

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Dr.Elme-Atezolizumab kombinatsioonis bevatsizumabiga on näidustatud täiskasvanud patsiendile, kel tegemist **kaugelearenenud või mitteresetseeritava** hepatotsellulaarse kartsinoomiga (HCC) ja kes pole eelnevalt süsteemravi saanud.

Soovitatav näidustuse korrigeerimine:

Atezolizumab kombinatsioonis bevatsizumabiga on näidustatud täiskasvanud, hea sooritusvõimega (ECOG 0-1), säilinud maksafunktsiooniga (C-P A) ja varasemat onkoloogilist süsteemravi mittesaanud patsiendile lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise ja/või mitteresetseeritava maksarakulise vähi raviks (11,5).

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

Dr.Elme-C22 – maksa ja maksasiseste sapijuhade pahaloomuline kasvaja

Soovitatav oleks näidustus siduda C22.0 ehk täpsemalt maksarakk-kartsinoomi diagnoosiga(10).

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Dr.Elme-Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus, efektiivsem ja parema taluvusega raviskeem – immuun-kontrollpunkti (PD-L1) inhibiitori atezolizumabi ja angiogeneesi (VEGF) inhibiitori bevatsizumabi kombinatsioon mitteresetseeritava maksarakulise vähi (hepatocellular carcinoma, HCC) esmavaliku ravivastuse saavutamiseks täiskasvanud patsientidel. Hetkel piirdub Eestis Haigekassa poolt rahastatud süsteemravi mitteresetseeritava maksarakulise vähi korral multikinaasi inhibiitorite sorafeniibi ja lenvatiniibiga. Mõlemad ravimid on hetkel Eestis kättesaadav standardravi nimetatud patsientide rühmal. Üldise elulemuse mediaan sorafeniibiga on 10,7 kuud ja ravivastuse saavad vaid 2% patsientidest. Lenvatiniibiga üldise elulemuse mediaan 13,6 kuud ja ravivastust oodata 24% patsientidest. Mõlema ravimi ohutusprofiil mõjutab patsiendi elukvaliteeti negatiivselt. (1; 2; 3; 22; 23) Mitteresetseeritava, lokaalse ablatsioonile sobimatumaksarakulise vähiga patsiendid vajavad parema efektiivsuse ja ohutusprofiiliga süsteemraviravi.

- Kui mõeldud tõsiste kõrvaltoimete sagedust siis Ate/Bev kombinatsioonravi efektiivsust kinnitanud uuringust seda ei ilmnenud(11).

- Ate/Bev raviskeem on 3 ja 4 astme kõrvaltoimete osas sorafeniibraviga võrdsel tasemel (vastavalt 56,5 vs 55,1 %)(11)
- Pigem : lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise ja/või mitteresetseeritava

- **Pigem: 2-12% erinevates uuringutes RECIST kriteeriumite alusel. mRECIST kriteeriumite kasutamine tõstab reeglina ravivastuse raporteeritud väärtust(1,2,11,12).**
- **Kui mõeldud tõsiste kõrvaltoimete sagedust siis Ate/Bev kombinatsioonravi efektiivsust kinnitanud uuringust seda ei ilmnenud(11).**

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Dr. Elme-Maksavähk kõrge letaalsusega haigus, olles sageduselt 6. kohal kõikidest vähkidest (4; 5) ja vähisurmades 4. kohal maailmas. 90% maksavähist moodustab hepatotselluraalne (hepatocellular carcinoma, HCC) vähk. 95% HCC juhtudest eelneb vähidiagnoosile krooniline maksahaigus, mis viib maksatsirroosi tekkeni(6; 7; 8). Kroonilise maksahaiguse kõige sagedasemad põhjused on HBV, ja HCV infektsioon või alkoholi liigtarvitamine. Hepatotsellulaarse kartsinoomi korral seega tuleb arvestada, et patsiendil on tegemist kahe raske haigusega – krooniline maksahaigus, millele on lisandunud vähktõbi. See asjaolu seab omad piirangud vähiravile. Varase staadiumi hepatotsellulaarse vähi ravi on kirurgiline – kuratiivne resektsioon, maksatransplantatsioon või ablatsioon. Enamus HCC diagnoose on aga kaugelearenenud mitteresetseeritavad, halva prognoosiga haigusjuhud (9). Kaugelearenenud HCC korral on 5-aasta elulemus väga madal – 2-17% olenevalt riigist. Haigestumus HCCsse tõuseb, paremad ravivõimalused on hädavajalikud

