

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Rinnavähi koe geeniekspressioonanalüüs adjuvantse keemiaravi raviotsuseks
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1503
Kuupäev	10.04.2022

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatuna: patsiendid hormoonpositiivse ja HER2 negatiivse invasiivse rinnakartsinoomiga algkolde levikuulatusena pT1-T2 või opereeritava pT3, 0-3 aksillaarse lümfisõlme metastaasiga, M0 kaugmetastaaside staatusega operatsioonijärgse adjuvantse keemiaravi ravivajaduse otsustamiseks.

Kommentaariid: Taotlus on tehtud MammaPrint testile ning taotleja on näidustuse aluseks võtnud MINDACT uuringusse patsientide kaasamise kriteeriumid vastavalt kasvaja retseptorstaatusele ja levikule. Mitmes ravijuhises soovitatakse siiski testi teha <5cm kasvajaga ja ainult kõrge kliinilise riski korral ning ei ole näidustatud kliiniliselt selgelt madala kliinilise riski korral.

Kliinilist riski hinnati uuringus Adjuvant online järgi, mis ei ole hetkel kättesaadav. Kokkuvõtvalt loeti kõrge riski gruppi⁶:

- G1 kasvavad >3cm ja N0 või T2 N1
- G2 kasvavad T2 N0-1
- G3 kasvavad T1c-T2 N0-1

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud info on asjakohane.

Täiendusena: Eesti Vähiregistri¹ andmete järgi oli 2019.a rinnavähi esmasjuhtude arv Tervisestatistika ja Terviseuuringute andmebaasi järgi oli 847, neist enamus olid naised ja 4 olid mehed.

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

Taotluse aluseks on MINDACT uuring^{2,3}, mis on ainus III faasi kliiniline uuring varase rinnavähiga patsientide kliinilise riski ja MammaPrint testi põhjal geneetilise riski alusel haiguse prognoosi määramiseks.

<p>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>	<p>Uuringusse kaasati histoloogiliselt kinnitatud esmase invasiivse rinnavähi diagnoosiga T1-T2 ja opereeritav T3 ning N0. Alates 2009a kaasati uuringusse ka 1-3 aksillaarse lümfisõlmemetastaasiga patsiente. Kokku oli uuringus 6639 naist vanuses 18-70a. 79%-l oli N0 haigus ning 21%-l oli 1-3 aksillaarset metastaasi. 88,4%-l oli kasvaja ER+ ja/või PR+, 9.5%-l HER2 positiivne.</p> <p>Gruppidesse jaotati patsiente kliinilise riski (hinnatuna Adjuvant! Online järgi) ja vähigenoomi riski alusel (MammaPrint testi järgi), moodustati 4 gruppi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. madal kliiniline ja madal genoomne risk (41% patsientidest²) 2. madal kliiniline ja kõrge genoomne risk (8.8% patsientidest²) 3. kõrge kliiniline ja madal genoomne risk (23,2% patsientidest²) 4. kõrge kliiniline ja kõrge genoomne risk (27% patsientidest²). <p>Eelmainitustest 2. ja 3. grupi patsiendid, kel esines vastuolu kliinilise ja geneetilise riski hinnangutes, randomiseeriti 1:1 jälgimisgruppi või keemiaravi saajate rühma.</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>70-geeni vähigenoomi paneeltest kasvajakoe määramaks haiguse genoomset riski kaugmetastaaside tekkeks.</p>
<p>Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p>	<p>Adjuvantne keemiaravi vs jälgimine uuringurühmades, kus kliiniline risk ja genoomne risk olid vastuoluliste tulemustega.</p>
<p>Uuringu pikkus</p>	<p>Uuringusse kaasati patsiente 2007-2011 a. ning planeeritud jälgimisaja pikkuseks on vähemalt 10 aastat, endokriinravi saavate patsientide puhul minimaalselt 15 aastat. Hiljuti on avaldatud 8 aasta jälgimistulemused.</p>
<p>Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>5-aasta metastaasivaba elulemus.</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>5-aasta metastaasivaba elulemus kõrge kliinilise riski ja madala genoomse riskiga haigetel, kes ei saanud adjuvantset keemiaravi (n=644), oli 95,1% (95% CI 93.1-96.6%)³.</p>

