

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga PD-L1 positiivse mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi esimese rea ravis
Taotluse number	1417
Kuupäev	27.04.2020

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatud: Teenus on näidustatud mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi (triplenegative breast cancer, TNBC) raviks täiskasvanud patsientidele, kelle PD-L1 ekspressioon on kasvajat infiltrerivatele immuunrakkudel $\geq 1\%$ ning kes ei ole saanud eelnevat süsteemravi metastaatilise haiguse raviks.

Hinnang: Taotluses esitatud teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning üle kantavad ka Eesti oludesse.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud: Eesti Vähiregistri andmetel¹ on rinnanäärme vähk kõige sagedasem vähidiagnoos Eesti naistel. Rinnavähkidest on 12-15% kolmiknegatiivse alatüübiga (triple-negative breast cancer, TNBC), mille korral kasvaja ei ekspresseeri histoloogilisel uuringul hormoonretseptoreid (östrogeen- ja progesteronretseptreid) ja millel puudub HER2-retseptori üle-ekspressioon. Kliiniliselt on kolmiknegatiivne rinnavähk agressiivne ning metastaseerumise korral rinnavähkidest halvima prognoosiga. Metastaatiline haigus on ravimatu ning üldise elulemuse mediaan on keemiaraviga 13-18 kuud. TNBC esineb sagedamini noortel naistel ja diagnoositakse tihti kaugelearenenud staadiumis.²⁻⁷ Vastavalt rahvusvahelistele ravijuhistele on täna metastaatilise TNBC esmavaliku ravi soovitatud nii keemiaravi kombinatsioonide, sihtmärkravi kui immuunravi:

- keemiaravi kombinatsioonidega on üldise elulemuse mediaan 12-18 kuud esmase ravivaliku korral⁸⁻¹⁰
- BRCA mutatsioon positiivse kolmiknegatiivse rinnavähi puhul (11% TNBC-st) on lisaks keemiaravile võimalik kasutada sihtmärkravimina PARP inhibiitorit (Eestis rahastamata). Olapariibiga ning keemiaraviga on üldise elulemuse mediaan 19,3 kuud^{6,11}
- uue toimemehhanismiga ravi – immuunravi korral on saavutatud PDL1-positiivsetel haigetel üldise elulemuse mediaanväärtus 25 kuud⁷

TNBC patsiendile kättesaadav standardravi Eestis piirdub vaid keemiaravi kombinatsioonidega. Arvestades haiguse agressiivsust ja piiratud ravivõimalusi, on suur kliiniline vajadus uue toimemehhanismiga ja hea ohutusprofiiliga ravimite järgi. Atesolizumab on programmeeritud rakusurm-ligand 1 (PD-L1) vastane monoklonaalne antikeha. PD-L1 ekspresseeritakse kasvajarakkudel ja/või kasvajat infiltrerivatele immuunrakkudel, mille kaudu takistatakse immuunvastust kasvaja mikrokeskkonnas. PD-L1 seondumine T-rakkude ja antigeeni esitlevatel rakkude PD-1 ja B7.1 retseptoritega pärsib tsütotoksiliste T-rakkude aktiivsust. Atesolizumab seondub PD-L1-ga ja blokeerib ligandi seondumise retseptoritega PD-1 ja B7.1. Selle tagajärjel re-aktiveerub

kasvajavastane immuunsus.

Hinnang: Taotleja poolt kirjeldatud haiguse iseloomustus on korrektne ja asjakohane ning vastab kasutatud kirjanduses viidatud algallikates olevatele andmetele.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluses esitatud: Atesolizumabi kasutus PD-L1 positiivse TNBC ravis registreeriti EMA ja FDA poolt III faasi platseebo-kontrollitud topeltpimedas randomiseeritud kliinilise uuringu IMpassion-130 alusel.^{7, 12-13}

