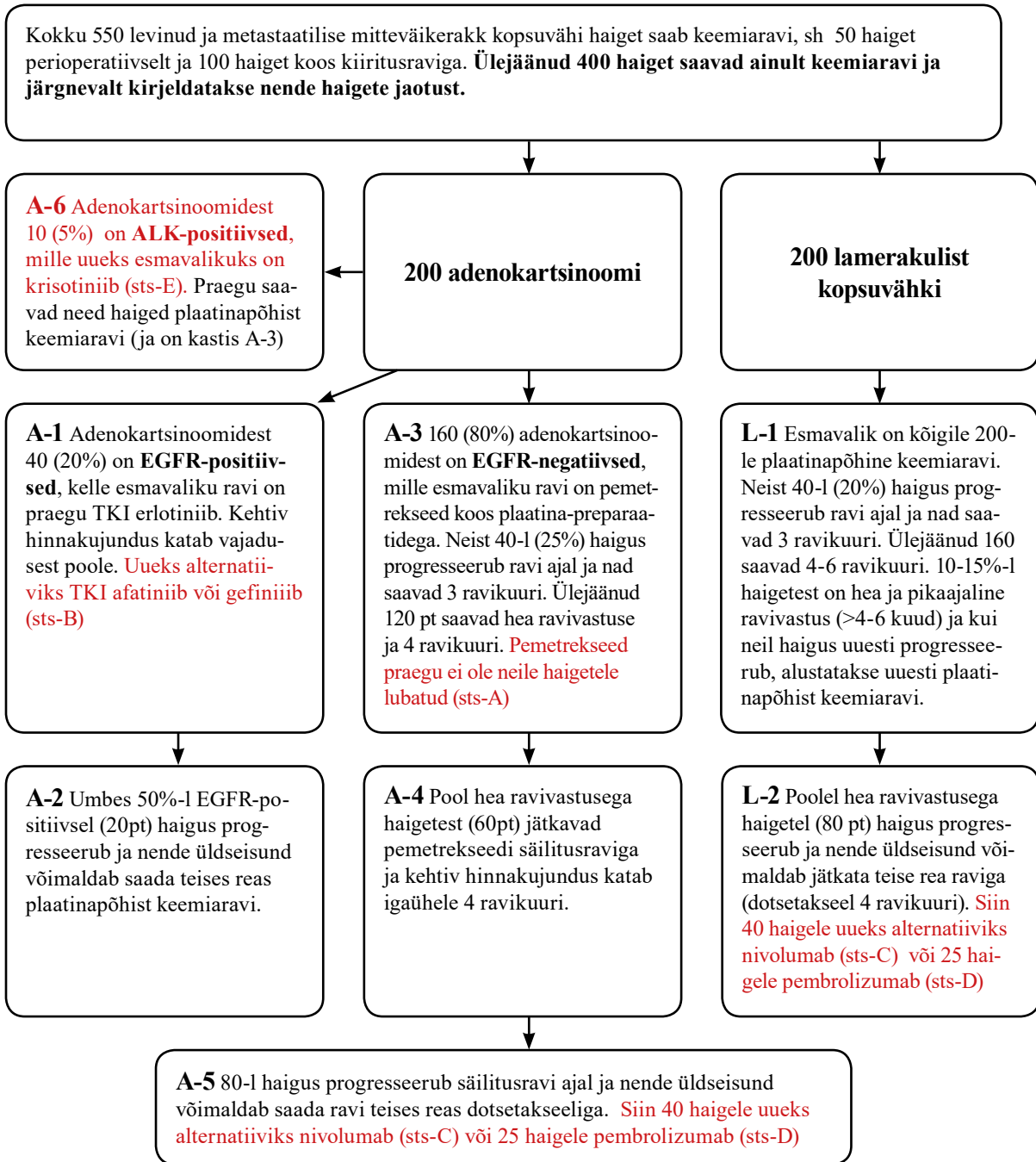
Suure määramatuse tingimustes ei ole otstarbekas koostada kulutõhususe ja eelarvemõjude hindamiseks keerulisi mudeleid. Seetõttu esitatakse raportis hinnangud lihtsustatud kujul, s.o lähtutakse võrreldavate raviskeemide mõjust elulemusele ja tervisega seotud elukvaliteedile ning ravimite arvatavast maksumusest ja võimalikest hinnalangustest.

Joonisel 3 on esitatud Eestis igal aastal kopsuvähi diagnoosi saanud haigete jagunemine vähi histoloogilise tüübi ja kasutusel olevate raviskeemide alusel. Tuleb arvestada, et 5–10% juhtudest ei õnnestu täpsustada, kas tegemist on lamerakk-kopsuvähi või adenokartsinoomiga ja neid haigeid ravitakse sarnaselt lamerakulise vähi patsientidega. Mustaga on kirjutatud praegu rahastatud raviskeemid ja punasega on joonisel neli erinevat stsenaariumi, mida käesolevas raportis analüüsitakse:

- a) stsenaarium A – rohkem pemetrekseedi;
- b) stsenaarium B – lisanduvad afatiniib ja gefitiniib;
- c) stsenaarium C – lisandub nivolumab;
- d) stsenaarium C – lisandub pembrolizumab;
- e) stsenaarium E – lisandub krisotiniib.

Need viis stsenaariumi ei ole üksteisele alternatiiviks ja juhul, kui otsustatakse rahastada enam kui ühte stsenaariumi, siis oodatavad ravikulud summeeruvad.

Mitteväikerakk kopsuvähi esmasjuhtude jaotus haiguse histoloogia ja ravivalikute alusel



stsenaarium A - rohkem pemetrekseedi (A-3)
 stsenaarium B - lisandub afatiniib või gefitiniib (A-1)
 stsenaarium C - lisandub nivolumab (A-5, L-2)

stsenaarium D - lisandub pembrolizumab (A-5, L-2)
 stsenaarium E - lisandub krisotiniib (A-6 sisaldub praegu A-3s)

Joonis 3. Ekspert hinnang mitteväikerakk-kopsuvähi esmasjuhtude jaotusele haiguse histoloogia ja ravivalikute alusel Eestis (must tekst). Punasega on tähistatud muudatused, mida raportis käsitletakse.

Eelarvemõjusid on arvestatud 2017. a kehtiva tervishoiuteenuste hinnakujunduse alusel. Tervishoiuteenuse 309R (kopsuvähi kemoterapia) komplekshinnast moodustavad mitteväikerakk-kopsuvähi ravikuurid 85%. Aastatel 2014 ja 2015 teostati teenust 309R Eestis vastavalt 2447 ja 2407 korda (vt tabel 8). Eelarvemõjude hindamisel on eelduseks, et aastas tehakse 2500 ravikuuri, millest 85% ehk 2125 on mitteväikerakk-kopsuvähi ravikuurid.

8.1. Stsenaarium A „Rohkem pemetrekseedi“

Pemetrekseedi tõendus põhiseks kasutuselaks kauglearenenud kopsuvähi korral on esmavaliku raviskeem koos platinapreparaadiga ja monoterapiana teise rea ravis pärast platinapreparaati sisaldavat kemoterapiat adenokartsinoomiga heas üldseisundis haigetele (ECOG-staatus 0 ja 1).

Pemetrekseed on Eestis kopsuvähi keemiaravis kasutusel alates 2008. a ja ravimi kasutamine on tervishoiuteenuse 309R tingimustes piiratud monoterapiaga teise rea ravis.

Analüüsi lähtekoht

2017. a kehtivas tervishoiuteenuse 309R hinnakujunduses arvestatakse, et pemetrekseedi (900 mg veenisiseselt, maksumus 1036 eurot) sisaldavad raviskeemid moodustavad kokku 12% mitteväikerakk-kopsuvähi kemoterapia ravikuuride koguarvust. Sama osakaal oli pemetrekseedi ka 2015. a sihtvalimi ravijuhtude analüüsil (vt tabel 10). Ravimiameti hulgimüügi statistika alusel müüdi 2015. a kokku 240 g pemetrekseedi, mis vastab 260 ravikuurile (900 mg), s.o teenuse 309R hinnakujunduses arvestatud kogusele.

Osakaal 12% mitteväikerakk-kopsuvähi ravikuuride aastasest koguarvust (2125) tähendab, et hinnakujunduses arvestatakse 255 pemetrekseedi ravikuuriga aastas, mis katab vastavalt joonisel 3 esitatud hinnangule (jaotus A-4) täielikult säilitusravi aastase koguvajaduse (60 haiget, igaüks 4 ravikuuri).

Kõigepealt hindame, milline on tervisetulem ja selle kulutõhusus kehtival pemetrekseedi kompenseerimise tingimustel, seejärel hindame pemetrekseedi kasutamist esimese rea ravis.

Kulutõhususe hinnang pemetrekseedi kasutamisele teise rea ravis Eestis

Üldelulemuse mediaan pemetrekseedi kasutamisel pärast platinapõhist kemoteraapiat on uuringutes keskmiselt 3 kuud (0,25 aastat) pikem kui võrdlusravimitel (vt ptk 5.1) ja pemetrekseedi kasutati uuringutes keskmiselt 4 ravikuuri haige kohta.