	<p>Uuringu eesmärk oli tõestada, kas antud grupis usaldusvahemiku alumine piir ületab 92%, mida hinnati nn. <i>non-inferiority</i> piiriks.</p> <p>Selline tulemus ka saavutati ja sellega näidatakse, et kõrge kliinilise riski + madala genoomse riskiga patsientide prognoos on piisavalt hea, et adjuvantsest keemiaravist loobuda.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p><u>5-aasta vaheanalüüsi tulemused keemiaravi vs jälgimine:</u></p> <p>5-aasta metastaasivaba elulemus kõrge kliinilise riski ja madala genoomse riskiga haigetel, kes said keemiaravi oli 95,9% (95% CI 94,0-97,2)².</p> <p>5-aasta metastaasivaba elulemus kõrge kliinilise riski ja madala genoomse riskiga haigetel, kes ei saanud keemiaravi oli 94,4% (95% CI 92,3-95,9)².</p> <p>Ehk gruppide vahe oli 1,5% ja seega ei saa antud uuringu kontekstis täielikult keemiaravi kasu välistada.</p> <p>Madala kliinilise riskiga ja kõrge genoomse riskiga grupis oli keemiaravi saanute ja mittesaanute 5-aasta metastaasivaba elulemus võrreldav (95.8% ja 95%). Seega kuna antud grupis ei saanud keegi keemiaravist olulist kasu, siis ei ole ka vähigenoomi testimine keemiaravi vajaduse üle otsustamiseks sellistel patsientidel põhjendatud.</p> <p><u>8-aasta vaheanalüüsi tulemused keemiaravi vs jälgimine:</u></p> <p>8-aasta metastaasivaba elulemus kõrge kliinilise riski ja madala genoomse riskiga haigetel, kes said keemiaravi oli 92,0% (95% CI 89,6-93,8)³.</p> <p>8-aasta metastaasivaba elulemus kõrge kliinilise riski ja madala genoomse riskiga haigetel, kes ei saanud keemiaravi oli 89,4% (95% CI 86,8-</p>

91,5)³.

Ehk gruppide vahe on 2,6%, kuid autorite hinnangul on see piisavalt väike kasu (kokkuleppeliselt on uuringus adjuvantse keemiaravi soovitus ja põhjendatuse piiriks võetud 3%), et kaaluda adjuvantsest keemiaravist loobumist ja piirduda ainult adjuvantse hormoonraviga.

Üldise elulemuse vahe antud grupis keemiaravi saanute ja mittesaanute vahel oli 1,4% (95,7% vs 94,3%)³.

Eraldi ülevaateanalüüs tehti ka hormoontundlike, HER2 negatiivsete N+ kasvaja korral kõrge kliinilise ja madala genoomse riskiga grupis:

8a metastaasivaba elulemus N0 patsientidel ilma keemiaravita (n=350) oli 89,2% (95% CI 85,2-92,2) ning adjuvantse keemiaraviga (n=349) oli 91,7% (95% CI 88,1-94,3)³.

8a metastaasivaba elulemus N+ (1-3 lümfisõlme) patsientidel ilma keemiaravita (n=332) oli 89,9% (95% CI 85,8-92,8) ning adjuvantse keemiaraviga (n=326) oli 91,2% (95% CI 87,2-94,0)³.

Ülevaateanalüüs kõrge kliinilise riskiga ja madala genoomse riskiga hormoontundliku, HER2 neg rinnavähiga haigetel arvestades vanust ja keemiaravi:

8a metastaasivaba elulemus >50 aastastel keemiaravi saanutel oli 90,2% (95% CI 86,8-92,7) ning keemiaravi mittesaanutel 90,0% (95% CI 86,6-92,6)³.

8a metastaasivaba elulemus <50 aastastel keemiaravi saanutel oli 93,6% (95% CI 89,3-96,3) ning keemiaravi mittesaanutel 88,6% (95% CI 83,5-92,3)³.

Sarnased vanusest sõltuvad tulemused on tulid esmalt ka Oncotype DX testi uuringutes, mille põhjal on laialdane diskussioon tekkinud, kas noorematel on siiski keemiaravist kasu või on keemiaravist täiendav efekt adjuvantsele hormoonravile munasarjade funktsiooni kahjustamise teel. Antud hetkel ühtegi kliinilist uuringut, mis neid teooriaid kinnitaks või ümber lükkaks ei ole.

Kokkuvõtvalt annab MammaPrint test prognostilist infot kasvaja metastaseerumise riski osas ja antud tulemuste kontekstis annab lisainformatsiooni olukorras, kus kliiniliste faktorite järgi on keemiaravi tegemise/mittetegemise otsust keeruline langetada. Samas ei ole käesoleva uuringu andmete põhjal täielikult välistatud keemiaravist saadav kasu, tõsi küll suhteliselt vähene, eriti näiteks mitme metastaatilise lümfisõlmega haiguse kontekstis või nooremate patsientide puhul.