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p>902 metastaatilist või lokaalselt levinud radikaalselt mitteravitavat kolmiknegatiivse rinnavähiga patsienti. Patsiendid olid heas üldseisundis (ECOG PS 0-1) ning võisid olla saanud süsteemravi vaid varasema neoadjuvantse või adjuvantse ravi raames (lõpetatud > 12 kuu enne randomiseerimist). Lokaalselt ravitud asümptomaatilise kesknärvisüsteemi haaratusega patsiendid olid uuringusse lubatud.</p> <p>Uuringu patsiendid randomiseeriti kahte rühma(1:1):</p> <ul style="list-style-type: none">• Atesolizumab + nab-paklitakseel (451pt)• Platseebo + nab-paklitakseel (451 pt) <p>Randomiseerimisel stratifitseeriti patsiendid 1:1 suhtena arvestades varasemat taksaanravi kasutust, maksa metastaaside olemasolu ja PD-L1 ekspressiooni positiivsust.</p> <p>PD-L1-positiivsus defineeriti kui kasvaja immuunrakkudel (IC) olev PD-L1 ekspressiooni $\geq 1\%$. Uuringu kasutati PD-L1 ekspressiooni määramiseks Ventana SP142 antikeha.</p> <p>41% patsientidest olid PD-L1-positiivsed</p> <p>Uuringualuste keskmine vanus oli 56 a (26-86)</p>
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Atesolizumab + nab-paklitakseeli 28-päevane ravitsükkel
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Platseebo + nab-paklitakseeli 28-päevane ravitsükkel
Uuringu pikkus	Juuni 2015 – aprill 2020, uuringusse värbamine lõppes mai 2017. Ravi kestis kuni talumatu toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	PFS uuringu üldpopulatsioonis (ITT) ja PD-L1-positiivsete populatsioonis OS uuringu üldpopulatsioonis (ITT) ja PD-L1-

	positiivsete populatsioonis
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	PFS (ITT) 7,2 kuud atesolizumabiga ja 5,5 kuud keemiaraviga (HR=0,80; 95% CI: 0,69-0,92; p=0,002) PFS (PD-L1+) 7,5 kuud atesolizumabiga ja 5,3 kuud keemiaraviga (HR=0,63; 95% CI: 0,5-0,8; p<0,001) PFS (PD-L1-) 5,6 kuud atesolizumabiga ja 5,6 kuud keemiaraviga HR=0,93; 95% CI: 0,77-1,13; p=0,5152 OS (ITT) 21 kuud atesolizumabiga ja 18,7 kuud keemiaraviga (HR=0,86; 95% CI: 0,72-1,02; p=0,0777) OS (PD-L1+) 25 kuud atesolizumabiga ja 18 kuud keemiaraviga (HR=0,71; 95% CI: 0,54-0,93) OS (PD-L1-) 19,7 kuud atesolizumabiga ja 19,6 kuud keemiaraviga (HR=0,97; 95% CI: 0,78-1,20)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	Üldine ravivastus (ORR) Ravivastuse kestvus (DoR)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	ORR (ITT): 56% atesolizumabi rühmas (sh 7,1% saavutas täisravivastuse (CR)) ja 45,9% keemiaravi rühmas (CR 1,6%) ORR (PD-L1+): 58,9% atesolizumabi rühmas (sh 10,3% saavutas täisravivastuse (CR)) ja 42,6% keemiaravi rühmas (CR 1%) DoR (ITT): 7,4 kuud atesolizumabi rühmas ja 5,6 kuud keemiaravi rühmas (HR=0,78; 95% CI: 0,63-0,98) DoR (PD-L1+): 8,5 kuud atesolizumabi rühmas ja 5,5 kuud keemiaravi rühmas (HR=0,60; 95% CI: 0,43-0,86)

Hinnang: Taotleja poolt esitatud taotlus baseerub III faasi platseebo-kontrollitud topeltpimedas randomiseeritud kliinilise uuringu IMPassion-130 andmetel. Esitatud andmed on põhimõtteliselt korrektsed ning vastavad uuringus esitatule, esinevad paar väikest erisust:

