

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoteraapia
<b>Taotluse number</b>	229
<b>Kuupäev</b>	18.mai.2017

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Eesti Onkoloogide Selts on esitanud taotluse uue teenuse: „Perjeta (pertuzumab) kombinatsioonis Herceptini (trastuzumab) ja keemiaraviga HER2-positiivse rinnavähi neoadjuvantses ravis lokaalselt levinud, põletikulise või suure retsidiveerumise riskiga rinnanäärmevähi varajases staadiumis täiskasvanud patsientidel“ lisamiseks teenusele koodiga 229R.

Taotluse meditsiiniliseks näidustuseks on toodud : „...patsientide suur kliiniline vajadus efektiivsema ravi järele. Parandades varase rinnavähi esmast ravi, suureneb potentsiaalne võimalus tervistuda või lükata edasi haiguse taasteke ja pikendada elulemust patsientidel, kes ei tervistu.“ Taotleja väidab, et pCR (pathological complete response) – patoloogiline ravivastus korreleerub nii haigusvaba elulemuse (DFS), sündmusvaba elulemuse (EFS) kui ka üldelulemusega (OS).

Lokaalselt levinud rinnavähi (LABC) puhul peetakse silmas invasiivset rinnavähki, mil kliinilise - radioloogilise leiu alusel on leitav ulatuslik haiguse levik rinnanäärmes ja regionaalsetes lümfisõlmedes. S.t. LABC korral on tegemist suure, ent siiski potentsiaalselt opereeritava rinnavähiga (staadiumi levik IIB, IIIA) ja/või kasvaja ulatub rinnanäärme nahka või rindkere seina ja/või esineb ulatuslik regionaalne lümfaatilise levik (staadiumid IIIB ja IIIC) (Macdonald SM et al., 2011). Taotluses on jäänud detailsemalt välja toomata LABC alavorm, mida tuntakse „põletikulise rinnavähina“ ( Inflammatory breast cancer - IBC ), viimast iseloomustab kasvajast haaratud rinnanäärme punetus ja turse ning agressiivne kliiniline kulg, (European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Recommendations , 2013). IBC haiguse puhul on tegemist kehvema prognoosiga kui LABC haigetel. Keskmise elulemus IBC diagnoosimisel on umbes 2,9 aastat, võrreldes 6,4 aastat naistel LABC ja > 10 aastat patsientidel kel < T4 rinnavähk (Hance et al, 2005). IBC rinnavähid on ka sagedamini HER2 -positiivsed kui teised rinnavähi alavormid.

Maailmas leitakse diagnoosifaasis LABC umbes viiendikul rinnavähahaigetel, olles madalama riikides, kus rinnavähi sõeluuringuprogrammidest osavõtt on kõrgem kuid LABC esinemissagedus tõuseb kuni 60% riikides kus skriiningus osalemise % on madal (El Saghir NS jt, 2011). Paraku ei kuulu Eesti kõrge skriininguosaluselusega riikide hulka,

mis tähendab, et kõrge retsidiiviriskiga (LABC) ning kehvema prognoosiga (IBC) rinnavähahaigete osakaal on meil suhteliselt kõrgem.

Seega – esmane, maksimaalselt efektiivne ravi ( pCR saavutamine) on ülioluline haigete tervenemise taotlemisel. *Teenuse osutamise näidustus, mis taotluses esitatud, on Eestis oludes õige ning asjakohane.*

## 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud haiguse iseloomustus (sh. levimus, sümptomaatika) on adekvaatsed ja ajakohased. Punktis 1 on esitatud lisana veel andmed nn. „Põletikulise rinnavähi“ alavormi kohta, mis täiendavad taotlust.

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

Taotleja on esitanud andmed kolme II faasi kliinilise uuringu kohta: **NeoSphere**, **TYPHAENA**, **BERENICE**. Tegemist on häid kliinilisi tavasid järginud uuringutega ning andmed, mis esitatud taotluses (nii tulemusnäitaja numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed kui ka olulisuse tõenäosuse näitaja on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised. Samadele uuringutele tuginevad oma arvamustrahvatis nii EMEA kui ka NICE. **NeoSphere** ja **TYPHAENA** on olnud avatud, randomiseeritud multikeskuselised uuringud. Tõsi, mõlemad uuringud on teatud piirangutega (varases staadiumis teadusuuringud (II faas), puuduvad pikema perioodi efektiivsuse andmed, kaasatud suhteliselt väike arv patsiente, tegemist olid avatud uuringutega, ja ei olnud piisavalt võimsust väljendamaks peamisi uuringutulemusi nagu progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus). Ja TRYPHAENA puhul oli tegemist südameohutuse uuringuga, mitte efektiivsuse uuringuga ning pertuzumabiga ravi kõikides 3 raviharus, kuid ilma kontrollrühmata. Siiski võib väita, et hoolimata nendest piirangutest, mõlema uuringu tulemused kinnitasid pertuzumabi kliinilist efektiivsust. NeoSphere uuringus esines statistiliselt oluliselt enam pCR kui pertuzumab lisati trastuzumabile ja dotsetakseelile. TRYPHAENA uuringus pCR teisene uuringutulem ning samuti kinnitas täiendavalt pertuzumabi efektiivsust. Võime järeldada, et kuigi mainitud kliinilised uuringud olid mõneti piiratud, tõid nad piisavalt välja tõenduse pertuzumabi lisaefektiivsusest rinnavähi neoadjuvantravis. Vaatamata sellele, et mõlemas uuringus olid sarnastel uuringu gruppidel veidi erinevad raviskeemid kasutusel, on peamised uuringutulemused identsed – statistiliselt ja kliiniliselt oluline pCR osakaalu tõus ca 17%.

