

25 אוגוסט 2021

לכבוד
מג"ר טל מורגנשטיין
מנהלת האגף להערכה טכנולוגית
בסל הבריאות
משרד הבריאות
ת.ד. 1176
ירושלים 9101002

הנדון: תעודת תרופות אונקולוגיות ע"י האיגוד האונקולוגי

גב' מורגנשטיין הנכבדה,

סרטן הוא גורם המוות מספר אחת בישראל, ולמלחמה בסרטן השפעה גופנית, נפשית, חברתית וכמובן כלכלית על המטופל, משפחתו והחברה הישראלית כולה. בעשור האחרון חלה התפתחות עצומה של תרופות יעילות נגד סרטן עד כדי שלמרות עליה בהיארעות סרטן אנו עדים לירידה בתמותה, רבים נרפאים ורבים חיים עם המחלה שנים ארוכות. תרופות חדשות אלו, המוגשות לעדכון הסל מדי שנה, מהוות בשנים האחרונות **כשליש** מכלל התרופות המוגשות. לצערנו בשנה שעברה נכללו מעט מאד תרופות כנגד סרטן בסל הבריאות (רק 8% מתקציב הסל הופנה לטיפול בסרטן) וכתוצאה מכך חולים רבים קונים תרופות מכספם בעלויות גבוהות או נאלצים להסתפק בטיפולים יעילים פחות.

מתוך תחושת אחריות ציבורית, ומתוך הבנה שמדובר בתחום כה רחב, מתגייסים האיגוד האונקולוגי והמועצה הלאומית לאונקולוגיה מדי שנה לעזרת משרד הבריאות לסיוע בדירוג התרופות והטכנולוגיות בתחום לפי חשיבות ותועלת למטופלים, וזאת בהסתמך על מחקרים, קיום מנחים וכמובן הניסיון המקצועי של חברי האיגוד. התרופות שדורגו השנה משתייכות ברובן לאחת משתי קבוצות: תרופות המשפיעות את מערכת החיסון ועשויות אפילו להביא להחלמה של חולים במחלה גרורתית ותרופות מוכוונות מטרה כנגד מוטציות בגידול העשויות לעצור את התפתחות הסרטן לזמן ארוך תוך מיעוט תופעות לוואי. לאור עלותן הגבוהה, ניסינו לאזן בין השיקול הרפואי המקצועי לבין צרכי החברה, ובקושי רב צמצמנו את הרשימה מ-82 ל-25 התוויות אותן לדעתנו **חובה לספק למטופלים**. בנוסף, בחלק מהתרופות שהוגשו בהתוויה רחבה, המלצנו לצמצם ההתוויות לקבוצות מטופלים קטנות יותר לפי ביומרקר, אם ניתן, ולסנן אוכלוסיות חולים שעבורן התועלת שולית. יחד עם זאת, חשוב לנו להדגיש כי אנו תומכים בהכללת כל תרופה מבין 57 הנותרות, ובוודאי אם ניתן להכלילן בסל ללא תוספת עלות.

תהליך העבודה היה כדלהלן:

א. עם קבלת רשימת התרופות המועמדות הועברה הרשימה הרלוונטית לראשי החוגים: שד, טיפול תומך, ריאה, גינקאונקולוגיה, GU, GI, סרקומה ומלנומה.

ב. כל חוג מתכנס כדי לדרג את התרופות הרלוונטיות על פי אמינות המידע המחקרי, הרווח היחסי של כל תרופה בתוחלת חיים ובאיכות חיים, וקריטריונים של האיגוד האונקולוגי האירופאי (ESMO) למדידת יעילות של תרופות חדשות (באדיבות פרופ' נתן צ'רני) וכמובן הניסיון המעשי והידע של חברי החוג. התרופות הוצגו בסדרת ישיבות ייעודיות בהן הוצגו כלל התרופות המועמדות בתחום, נערך דיון ונרשם פרוטוקול. ההחלטות התקבלו בהצבעה בה נטלו חלק משתתפי הישיבה. כל המשתתפים מילאו טופס גילוי נאות על פי הנחיות משרד הבריאות.