- Taotluses: on välja toodud, et uuringualuste keskmine vanus oli 56 a (26-86).
Kasutatud kirjanduses: see on uuringu subgrupi uuringualuste oma (platseebo+nab-paklitakseel).
- Taotluses: OS (PD-L1+) 25 kuud atesolizumabiga ja 18 kuud keemiaraviga (HR=0,71; 95% CI: 0,54-0,93) ->
Kasutatud kirjanduses: OS (PD-L1+) 25 kuud atesolizumabiga ja 18 kuud keemiaraviga (HR=0,71; 95% CI: 0,54-0,94)
- Taotlused: PFS (PD-L1-) 5,6 kuud atesolizumabiga ja 5,6 kuud keemiaraviga HR=0,93; 95% CI: 0,77-1,13; p=0,5152 ->
PFS (PD-L1-) 5,6 kuud atesolizumabiga ja 5,6 kuud keemiaraviga HR=0,93; 95% CI: 0,77-1,11; p=0,5152

Kõnealune uuring on asjakohane ning nii statistiliselt kui ka kliiniliselt oluline kõnealuse teenuse osutamisel. Teisi asjakohased uuringuid selle teenuse osutamise juurde lisada ei ole.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud: ≥ 3 . astme kõrvaltoimed (A+nP vs platseebo+nP): väga sage ($\geq 1/10$) kombinatsioonis keemiaraviga: neutropeenia (13,2 vs 11,9%); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$): perifeerne neuropaatia (7,5% vs 4,6%), väsimus (3,8 vs 3,4%), aneemia (3,1 vs 3,0%), pneumoonia (2,2 vs 0,7%), ALAT tõus (1,8 vs 1,1%), kõhulahtisus (1,8 vs 2,1%), hüpokaleemia (1,8 vs 0,9%), seljavalu (1,3 vs 0,5%), iiveldus (1,1% vs 1,8%), ülemiste hingamisteede infektsioon (1,1 vs 0%), perifeerne turse (0,2 vs 1,4%), immuunraviga seotud

võimalikud kõrvaltoime; (Grade 1-4): hüpötüroidism (18 vs 5%), G3-4 (0 vs 0%), hüpertüroidism (5 vs 1%), G3-4 (0.2 vs 0%), pneumoniit (4 vs 0.2%), G3-4 (0.4 vs 0%), lööve (34 vs 26%), G3-4 (0.9 vs 0.5%), hepatiit (2,5 vs 1.6%), G3-4 (1.6 vs 0.2%), koliit (1.1 vs 0.7%), G3-4 (0.2 vs 0.2%); rasked kõrvaltoimed (Grade 3-4: 49.4 vs 42.8%): raviga seotud surmajuhte esines atesolizumab + nab-paklitakseel rühmas 2: atesolizumabiga seotud autoimmuunne hepatiit ja nab-paklitakseeliga seotud septiline šokk. Platseebo + nab-paklitakseel rühmas esines üks raviga seotud surmajuht: maksapuudulikkus; võimalikud tüsistused: kõrvaltoimete tõttu võib patsient vajada pikaajalist immuunmoduleerivat ravi. Neutropeenia korral on vaja nab-paklitakseeli doosi redutseerida 25-50%, üle kahe ravikorra püsiva perifeerse neuropaatia korral tuleb nab-paklitakseel katkestada. Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon, olansapiin). Perifeerse neuropaatia korral on vaja nab-paklitakseeli doosi redutseerida 25-50%, üle kahe ravikorra püsiva perifeerse neuropaatia korral tuleb nab-paklitakseel katkestada. Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid. Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormone: 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni raskusastmega 2 immuunreaktsiooni puhul po; doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul; 125mg metüülprednisolooni iv, kui tegemist 3-4 raskusastmega immuunreaktsiooniga, seejärel 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni; doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul. Immunravi kõrvaltoimete diagnoosimiseks ning raviks on koostatud rahvusvahelised ravijuhised nii Ameerika onkoloogide ühenduse (ASCO) kui Euroopa onkoloogide ühenduse (ESMO) poolt. Immunraviga tegelev ravisutus peab olema nimetatud juhistega kursis ning koordineeriva ravi vastavalt juhistele.

