

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Rinnakartsinoomi geeniekspressioonanalüüs
Taotluse number	1235
Kuupäev	25.06.17

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue tervishoiuteenusena rinnakartsinoomi geeniekspressioonanalüüsi lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Teenuse eesmärgiks on vältida mittevajalikku adjuvantset keemiaravi kõrge kliinilise riski ja madala genoomse riskiga (MammaPrint testi alusel) rinnavähi patsientidel.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Näidustuse aluseks oleva haiguse iseloomustus on korrektselt ära toodud.

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

Taotlus baseerub ühel III-faasi kliinilisel uuringul [1]. Patsiendid kategoriseeriti uuringus riskigruppideks lähtuvalt kliinilisest riskist (Adjuvant! Online, www.adjuvantonline.com) ning geneetilisest riskist (MammaPrint). Moodustati 4 riskigruppi: madal kliiniline ja madal geneetiline risk, madal kliiniline ja kõrge genoomse risk, kõrge kliiniline ja madal genoomse risk ning kõrge kliiniline ja kõrge genoomse risk. Madala kliinilise riskiga ja kõrge genoomse riskiga rinnavähi patsiendid (n=690) ning kõrge kliinilise riskiga ja madala genoomse riskiga patsiendid (n=1497) randomiseeriti kas keemiaravi gruppi või jälgimisgruppi.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli uuringus 5-aasta metastaasivaba elulemus.

Kliiniliselt kõrge riski ja madala genoomse riskiga haigete grupis oli 5-aasta metastaasivaba elulemus 94,7% (95% usaldusvahemik, UV 92,5-96,2%). Usaldusvahemiku alumine piir ületas piiri 92%, mis oli statistiliselt määratletud tähistamiseks märkimisväärset tulemust.

Uuringus näidati, et 5-aasta metastaasivaba elulemus oli kõrge kliinilise riski ja madala genoomse riskiga patsientidel, kes said keemiaravi 95,9% (95% UV 94,0-97,2%) ning kõrge kliinilise riski ja madala genoomse riskiga patsientidel, kes ei saanud keemiaravi 94,4% (95% UV 92,3-95,9%) ehk 1,5% väiksem. Uuringu kokkuvõttes öeldakse, et 46% rinnavähiga patsientidest, kes kuuluvad kliinilise kõrge riski gruppi ei vajaks adjuvantset keemiaravi.

Antud uuringus on mitmeid probleemseid kohti:

- 1) Uuringu käigus muudeti protokoll ning kui algselt kaasati uuringusse vaid N0 patsiente, siis hiljem (alates 2009) lubati kaasata ka kuni 3 positiivse aksillaarse lümfisõlmega patsiente (N+).
- 2) Kliiniliselt kõrge riski ning madala genoomse riskiga patsientide grupis oli halvasti diferentseerunud kasvajatega (grade 3, G3) patsiente 28,6% (n=443). Ei

ole teada, kas sellel haigete grupil oleks erinevus elulemuses sõltuvalt sellest, kas patsient saab või ei saa keemiaravi. Antud analüüsiks ei ole taotluse aluseks olevas uuringus statistilist jõudu.

- 3) Sarnaselt eelmisele punktile ei ole teada, kas lümfisõlmede haaratuse (N+) korral oleks kliiniliselt kõrge riski ning madala genoomse riskiga patsientide grupis erinevus elulemuses sõltuvalt sellest, kas patsient saab või ei saa keemiaravi. Antud analüüsiks ei ole taotluse aluseks olevas uuringus statistilist jõudu.
- 4) MammaPrint geenitest osutus ebaefektiivseks (ei oma mingisugust mõju edasise ravi määramisele) ligikaudu 60% patsientidest, eelkõige nendel, kellel tegemist madala kliinilise riskiga ning nendel, kellel kõrge kliiniline risk ja kolmiknegatiivne haigus. Antud asjaolu muudab testi kasutamise mitte kulutõhusaks.
- 5) Uuringu üheks tulemusnäitajaks ei olnud elukvaliteet. Viimane muutub oluliseks patsientidel, kes võivad olla suuremas stressis teades, et kuuluvad kliiniliselt kõrgesse riskigrupi, kuid randomiseerimise tagajärjel sattusid gruppi, kus keemiaravi ei saadud.