Teadaolevalt on lähiajal publitseerimisel III faasi uuringu APHINITY tulemused. Seni on teada nimetatud uuringust, et adjuvantravis ei põhjustanud taotletav ravi ootamatuid ohutusega seotud probleeme.

#### **4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Antud taotluses on analüüsitud ohutuse osas 1043 patsiendi andmed, keda ravitud (pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja keemiaravi (nt dotsetakseel, FEC või TCH) kokku kolmes uuringus: 417 patsienti NEOSPHERE uuringus ja 225 patsienti TRYPHAENA uuring ning 401 patsienti BERENICES uuringus. Teadaolevalt on veel publitseeritud ka andmed metastaatilise rinnavähi ravi uuringu CLEOPATRA – kokku 808 patsienti (mis antud taotluses küll puuduvad, kuid kattuvad suuresti raporteeritutege).

Kõigis kolmes uuringus kõige sagedasemad raporteeritud kõrvaltoimed olid leuko- ja neutropeenia, nahalööve ja kõhulahtisus. Lühidalt - vastuvõetamatut toksilisust kui lisada pertuzumab trastuzumabile neoadjuvantravis, ei sedastatud. Taotletava ravi kõrvalnähud on hästi iseloomustatud ja adekvaatselt kajastatud.

#### **5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Andmed taotletava ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel ning andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on taotluses esitatud korrektselt ja asjakohaselt.

#### **6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Taotluses nimetatud alternatiivid on asjakohased ning käsitletavad raviks tavapraktikana / standardravina. Taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on samuti adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega igati korrektne.

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

Taotluses on katvalt esitatud peamised rahvusvaheliselt aktsepteeritud ravijuhised milledesse tulenevalt publitseeritud uuringutulemuste andmeist on nimetatud ravim sisse kantud. NCCN ravijuhistes endiselt Pertuzumab esitatud HER2 positiivse rinnavähi neoadjuvantses ravis ning metastaatilise rinnavähi 1. rea ravis. ESMO ravijuhis (aasta 2015) soovib samuti kaaluda taotletava ravikombinatsiooni kasutamist.

#### **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta: (sh. raviskeem), kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (stационаarne, ambulatoorne või päevaravi osakond) on asjakohaselt kirjeldatud.

#### **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

Tervishoiuteenuse osutaja

9.1. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp:

Ravimit manustatakse intravenoosselt keemiaravi manustamist võimaldavas statsionaarses-, ambulatoorses- või päevaravipalatis

9.2. Raviarve eriala

Onkoloogia.

9.3. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks.

Ei ole määratletud

9.4. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Ei ole vajalik

9.5. Teenuseosutaja valmisolek

Spetsialiseeritud keemiaravi keskus

## 10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed ja asjakohased.

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

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on sedavõrd adekvaatsed kui kättesaadavad andmed võimaldavad prognoosida. Patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes on õige ja asjakohane. Teenuse prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta, on õige ja asjakohane.

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

Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusele on samuti esitatud taotluses adekvaatselt.

Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Alternatiivne teenus (keemiaravi kombinatsioonis trastuzumabiga on juba kasutusel)

12.2. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Jah, asendaks teenuse HER2 positiivsete haigete neoadjuvantse keemiaravi kombinatsioonis trastuzumabiga.

12.3. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Uusi ravijuhte ei ole ette näha.

12.4. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused.

Ei muutu/lisandu olemasoleva teenusega võrreldes.

12.5. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad.

Ei muutu/lisandu olemasoleva teenusega võrreldes

12.6. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Ei muutu või väheneb olemasoleva teenusega võrreldes

### **13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

*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;*

EI, teenuse eesmärk on tervendav ravi.

*3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.*

Ravi võiks olla haigele 100% kompenseeritav

### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

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

### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Patsiendi isikupära ei mõjutada ravi tulemusi;

### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Teenusele lisatingimuste kohaldamine ei ole otstarbekas ega näidustatud.

### **17. Kokkuvõte**

Näidustatud on Perjeta (pertuzumab) kombinatsioonis trastuzumabi ja keemiaraviga HER2-positiivse rinnavähi neoadjuvantses ravis lokaalselt levinud, põletikulise või suure retsidiveerumise riskiga rinnanäärmevähi varajases staadiumis täiskasvanud patsientidel. Pertuzumabi lisamisel trastuzumabile ja dotsetakseeli saavutatakse märkimisväärselt suurema tõenäosusega täielik patoloogiline ravivastus kui trastuzumabi ja dotsetakseeli kombinatsiooni puhul ( absoluutne erinevus täieliku patoloogilise ravivastuse osakaaludes 16,8-20,6 protsenti 2 rühma vahel). Veelgi enam - kuigi puudus kontrollrühm TRYPHAENA uuringus, näitasid kõik 3 pertuzumabi raviharu ülikõrgeid täieliku patoloogilise ravivastuse osakaale: vahemikus 57,3% kuni 66,2%. pCR on otseses sõltuvus haiguse progressioonivaba ja üldise elulemusega.

Suurimad rahvusvaheliselt tunnustatud ravijuhendid (ESMO, NCCN) kajastavad ning soovivad nimetatud ravisoovitust.

Ka NICE on andnud positiivse seisukoha ravisoovitusele.

#### **18. Kasutatud kirjandus**

NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA424/chapter/1-Recommendations>

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)