ג. לצורך דירוג כלל התרופות, בחר האיגוד בוועדה מטעמו בראשות ד"ר אלונה זר ובהשתתפות ד"ר קרן רובינוב, ד"ר יונתן כהן, ד"ר עינת שחם שמואלי וד"ר רינת ברנשטיין. בישיבה המסכמת השתתפו גם פרופ' גיל בר סלע, ראש האיגוד ופרופ' עידו וולף ראש המועצה. הוועדה תיעדפה את כלל התרופות בהתאם לקריטריונים הבאים:

1. תעדוף התרופות של כל חוג- התרופות שנמצאו כחיוניות ע"י החוגים להכללה.
2. מחקרי פאזה III דורגו בהתאם ל Hazard Ratio (HR) של התוצא הראשי (Primary end-point) תוך מתן עדיפות למחקרים בהם התוצא הראשי היה הישרדות.
3. ככלל, תרופות בעלות יכולת ריפוי, כטיפול משלים לאחר ניתוח, דורגו מעל תרופות שמטרתן הארכת חיים במחלה גרורתית, בכפוף כמובן ליעילות שנצפתה במחקרי המפתח.
4. השימוש ב- HR אפשר להשוות בין מחלות המתקדמות בקצב שונה מהיר או איטי. מדד זה מדויק יותר במרבית המקרים מאשר שימוש בהבדל בהישרדות בנקודת זמן אקראית אחת, למשל חציון ההישרדות. עם זאת, במספר מחלות בעלות פרוגנוזה גרועה התייחסנו גם לחודשי ההישרדות מוחלטים.
5. כל תרופה נבחנה גם על פי מדדי ESMO וה- NCCN.
6. במחקרים פאזה I ו-II נבדקה הרלוונטיות הסטטיסטית והקלינית של התוצא הראשי של המחקר. תעדוף תרופות אלו שיקף גם את שיקול הדעת של החוג הרלוונטי ושל הוועדה.
7. הוועדה הסתמכה רק על מידע שפורסם רשמית, כמאמר או בכנס גדול, עד 15.8.2021 דורגו רק תרופות מאושרות FDA או EMA. במידה ויתקבל מידע חדש במועד רלבנטי לדינוי וועדת הסל, יועברו המלצות רלבנטיות למשרד הבריאות.
8. תרופות שלהן יש חלופות שקולות בסל הבריאות לאותה ההתוויה לא נכללו בדירוג הכללי אלא ברשימה נפרדת בתחתית הטבלה. אלו הן תרופות שלהן יש מידע התומך בהכללתן בסל הבריאות, אך בהינתן חלופות בסל הבריאות, לא תועדפו ברשימה הכללית.

נציין שוב כי אותן 25 התוויות אשר נבחרו על ידינו מתוך 82 מוגדרות על ידינו כחיוניות כולן להכללה בסל הבריאות 2022. גם שאר התרופות שברשימת ה- 82 יעילות וחשובות, והצמצום ל- 25 הינו כבר עתה בבחינת חיתוך בבשר החי. אין המדובר ברשימה שמטרתה התמקחות לצורך צמצום עתידי. אי הכללה של מי מהתרופות תפגע לדעתנו באופן משמעותי קלינית בחולי הסרטן בישראל.

בכבוד רב,

חברי ועדת האיגוד לדירוג התרופות – ד"ר אלונה זר (יו"ר), ד"ר קרן רובינוב, ד"ר יונתן כהן, ד"ר רינת ברנשטיין, ד"ר עינת שחם-שמואלי.