Lisaks eelnevale tuleb mainida ka asjaolu, et rinnavähiga patsiendid soostuvad adjuvantse keemiaraviga ka siis, kui tulemus elulemusele on üliväike. Nii näiteks on rinnavähi haigete hulgas läbiviidud küsitlustes näidatud, et valdav enamus patsiente (68-84%) peab oluliseks üldise elulemuse kasu 3% ning pooled patsiendid (50%) on nõus keemiaraviga ka siis, kui elulemuse eeldatav kasu on 1 päev või 0,1% [2]. Antud kontekstis on taotluse aluseks olevas uuringus leitud 5-aasta metastaasivaba elulemuse vahe 1,5% (kliiniliselt kõrge riski ja madala genoomse riski grupp; keemiaravi versus jälgimine) piisavalt suur, et see oleks patsientidele oluline.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Arvestades eeltoodut ei saa kinnitada, et MammaPrint geenitesti kasutamine ning selle alusel adjuvantsest rinnavähi keemiaravist loobumine on 100% patsiendile ohutu.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

MammaPrint test on kommertsiaalselt patsientidele kättesaadav, eelkõige kui patsient katab ise selle kulud.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Võrdlus adjuvantse keemiaraviga ei ole kohane. Tegemist on diagnostilise testiga, mille alternatiiviks on teised sarnaseid võimalusi pakkuvad testid (nt Oncotype DX, IHC4, Mammostrat).

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

Antud geenitest (MammaPrint) on mainitud nii NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) ravijuhistes kui ka ESMO (*European Society for Medical Oncology*) rinnavähi ravijuhises kui kliinilist otsust toetav lisavõimalus.

NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) ei pea oma hinnangus MammaPrint testi kasutamist õigustatuks, kuna ei ole täpselt selge, kui palju sellest kasu saadakse (<https://www.nice.org.uk/guidance/dg10>).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses kirjeldatud.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Taotluses kirjeldatud.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Taotluses kirjeldatud.

9.3. Raviarve eriala

Raviarve erialaks on onkoloogia (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Pole teada.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Pole vajalik, kuna test tehakse Agendia laboris.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Kui Eesti Haigekassa otsustab teenust rahastada, siis on teenuse osutajad (Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum, Ida-Tallinna Keskhaigla) selleks valmis.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Vastavat testi on tellitud patsientide omal kulul.

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

Hinnanguliselt 300 patsienti aastas.

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

Taotluses kirjeldatud.

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

Standardse kasvaja vastase ravi puhul ei peaks patsiendi omaosalust üldse olema.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Arvestades mõningast ebaselgust tulemuste osas (vt punkt 3), on testi liigkasutamine tõenäoline (eelkõige nendel patsientidel, kellel tegemist madala kliinilise riskiga ja kellel kõrge kliiniline risk ning kolmiknegatiivne haigus).

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei ole teada.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Kuna hetkel on andmed siiski puudulikud, ei ole adekvaatseid kohaldamise tingimusi võimalik määrata.

17. Kokkuvõte

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue tervishoiuteenusena rinnakartsinoomi geeniekspressioonianalüüsi lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Teenuse eesmärgiks on vältida mittevajalikku adjuvantset keemiaravi kõrge kliinilise riski ja madala genoomse riskiga (MammaPrint testi alusel) rinnavähiga patsientidel.

Kuna MammaPrint geenitesti kasutamisel esineb siiski mitmeid probleeme (kõrge kliinilise riski ja madala genoomse riski grupis ei ole võimalik alagrupi analüüs G3 ja N+ kasvajate korral, test ei ole kulutõhus, ei ole andmeid elukvaliteedi kohta eelkõige haigete grupis, kes keemiaravi ei saa), ei pea ekspert selle testi rahastamist olemasolevate andmete valguses vajalikuks.

18. Kasutatud kirjandus:

- [1] Cardoso *et al.* 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):717-29.
- [2] Duric *et al.* Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: what makes AC and CMF worthwhile now? *Ann Oncol.* 2005 Nov;16(11):1786-94.