Hinnang: Taotleja on välja toonud andmed kõrvaltoimete kohta, mis on esitatud IMpassion-130 uuringus, andmed on korrektsed. Samuti ühtivad ravimiameti ravimiomaduste kokkuvõtetega¹⁶. Lisaks on esitatud juhised, kuidas neid ravida. Esitatud kõrvaltoimed ning nende käsitus on tavapärane igapäevatoos ning baseerub rahvusvahelistel (välja toodud ASCO, ESMO) ja kohalikel juhenditel. Parandusi ega täiendusi ei ole.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud: Atesolizumab on taotletava näidustuse poolt heaks kiidetud FDA poolt 08.03.2019 ja EMA poolt 27.06.2019.a. Taotluse koostajal puuduvad andmed teiste riikide kohta, kus ravim on kättesaadav kindlustatuile. Need andmed on olemas ravimi tootjal.

Hinnang: Eelnevate punktide all on esitatud tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta, andmed korrektsed. Parandusi ega täiendusi ei ole.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses esitatud: Alternatiivne tõenduspõhine raviviis on keemiaravi (228R). IMpassion-130 uuringu tulemused näitavad, et suurima kliinilise kasu saavad PD-L1-positiivsed kolmiknegatiivse rinnavähiga patsiendid, kes saavad metastaatilise haiguse esimese liini raviks atesolizumabi kombinatsiooni nab-paklitakseeliga. Atesolizumabi kasutamisel koos nab-paklitakseeliga parandas statistiliselt oluliselt PD-L1 positiivset haigete üldelulemust 7 kuu võrra (25 vs 18 kuud). Kuna kolmiknegatiivne metastaatiline rinnavähk on agressiivne haigus, siis pole sellises mastaabis üldise elulemuse paranemist TNBC patsientidel varem III faasi uuringutes näidatud. Kuigi kogu uuringurühma ulatuses demonstreeris atesolizumab PFS paremust (ITT PFS 72. vs 5.5 kuud) ning sarnane trend avaldus ka üldelulemuse osas, siis täpsemast PD-L1+ ning PD-L1-patsientide

subgrupianalüüsist selgub, et kogu kasu immuunravi lisamisest said vaid PD-L1+patsiendid. PD-L1 negatiivsuse korral olid PFS ja OS tulemused identsed, sõltumata atesolizumabi lisamisest. Kuna atesolizumabi statistiliselt ja kliiniliselt oluline raviefekt avaldus just PDL1-positiivsetel patsientide populatsioonil, on oluline enne ravi alustamist määrata TNBC patsientidel PD-L1 ekspressioon immuunrakkudel immunohistokeemilisel meetodil just SP142 anti kehaga, mis võrreldes teiste PD-L1 anti kehadega on TNBC puhul kõrgema spetsiifilisuse ja parema prediktiivusega, vähendades seega valepositiivseid tulemusi ehk atesolizumabi tõenduspõhisuseta kasutamist. IMpassion-130 uuringus mõõdeti elukvaliteet patsiendi poolt raporteeritud QLQ-C30 ja QLQ-BR23 küsimustike alusel. Elukvaliteedi osas ei ilmnenud erinevust atesolizumab + nab-paklitakseel ja platseebo + nab-paklitakseel vahel.¹⁴ Keskmine atesolizumabi ravipikkus oli 24,1 nädalat ning keskmine nab-paklitakseeli ravipikkus oli 21,8 nädalat.