פרופ' גיל בר סלע, יו"ר האיגוד הישראלי לאונקולוגיה קלינית ורדיותרפיה
פרופ' עידו וולף, יו"ר המועצה הלאומית למניעה, אבחון וטיפול במחלות ממאירות

להן דירוג התרופות האונקולוגיות על ידי החוג האונקולוגי

דירוג	שם מסחרי/גנרי	אינדיקציה	מספרי חולים	ESMO
1	Tagrisso / osimertinib	Adjuvant therapy after tumor resection in adult patients with NSCLC whose tumors have EGFR exon 19 deletions or exon 21 L858R mutations.	48	A
בחולים אחרי ניתוח בשלבי המחלה IIIA-II אוסימרטניב הראה שיפור משמעותי בהישרדות ללא חזרת המחלה עם $HR = 0.17$; 95% CI, 0.11-0.26, $p < 0.001$. בחולים בשלבי המחלה IIIA-IB (כלל אוכלוסיית המחקר), אוסימרטניב הראה שיפור משמעותי בהישרדות ללא חזרת המחלה עם $HR = 0.20$; 95% CI, 0.14-0.30, $p < 0.001$.				
2	Opdivo / nivolumab	Adjuvant treatment of patients with muscle invasive urothelial carcinoma (MIUC) who are at high risk of recurrence after undergoing radical resection of MIUC.	40	A
שיפור משמעותי בהישרדות ללא חזרת מחלה בכל אוכלוסיית החולים במחקר עם $HR = 0.72$, ובאוכלוסיית המטופלים עם ביומרקר חיובי – PDL1 השיפור היה משמעותי אף יותר $HR = 0.53$ כלומר מפחית בחצי הסיכון להישנות בחולים אלו עם סרטן כיס שתן בסיכון גבוה. האיגוד ממליץ להכליל בסל למטופלים עם PDL1 חיובי בלבד, יחייב הנגשת בדיקת הביומרקר – PDL1 לכל המטופלים אחרי ניתוח.				
3	Opdivo / nivolumab	Adjuvant treatment of completely resected esophageal or gastroesophageal junction cancer with residual pathologic disease in patients who have received neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT).	50	A
טיפול משלים אחרי כימו-קרינה וניתוח הכפיל ההישרדות החציונית ללא חזרת מחלה מ-11 ל-22 חודשים, $HR = 0.6$				
4	Tecentriq / atezolizumab	Adjuvant treatment following resection and platinum-based chemotherapy for patients with NSCLC whose tumors have PD-L1 expression of $\geq 1\%$ on tumor cells.	68	A
באוכלוסיית החולים אחרי ניתוח בשלבי המחלה IIIA-II עם ביטוי חיובי של PD-L1 (PD-L1 $\geq 1\%$), טיפול מניעתי ב-Atezolizumab שיפר בצורה משמעותית הישרדות ללא חזרת המחלה עם $HR = 0.66$; $p = 0.004$. האיגוד ממליץ להכליל רק במטופלים בשלבי מחלה IIIA-II (ולא לפי ההגשה) ולהחריג חולים עם מוטציה עם EGFR ועם ALK שלא מפיקים מהטיפול. לצורך כך יש להנגיש בדיקת PD-L1, EGFR ALK לכל המטופלים אחרי ניתוח.				
5	Keytruda / pembrolizumab	Treatment of patients with high risk early stage triple negative breast		A