Eeldusel, et kõik pemetrekseedi ravikuurid kasutatakse Eestis teise rea ravis, võiks oodata, et 60 haige peale kokku võidetakse 180 elukuud ehk 15 eluaastat. Võrreldes parima toetava raviga kujuneb pemetrekseedi kasutamisel monoterapiana ühe lisanduva eluaasta maksumuseks 16 576 eurot, millele lisanduvad teised ravikulud.

$$(4 \times 1036 \text{ eurot}) / 0,25 \text{ LYG} = 4144 \text{ eurot} / 0,25 \text{ LYG} = 16\,576 \text{ eurot/LYG}$$

Pemetrekseedi säilitusravi uuringutest ühes [17] hinnati haigete elukvaliteeti EuroQoLi skaala abil. Patsientide elukvaliteet oli ravi ajal vahemikus 0,68–0,76, mille alusel kujuneb täiendkulu tõhususe määraks 21 810 – 24 376 eurot ühe lisanduva QALY kohta. Sellise maksumusega tervisevõit on pemetrekseedi kehtiva rahastamise oodatav tulemus Eestis.

Kulutõhususe hinnang pemetrekseedi kasutamisele esimese rea ravis

Tõendus põhise informatsiooni (vt ptk 4 ja 5) alusel võiks pemetrekseedi kasutada kõigi EGFR-negatiivsete adenokartsinoomide esimese rea ravis, kuid teenuse 309R tingimused seda Eestis praegu ei toeta. Seega on järgneva analüüsi eesmärgiks hinnata, milline on pemetrekseedi kasutamise kulutõhusus ja eelarvemõju, kui pemetrekseed oleks kasutatav ka esmavaliku raviskeemides koos platinapreparaatidega.

Pemetrekseedi eeliseks teiste kemoteraapia ravimite ees on oluliselt vähem hematoloogilisi kõrvaltoimeid, kuid randomiseeritud uuringutes ei ole näidatud selle eelise seost haigete subjektiivse elukvaliteediga ega vähenenud haiglaravi vajadust.

Pemetrekseedi kasutamisel esimese rea platinapõhises keemiaravis paraneb elulemus olenevalt võrdlusravimist meta-analüüside [12, 13] alusel 1–2 kuu ehk 0,08–0,16 eluaasta võrra.

Võrreldavad raviskeemid oleks platinapreparaat (tsisplatiin või karboplatiin) koos gemtsitabiini, vinorelbiini, paklitakseli või dotsetakseeliga. Nende ravimite hinnatase Eestis on 300–500 eurot ühe ravikuuri kohta, st nende asendamisel pemetrekseediga (maksumus 1036 eurot) lisanduks iga ravikuuri maksumusele ligikaudu 600 eurot ja täiendkulu tõhususe määraks kujuneks 15 000 – 30 000 eurot lisanduva eluaasta kohta:

$$(4 \times 600 \text{ euro}) / 0,08-0,16 \text{ LYG} = 2400 \text{ euro} / 0,08-0,16 \text{ LYG} = 15\,000 - 30\,000 \text{ euro/LYG.}$$

Uuringud, kus on võrreldud pemetrekseedi sisaldavaid raviskeeme teiste plaatina-põhiste kombinatsioonidega ja hinnatud kopsuvähi haigete subjektiivset enesetunnet [10, 11], ei ole näidanud erinevusi elukvaliteedis. Uuringutes on elukvaliteedi väärtus intravenoosse plaatina-põhise ravi korral suurusjärgus 0,60–0,70. Sel juhul kujuneks pemetrekseedi täiendkulu tõhususe määraks kopsuvähi esimese rea ravis 21 430 – 50 000 eurot QALY kohta.

Eelarve mõju hinnang pemetrekseedi kasutamisele esimese rea ravis

Maksimaalne pemetrekseedi esimese rea ravis kasutamise sihtrühm Eestis oleks joonisel 3 esitatud hinnangu alusel (jaotus A-3) kuni 160 haiget. Nende ravivajadus oleks kokku kuni 600 ravikuuri (40 haiget 3 ravikuuri + 120 haiget 4 ravikuuri).

Juhul kui kõik 600 ravikuuri toimuks edaspidi teiste kemoterapeutikumide asemel pemetrekseedi ja plaatina-preparaadi kombinatsiooniga, suureneks kopsuvähi ravimikulud 2017. a hindade juures ligikaudu 360 000 euro võrra aastas (hinnaerinevus 600 eurot x 600 ravikuuri).

Samas kui pemetrekseedi eelised teiste ravimite ees on ilmsed, ei ole need nii suured, et jätta kõrvale kõik teised ravivalikud EGFR-negatiivsete kopsuvähkide esimese rea ravis. Pemetrekseedi kasutamise võimaluste laiendamine on põhjendatud, et Eestis oleks võimalik pemetrekseedi kasutada lisaks säilitusravile ka vähemalt 1/3–1/2 EGFR-negatiivsete adenokartsinoomide esimese rea ravis, s.o täiendavalt 200–250 ravikuuri mahus. Sel juhul oleks lisakulu suurusjärgus 120 000 – 150 000 eurot aastas.

8.2. Stsenaarium B “Lisanduvad erlotiniib, afatiniib ja gefitiniib esimese rea ravis”

Türosiinkinaasi inhibiitorite (TKI) erlotiniib, afatiniib ja gefitiniib tõendus põhiseks kasutusala kopsuvähi kemoterapias on EGFR-mutatsiooniga adenokartsinoomide esmavaliku ravi heas üldseisundis haigetel (ECOG-staatuse 0 ja 1).

TKI erlotiniib on Eestis kopsuvähi keemiaravis kasutusel alates 2008. a ja ravimi kasutamine on tervishoiuteenuse 309R tingimustes ette nähtud monoterapiaks

mitteväikerakk-kopsuvähi ravis, s.o mitu korda laiemale sihtrühmale, mis kaasab ka haigeid, kellele TKI kasutamisest ei ole tõendus põhised abi.

Analüüsi lähtekoht

Eestis 2017. a kehtiva hinnakujunduse korral moodustab erlotiniib (4200 mg ühe kuu suukaudne ravi, maksumus 2563 eurot) arvestuslikult 9% mitteväikerakk-kopsuvähi raviskeemidest. Seega on arvestatud, et aastas kasutatakse TKI erlotiniibi ligikaudu 200 ravikuu jooksul.

Joonisel 3 esitatud hinnangu alusel (jaotus A-1) vajaks Eestis aastas kokku kuni 40 haiget ravi TKIga. Erlotiniibi ravi kestuse mediaan uuringutes (vt ptk 5.2) on 10 kuud, mis teeb TKIde aastaseks koguvajaduseks 400 ravikuud ja kehtiv hinnakujundus katab sellest poole.

Ravimiameti hulгимүүgi statistika alusel müüdi Eestis 2015. a kokku 516 g erlotiniibi ja see kogus vastab 123 ravikuule (kuuajaline ravi 4200 mg, maksumus 2035 eurot). Gefitiniibi müüdi 1035 g ehk 138 ravikuu jagu (kuuajaline ravi 7500 mg, maksumus 1659 eurot) ja afatiniibi 57,4 g ehk 48 ravikuu jagu (kuuajaline ravi 1200 mg, maksumus 2142 eurot). Hulгимүүgi andmetel kasutati 2015. a kõiki kolme TKI koguses, millest jätkub 300 ravikuu katmiseks.

Samuti näitas 2015. a sihtvalimi ravijuhtude analüüs (vt tabel 10), et lisaks erlotiniibile kasutatakse Eestis ka gefitiniibi ja afatiniibi ning kokkuvõttes moodustasid need kolm TKI 13% sihtvalimi kasutatud raviskeemidest. Seega katab kehtiv hinnakujundus 75% EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi ravivajadusest ja täiendavalt oleks vaja kompenseerida 100 TKI ravikuuri, st TKIde osakaal kokku peaks olema 18%.

Kliiniliselt efektiivsusest on erlotiniib, gefitiniib ja afatiniib võrdsed. Ravimid erinevad mõnevõrra oma kõrvaltoimetelt, mistõttu halva taluvuse korral on võimalik ravimeid omavahel asendada. Kuna erinevused kolme TKI efektiivsuses ja kõrvaltoimetes ei ole sisulised, pole kulutõhususe ja eelarvemõjude võrdlused TKIde vahel põhjendatud.

TKI valikul peaks lähtuma kulude minimeerimise põhimõttest ja eelistada tuleks TKI, mis on teistest oluliselt odavam. Et seda soovitus rakendada, tuleks teenuse 309R tingimustes samal hinnatasemel võimaldada erlotiniibi kõrval ka gefitiniibi ja afatiniibi kasutamist.

Kulutõhususe hinnang TKIde kasutamise suurendamisele Eestis

Võrreldes platinapõhise keemiaraviga pikendavad TKId progressioonivaba elulemust EGFR-mutatsiooniga kasvajate korral, neil on oluliselt vähem kõrvaltoimeid ja neid saab kasutada suukaudse ravina.

