

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Ruum H201, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	6172323
1.4 Taotleja e-posti aadress	onkoteraapia@kliinikum.ee anneli.elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Tõnis Metsaots
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	6171610
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	tonis.metsaots@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	228R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga PD-L1 positiivse mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi esimese rea ravis
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

² Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus ja efektiivne raviskeem mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise PD-L1 positiivse kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi ravis:

Atezolizumab kombinatsioonis nab-paklitaxeliga metastaatilise või mitteresetseeritava lokaalselt levinud kolmiknegatiivse rinnavähi esimese rea palliatiivses ravis patsientidel, kelle PD-L1 ekspressioon on kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel $\geq 1\%$

Hetkel piirdub Haigekassa poolt rahastatud palliatiivne kasvjavastane süsteemravi kolmiknegatiivse rinnavähi puhul vaid keemiaraviga. Kuna haiguse keskmine elulemus keskmiselt 18 kuud, siis on suur kliiniline vajadus uue toimemehhanismiga ja efektiivsemate ravimite järgi.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

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

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

C50 – rinna pahaloomuline kasvaja

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

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. Metastaatilise 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 ravis soovitatud nii keemiaravi kombinatsioone, sihtmärkravi kui immuunravi:

- keemiaravi kombinatsioonidega on üldise elulemuse mediaan 12-18 kuud esmase ravivaliku korral⁸⁻¹⁰

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

- 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 infiltreerivatel 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 kasvjavastane immuunsus.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

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}

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

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.

Uuringu patsiendid randomiseeriti kahte rühma(1:1):

- Atesolizumab + nab-paklitakseel (451pt)
- Platseebo + nab-paklitakseel (451 pt)

Randomiseerimisel stratifitseeriti patsiendid 1:1 suhtena arvestades varasemat taksaanravi kasutust, maksa metastaaside olemasolu ja PD-L1 ekspressiooni positiivsust.

PD-L1-positiivsus defineeriti kui kasvaja immuunrakkudel (IC) olev PD-L1 ekspressiooni $\geq 1\%$. Uuringus kasutati PD-L1 ekspressiooni määramiseks Ventana SP142 antikeha.

41% patsientidest olid PD-L1-positiivsed

	Uuringualuste keskmine vanus oli 56 a (26-86)
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Atesolizumab + nab-paklitakseeli 28-päevane ravitsükkel <ul style="list-style-type: none"> • atesolizumab 840 mg IV 1. ja 15. päeval • nab-paklitakseel 100 mg/m² IV 1., 8. ja 15 päeval
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo + nab-paklitakseeli 28-päevane ravitsükkel <ul style="list-style-type: none"> • platseebo 840 mg IV 1. ja 15. päeval • nab-paklitakseel 100 mg/m² IV 1., 8. ja 15 päeval
4.2.4 Uuringu pikkus	Juuni 2015 – aprill 2020, uuringusse värbamine lõppes mai 2017. Ravi kestis kuni talumatu toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini
4.2.5 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 <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	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)
--	--

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus ≥3. astme kõrvaltoimed (A+nP vs platseebo+nP)
Väga sage (≥1/10) kombinatsioonis keemiaraviga	Neutropeenia (13,2 vs 11.9%)
Sage (≥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 kõrvaltoimed (Grade 1-4): -Hüpotüroidism (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%)
Masked kõrvaltoimed	Grade 3-4: 49.4 vs 42.8% Raviga seotud surmajuhte esines atesolizumab + nab-paklitaksel 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.
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste 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 hormoone: ▪ 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentset 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 ekvivalentset 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

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

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.

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. keemiaravi	228R	

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. NCCN	v2.2019	PD-L1-positiivset metastaatilist TNBC ravis atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga	2a

2. AGO Breast Cancer Guidelines	March 2019	Atezolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga PD-L1-positiivse metastaatilise TNBC esmavaliku ravis, olenemata gBRACA1/2 mutatsioonist	<p>AGO recommendation: + (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)</p>
---------------------------------	------------	---	---

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

IMpassion-130 uuringu tulemused näitavad, et suurima kliinilise kasu saavad PD-L1-positiivsed kolmiknegatiivse rinnavähiga patsiendid, kes saavad metastaatilise haiguse esimese liini ravis atezolizumabi kombinatsiooni nab-paklitakseeliga.

Atezolizumabi kasutamisel koos nab-paklitakseeliga parandas statistiliselt oluliselt PD-L1 positiivsete 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 atezolizumab 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 atezolizumabi lisamisest.

Kuna atezolizumabi 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 antikehaga, mis võrreldes teiste PD-L1 antikehadega on TNBC puhul kõrgema spetsiifilisuse ja parema prediktivusega, vähendades seega valepositiivseid tulemusi ehk atezolizumabi tõendus põhisuseta kasutamist.