		cancer (TNBC) in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by pembrolizumab as a single agent as adjuvant .treatment after surgery		
הטיפול הטרומ ניתוחי והמשלים שיפר הישרדות ללא אירוע (EFS) באופן משמעותי בנקודת הזמן של 3 שנים מ76% ל84% עם HR=0.63, ובנוסף שיפור תגובה פתולוגית מלאה בניתוח מ51% ל65%.				
4	55	Pembrolizumab in combination with lenvatinib is indicated for treatment of patients with advanced endometrial carcinoma who have disease progression following prior systemic therapy and are not candidates for .curative surgery or radiation	Keytruda /Pembro	א6
		Pembrolizumab in combination with lenvatinib is indicated for treatment of patients with advanced endometrial carcinoma who have disease progression following prior systemic therapy and are not candidates for .curative surgery or radiation	Lenvima/ lenvatinib	ב6
המשלב מקנה יתרון מובהק בהישרדות כוללת של 7 חודשים בהשוואה לכימותרפיה (11.4 מול 18.3 חודשים, HR=0.62) - זהו מצב שבו אף טיפול לא הוכח כיעיל : לפיכך יש מקום להכניסו למטופלות עם סרטן ירית רחם מתקדם ללא תלות בסטטוס MSI.				
4	200	In combination with chemotherapy is indicated as first line treatment in patients with advanced or metastatic esophageal adenocarcinoma (EAC) .with PD-L1 CPS > 5%	Opdivo / nivolumab	*7
		In combination with chemotherapy is indicated as first line treatment in patients with advanced or metastatic gastric cancer (GC) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer with PD-L1 CPS > 5%.	Opdivo / nivolumab	*7
		Treatment of patients with locally advanced or metastatic esophageal or GEJ (tumors with epicenter 1 to 5 centimeters above the GEJ) carcinoma that is not amenable to surgical resection or definitive chemoradiation in combination with chemotherapy	Keytruda / pembrolizumab	*7
האיגוד מתייחס להגשות אלו כ class-effect - מעכבי PD1 בסרטני upper gi במשלב עם כימותרפיה – מחלה קטלנית עם תוחלת חיים חציונית קצרה ביותר. המשלב כימותרפיה עם אימונותרפיה מאריך משמעותית תוחלת החיים 10% (בהשוואה לכימותרפיה לבד). מירב התועלת				

נצפתה במטופלים עם ביומרקר חיובי, וספציפית $CPS \geq 10$, שם תועלת הישרדותית של מעל 15% בשנתיים. קיטרודה הוגשה ללא ביומרקר – האיגוד ממליץ להכלילה בסל רק עם ביומרקר – $CPS \geq 10$				
3	2	Treatment of adults with unresectable or metastatic GIST harboring a PDGFRA exon 18 mutation, including .PDGFRA D842V mutations	Avyakit / avapritinib	8
מחלה יתומה, ללא שום טיפול יעיל בסל. הטיפול באבפריטיניב נבדק במחקר חד-זרועי והדגים שיעור תגובה של 91% (!!), התרופה לא נבדקה ולא תיבדק במחקר רנדומלי גם בגלל נדירות המחלה וגם משיקולים אתיים – בהינתן יעילות כה גבוהה, לא ניתן להגריל חולים לזרוע ביקורת. כיום המטופלים הבודדים בארץ עם המוטציה מקבלים הטיפול במסגרת חמלה מהחברה ובייבוא מחו"ל. בדיון חוג סרקומות של האיגוד האונקולוגי הוצגו מספר מקרים של מטופלים שייצאו מהוספיס וחזרו לשגרת חייהם למשך מעל שנה בזכות התרופה. בחולים עם גידול המציג מוטציה זו – הטיפולים הנמצאים בסל התרופות ל-GIST אינם יעילים כלל ומתן התרופה יחסוך מתן מיותר שלהם רפואית ותקציבית. אישור התרופה בסל מחייב בדיקה מולקולרית לכל החולים עם גיסט גרורתי (כ-10-15 בשנה) בעת האבחון.				
5	20	In combination with cetuximab, indicated for the treatment of metastatic colorectal cancer with BRAF V600E mutation after prior .systemic therapy	Braftovi / encorafenib	9
יתרון משמעותי ב-OS עם HR 0.65, שיפור באיכות החיים. טיפול מחוייט לקבוצת החולים עם מוטציה ב-BRAF - מחלה אלימה מאד שעד כה לא היה לה טיפול בסל, מגובה במחקר איכותי, טיפול סטנדרטי בכל העולם בשנתיים האחרונות.				
3	65	Treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) who have previously received a PD-1 or PD-L1 inhibitor, and a platinum-containing chemotherapy in the neoadjuvant/adjuvant, locally advanced or .metastatic setting	Padcev / enfortumab	10
תרופה ראשונה מסוגה המאריכה תוחלת חיים של מטופלים בקו שלישי יתרון של כמעט 4 ח' במחקר רנדומלי עם ORR=40% (0.56 – 0.89) OS HR 0.70				
4	25	Treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic BRCA1/2 or ATM-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have progressed following prior treatment with enzalutamide or abiraterone.	Lynparza / olaparib	11
שיפור משמעותי בהישרדות כללית, OS HR - 0.63 (0.42 – 0.95), PFS HR – 0.22, בתת אוכלוסייה של ATM לא היה יתרון בהישרדות ולכן המלצת האיגוד לאשר הטיפול רק ל BRAC 1-2				
4	100	Maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) that has not	Bavencio / avelumab	12