Hinnang: Taotluses on alternatiivse tõenduspõhise raviviisina välja toodud keemiaravi (228R), mis on tänasel päeval Eestis standardpraktika mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi (triplenegative breast cancer, TNBC) raviks täiskasvanud patsientidele. Adekvaatselt on esitatud taotletava teenuse lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. Parandusi ega täiendusi ei ole.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses esitatud:

NCCN (v2.2019): PD-L1-positiivse metastaatilise TNBC ravis atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga (2a)

AGO Breast Cancer Guideline (March 2019): Atesolizumab kombinatsioonis nabpaklitakseeliga PD-L1-positiivse metastaatilise TNBC esmavaliku ravis, olenemata gBRACA1/2 mutatsioonist ((+ (This investigation or therapeutic intervention is of limited benefit for patients and can be performed). Oxford grades of recommendations – B (consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies) Oxford levels of evidence - 1B (Individual randomised controlled trials).

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on korrektsed, ka NCCN (v3.2020) on välja toodud sama näidustus ja kategooria. ESMO-1 on praegu kasutuses ABC4 (Advanced Breast Cancer 4, mis avaldati 07.2018), selles ei saagi see teenus ja näidustus olla välja toodud.
(17,18,19)

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud: Nii atesolizumab kui ka nab-paklitakseel on intravenoossed ravimid. Enne järgmise ravikuuri manustamist tehakse tavapärased vereanalüüsid ja hinnatakse patsiendi seisundit ning ravitaluvust. Teenust saab osutada selleks ettenähtud osakonnas (statsionaarne, ambulatoorne), kus on olemas kõik teenuse rakendamiseks vajalikud tingimused ja vahendid (infusioonipumbad, on tagatud tüsistuste ravi, II ja III astme intensiivravi teenuse võimalus, tsentraalne ravimite lahustamise keskus, kehtestatud tsütotoksiliste ainete käitlemise kord). Ravimi infusioonilahuse ettevalmistamine haigla apteegis ja ravimi manustamine ambulatoorse ravi osakonnas on tavapärased ning mingeid erinõudeid ei kohaldu. Atesolizumab manustatakse 840mg infusioonina 2 nädalase intervalliga, nab-paklitakseeli manustatakse 100mg/m² 1. 2. ja 3. nädalal 4 nädalase tsükliga

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on õiged teenuse tegevuse kirjelduse kohta ((vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused ja ravimiteenuste korral raviskeem), kaasatud

personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud)). Samuti on õiged taotleja poolt esitatud kuluandmed. Parandusi ega täiendusi ei ole.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud: Teenust osutavad vaid vähiraaviga tegelevad tervishoiuasutused, kellel on olemas vastav tegevusluba: SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH), SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK), Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK). Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses. Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on õiged teenuseosutaja valmisoleku kohta. Parandusi ega täiendusi ei ole.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud: Puudub

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on õiged, käesolevalt antud teenus Eestis kasutuses ei ole.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses esitatud: Ühele raviarvele kodeeritakse üks ravikuur ehk manustamine. PD-L1 positiivsete atesolizumab + nab-paklitakseel ravi saavate patsientide rühmas oli atesolizumabi kogudoosi mediaan 14030,3mg ning nab-paklitakseeli kumulatiivne mediaandoos 2060,8mg⁷. Eesti Vähiregistri 2016a. andmetel diagnoositi Eestis 767 uut rinnanäärmevähi esmasjuhtu. Kolmiknegatiivsete rinnavähkide osakaal on neist eeldatavalt 13%, ehk 100 patsienti. Neist on algselt metastaatiline või metaseerub pärast radikaalset ravi 35-40%, ehk 35 patsienti. Neist PD-L1 positiivsed on 41%, ehk 14-16 patsienti aastas¹⁵. Eestis puuduvad täpsemad andmed patsientide jaotuse kohta eri staadiumites, sest meil ei ole ühtset haiguse/paikmepõhist registrit, seetõttu saab orienteeruv arv olla oletuslik. Prognoos:

- 1.aasta: 10 isikut, 6 ravijuhtu ühe isiku kohta aastas, 60 korda esitatud teenust aastas
- 2.aasta: 14 isikut, 7 ravijuhtu ühe isiku kohta aastas, 98 korda esitatud teenust aastas
- 3.aasta: 14 isikut, 7 ravijuhtu ühe isiku kohta aastas, 112 korda esitatud teenust aastas
- 4.aasta: 15 isikut, 8 ravijuhtu ühe isiku kohta aastas, 120 korda esitatud teenust aastas

Hinnang: Kui baseeruda Eesti Vähiregistrile ning kasutatud kirjanduses toodud allikatele, võib prognoosida, et Eestis oleks aastas kokku 14-16 PD-L1 positiivset metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi patsienti. Sellest tulenevat taotluses toodud patsienti arv aastate lõikes (vastavalt 10,14,14,15 isikut) tundub reaalne. Taotluses on esitatud, et ühele raviarvele kodeeritakse üks ravikuur ehk manustamine (taotluses oleva raviskeemi puhul tuleks see 3 korda kuus), sellisel juhul ühel patsiendil oleks aastas 36 ravikuuri. Kui võtta arvesse, et kõik haiged ei alusta ravi aasta algusest ning mPFS kõnealustel patsientidel on 7,5 kuud, tuleks orienteeruv ravikuuride arv ~ 25. Sellisel juhul nt. esimesel aastal oleks kõikide patsientide eest esitatud teenuste arv ~250. Samasugune arvutus oleks ka järgnevate aastate kohta.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

Taotluses esitatud: Ravimi manustamisega ei lisandu praegu kehtiva standardraviga võrreldes ühtegi lisateenust. Sarnaselt keemiaraviga eelneb ravi manustamisele onkoloogi ambulatoorne visiit, tavapärased vereanalüüsid, ravimi infusioonilahuse valmistamine ja keemiaravi manustamine. Teenusele lisandub biomarkeri immunohistokeemiline analüüs: immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804. Teenuse osutamisega ei kaasne vajadust profülaktiliselt väljakirjutada (soodus)ravimeid ja/või meditsiiniseadmeid. Teenuse osutamisega kaasnevate kõrvaltoimete ohjamiseks vajaminevad ravimid on loetletud ohutuse peatükis. Uusi ravijuhte ei prognoosi, sest teenus toimub üheaegselt praegu kehtiva teenusega. Teenus täiendab praegust teenust. Haiguse progressiooni kontrolluuringud on võrreldavad praeguse nõ jälgimisperioodi uuringutega, mistõttu lisakulutusi ette ei ole näha. Hinnangut töövõimetusle võrreldes alternatiivse raviviisiga ei ole võimalik anda.

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased. Parandusi ega täiendusi ei ole.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Taotluses esitatud: Ei ole kohaldatav

Hinnang: Hinnatud vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut:

- 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda – EI;
- 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele – teenuse eesmärk on pikendada mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi (triplenegative breast cancer, TNBC) patsientide üldist elulemust;
- 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub – EI.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud: Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus: ravim manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, seega on vähetõenäoline, et ravimit saaks väärkasutada; ravi viivad läbi üksnes onkoloogid; teenuse kasutamine on põhjendatud vaid eelpool nimetatud kriteeriumite alusel. Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus: puudub, ravi manustatakse 1. liinis; progressiooni korral pole patsiendi ega arsti huvides raviga jätkamine.

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased. Parandusi ega täiendusi ei ole

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Taotluses esitatud: Ei kohaldu

Hinnang: Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluses esitatud: Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks peab see vastama eelpooltoodud tingimustele.

Hinnang: Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole

17. Kokkuvõte

Eesti Onkoterapia Ühing on esitatud Eesti Haigekassale taotluse, et lisada tervishoiuteenusele 228R atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga PD-L1 positiivse (kasvaja immuunrakkudel olev PD-L1 ekspressiooni $\geq 1\%$.) mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmnegatiivse (kasvaja ei ekspresseeri histoloogilisel uuringul östrogeen- ja progesteronretseptreid ja puudub HER2-retseptori üle-ekspressioon) rinnavähi esimese rea ravis.