Kaugelearenenud kopsuvähiga haigete elukvaliteet keemiaravi ajal sõltub nii haiguse arengust kui ka raviga kaasnevate kõrvaltoimete esinemisest ja raskusest ning on väga individuaalne. Kliinilistes uuringutes on püütud haigete subjektiivset enesetunnet hinnata väga erinevate lähenemiste ja meetodikatega, mille tulemusi ei ole kerge üldistada. Samas on avaldatud kulutõhususe uuringutes [65–71] arvestatud, et suukaudse kemoterapia korral on haigete elukvaliteet 0,02–0,05 palli parem kui platinapõhist intravenooset keemiaravi saanud haigetel. Käesoleva kulutõhususe hinnangu kontekstis eeldatakse, et erinevus on 0,035 palli suukaudse keemiaravi kasuks.

Ravi TKIdega kestab uuringutes kuni haigus progresseerub (8–10 kuud ehk 0,66–0,83 aastat). Võib eeldada, et haigete elukvaliteet on selle aja jooksul 0,035 võrra parem, mis teeb täiendavaks tervisevõiduks 0,023–0,029 QALYt. Kokkuvõttes annab progressioonivaba elulemuse pikenemine TKIde kasutamisel võrreldes platinapõhise keemiaraviga avaldatud kulutõhususe uuringutes tervisevõiduks 0,33–0,44 QALYt iga ravitud haige kohta.

Alternatiivsete platinapõhiste raviskeemide maksumus on vahemikus 300–500 eurot, s.o nende asendamisel TKIga erlotiniibi hinnatasemel (2563 eurot) lisanduks ühe ravikuuri maksumusele 2000 eurot. Nende sisendandmete korral kujuneb ühe lisanduva QALY maksumuseks TKI kasutamisel kopsuvähi esimese rea ravis:

$$(8-10 \times 2000 \text{ eurot}) / 0,33-0,44 \text{ QALYt} = 16\ 000 - 20\ 000 \text{ eurot} / \\ 0,33-0,44 \text{ QALYt} = 36\ 363 - 60\ 606 \text{ eurot/QALY.}$$

Eelarvemõju hinnang TKIde kasutamise suurendamisele Eestis

Maksimaalse TKIde kasutamise korral oleks neid vaja kompenseerida kokku 400 ravikuu ulatuses ehk 100 ravikuu võrra enam, mis suurendaks kopsuvähi ravimikululusid 2017. a hindade juures ligikaudu 200 000 euro võrra (100 ravikuu x 2000 eurot).

8.3. Stsenaarium C “Lisandub nivolumab”

Nivolumabi tõenduspõhiseks kasutusalaks on lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi ravi heas üldseisundis haigetel (ECOG-staatus 0 ja 1) pärast plaatinapõhist keemiaravi. Ekspert hinnangu alusel (joonis 3, jaotused A-5 ja L-2) on selliseid haigeid Eestis 80 aastas. Kui ravimit kasutada rangelt ainult heas üldseisundis haigetel (ECOG-staatus 0 või 1), on see pigem maksimaalne võimalik haigete arv.

Kulutõhususe hinnang Eesti andmetel

Üldelulemuse mediaan nivolumabi kasutamisel on uuringu Checkmate 057 [42] alusel 12,2 kuud ja dotsetakseeli kasutamise korral 9,4 kuud, st nivolumab lisas selles uuringus üldelulemusele 2,8 kuud (0,23 LYGi). Lisades siia elukvaliteedi paranemise progressiooniavabas perioodis, on ravimitootja kulutõhususe modelleerimisel (vt ptk 6.3) nivolumabi summaarseks tervisevõiduks arvestanud 0,68 QALYt, mis on ilmselt optimistlik ehk maksimaalne võimalik tervisetulem. Kasutasime arvutustes ka konservatiivsemat väärtust 0,44 QALYt, mida oli peetud põhjendatuks Iirimaa hinnangus [54].

Uuringutes [41 ja 42] oli nivolumabi ravikuuride mediaan vastavalt 8 ja 6, seega võib nivolumabi kasutamise kestuseks arvestada 7 kuuri. Sellel haigete rühmal on võrreldavaks raviskeemiks 4 ravikuuri dotsetakseeliga (hind 86 eurot) kogumaksumusega 344 eurot.

Nivolumabi maksumust Eestis ei ole tootja avaldanud, kuid avalike allikate (vt ptk 6.3) alusel on nivolumabi infusiooni (3mg/kg) hinnatase enam kui 3000 eurot ravikuuri kohta. Alates 2017. a on nivolumabi võimalik Eestis kasutada kaugelearenenud melanoomi raviks. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu (teenuse kood 237R) on lisatud üks ravinädal PD-1 vastase antikehaga, mille arvestuslik maksumus on 1476 eurot nädalas, s.o 2950 eurot kahe nädalase ravikuuri kohta. Kasutasime kulutõhususe arvutamisel ravimitootjaga saavutatud melanoomravi kokkuleppehinda 2950 eurot ravikuuri kohta ja sel hinnatasemel kujuneks nivolumabi kasutamisel täiendavaks ravimikuluks 20 656 eurot ((7 x 3000 eurot) – 344 eurot) ja täiendkulu tõhususe määraks:

$$20\,320 \text{ eurot} / 0,44\text{--}0,68 \text{ QALYt} = 29\,882 \text{ -- } 46\,182 \text{ eurot/QALY.}$$

Kui nivolumabi maksumus oleks kolmandiku võrra väiksem (2000 eurot ravikuuri kohta), kujuneks täiendkulu tõhususe määraks:

13 656 eurot / 0,44–0,68 QALYt = 20 082 – 31 036 eurot/QALY.

Samas kaasnevad eluiga pikendava ravi korral paratamatult täiendavad ravikulud, mis muudavad saavutatud tervisetulemi maksumuse kallimaks.

Eelarvemõju hinnang

Aastane 80 haige ravi Eestis nivolumabiga (maksumus 2950 eurot ravikuuri kohta) suurendaks kopsuvähi keemiaravi kulusid $80 \times 20\,320$ eurot = 1,62 mln euro võrra.

Kui nivolumabi maksumus oleks kolmandiku võrra väiksem (2000 eurot ravikuuri kohta), oleks täiendav ravimikulu $80 \times 13\,656$ eurot = 1,09 mln eurot.

8.4. Stsenaarium D “Lisandub pembrolizumab”

Pembrolizumabi tõenduspõhiseks kasutusala on lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi ravi heas üldseisundis haigetel (ECOG-staatus 0 ja 1) pärast platinapõhist keemiaravi, kui kasvajarakkudest enam kui 1% ekspresseerib PD-L1 (TPS \geq 1%).

Kulutõhususe hinnang Eesti andmetel

Üldelulemuse mediaan pembrolizumabi kasutamisel oli uuringus Keynote 010 [44] 10,5 kuud ja dotsetakseeli ravirühmas 8,6 kuud, st pembrolizumab lisas selles uuringus üldelulemusele 1,9 kuud (0,16 LYGi ehk 0,11 QALYt). Uuringus hindasid haiged oma elukvaliteeti, mille tulemusi ei ole avaldatud, kuid teadaolevalt [62, 64, 66] ei erinenud elukvaliteedi väärtused pembrolizumabi ja dotsetakseeli ravirühmades ravi käigus ühelgi ajahetkel oluliselt. Modelleerimisel [62, 64] kujunes pembrolizumabi kasutamisel tervisetulemiks 0,9 LYGi ehk 0,61 QALYt, mida võib pidada maksimaalseks võimalikuks tulemuseks. Käesolevas lihtsustatud analüüsis on arvestatud ka kindla ravitulemusega, et pembrolizumabravi tervisevõit on vähemalt 0,11 QALYt iga ravi saanud haige kohta.

Uuringu Keynote 010 kohta avaldatud artiklis [44] ei ole kirjeldatud pembrolizumabravi kestust, kuid protokollil alusel kestis ravi kuni progressioonini, mille mediaan oli 4,0 kuud, st selle aja jooksul said haiged keskmiselt kuni 6 ravikuuri. Võrdlusravimit dotsetakseeli said haiged kuni 6 ravikuuri (hind 86 eurot) kogumaksumusega 516 eurot.

Pembrolizumabi maksumust ei ole esitatud taotluses avaldatud, kuid alates 2017. a on pembrolizumabi võimalik Eestis kasutada kaugelearenenud melanoomi raviks. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu (teenuse kood 237R) on lisatud üks ravinädal PD-1 vastase antikehaga, mille arvestuslik maksumus on 1476 eurot nädalas, s.o 4428 eurot kolmenädalase ravikuuri kohta. Avalike allikate (vt ptk 6.4) alusel on pembrolizumabi (2mg/kg, 70kg) hinnatase ligikaudu 5000 eurot ravikuuri kohta.

Kasutasime kulutõhususe arvutamisel ravimitootjaga saavutatud melanoomravi kokkuleppehinda 4428 eurot ravikuuri kohta. Sel hinnatasemel kujuneks pembrolizumabi kasutamisel täiendavaks ravimikuluks 26 052 eurot ((6 x 4428 eurot) – 516 eurot) ja täiendkulu tõhususe määraks:

$$26\ 052\ \text{eurot} / 0,11\text{--}0,61\ \text{QALYt} = 42\ 708\ \text{--}\ 236\ 840\ \text{eurot/QALY}.$$

Eelarvemõju hinnang

Uuringutes Keynote 010, 012 ja 024 ei olnud 5–17%-l haigetest võimalik PD-L1 ekspressiooni määrata ja 28–37%-l oli PD-L1 tase alla 1%. Seega võib hinnata, et pembrolizumabravi sihtrühmaks on ligikaudu 60% nivolumabravi sihtrühmast, s.o Eestis 50 haiget aastas.