Sagedasemad kroonilise maksakahjustuse ja maksarakulise vähi põhjused maailma erinevates geograafilistes piirkondades on erinevad .Sagedamini on nendeks viiruslik hepatiit (HCV,HBV),toksiinid (nt.aflatoksiin B),alkohoolne maksakahjustus ja metaboolne sündroom (8).Nii on näiteks USA-s ja Lääne–Euroopas olulisemateks etioloogilisteks faktoriteks HCV ja metaboolne sündroom; Kesk- ja Ida-Euroopas alkohol ja HCV; Jaapanis HCV ja HBV ning Kagu-Aasias HBV ja alkohol(7).

Maksarakulise vähi etioloogiste tegurite osakaalud Eestis pole täpselt teada.Ekstrapoleerides rahvusvahelistest andmetest võib eeldada alkoholi ja viirusliku etioloogia domineerimist.

Kroonilise maksakahjustuse foonil tekkinud maksareservi languse ja vähktõve koosesinemine modifitseerib halvemuse suunas ravivõimalusi ja tulemuslikkust. Eestis on maksa pahaloomuliste kasvajate arv Vähiregistri andmetel keskmiselt 120 esmasjuhtu aastas. Esinemus on aastate lõikes aeglaselt tõusmas.Kinnitatult just maksarakulise vähi juhtumid neist moodustavad neist peaaegu 2/3 (2018 aastal 66 kinnitatud maksarakk-kartsinoomi).Ülejäänud juhtudel on morfoloogia teadmata või teatamata või siis mitte-hepatotsellulaarne.Diagnoos on morfoloogiliselt kinnitatud 4/5 juhtudest, haigestumuse soolises struktuuris esineb oodatav meeste ülekaal.Veerandil juhtudest on levik täpsustamata ja kauglevik diagnoosimisel esineb 30-40% juhtudest. Meie vabariigis on 1 a elulemus on 22% (mis on madal ja viitab kaugelearenenud juhtudele,tõsisele maksakahjustusele ja/või halvale üldseisundile avastamisel aga ka ravivõimaluste piiratusele); 5 a elulemus aga 6% mis on eksperdile teadaolevalt halvim näitaja kõigi pahaloomuliste kasvajate hulgas(9) .

Kuratiivne maksarakulise vähi ravi on kirurgiline (maksareseksioon, maksa ortotoopiline transplantatsioon) või invasiivradioloogiline (RFA, alkoholi injektsioon jt.). See on võimalik eelkõige väga varastel ja varastel (BCLC 0 ja A) ning harva vahepealse staadiumi (BCLC B) maksarakulise vähi juhtudel. Sellised juhud avastatakse tavaliselt riskigrupi plaanipärasel, korraldatud skriinimisel (meil vähem aktuaalne) või muudel näidustustel teostatud uuringutel juhuleiuna. Eesti realsuseks on pigem kaebustepõhine pöördumine (valu, kaalukaotus, põhihaiguse aspektist kiire maksafunktsiooni halvenemine, harvem ruptuur verejooksuga kõhuõõnde jt.), mis annab tunnistust levinud juhtude olulisest osakaalust. Meie ravivõimalused on Euroopa keskmised- kättesaadavad ja regulaarselt tehtavad on transarteriaalne embolisatsioon ja kemoembolisatsioon; süüstemravist on kättesaadav esimese rea ravi (sorafenii, lenvatiini), puudu on teise rea riiklikult rahastatud süüstemravi, võimalik on maksa transplantatsioon ja loomulikult maksareseksioonid kirurgilise standardina opereeritavatel juhtudel.

Elulemusnäitajate üldisele parandamisele aitaks kaasa riiklikult tunnustatud skriiningprogramm kõrge riskiga patsientide grupis.