		progressed with first-line platinum-containing chemotherapy		
טיפול משמעותי בהישרדות לעומת מעקב לאחר טיפול כימותרפי – תוספת 7 חודשים להישרדות חציונית 21 מול 14 חודשים עם HR=0.69				
13	Gavreto / pralsetinib	Treatment of adult patients with metastatic RET fusion-positive NSCLC.	15	3
טיפול מחויט. בקו ראשון הטיפול היה כרוך בשיעור תגובה אובייקטיבי של כ-80%, וחציון משך התגובה של 11.0 חודשים. בחולים שנכשלו על טיפול כימותרפי על בסיס פלטינום, הטיפול היה כרוך בשיעור תגובה אובייקטיבי של 62% וחציון משך התגובה של 22.3 חודשים. מסיבות אתיות ובהינתן מחלה נדירה יתומה – לא צפוי מחקר רנדומלי.				
14	Imfinzi / Durvalumab	Imfinzi in combination with etoposide and either carboplatin or cisplatin is indicated for the first line treatment of patients with extensive-stage SCLC.	140	4
מחלה קטלנית, ללא שיפור הישרדותי או חידוש טיפולי בשלושת העשורים האחרונים. שילוב של דורבלומאב וכימותרפיה משפר הישרדות החציונית עם HR של 0.75 (רווח סמך 95% של 0.62-0.91, p=0.003). הישרדות בתום שנתיים ממועד הרנדומיזציה הייתה 22.2% מול 14.4% בארץ כיום עשרות מטופלים הרוכשים הטיפול מכיסם, לאחר שתכנית חמלה עם מעל 100 מטופלים נסגרה. מניסיון האונקולוגים המטופלים ניכר כי יש "זנב" של מטופלים המפיקים מאד מהטיפול לאורך תקופה ארוכה, דבר שלא היה קיים במחלה זו בעבר. תוצאות מעקב 3 שנים צפויות בספטמבר 2021.				
*15	Lynparza / olaparib	Maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high-grade epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete response or partial response) to platinum-based chemotherapy.	50	4
*15	Rubraca / rucaparib			
*15	Zejula / niraparib			
האיגוד מתייחס לשלושת ההגשות של חסמי פארפ באינדיקציה זו, ללא מוטציה בBRCA, כ class effect. סהכ במחקרים המראים באופן גורף שיפור בPFS, גיוסו כ-1400 מטופלות. במעקב של שנתיים הבדל של כ-15% בהישרדות ללא חזרת מחלה. המעקב הארוך ביותר באינדיקציה זו הוא עם אולפריב שם לאחר 6 שנים 11% מהנשים ללא חזרת מחלה לעומת 0% בזרוע הפלצבו.				
16	Enhertu / Trastuzumab deruxtecan	Treatment of adult patients with locally advanced or metastatic HER2 positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma who have received prior trastuzumab-based regimen.	20	4
טיפול מחויט לחולים עם ביטוי יתר של HER2 בסרטן קיבה, במחקר רנדומלי פי שלוש יותר תגובות (50% תגובה - חריג מאד במחלה זו), שיפור משמעותי בהישרדות.				
17	Enhertu / Trastuzumab deruxtecan	Treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received two or more prior anti-HER2-based regimens in the metastatic setting		2