Aastane 50 haige ravi Eestis pembrolizumabiga (maksumus 4428 eurot ravikuuri kohta) suurendaks kopsuvähi keemiaravi kulusid 50 x 26 052 eurot = 1,3 mln euro võrra.

Need arvutused ei sisalda haigete testimise kulusid PD-L1 suhtes, mis lihtsa immunohistokeemilise analüüsiga ja koos teiste mitteväikerakk-kopsuvähi markerite testimisega ei ole ravimikuludega võrreldes märkimisväärsed.

8.5. Stsenaarium E “Lisandub krisotiniib”

Krisotiniibi tõendus põhiseks kasutusala on ALK-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi (adenokatsinoom) ravi heas üldseisundis (ECOG-staatus 0 või 1) haigetel kas esmavaliku või teise valiku ravimina.

Kulutõhususe hinnang Eesti andmetel

Uuringus PROFILE1014 [46] oli krisotiniibi kasutajate progressioonivaba elulemuse mediaan 10,9 elukuud ja pemetrekseedi ja karboplatiini kombinatsiooni kasutajate

elulemuse mediaan 7,0 kuud. Haiged kasutasid krisotiniibi kuni progressiooni ilmnemiseni (11 kuud). Kulutõhususe modelleerimisel (vt ptk 6.4) on tervisevõiduks hinnatud 0,252 QALYt iga patsiendi kohta.

Krisotiniibi maksumust Eestis ei ole tootja avaldanud, kuid avalike allikate (vt ptk 6.4) alusel on kuuajalise ravi (p/o 2 x 250 mg päevas) hind tasemel 5000 eurot, mis teeb 11-kuulise ravi maksumuseks 55 000 eurot. Krisotiniibi kasutamisel jäävad ära veenisisesed ravikuurid pemetrekseedi ja tsisplatiini kombinatsiooniga, mille puhul ravimi maksumus on 1100 eurot ja 6 ravikuuri summaks 6600 eurot.

$$(55\ 000 - 6600 \text{ eurot}) / 0,252 \text{ QALYt} = 48\ 400 \text{ eurot} / 0,252 \text{ QALYt} = 192\ 000 \text{ eurot/QALY}$$

Kui krisotiniibi maksumus oleks kolmandiku võrra väiksem (3350 eurot ravikuuri kohta), kujuneks täiendkulu tõhususe määraks:

$$(36\ 850 - 6600 \text{ eurot}) / 0,252 \text{ QALYt} = 30\ 250 \text{ eurot} / 0,252 \text{ QALYt} = 120\ 000 \text{ eurot/QALY}$$

Eelarvemõju hinnang

Arvestades, et aastas on Eestis 5–10 ALK-positiivset haiget ja täiendavad ravimikulud on 30 000 – 48 000 eurot iga haige kohta, on täiendavad iga-aastased kogukulud suurusjärgus 150 000 – 480 000 eurot. Samas on krisotiniib suukaudne ravim ja hoitakse kokku kemoteraapia manustamiseks vajalike veenisisesete infusioonide teostamise kulud.

ALK-testimise kulud

Krisotiniibi kasutamise eelduseks on ALK-testimine ja neid kulusid ei oleks, kui krisotiniibi ei kompenseerita. ALK-positiivsete kopsukasvajate esinemissagedus on väike, kuid krisotiniibi potentsiaalseks sihtrühmaks sobivaid kopsuvähi (adenokartsinoomiga) haigeid on Eestis aastas kuni 200 ja arvestada tuleb nende kõigi testimisega.

NICEi raporti hinnangul [66] maksab ühe haige ALK-testimine 200 eurot (153 naela) ja sel hinnatasemel oleks 200 haige testimise kogukulu 40 000 eurot aastas. Selle summa ülekandmine Eestisse võib alahinnata tegelikke testimise kulusid, sest ei ole teada, kas see hinnang sisaldab testimise valideerimise ja kvaliteedi kontrolli maksumust.

Kuna ALK-translokatsioon esineb eelkõige noorematel patsientidel, mitte-suitsetatel ja EGFR-negatiivsetel haigetel, siis on kulude kokkuhoiu eesmärgil võimalik teostada vastav testimine üksnes valitud patsientidel (noored, mitteduitsetajad) ja pärast-EGFR testimist. Sel juhul oleks testitavate arv väiksem, kuid kriteeriumid haigete valikuks vähem objektiivsed ja kulud halvemini prognoositavad.

9. Järeldused ja soovitus

Raporti eesmärk oli teaduskirjanduse põhjal hinnata metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi ravis kasutatavate ravimite kliinilist efektiivsust ja kulutõhusust ning neid ravimeid sisaldavate raviskeemide kasutamise suurendamise tõendus põhise. Teaduskirjandusele ja Eesti andmetele tuginedes võrreldi uute ravimite oodatavat võitu tervisetulemis ja kulutõhusust ning hinnati muudatuste mõju ravikindlustuse eelarvele.

Järeldused on sõnastatud vastustena peatükis 2 esitatud uurimisküsimustele.

1. Eesti kopsuvähi ravipraktika vastab suuremale osale rahvusvahelistes ravistandardites sätestatud tõendus põhiste soovitudele. Seevastu teenuse 309R tingimusi on vaja kaasajastada vastavaks tõendus põhiste teadmistele ja kaasaegsele ravipraktikale ning vastavad ettepanekud on esitatud alajaotises „Soovitus“.

Kõiki kauglearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi ravijuhte, kui tegemist ei ole lamerakulise kopsuvähiga ja kui haigete üldseisund on hea või rahuldav (ECOG 0, 1 või 2) ning kelle ravis kaalutakse keemiaravi kasutamist, soovitatakse raviplaani koostamiseks testida EGFR-mutatsioonide ja viimaste mitte-esinemisel ALK-translokatsiooni suhtes. Selleks tuleb kasutada valideeritud metodoloogiat ja teostada määramine laboratooriumis, mis osaleb pidevalt vastava testi kvaliteedi tagamise välis hindamise skeemis.

2. Avaldatud kulutõhususe uuringud näitavad, et kõigi käsitletavate ravimite korral on ühe täiskvaliteetse eluaasta saavutamise maksumus üsna suur ja jääb vahemikku 40 000 – 110 000 eurot või dollarit.

3. Türosiinkinaasi inhibiitorid (TKId) erlotiniib, gefitiniib ja afatiniib pikendavad EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi esimese ja teise rea ravis progressioonivaba elulemust võrreldes platinapõhise kemoterapiaga. Neil on oluliselt vähem kõrvaltoimeid ja neid saab kasutada suukaudse ravina.

4. Erinevused kolme TKI efektiivsuses ja kõrvaltoimetes ei ole sisulised, mistõttu TKI valikul peaks lähtuma kulu-minimiseerimise põhimõttest. Ravimid erinevad mõnevõrra oma kõrvaltoimetelt, mistõttu halva taluvuse korral on võimalik ravimeid omavahel asendada.

5. Erinevate TKIde kogukasutus Eestis ja kehtiv hinnakujundus katab 75% EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi ravivajadusest. Täiendava 100

TKI ravikuuri kompenseerimisel erlotiniibi hinnatasemel suureneks kopsuvähi ravimikulud 2017. a hindade juures ligikaudu 200 000 euro võrra aastas.

6. Krisotiniibi (suukaudne ravim) kasutamine ALK-translokatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähiga haigetel esimese rea ravis või teise rea ravis pärast plaatina-põhist keemiaravi pikendab võrreldes standardraviga progressioonivaba elulemust kuni 3 kuu võrra. Kliinilistes uuringutes läks enamik keemiaravirühma haigetest üle krisotiniibi ravirühma, mistõttu ei ole võimalik hinnata üldist elulemust.

7. Võttes aluseks krisotiniibi kasutamise maksimaalse võimaliku tervisetulemi 0,252 QALYt patsiendi kohta ja kuuajalise krisotiniibravi maksumuse 5000 eurot, kujuneb ühe lisanduva QALY maksumuseks 192 000 eurot. Krisotiniibi hinnataseme langusel kolmandiku võrra oleks ICER 120 000 eurot QALY kohta. Eestis vajaks ravi krisotiniibiga 5–10 ALK-positiivse kopsuvähiga haiget ja ravi krisotiniibiga tähendaks ravikindlustuse eelarvele täiendavat kulu suurusjärgus 150 000 – 480 000 eurot.

8. Nivolumabi tõenduspõhiseks kasutusala on lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi ravi heas üldseisundis haigetel (ECOG-staatus 0 ja 1) pärast eelnevat plaatina-põhist kemoteraapiat. EGFR-negatiivse kopsuvähi korral kasutatakse nivolumabi teise rea ravis ja EGFR/ALK-positiivse vähi korral kolmanda rea ravis.