Kuna maksarakulise kasvaga patsientide elulemus sõltub nii aluseks oleva kroonilise maksakahjustuse kui HCC käsitlest on pikaajases perspektiivis kaasaegse HCV ravi rahastamise ja HBV vastase vaktsineerimisega esimene samm tulevaste elulemusnäitajate paranemise suunas astutud (13,14)

Lokaalselt või süüsteemselt kaugelearenenud maksarakulise vähi süüstemravi on peale põhimõttelise läbimurde saavutamist 2008 aastal, mil tõestati esmakordselt randomiseeritud uuringus süüstemravi, konkreetsemalt multikinaasi inhibiitori sorafenii, elulemust parandav efektiivsus; iseloomustanud paigalseis elulemusnäitajatega 10-12 kuu (1 aasta) juures. Ravi suhteline toksilisus on olnud märkimisväärne ja ravivastus madal (10% piires) ning elulemusnäitajate kliiniliselt ja statistiliselt olulist paranemist sorafenii ravi standardiga võrreldes pole saavutatud (1,2,12). Selles mõttes on praegu kättesaadavad süüstemravi preparaadid (sorafenii, lenvatiini) ühesuguse „monoteraapia kontseptsiooni“ esindajad.

Tervishoiuteenuse muudatusega pakutav kombinatsioonravi on paradigma muutjana intrigeeriv just olulise elulemusnäitajate paranemise ja „plato“ efektiga elulemusgraafikul (1)

See on kaasa toonud ka atezolisumabi+bevastsizumabi kombinatsiooni lisandumise kõigisse olulisematesse rahvusvahelistesse (ESMO, NCCN, ASCO) ja rahvuslikesse ravijuhistesse (15,3,4)

Uuringusse kaasatud patsiendid olid pärit erinevate kroonilise maksakahjustuse aluseks olevate domineerivate etioloogiliste faktoritega piirkondadest (Aasia vs mite-Aasia) ja esindatud olid nii viraalne kui mitteviraalne etioloogia. Seega võiksid tulemused sobida Eestis maksavähi põhjuseks olevate eeldatavate etioloogiliste faktoritega (viirusliku etioloogiaga hepatiit, alkohol). Eesti oludes oleks pigem eeldatav Kesk- ja Ida-Euroopale rakenduv etioloogilise põhjuslikkuse mudel (7).

2. Tervishoiuteenuse tõendus põhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Tegemist tavapärase maksarakulise vähi süsteemravi sihtgrupiga kelleks on lokoregionaalselt või süsteemselt levinud, mitteresetseeritav maksarakuline vähk. Varasemate uuringutega (12) võrreldes on lisandunud kliinilis-radioloogiliselt diagnoositud HCC aksepteeritavus sihtgruppi värbamisel (1,11). Uuringusse värvatud patsientide arv (501 randomiseeritud) on võrreldav SHARP uuringuga (602 randomiseeritud) ja väiksem kui REFLECT uuringus (954 randomiseeritud). (1,11,12) Meeste/naiste osakaal tavapärase; BCLC klassifikatsiooni järgi enamus C grupi patsiendid (seega makrovaskulaarse haaratus +/- ekstrahepaatilise levikuga); hea sooritusvõimega (PS 0-1) ja Child-Pugh klassifikatsiooni järgi A grupp, täpsemalt varasem A 72%-l (A5). Seega suhteliselt heas üldseisundis (2/3 kaebusteta) ja suhteliselt hea maksafunktsiooniga patsiendid.

Sarnaselt SHARP uuringuga (12) ja erinevalt REFLECT uuringust (1) oli enamus uuringus osalejatest mitte aasia päritolu. Kroonilise maksahaiguse põhjuse osas on uuringu sihtgrupis esindatud olulisemad faktorid (HCV, HBV, mitteviruslikud etioloogiad). Arenenud riikide jaoks oleks võibolla oodanud suuremat HCV osakaalu. Võrreldes teiste antud segmendi uuringutega (REFLECT, SHARP) (1. rea ravi) on HCV ja mittevirusliku maksakahjustuse ImBave150 uuringu on võrreldav SHARP uuringuga (1,12,11).

Makrovaskulaarne invasioon oli peaaegu 40% mis on peaaegu 2 korda kõrgem kui lenvatiniibi efektiivsust hinnanud uuringus (20% piires) ja võrreldav SHARP uuringuga (1,11,12). Lisaks ei värvatud lenvatiniibi efektiivsust hindavasse REFLECT uuringusse Vp4 värtiveeni haaratusega ja/või sapiteede dokumenteeritud haaratusega patsiente.