טיפול מחוייט. ההמלצה מבוססת על מחקר DESTINY-01 שהוא מחקר פאזה שנייה של T-DXd חד זרועי בחולות עם HER2 חיובי שקבלו טיפול קודם שכלל לפחות הרצפטין וקדסיילה. מספר חציוני של קוי טיפול קודמים -6. תגובה מאושרת ORR לפי רסיסט -61.4% PFS חציוני – 19.4 חודש משך תגובה חציוני – 20.8 חודש חיות חציונית – 24.6 חודש הסיבה לירידה בדירוג ESMO - רעילות ריאתית, אם כי מאז פרסום ממצאי המחקר הוגדרו מדדים למעקב וטיפול בתופעות לוואי שמעלים את בטיחות הטיפול.				
3	30	Treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have a mutation that leads to mesenchymal-epithelial transition (MET) .exon 14 skipping	Tabrecte / Capmatinib	*18
			Tepmetko / tepotinib	*18
טיפול מחויט, מחלה יתומה. האיגוד מציע להתייחס לשתי ההתוויות כclass effect. אחוזי התגובה במחקרים חד זרועיים – 50-70% , חציון משך התגובה 11-12.6 חודשים, וחציון ההשירדות עם קפמטיניב מעל 20 חודשים. אין כיום טיפול ביולוגי בסל עבור אוכלוסיית חולים זו עם מוטציה נדירה והם מטופלים שלא לצורך בכימותרפיה.				
3		TUKYSA is indicated in combination with trastuzumab and capecitabine for the treatment of adult patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received at least 2 prior anti-HER2 .treatment regimens	Tukysa / Tucatinib	19
הישרדות חציונית 22 חודשים מול 17 חודשים, הבדל בהישרדות אחרי שנתיים 51% מול 40% האיגוד ממליץ להכליל רק במטופלות עם גרורות מוחיות – שכן הטיפולים הקיימים כיום בסל לאינדיקציה זו הינם ללא פעילות מוחית.				
3	בודדים	Treatment of adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic RET fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy and who are radioactive iodine-refractory (if radioactive iodine is appropriate) OR with advanced or metastatic RET-mutant medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy.	Gavreto / pralsetinib	20
טיפול מחויט, מחלות יתומות. מחקרים מוגבלים מאד לאור נדירות המחלה, אך אחוזי התגובה בקבוצות חולים גבוהים 60-80% , לא צפוי מחקר רנדומלי.				
4	25	Maintenance treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious gBRCAm metastatic pancreatic adenocarcinoma whose disease has not progressed on at least 16 weeks of a first-line platinum-based .chemotherapy regimen	Lynparza / olaparib	21

שיעור נשאי BRCA בישראל מגיע לכ-10% (באשכנזים), מדובר בטיפול משמר איכות חיים לאורך זמן ומעב צורך בחידוש כימותרפיה. מנסיון בישראל ובעולם מתכנית החמלה – 20% מהמטופלים נמצאים ללא התקדמות מחלה במעקב של שנתיים.				
4	70	Treatment of adult men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with androgen deprivation therapy.	Erleada / apalutamide	*22
			Xtandi / enzalutamide	*22
שיפור בהישרדות לעומת טיפול הורמונלי בלבד, עם $HR=0.43$, האיגוד ממליץ להכליל בסל רק למטופלים עם LOW VOLUME DISEASE ובנוסף למטופלים עם HIGH VOLUME במידה ומופיעה סבילות נמוכה לאבירטרון שנמצא בסל באינדיקציה זו.				
3	33	As monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (laBCC or mBCC) who have progressed on or are intolerant to a hedgehog pathway inhibitor (HHI).	Libtayo cemiplimab	23
BCC גרורתי או מקומי מתקדם שלא הגיב לקרינה, מהווה unmet need. במרבית המקרים של שימוש ממושך בחוסמי hedgehog מפתח הגידול עמידות ומתקדם למרות טיפול. הוכחת היעילות של חוסם 1PD במחקר פאזה שניה עם 84 חולים, 31% תגובה כולל 5 מקרים עם נסיגה מליאה, חציון טרם הושג ויותר ממחצית המגיבים ממשיכים להגיב במעקב חציוני של 19 חודשים הוא פריצת דרך והוכחה חשובה כי אימונתראפיה יכולה להוות פתרון טיפולי.				
3	20	Tecentriq, in combination with cobimetinib and vemurafenib, is indicated for the treatment of patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma.	Tecentriq / atezolizumab	24
במחקר ה-Trilogy נכללו 514 חולים עם מלנומה גרורתית מתקדמת שמינו לשתי קבוצות- חוסמי BRAF MEK (ומורפניב וקובימטיניב) מול החסימה המשולשת (BRAF-MEK-PD-L1 אטזוליזומאב). במעקב חציוני של 19 חדשים נמצא כי זמן ללא התקדמות מחלה PFS היה 15.1 לעומת 10.6, עם יחס סיכון של 0.78 במובהקות של 0.025. המחקר לא היה מתוכנן לבדוק שיפור בהישרדות הכוללת. האיגוד ממליץ להכליל התוויה זו רק לחולים עם מחלה אגרסיבית, המאופיינת בגרורות מוחיות ו/או בLDH פי 1.5 מהנורמה.				
NA	25	In combination with Ipilimumab, is indicated for the treatment of patients with advanced (unresectable or metastatic) melanoma.	Opdivo / nivolumab	25
משלב איפילימומאב ניבולומאב ניתן היום בקו הראשון לכל המטופלים עם מלנומה גרורתית בקו הראשון. לאור פרופיל הרעילות והיעילות של ניבולומאב לבד עלתה יוזמה מתוך חוג מלנומה לאפשר למטופלים לקבל ניבולומאב לבד בקו ראשון ולחולים עם החמרה לאפשר איפילימומאב עם המשך ניבולומאב, מתבסס על מחקר רטרוספקטיבי ב JCO עם 30% תגובה במטופלים שמחלתם התקדמה והמשיכו למשל, הישרדות חציוני של מעל 24 חודשים, ומשך תגובה חציוני של מעל 16 חודשים. אפשרות כזו תחסוך רעילות מיותרת למטופלים.				
חלופות בסל				