9. Võttes aluseks, et nivolumab pikendab elulemust kuni 2,8 kuu võrra (0,44–0,68 QALYt) ja ühe nivolumabi ravikuuri maksumus on 2000–3000 eurot, kujuneb ühe lisanduva QALY maksumuseks 20 082 – 46 182 eurot. Kuni 80 haige ravi nivolumabiga tähendaks ravikindlustuse eelarvele täiendavat kulu suurusjärgus 1,09–1,62 mln eurot.

10. Pembrolizumabi tõenduspõhiseks kasutusala on lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi ravi heas üldseisundis haigetel (ECOG-staatus 0 ja 1) pärast plaatina-põhist keemiaravi, kui kasvajarakkudest enam kui 1% ekspresseerib PD-L1.

11. Võttes aluseks, et pembrolizumab pikendab elulemust kuni 1,9 kuu võrra (0,11–0,61 QALY) ja ühe pembrolizumabi ravikuuri maksumus on 4428 eurot, kujuneb ühe lisanduva QALY maksumuseks 42 708 – 236 840 eurot. Kuni 50 haige ravi pembrolizumabiga tähendaks ravikindlustuse eelarvele täiendavat kulu suurusjärgus 1,3 mln eurot.

12. Olemasolevad teadmised ei võimalda võrrelda nivolumabi ja pembrolizumabi efektiivsust omavahel, sest uuringud on läbi viidud erinevatel populatsioonidel. Nivolumabi efektiivsust hinnati uuringutes olenemata PD-L1 ekspressioonist. Pembrolizumabi efektiivsust teise rea ravis hinnati ainult haigetel, kelle kasvaja rakud ekspresseerisid PD-L1 (TPS vähemalt $\geq 1\%$).

13. Pemetrekseedi suurem efektiivsus (üldelulemus pikeneb 3 kuu võrra) on tõendatud adenokartsinoomi teise rea ravis. Pemetrekseedi kogukasutus Eestis 2015. a vastab ravikuuride üldarvu poolest selle haigete rühma ravivajadusele.

14. Pemetrekseedi kasutamine kombinatsioonis platiinapreparaatidega on mitteväikerakk-kopsuvähi (adenokartsinoom) esimese rea ravis efektiivsem kui platiinapreparaatide kombineerimine gemtsitabiini, vinorelbiini või taksaanidega. Kuigi parem taluvus ei ole seni tõendatud elukvaliteedi olulise erinevusena, on pemetrekseedi eeliseks vähem kõrvaltoimeid. Seetõttu on Eestis põhjendatud suurendada pemetrekseedi osakaalu kopsuvähi keemiaravi hinnakujunduses. Nii oleks võimalik pemetrekseedi kasutada lisaks säilitusravile ka vähemalt 1/3–1/2 EGFR-negatiivsete (mutatsioonita) adenokartsinoomide esimese rea ravis.

Soovitused tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumite muutmiseks

1. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuse 309R (kopsuvähi kemoterapia) rakendamise tingimused on kohati vastuolulised ja ei vasta enam kõiges tõendus põhisele teadmisele ravimite ja raviskeemide efektiivsuse kohta ega Eesti tegelikule ravipraktikale.

2. Koostöös erialaseltsidega tuleks tervishoiuteenuse 309R tingimustes ümber sõnastada ja täpsustada nii kombinatsioonravis kasutatavad raviskeemid kui ka monoravina kasutatavate kemoterapeutikumide ja komplekshinna raames kasutatavate teiste ravimite loetelu.

3. Lähtekohaks uute tingimuste kehtestamisel võiks olla alljärgnev jaotus:

- 1) platiinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi (gemtsitabiin, vinorelbiin, etoposiid, paklitaksel või dotsetaksel) kopsuvähi korral perioperatiivselt või koos samaaegse või järjestikuse kiiritusraviga või kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mitteväikerakk-kopsuvähi 1. rea ravis;
- 2) platiinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi pemetrekseediga kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral 1. rea ravis;
- 3) pemetrekseedi monoravi kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral säilitusraviks patsiendil, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platiinapõhist kombinatsioonravi;

- 4) TKI (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib) kauglearenenud EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi ravis;
- 5) krisotiniib kauglearenenud ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähi ravis;
- 6) bevatsizumabi kombinatsioonravi paklitakseeli ja karboplatiiniga kauglearenenud mittelamerakk-kopsuvähi 1. rea ravis heas üldseisundis patsientidel (ECOG 0 või 1) koos järgneva monoraviga, kui haigus ei ole progresseerunud pärast platinapõhist kombinatsioonravi;
- 7) dotsetakseeli monoravi mitteväikerakk-kopsuvähi korral 2. rea ravis;
- 8) platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi etoposiidiga kauglearenenud väikerakk-kopsuvähi 1. rea ravis;
- 9) tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja vinkristiini kombinatsioonravi või topotekaan monoravi kauglearenenud väikerakk-kopsuvähi 2. rea ravis.

Soovitused kasvajatevastase keemiaravi tõenduspõhisuse arendamiseks

1. Kopsuvähi uute ravimite efektiivse kasutamise eelduseks on vastavate biomarkerite määramine ning kui testide valiidsus ja analüüsi teostamise usaldusväärsus ei ole tagatud, pole alust neid ravimeid kasutada. Vastav nõue tuleks lisada kopsuvähi kemoterapia rakendustingimustesse ja rahastada valideeritud meetodikate kasutamist.
2. Geenimutatsioonide määramise efektiivsus ja kulutõhusus ei ole käesoleva raporti käsitusallas, kuid see on kliiniliselt ja majanduslikult oluline küsimus, mis vajab eraldi põhjalikku analüüsi.
3. Ravijuhendid ja ravimite omaduste kokkuvõtted rõhutavad, et EGFR-mutatsioonide, ALK-translokatsioonide ja PD-L1 ekspressiooni määramiseks peab kasutama ainult usaldusväärset ja valideeritud metodoloogiat ning määramine peab toimuma laboratooriumis, mis osaleb pidevalt konkreetse testi kvaliteedi tagamise välishindamise skeemis. Selle küsimuse lahendamine eeldab riiklikul tasemel kokkuleppeid, mille alusel koostada ja kehtestada kopsukasvajate molekulaarse diagnostika juhised ja määrata volitatud laborid.
4. Kokku leppida ja kehtestada kopsukasvajate raviotsuste tegemise protseduur, sh keemiaravi alustamiseks ja ravi tulemuslikkuse monitooringuks, mis põhineb haigete üldseisundi määramisel (ECOG-skaala jm meetrikat), et seda oleks võimalik dokumenteerida e-tervises.

Kasutatud kirjandus

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108.
2. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, et al. European cancer mortality predictions for 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol* 2015;26:779–86.
3. Innos K, Aareleid T. Vähielulemuse suurenemine Eestis aastatel 2010–2014 jätkus. *Eesti Arst* 2016;95:366–72.
4. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014;25:1681–90.
5. Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Onco* 1982;5:649–55.
6. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v1–v27.
7. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer, version 4.2016. NCCN clinical practice guidelines in oncology. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
8. Eesti Ravimiregister. Alimta. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2016. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf).
9. Scagliotti GV, Parikh P, Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:543–51.
10. Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3217–24.
11. Rodrigues-Pereira J, Kim JH, Magallanes M, et al. A randomized phase 3 trial comparing pemetrexed/carboplatin and docetaxel/ carboplatin as first-line treatment for advanced, nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:1907–14.
12. Li M, Zhang Q, Fu P, et al. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7:e37229.
13. Treat J, Scagliotti GV, Peng G, et al. Comparison of pemetrexed plus cisplatin with other first-line doublets in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a combined analysis of three phase 3 trials. *Lung Cancer* 2012;76:222–27.
14. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;74:1432–40.

15. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:247–55
16. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2895–902.
17. Gridelli C, de Marinis F, Pujol JL, et al. Safety, resource use, and quality of life in PARAMOUNT: a phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo after induction pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:1713–21.
18. Hu X, Pu K, Feng X, et al. Role of gemcitabine and pemetrexed as maintenance therapy in advanced NSCLC: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11:e0149247.
19. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589–97.
20. Eesti Ravimiregister. Tarceva. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2016. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf).
21. Zhou C, Wu Y-L, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735–42.
22. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239–46.
23. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–32.
24. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cienas S, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:300–8.
25. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol* 2014;32:1902–8.
26. Garassino MC, Martelli O, Brogгинi M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:981–8.

27. Eesti Ravimiregister. Iressa. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2016. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf).
28. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin + paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947–57.
29. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non–small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380–8.
30. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527–37.
31. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809–18.
32. Urata Y, Katakami N et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol* 2016;34:3248–57.
33. Eesti Ravimiregister. Giotrif. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC).2016. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf).
34. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327–34.
35. Wu YL, Zhou C, Cheng PH, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:213–22.
36. Yang JCH, Yi-Long W, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16:141–51.
37. Park K, Tan EH, O'Brien K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:577–89.
38. Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:897–907.
39. Zhang Y, Sheng J, Kang S et al. Patients with Exon 19 Deletion Were Associated with Longer Progression-Free Survival Compared to Those with L858R Mutation after First-Line EGFR-TKIs for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2014;9:e107161.
40. Eesti Ravimiregister. Opdivo. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2016. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf).

41. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123–35.
42. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627–39.
43. Eesti Ravimiregister. Keytruda. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2017. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf).
44. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540–50.
45. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33.
46. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1497–508.
47. Eesti Ravimiregister. Xalkori. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2016. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf).
48. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385–94.
49. Blackhall F, Kim DW, Besse B, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9:1625–33.
50. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167–77.
51. National Institute for Health and Care Excellence. Pemetrexed maintenance treatment for non-squamous non-small-cell lung cancer after pemetrexed and cisplatin: technology appraisal guidance TA402. NICE; 2016. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta402>).
52. Scottish Medicines Consortium. Pemetrexed, 100mg & 500mg, powder for concentrate for solution for infusion (Alimta): SMC No. (770/12). 07.11.2014. (https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pemetrexed__Alimta__FINAL_November_2014_for_website.pdf).
53. Pharmaceutical Benefits Scheme (Australia). Pemetrexed 1g injection, 1 vial, Pemetrexed MYX, Mayne Pharma International Pty Ltd. PBAC Public Summary Documents, March 2016. (<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/pemetrexed-mayne-psd-march-2016.pdf>).
54. Pan-Canadian Oncology Drug Review. PCODR Expert Review Committee (pERC) final recommendation: pemetrexed (Alimta). 2013. (<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-alimta-ns-nslc-fn-rec.pdf>).

55. Pharmaceutical Benefits Scheme (Australia). AFATINIB DIMALEATE, tablets, 50mg, 40mg, 30mg, 20mg, Giotrif, Boehringer Ingelheim. PBAC Public Summary Documents, July 2015. (<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/afatinib-psd-july-2015.pdf>).
56. National Institute for Health and Care Excellence. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: technology appraisal guidance TA310. NICE; 2014. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta310>).
57. National Institute for Health and Care Excellence. Lung cancer (non-small-cell, non-squamous, metastatic, after treatment) – nivolumab: GID-TAG524. NICE; 2017. (<https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG524/documents/appraisal-consultation-document>).
58. National Centre for Pharmacoeconomics (Ireland). Cost-effectiveness of nivolumab(Opdivo) for the treatment of locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC after prior chemotherapy in adults. 2016.(<http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/04/Summary-Nivolumab-in-non-sq-NSCLC.pdf>).
59. Scottish Medicines Consortium. Nivolumab, 10mg/mL, concentrate for solution for infusion (Opdivo): SMC No (1180/16). 09.09.2016. (https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nivolumab_Opdivo_FINAL_Sept_2016_FINAL_amended_150916_for_website.pdf).
60. Pharmaceutical Benefits Scheme (Australia). Nivolumab, 40 mg/4ml vial, 100mg/10ml vial, Opdivo, Bristol-Myers Squibb Australia PTY LTD. PBAC Public Summary Documents, March 2016. (<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/nivolumab-non-squamous-psd-march-2016.pdf>).
61. Pan-Canadian Oncology Drug Review. PCODR Expert Review Committee (pERC) final recommendation: nivolumab (Opdivo). 2016. (https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_nsclc_fn_rec.pdf).
62. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy: technology appraisal guidance TA428. NICE; 2017. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta428>).
63. National Centre for Pharmacoeconomics (Ireland). Pembrolizumab (Keytruda) for NSCLC. 2016. (<http://www.ncpe.ie/drugs/pembrolizumab-keytruda-for-nsclc/>).
64. Scottish Medicines Consortium. Pembrolizumab 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda): SMC No(1204/17). 09.12.2016 (https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pembrolizumab_Keytruda_FINAL_Dec_2016_amended_020117_for_website.pdf).
65. Pharmaceutical Benefits Scheme (Australia). PBAC outcomes – 1st time decisions not to recommend, November 2016. (<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-11/first-time-decisions-not-to-recommend-2016-11.pdf>).
66. Pan-Canadian Oncology Drug Review. PCODR Expert Review Committee (pERC) final recommendation: pembrolizumab (Keytruda). 2016. (https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nsclc_fn_rec.pdf).

67. National Institute for Health and Care Excellence. Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer: technology appraisal guidance TA406.NICE; 2016. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta406>).
68. National Centre for Pharmacoeconomics (Ireland). Cost effectiveness of crizotinib (Xalkori) for the treatment of adult patients with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). 2013. (<http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/08/NCPE-Summary-Crizotinib.pdf>).
69. Scottish Medicines Consortium. Crizotinib, 200mg and 250mg hard capsule (Xalkori) SMC No (1152/16). 10.06.2016. (https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib_Xalkori_FINAL_June_2016_for_website.pdf).
70. Pharmaceutical Benefits Scheme (Australia). Crizotinib, 200 mg capsule, 60 and 250 mg capsule, 60, Xalkori, Pfizer Australia Pty Ltd. PBAC Public Summary Documents, March 2014. (<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/crizotinib-psd-03-2014.pdf>).
71. Pan-Canadian Oncology Drug Review. PCODR Expert Review Committee (pERC) final recommendation: crizotinib (Xalkori). 2015. (https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_xalkori_1stln_nslc_fn_rec.pdf).
72. Asukai Y, Valladares A, Camps C, et al. Cost-effectiveness analysis of pemetrexed versus docetaxel in the second-line treatment of non-small cell lung cancer in Spain: results for the non-squamous histology population. *BMC Cancer* 2010;10:26.
73. Vergnenegre A, Corre R, Berard H, et al. Cost-effectiveness of second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer: an economic, randomized, prospective, multicenter phase III trial comparing docetaxel and pemetrexed: the GFPC 05-06 study. *J Thorac Oncol* 2011;6:161–8.
74. Matter-Walstra K, Joerger M, Kühnel U, et al. Cost-effectiveness of maintenance pemetrexed in patients with advanced nonsquamous-cell lung cancer from the perspective of the Swiss health care system. *Value Health* 2012;15:65–71.
75. Lewis G, Peake M, Aultman R, et al. Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. *J Int Med Res* 2010;38:9–21.
76. Bradbury PA, Tu D, Seymour L, et al. Economic analysis: randomized placebo-controlled clinical trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:298–306.
77. Cromwell I, van der Hoek K, Malfair Taylor SC, et al. Erlotinib or best supportive care for third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a real-world cost-effectiveness analysis. *Lung Cancer* 2012;76:472–7.
78. Khan I, Morris S, Hackshaw A, et al. Cost-effectiveness of first-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy. *BMJ Open* 2015;5:e006733.
79. Wang S, Peng L, Li J, et al. A trial-based cost-effectiveness analysis of erlotinib alone versus platinum-based doublet chemotherapy as first-line therapy for Eastern Asian nonsquamous non-small-cell lung cancer. *PLoS One* 2013;8:e55917.

80. Lee VW, Schwander B, Lee VH, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of erlotinib versus gefitinib in first-line treatment of epidermal growth factor receptor-activating mutation-positive non-small-cell lung cancer patients in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2014;20:178–86.
81. Narita Y, Matsushima Y, Shiroya T et al. Cost-effectiveness analysis of EGFR mutation testing and gefitinib as first-line therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015;90:71–7.
82. Ting J, Tien Ho P, Xiang P, et al. Cost-Effectiveness and value of information of erlotinib, afatinib, and cisplatin-pemetrexed for first-line treatment of advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer in the United States. *Value Health* 2015;18:774–82.
83. Goeree R, Villeneuve J, Goeree J, et al. Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous NSCLC in Canada: a comparison of modeling approaches to estimate and extrapolate survival outcomes. *J Med Econ* 2016;19:630–44.
84. Atherly AJ, Camidge DR. The cost-effectiveness of screening lung cancer patients for targeted drug sensitivity markers. *Br J Cancer* 2012;106:1100–6.

Lisa 1. Lähteülesanne

Kopsukasvajate kemoteeraapia kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus

Eesmärk

1. Analüüsida kopsuvähi diagnoosiga patsientide tegelikku ravipraktikat Eestis, selle vastavust haigekassa tervishoiuteenuse 309R „Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur“ tingimustele ning Eesti ravipraktika vastavust rahvusvahelistele ravistandarditele.
2. Hinnata täiendavate ravivõimaluste lisamist kopsukasvajate kemoteeraapiakuuri: muudatuste kliinilist tõenduspõhisust, kulutõhusust ja mõju ravikindlustuse eelarvele.
3. Anda soovitusi uuendamaks kopsukasvajate kemoteeraapiakuuri komplekshinnas 309R sisalduvate ravikuuride sõnastust, hinda ja osakaale võttes arvesse kaasaegset rahvusvahelist tõenduspõhist ravipraktikat ja Eesti tervishoiusüsteemi võimalusi.

Taust

Eestis haigestub kopsuvähki ligikaudu 660-770 inimest aastas. Ligikaudu 70%-l kopsuvähiga patsientidest diagnoositakse haigus levinud staadiumis (ca 330 patsienti IV staadiumis), kelle jaoks keemiaravi on ainus ravivõimalus.