Taotluses on välja toodud testi tootjafirma kodulehelt(?) võetud info keemiaravi kõrvaltoimete kohta, kuid üheski avaldatud MINDACT uuringus kõrvaltoimeid sellisel kujul analüüsitud ei ole ja keemiaravi ning jälgimisgrupi kõrvaltoimeid süstemaatiliselt võrreldud ei ole.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Nõustun taotluses väljatooduga, et kasvajakoe geneetilisel testimisel ei ole patsiendile vahetuid kõrvaltoimeid/tüsistusi. Kuna test on prognostiline ja mitte prediktiiivne, siis kaudse nii-öelda kõrvaltoimena võib üksikutel patsientidel testi tulemuse järgi adjuvantsest keemiaravist loobumine hiljem tähendada kasvaja metastaseerumist. See eeldaks igakülgset patsiendi informeerimist ja nõustamist uuringutulemuste ja testi tähenduse osas ning patsiendiga koos ravi ärajätmise otsuse tegemist. Riskide ja kasu üle otsustamine on subjektiivne ja patsienditi väga erinev ning mõne patsiendi jaoks võib 2-3% vahe juba piisav olla, et keemiaravi kasuks otsustada.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Test on FDA poolt heaks kiidetud ja USAs suurema osa ravikindlustuste poolt kaetud. Euroopas peaks Mammaprint testi olema ravikindlustusega kaetud näiteks Saksamaal, Šveitsis.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Olukorras, kus kasvaja prognoosi hindavad geenitestid ei ole kättesaadavad, on adjuvantse keemiaravi otsus tehtud kliinilis-patoloogiliste riskifaktorite järgi (T, N, Ki-67, kasvaja diferentseerumisaste G ja retseptorstaatus).

Kuna taotlus on tehtud vähigenoomi paneeltestile MammaPrint, siis alternatiiviks on teised sarnased prognostilised testid nagu näiteks Oncotype DX (lisaks ka prediktiiivne), EndoPredict, Prosigna.

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

Üldjoontes on taotluses ravijuhistest väljatoodud informatsioon MammaPrint testi kohta asjakohane ja korrektne. Ravijuhistes soovitatakse testi vastavalt taotluses toodud riskifaktoritega patsientidele saamiseks lisainformatsiooni adjuvantse keemiaravi üle otsuse tegemiseks.

Parandused:

- ESMO ravijuhises on Mammaprint test hinnatud prognostiliseks. Ainus keemiaravi-prediktiiivne test olemasolevatest on Oncotype DX.

- ASCO ravijuhises on N+ haiguse kohta soovitus arvestada võimalikku kasu keemiaravist, taotluses toodud sõnastus on erinev ravijuhises olevast:

If a patient has ER/PR-positive, HER2-negative, node-positive breast cancer, the MammaPrint assay may be used in patients with one to three positive nodes and at high clinical risk per MINDACT categorization to inform decisions on withholding adjuvant systemic chemotherapy due to its ability to identify a good prognosis population with potentially limited chemotherapy benefit. However, such patients should be informed that a benefit of chemotherapy cannot be excluded, particularly in patients with greater than one involved lymph node (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Esitatud andmed on asjakohased, täiendusi ei ole.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja – vähiraviga tegelevad haiglad: Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum, Ida-Tallinna Keskhaigla.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: taotluses kirjeldatud.

9.3. Raviarve eriala: onkoloogia.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: 1.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: puudub.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek: valmisolek on olemas vähiraviga tegelevatel haiglatel.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Patsiendi omafinantseeringul on teste tehtud, kuid ülevaade tehtud testide hulgast ja raviasutuste osas puudub.

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

Taotleja on tootjafirmalt küsinud kalkulatsiooni, ligikaudselt selles hulgas võiks ka patsiente olla. Kuna Eestis ei ole rinnavähiregistrilt, mille hiljutiste andmete põhjal saaks staadiumi ja retseptorstaatuse järgi patsientide hulka hinnata, siis täpsemaid kalkulatsioone ei saa teha.