IMpassion-130 uuringus mõõdeti elukvaliteet patsiendi poolt raporteeritud QLQ-C30 ja QLQ-BR23 küsimustike alusel. Elukvaliteedi osas ei ilmnenu erinevust atezolizumab + nab-paklitakseel ja platseebo + nab-paklitakseel vahel.¹⁴

Keskmine atezolizumabi ravipikkus oli 24,1 nädalat ning keskmine nab-paklitakseeli ravipikkus oli 21,8 nädalat.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

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 tsüklina

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Teenust osutavad vaid vähivaviga tegelevad tervishoiuasutused, kellel on olemas vastav tegevusluba -SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) -SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) -Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses.
7.3 Raviarve eriala	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Puuduvad andmed

7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Taotletaval näidustustel ei ole kasutusel
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Puudub
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Puudub
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Puudub
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Puudub
8.6 Ravi tulemused Eestis	Puudub

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		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 2060,8mg. ⁷	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	10	6	60
2. aasta	14	7	98
3. aasta	14	8	112
4. aasta	15	8	120
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
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 aastas. ¹⁵			
Eestis puuduvad täpsemad andmed patsientide jaotuse kohta eri staadiumites, sest meil ei ole ühtset haiguse/paikmepõhist registrit, seetõttu saab orienteeruv arv olla oletuslik.			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel			
Tabel 9.4.1 saab tugineda vaid orienteeruvatele protsentuaalsetele osakaaludele, mis pärinevad			

eelnevate aastate Haigekassa teenuse osutamise statistikale.		
9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia, 228R	60% kogu teenuse mahust
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia, 228R	25% kogu teenuse mahust
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia 228R	15% kogu teenuse mahust

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	<p>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.</p> <p>Teenusele lisandub biomarkeri immuno-histokeemiline analüüs:</p> <p>-Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804</p>
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ei ole kohaldatav
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Teenus ei asenda olemasolevat vaid täiendab
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhudega?	Uusi ravijuhte ei prognoosi, sest teenus toimub üheaegselt praegu kehtiva teenusega
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u>	<p>Teenuse osutamise ees ei kaasne vajadust profülaktiliselt väljakirjutada (soodus)ravimeid ja/või meditsiiniseadmeid.</p> <p>Teenuse osutamise ees kaasnevate kõrvaltoimete ohjamiseks vajaminevad ravimid on loetletud ohutuse peatükis</p>
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u>	Haiguse progressiooni kontrolluuringud on võrreldavad praeguse nõ jälgimisperioodi uuringutega, mistõttu lisakulutusi ette ei ole näha.

<i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Andmed puuduvad
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Andmed puuduvad

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügilohoidja poole

Kontaktandmed: kadri.maegi-lehtsi@roche.com

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁷ §9lg4 peab ravimi müügilohoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügilohoidja poole

Kontaktandmed: kadri.maegi-lehtsi@roche.com

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
Ühendkuningriik (NICE)	2019	NICE ei soovita atesolizumabi hüvitamist kombinatsioonis nab-paklitakseeliga mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi raviks. NICE leidis, et ravim ei ole kulutõhus, baasstenaariumi alusel saadi kulutõhususeks 85 306 £ https://www.nice.org.uk/guidance/gid-

⁷ Vabariigi Valitsuse määrus "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

⁸ Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

		ta10433/documents/html-content-2
Iirimaa (NCPE)	2019-2020	Atesolizumabi kulutõhususe analüüs on hetkel hindamisel http://www.ncpe.ie/drugs/atezolizumab-tecentriq-for-triple-negative-breast-cancer/
Kanada (pCODR)	Oktoober 2019	Atesolizumabi kulutõhususe analüüs on hetkel hindamisel https://www.cadth.ca/atezolizumab-tecentriq-advanced-or-metastatic-triple-negative-breast-cancer-details
Šotimaa (SMC)		Ei ole veel atesolizumabi kulutõhususust hinnanud
Austraalia (PBAC)		Ei ole veel atesolizumabi kulutõhususust hinnanud
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Ei ole kohaldatav		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	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.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Puudub Ravi manustatakse 1. liinis. Progressiooni korral pole patsiendi ega arsti huvides raviga jätkamine.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei kohaldu
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ohutuse seisukohalt puudub vajadus lisatingimuste sätestamiseks. Optimaalse teenuse kasutamise seisukohalt on teenuse osutamiseks vajalik multimodaalse paikmepõhise onkoloogilise konsiiliumi otsus.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks peab see vastama eelpooltoodud tingimustele.	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.

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. Gobbi 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.ejancer.com/article/S0959-8049\(18\)30733-0/fulltext](https://www.ejancer.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 Triple-Negative 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) + nab-paclitaxel (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 Triple-Negative 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

--

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	