משלב זה יפורטו אינדיקציות שהוגשו להכללה בסל שבעבורן יש חלופות טובות ושקולות, ואנו ממליצים להכלילן בנוסף		
ALUNBRIG is indicated for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) as detected by an FDA-approved test.	Alunbrig	
Nerlynx in -Advanced or Metastatic Breast Cancer combination with capecitabine is indicated for the treatment of adult patients with advanced or metastatic HER2-positive breast cancer who have received two or more prior anti-HER2 based regimens in the metastatic setting.	Nerlynx	
Treatment of adult and pediatric patients with recurrent locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma.	Keytruda	
Treatment of patients with recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) that is not curable by surgery or radiation.	Keytruda	
Pembrolizumab in combination with chemotherapy, is indicated for the treatment of patients with locally recurrent unresectable or metastatic triple negative breast cancer (TNBC) whose tumors express PD-L1 (CPS > 10) as determined by a validated test.	Keytruda	
Vitrakvi as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients with solid tumors that display a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) gene fusion, who have a disease that is locally advanced, metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and Who have no satisfactory treatment options	Vitrakvi	
Treatment of adult men with high risk non metastatic castration resistant prostate cancer.	Xtandi	
Cabometyx, in combination with nivolumab, is indicated for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma in adults.	Cabometyx	
In combination with pembrolizumab is indicated as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma.	Lenvima	
Cabometyx, in combination with nivolumab, is indicated for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma in adults.	Opdivo	
In combination with lenvatinib is indicated as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma.	Keytruda	
PHESGO is indicated for use in combination with chemotherapy for the neoadjuvant treatment of adult patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer (either greater	Phesgo	

than 2 cm in diameter or node positive) as part of a complete treatment regimen for early breast cancer.		
PHESGO is indicated for use in combination with chemotherapy for the neoadjuvant treatment of adult patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer (either greater than 2 cm in diameter or node positive) as part of a complete treatment regimen for early breast cancer.	Phesgo	
Phesgo is indicated for use in combination with chemotherapy for the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence.	Phesgo	
Treatment of adult patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who have been previously treated with sorafenib.	Stivarga	
Monotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) Child Pugh A in adults who have previously been treated with sorafenib.	Cabometyx	