Mitteväikerakk-kopsuvähk moodustab ca 80% kõikidest juhtudest (ca 264 IV staadiumis patsienti). I valiku keemiaravi saab ligikaudu 80% haigetest (ca 211 patsienti) ning ligikaudu 50% patsientidest sobivad kirjanduse põhjal järgnevas II valiku keemiaraviks.

Teema olulisus

2015. aastal rakendati Eestis teenust 309R „Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur“ 573 patsiendil 2 411 korda, millega kaasnes otsene kulu ravikindlustusele ligi 1,84 miljonit eurot.

Kopsuvähi ravikulud on tervishoiusüsteemile väga suured, sest haiguse levimus on suur ning ravimeetodid on kompleksed ja kallid. Seega on väga oluline analüüsida, millised ravimeetodid on kõige tõhusamad, eriti patsiendi elukvaliteedi säilitamise ning elulemuse parandamise osas.

Sihtrühm

Uuritavaks sihtrühmaks on kopsuvähiga täiskasvanud patsiendid.

Metoodika

Koostatakse ülevaade teaduskirjandusest ja rahvusvahelistest ravijuhenditest kopsuvähi diagnoosiga patsientide ravis kasutatavatest medikamentoosetest ravistrateegiatest erinevates ravietappides (neoadjuvantne, adjuvantne ja palliatiivne). Teaduskirjandusest ja Eesti ravipraktikast lähtuvaid sisendandmeid kasutades koostatakse kulutõhususe analüüsid võrreldes erinevaid ravikuure. Tulemina hinnatakse erinevate raviskeemide puhul võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate (QALY) arvu, täiendkulu tõhususe määra (ICER) ning ravikindlustuse kulusid 5 aasta pikkuses ajaperspektiivis.

Uurimisküsimused ja lahenduskäik

1. Kopsuvähi medikamentoosse ravi praktika

- 1.1. Milline on Eestis rakendatav kopsuvähi diagnoosiga patsientide tegelik medikamentoosse ravi praktika neoadjuvantses, adjuvantses ja palliatiivses ravifaasis?

Lahendus: Koostatakse Eestis kopsukasvajate kemoterapias kasutatava ambulatoorse ja statsionaarse standardravi skemaatiline ülevaade raviliinide (ridade) lõikes. Selleks esitab haigekassa ülevaate 2016. I poolaastal läbi viidud sihtvaliku tulemustest. Sihtvaliku raames kaardistatakse 250 patsiendi, kellel on 2015. aasta jooksul vähemalt ühel korral kasutatud teenust 309R, keemiaravikuuride kasutamine.

- 1.2. Kas Eesti ravipraktika on vastavuses teenuses 309R „kopsukasvajate kemoterapiakuur“ sisalduvatele ravikuuridega?

Lahendus: Antakse võrdlev ülevaade ravipraktikast võrreldes haigekassa poolt rahastatavate soodusravimite ning ravikuuride ja nende osakaaludega teenuse 309R komplekshinnas.

- 1.3. Kas Eesti ravipraktika on vastavuses rahvusvaheliste ravistandarditega?

Lahendus: Antakse ülevaade kaasaegsetest tõenduspõhistest ravijuhistest kopsukasvajate ravis ja Eesti ravipraktika vastavusest neile.

2. Afatiniibi, erlotiniibi ja gefitiniibi (türosiin kinaasi inhibiitorid, TKI) monoravi mitteväikerakk-kopsuvähi 1. rea ravis

2.1. Milline on tõendus TKI monoravi efektiivsuse kohta EGFR-positiivsete kopsuvähi patsientide esimese rea ravis?

Lahendus: võrreldakse hetkel tervishoiuteenuste loetelu rakendustingimuste järgi kasutatava esimese rea ravi (tsisplatiin+gemtsitabiin ning bevatsizumab+paklitakseel +karboplatiin) meditsiinilist tõenduspõhisust (efektiivsus, ohutus) TKI monoraviga esimeses ravireas.

2.1.1 Milline on tõendus TKI monoravi efektiivsuse kohta EGFR-positiivsete adenokartsinoomiga kopsuvähi patsientide 1.rea ravis võrreldes tsisplatiin+pemetrekseed kombinatsioonraviga?

Lahendus: võrreldakse rahvusvaheliste ravijuhiste järgi adenokartsinoomiga patsientide esimese rea standardravi (tsisplatin+pemetrekseed koos pemetrekseedi säilitusraviga kuni progressioonini) meditsiinilist tõenduspõhisust TKI monoraviga esimeses ravireas (97% EGFR-positiivsetest patsientidest on adenokartsinoom).

2.1.2 Milline on tõendus afatiniibi efektiivsuse kohta EGFR-positiivsete del19 mutatsiooniga kopsuvähi patsientide 1.rea ravis võrreldes erlotiniibi ja gefitiniibiga?

Lahendus: võrreldakse rahvusvaheliste ravijuhiste järgi EGFR-positiivsete del19 patsientide soovitusliku esimese rea afatiniibravi efektiivsust ja ohutust gefitiniibi ja erlotiniibi raviga.

2.2. Milline on TKI kulutõhusus Eestis, kui seda rakendada EGFR-positiivsete kopsuvähi patsientide ravis?

Lahendus: koostatakse kulutõhususe analüüs TKI kasutamise korral Eestis võttes arvesse teaduskirjanduse andmeid, Eesti tegelikke ravitavasid ning ravikulusid. Võrreldakse raviefekti (QALY) ja täiendava raviefekti saavutamise seotud täiendkulu (ICER) ning koostatakse tundlikkuse analüüs.

2.3. Milline on TKI tõenduspõhise kasutamise mõju ravikindlustuse eelarvele?

Lahendus: koostatakse ravikindlustuse eelarve mõju prognoos järgmise 5 aasta perspektiivis nimetatud sihtrühmade lõikes.

3. Krisotiniibi monoravi mitteväikerakk-kopsuvähi 2. rea ravis

3.1. Milline on tõendus krisotiniibi efektiivsuse kohta ALK-positiivsete mitteväikerakk-kopsuvähi patsientide esimese või teise rea ravis?

Lahendus: võrreldakse hetkel tervishoiuteenuste loetelu rakendustingimuste järgi kasutatava teise rea ravi (dotsetakseel) meditsiinilist tõenduspõhisust (efektiivsus, ohutus) krisotiniibi monoraviga teises ravireas; võrreldakse rahvusvaheliste ravijuhiste järgi adenokartsinoomiga patsientide esimese rea standardravi (tsisplatin+pemetrekseed koos pemetrekseedi säilitusraviga kuni progressioonini) meditsiinilist tõenduspõhisust krisotiniibi monoraviga esimeses ravireas (99% ALK-positiivsetest patsientidest on adenokartsinoom).

3.2. Milline on krisotiniibi kasutamise kulutõhusus ALK-positiivsete mitteväikerakk-kopsukasvajate ravis?

Lahendus: Koostatakse analüüs krisotiniibi monoravi kulutõhususe kohta võrreldes dotsetakseeliga, võttes arvesse teaduskirjanduse andmeid, Eesti tegelikke ravitavasid ning ravikulusid. Võrreldakse ravi efekti (QALY) ja täiendava raviefekti saavutamise seotud täiendkulu (ICER).

3.3. Milline on krisotiniibi tõenduspõhise kasutamise mõju ravikindlustuse eelarvele?

Lahendus: Koostatakse ravikindlustuse eelarve mõju prognoos järgmise 5 aasta perspektiivis.

4. PD-1 inhibiitor (nivolumab, pembrolizumab) mitteväikerakk-kopsuvähi ravis

4.1. Kas on põhjendatud PD-1 inhibiitorite monoravi kasutamine mitteväikerakk-kopsuvähi patsientide esimese või teise rea ravis?

Lahendus: võrreldakse hetkel tervishoiuteenuste loetelu rakendustingimuste järgi kasutatava teise rea ravi (dotsetakseel) meditsiinilist tõenduspõhisust (efektiivsus, ohutus) PD-1 inhibiitorite monoraviga teises ravireas.

4.2. Milline on PD-1 inhibiitorite kasutamise kulutõhusus mitteväikerakk-kopsukasvajate ravis?

Lahendus: Koostatakse analüüs PD-1 inhibiitorite monoravi kulutõhususe kohta teises ravireas võrreldes dotsetakseeliga, võttes arvesse teaduskirjanduse andmeid, Eesti tegelikke ravitavasid ning ravikulusid. Võrreldakse ravi efekti (QALY) ja täiendava raviefekti saavutamise seotud täiendkulu (ICER).

4.3. Milline on PD-1 inhibiitorite tõenduspõhise kasutamise mõju ravikindlustuse eelarvele?

Lahendus: Koostatakse ravikindlustuse eelarve mõju prognoos järgmise 5 aasta perspektiivis.

5. TKI (erlotiniib, gefitiniib) monoravi mitteväikerakk-kopsuvähi 2. rea ravis

5.1. Milline on tõenduspõhisus TKI kasutamiseks mitteväikerakk-kopsuvähi (EGFR-positiivsed ja EGFR-negatiivsed, või EGFR mutatsioon teadmata), patsientide teise rea ravis võrreldes keemiaraviga (dotsetakseel)?