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

Uusi täiendavaid teenuseid ei lisandu, testi tellimisele eelneb onkoloogi ambulatoorne visiit patsiendi informeerimiseks. Testi vastusest tulenevalt järgneb sellele kas adjuvantse keemiaravi manustamine või vastavalt madalale genoomsele riskile keemiaravist loobumine. Täiendavaid uusi ravimeid või raviviise hetkel teadaoleva põhjal ei järgne.

Kuna keemiaravil on teadaolevalt kõrvaltoimed, mille taluvus on küll patsienditi erinev, kuid siiski peaks adj. keemiaravist loobudes vähenema patsientide hulk, kes on keemiaravi tõttu haiguslehel ning säilitavad töövõime. Kuigi avaldatud uuringus võrdlusandmeid patsiendigruppide vahel ei ole süstemaatiliselt kogutud.

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

Arvestades Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada:

- 1) kas teenuse osutamise taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda – vähigenoomi testi asemel on võimalik adj. keemiaravi üle otsustada kliiniliste näitajate järgi, kui nagu eelnevalt on välja toodud, siis mingil määral tähendab see patsientide üleravimist ja keemiaraviga seonduvaid kõrvaltoimeid.
- 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele: nii üht kui teist, selekteerimaks patsiente, kes ei vaja lisaravi ja seeläbi suurema tõenäosusega säilitavad ka parema elukvaliteedi.
- 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub: enamuses mitte, tulenevalt teenuse hinnast.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Nõustun taotluses esitatuga.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei ole kohaldatav.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Nõustun taotluses väljatooduga.

Täiendusena vastavalt ravijuhistele: MammaPrint testimist soovitatakse taotluses välja toodud patsientidele, kellel on kõrge kliiniline risk.

Lisaks ei soovitata testimist selgelt madala kliinilise riskiga patsientidele nagu pT1a-b ja N0, G1, ER tugevalt positiivne. Ei soovitata ka testimist, kui patsiendi üldseisundi või kaasuvate haiguste tõttu on adjuvantne keemiaravi vastunäidustatud.

17. Kokkuvõte

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue tervishoiuteenusena rinnakartsinoomi geeniekspressioonianalüüsi lisamist tervishoiuteenusete loetellu, et saada kasvajatüübist tulenevat lisainformatsiooni haiguse prognoosi kohta ja seeläbi teha otsuseid adjuvantse keemiaravi näidustuse osas ning madala genoomse riski korral mittevajaliku keemiaravi kasutamist vältida. Test oleks näidustatud esmase hormoonpositiivse ja HER2 negatiivse T1-T3 ja 0-3 aksillaarse lümfisõlme metastaasiga rinnavähiga patsientidele, kellel oleks kliiniliselt kõrge riski järgi näidustatud adjuvantne keemiaravi.

MammaPrint testi prognostiline väärtus on tõestatud III faasi uuringus, ning selle põhjal on võimalik teatud patsientide puhul adjuvantsest keemiaravist loobuda ilma suurema metastaaseerumisriskita. Uuringu peaesmärgist ja ülesehitusest tulenevalt, ei ole aga

garanteeritud, et adjuvantne keemiaravi siiski väikesel määral tulemust veelgi parandab, seda küll teoreetiliselt võimalike kõrvaltoimete ja elukvaliteedi languse hinnaga, kuid keemiaravi kõrvaltoimeid uuringugruppide vahel ei ole põhjalikult analüüsitud. Uuringutulemused on aga piisavad, et erinevad ravijuhised (ESMO, NCCN, ASCO, St. Gallen) soovivad vähigenoomi paneeltestimist lisainformatsiooni saamiseks kõrge kliinilise riskiga patsientidel keemiaravi vajalikkuse üle otsustamiseks.

18. Kasutatud kirjandus

1. Eesti Vähiregister
https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/
2. 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.
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602253#article_citing_articles
3. Piccart et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age, *The Lancet Oncology*, Volume 22, Issue 4, 2021: 476-488.
[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00007-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00007-3/fulltext)
4. The St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)02104-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)02104-9/fulltext)
5. ESMO varase rinnavähi ravijuhis:
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31287-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31287-6/fulltext)
6. NCCN rinnavähi ravijuhis:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
7. ASCO ravijuhis: Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: Update of the ASCO Endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline
<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.00948>
8. Cognetti F., Biganzoli L., De Placido S., Mastro L. del, Masetti R., Naso G., Pruneri G., Santini D., Tondini C. Alberto, Tinterri C., Tonini G., Barni S. Multigene tests for breast cancer: the physician's perspective. *Oncotarget.* 2021; 12: 936-947.
<https://www.oncotarget.com/article/27948/text/>