Kolmnegatiivse rinnavähi standardravi tänasel päeval Eestis on keemiaravi. Sellega on üldise elulemuse mediaan 13-18 kuud. Käesolev taotlus baseerub III faasi platseebo-kontrollitud topeltpimedas randomiseeritud kliinilise uuringu IMpassion-130 tulemustel. Selle järgi PD-L1-positiivsetel haigetel paranes üldine elulemus 7 kuu võrra (25 vs 18 kuud), kui nad said 1.rea ravi atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga. Varasemalt ei ole üheski III faasi uuringus TNBC haigetel sellist elulemuse paranemist näidatud. Samuti on uuringus kasutatud ravimite kõrvaltoimete profiil aktsepteeritav ning ühtib juba varasemalt uuringutes kirjeldatutega.

Taotluses esitatud ravi on samal näidustusel välja toodud nii NCCN kui ka AGO Breast Cancer Guideline soovitusel.

Teenus täiendaks praegust 228R tervishoiuteenust. Teenusele lisandub biomarkeri immunohistokeemiline analüüs (kood 66804), muid täiendusi ei ole. Teenust osutavad onkoloogid eelpool nimetatud kriteeriumite alusel, seeläbi on tagatud teenuse ohutu ja optimaalne kasutus.

18. Kasutatud kirjandus

1. Eesti Vähiregister

http://pxweb.tai.ee/PXWeb2015/pxweb/et/02Haigestumus/02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/?rxid=1509309e-f497-4621-9384-d3b87436c49b

2. Bonotto M, Gerratana L, et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. *Oncologist*. 2014 Jun;19(6):608-1
<http://theoncologist.alphamedpress.org/content/19/6/608.long>

3. Gobbini E, Ezzalfani M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer*. 2018 Jun;96:17-24
[https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(18\)30733-0/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(18)30733-0/fulltext)

4. Yardley DA, Coleman R, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. *Ann Oncol*. 2018 Aug 1;29(8):1763-1770
<https://academic.oup.com/annonc/article/29/8/1763/5033593>

5. Miles DW, Diéras V, et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol*. 2013 Nov;24(11):2773-80
<https://academic.oup.com/annonc/article/24/11/2773/201511>
6. Couch FJ, Hart SN, et al. Inherited Mutations in 17 Breast Cancer Susceptibility Genes Among a Large TripleNegative Breast Cancer Cohort Unselected for Family History of Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 1; 33(4): 304–311.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4302212/>
7. Schmid P, Adams S, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2108-2121
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809615>
8. Twelves C, Cortes J, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Dec;148(3):553-61
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4243003/>
9. Kotsori AA, Dolly S, et al. Is capecitabine efficacious in triple negative metastatic breast cancer? *Oncology*.2010;79(5-6):331-6;
<https://www.karger.com/Article/Abstract/323175>
10. Tutt A, Tovey H, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018 May;24(5):628-63
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6372067/>
11. Robson ME, Tung N, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):558-566
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6503629/>
12. Schneeweiss, H.S. Rugo, , et al. IMpassion130: Expanded safety analysis from a P3 study of atezolizumab (A) + nabpaclitaxel (nP) in patients (pts) with treatment (tx)-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *ASCO 2019*
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1068
13. Schmid P, Rugo HS, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. November 27, 2019 *Lancet Oncology*.
[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30689-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30689-8/fulltext)
14. S.Adams, V.Dieras, C.H.Barrios, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab (atezo) plus nabpaclitaxel (nP) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *ASCO 2019*
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1067
15. Liedtke C, Mazouni C, et al. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With TripleNegative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 26, no. 8, 2016
https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2007.14.4147?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

16. Ravimiameti Ravimiregister

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_et.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_et.pdf

17. NCCN ravijuhis

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

18. Thill M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care* 2019;14:247–255. July 30, 2019

<https://www.karger.com/Article/Pdf/500999>

19. Cardoso F et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology* 29: 1634–1657, 2018

[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34113-4/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34113-4/pdf)