Lahendus: võrreldakse hetkel tervishoiuteenuste loetelu rakendustingimuste järgi kasutatava erlotiniibi meditsiinilist tõenduspõhisust (efektiivsus, ohutus) teise TKI gefitiniibiga ja keemiaravi dotsetakseeliga teises ravireas.

5.2. Kas TKI monoravi mitteväikerakk kopsukasvajate teise rea ravina on meditsiiniliselt põhjendatud ja kulutõhus?

Lahendus: Kui TKI kasutamine mitte-selekteeritud (EGFR-positiivsed ja EGFR-negatiivsed, või EGFR mutatsioon teadmata) mitte-väikerakk kopsuvähi patsientide ravis on meditsiiniliselt põhjendatud, koostatakse analüüs gefitiniibi monoravi ja dotsetakseeli kulutõhususe kohta teises ravireas mitteväikerakk-kopsukasvajate ravis võrreldes erlotiniibiga, võttes arvesse teaduskirjanduse andmeid, Eesti tegelikke ravitavasid ning ravikulusid. Võrreldakse ravi efekti (QALY) ja selle olemasolul täiendava raviefekti saavutamise seotud täiendkulu (ICER).

5.3. Milline on muudatusest tulenev aastane lisakulu ravikindlustuse eelarvele?

Lahendus: Koostatakse ravikindlustuse eelarve mõju prognoos järgmise 5 aasta perspektiivis.

6. Pemetrekseed mitte-väikerakk, adenokartsinoomiga kopsuvähi 1. rea ravis

6.1. Kas on põhjendatud pemetrekseedi (tsisplatin+pemetrekseed kombinatsioonravi ja pemetrekseedi säilitusravi kui kombinatsioonraviga on saavutatud vähemalt stabiilne haigus) kasutamine mitte-väikerakk kopsuvähi patsientide esimese rea ravis?

Lahendus: võrreldakse hetkel tervishoiuteenuste loetelu rakendustingimuste järgi kasutatava esimese rea ravi (karboplatiin+paklitakseel, tsisplatiin+gem-

tsitabiin, tsisplatiin+vinorelbiin) meditsiinilist tõenduspõhisust (efektiivsus, ohutus) pemetrekseedi sisaldava kombinatsioonravi ja järgneva säilitusraviga esimeses ravireas.

6.2. Milline on pemetrekseedi kasutamise kulutõhusus mitte-väikerakk, adenokartsinoomi kopsukasvajate esimese rea ravis?

Lahendus: Koostatakse analüüs pemetrekseedi kulutõhususe kohta esimeses ravireas võrreldes teiste kombinatsioonidega (karboplatiin+paklitaksel, tsisplatiin+gemtsitabiin, tsisplatiin+vinorelbiin), võttes arvesse teaduskirjanduse andmeid, Eesti tegelikke ravitavasid ning ravikulusid. Võrreldakse ravi efekti (QALY) ja täiendava raviefekti saavutamise seotud täiendkulu (ICER).

6.3. Milline on pemetrekseedi tõenduspõhise kasutamise mõju ravikindlustuse eelarvele?

Lahendus: Koostatakse ravikindlustuse eelarve mõju prognoos järgmise 5 aasta perspektiivis.

Oodatavad tulemused

Raporti tulemusena antakse hinnang tegeliku ravipraktika vastavusele Eesti Haigekassa soodusravimite loetelus ning tervishoiuteenuste loetelus teenuses 309R „kopsukasvajate kemoteeraapiakuur“ sätestatud tingimustele. Eeltoodule tuginedes antakse soovitusel teenuses 309R sisalduvate ravikuuride, nende maksumuse ning osakaalude kaasajastamiseks.

Lisa 2. Metastaatilise kopsuvähi ravitulemused

Tabelisse on koondatud tulemused kliinilistest uuringutest, mida on käsitletud käesoleva raporti 5. peatükis. Et uuringud on teostatud erinevatel aegadel ja haigete populatsioonidel, ei ole tulemused sobilikud otsevõrdlusteks.

	Progressiooni- vaba elulemuse mediaan (kuudes), PFS	Üldise elulemuse mediaan (kuudes), OS	Ravivastuse määr* ingl <i>response</i> <i>rate %</i>	
Esimese rea platiinapõhine keemiaravi				
Tsisplatiin + pemetrekseed	4,8	10,3	29%	Scagliotti 2008 [9]
Tsisplatiin + gemtsitabiin	5,1	10,3	22%	Scagliotti 2008 [9]
Keemiaravi (EGFR+)	5,2	19,5	18%	Rosell 2012 [22]
Keemiaravi (EGFR+)	5,4	na	31%	Maemondo 2010 [29]
Keemiaravi (EGFR+)	6,9	28,2	23%	Sequist 2013 [34]
Keemiaravi (PD-L1)	6,0	na	28%	Reck 2016 [45]
Keemiaravi (ALK+)	7,0	na	45 %	Solomon 2014 [50]
Esimese rea monoteeraapia				
Erlotiniib (EGFR+)	9,7	19,3	61%	Rosell 2012 [22]
Gefitiniib (EGFR+)	10,8	na	73%	Maemondo 2010 [29]
Afatiniib (EGFR+)	11,1	28,2	56%	Sequist 2013 [34]
Pembrolizumab (PD-L1)	10,3	na	45%	Reck 2016 [45]
Krisotiniib (ALK+)	10,9	na	74%	Solomon 2014 [50]
Teise rea ravi pärast platiinapõhist keemiaravi				
Dotsetakseel	2,9	7,9	9%	Hanna 2004 [19]
Pemetrekseed	2,9	8,3	9%	Hanna 2004 [19]
<i>Best supportive care</i>	2,6	10,6	2%	Ciuleanu 2009 [14]
Pemetrekseed	4,3	13,4	6%	Ciuleanu 2009 [14]
<i>Best supportive care</i>	2,9	11,0	1%	Paz-Ares 2013 [16]
Pemetrekseed	4,1	13,9	3%	Paz-Ares 2013 [16]
Dotsetakseel	4,2	9,4	12 %	Borghaei 2015 [42]
Nivolumab	2,3	12,2	19 %	Borghaei 2015 [42]
Dotsetakseel (PD-L1)	4,0	8,5	9%	Herbst 2016 [44]
Pembrolizumab (PD-L1)	3,9	10,4	18%	Herbst 2016 [44]

* Ravivastuse määr kopsukasvajate tähendab, et radioloogiliselt hinnatakse, kas kasvaja on vähenenud na – mittekohaldatav; üldelulemuse mediaan ei olnud uuringu lõppedes saavutatud, sest uuring katkestati ja keemiaravi saanud haiged võidi üle viia uuringuravimi rühma (*crossover*)

Cost-effectiveness of treatment strategies in patients with metastatic lung cancer

Summary

Objectives: To evaluate the current use and assess the cost-effectiveness of the anticancer drugs pemetrexed, erlotinib, afatinib, gefitinib, nivolumab, pembrolizumab and crizotinib in the treatment of metastatic lung cancer in Estonia.

Methods: A literature search for evidence of the efficacy and cost-effectiveness of pemetrexed, erlotinib, afatinib, gefitinib, nivolumab, pembrolizumab and crizotinib was performed in the Medline database, and health technology appraisal evaluations of the cost-effectiveness of these drugs were sought from the databases of the respective agencies in Australia, Canada, England, Ireland and Scotland. The current use of anticancer drugs in the treatment of lung cancer in Estonia was analysed using the administrative database of health services of the Estonian Health Insurance Fund.

Results: The TKI inhibitors erlotinib, afatinib and gefitinib prolong progression-free survival of patients with EGFR-positive metastatic lung cancer as compared to standard chemotherapy. The current use of TKI inhibitors in Estonia is in line with the recommendations of international guidelines.

The potential health gain of using crizotinib in ALK-positive lung cancer is up to 3 months of progression-free survival, making 0.25 QALYs per patient treated. The potential health gain of using nivolumab in patients previously treated with chemotherapy is up to 2.8 months of overall survival, making 0.44–0.68 QALYs per patient treated. The potential health gain of using pembrolizumab in patients with PD-L1 positive lung cancer previously treated with chemotherapy is up to 2 months of overall survival, making 0.30–0.61 QALYs per patient treated.

In the event that either nivolumab, pembrolizumab or crizotinib is reimbursed for the treatment of metastatic lung cancer in Estonia, this will increase the health insurance costs by 1.1, 0.4 and 1.3 million euros, respectively.

Conclusions: The incremental cost per QALY gained was estimated 120,000 euros for crizotinib, 21,000–46,000 euros for nivolumab, and 43,000–87,000 euros for pembrolizumab, according to the estimates of survival increase in the studies published.

The comparison of evidence on the efficacy and cost-effectiveness of anticancer drugs with current availability and use in Estonia resulted in recommendations to change the reimbursement principles and regulations of metastatic lung cancer chemotherapy.

Citation: Oselin K, Pintson M, Vettus E, Kutsar A, Kiivet R-A. Kopsukasvajate kemoteraapia kliiniline tõendus põhjus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu toimetised; 2016.