Arvestades ekstrahepaatilise leviku osakaalu koos või ilma makrovaskulaarse haaratusega, eelnevaid mittesüsteemseid raviprotseduure, BCLC B/C osakaale ja üle 50% maksa haaratuse eksklusioonikriteeriumit jääb mulje, et REFLECT uuringus on mõningane kallutatus paremat lokoregionaalse kontrolli ja pigem maksa kui maksavälise levikut ilmutava uuritavate valiku suunas (1,11,12).

Taotletav tervishoiuteenus eeldab ravi manustamist raviastutuse tingimustes erinevalt samas segmendis registreeritud teenustest kus ravi on manustatav ambulatoorselt suukaudsena.

Uuringu ajaline kestvus on oodatav (34 kuud, 501 randomiseeritud), kuigi võrreldes SHARP uuringuga (13 kuuga 602 randomiseeritud) ja REFLECT uuringuga (28 kuuga 954 randomiseeritud) mõnevõrra aeganõudvam. Lisaks hindajale teadmata logistiliste ja eelarvelistele nüanssidele võib see peegeldada ka muutunud situatsiooni levinud maksarakulise vähi ravimaastikul kus uuritavate uute ravimite ja kombinatsioonide rõõmustav rohkus raskendab suhteliselt kitsas segmendis (Child A, ECOG 0-1) patsientide värbamist.

Esmasteks tulemusnäitajateks olid üldine elulemus ja progressioonivaba elulemus; viimane hinnatuna RECIST 1.1 kriteeriumite alusel. 31.08.2020 seisuga, jälgimisaja mediaaniga 15.6 kuud ja 280 üldise elulemuse sündmuse alusel hinnati üldiseks elulemuseks atezolizumab+raviharus 19.2 kuud vs 13.4 kuud sorafeniibi harus (HR, 0.66 [95% CI, 0.52, 0.85]; $P=0.0009$).

Üldise elulemuse tulemused eksperimentaalses harus on väga märkimisväärsed ja nii statistiliselt kui kliiniliselt olulised (elulemuse vahe peaaegu 6 kuud). Esmakordselt on alates aastast 2008 on õnnestunud tõestada efektiivsus esmase tulemusnäitaja osas (üldelulemuses) standardraviga (sorafeniib) võrreldes.

Progressioonivaba elulemus 29.08.2019 seisuga ja jälgimisaja mediaaniga 8,6 kuud oli statistiliselt oluliselt pikem atezolizumab-bevacizumab raviharus kui

sorafeniibi harus (median, 6.8 kuud [95% CI, 5.7 to 8.3] vs. 4.3 kuud [95% CI, 4.0 to 5.6]; stratifitseeritud surma või progressiooni riskide suhtega , 0.59; 95% CI, 0.47 - 0.76; ; P<0.001

Teiste tulemusnäitajate osas on märkimisväärne peaaegu 30% ravivastus (k.a.7,7 % täielik ravivastus) ja 74% haiguse kontrolli määr (kliiniliselt seega 3 juhul 4-st) mis ületas sorafeniibi vastavad näitajad 3 kordselt ravivastuse osas ja 20% võrra haiguse kontrolli määra osas (4 ravitud patsiendi kohta lisandub peaaegu 1 patsient haiguse kontrolliga kombinatsiooniharus).

Patsiendi poolt raporteeritud tulemused (patient reported outcomes, PRO), mida mõõdeti ajana elukvaliteedi ja füüsilise jõudluse halvenemiseni (time to deterioration, TTD) EORTC QLQ-C30 küsimustiku alusel paranesid sorafeniibi ehk ühe meie aletrnatiivse levinud maksarakulise vähi ravimiga 2-3 korda.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Dr.Elme:Keskmine ravipikkus atesolizumabiga oli 7,4 kuud, bevatsizumabiga 6,9 kuud, sorafeniibiga 2,8 ja lenvatiniibiga 5,7 kuud. Atesolizumabi ja bevatsizumabi kombinatsiooniga ei täheldatud spetsiifilisi kõrvaltoimeid, mis klassifitseeruksid tõsiste kõrvaltoimetena. Uuringurühmades ei ületanud tõsiste kõrvaltoimete esinemissageduse erinevus 2%. 3.-4. astme kõrvaltoimeid esines uuringurühmas 56,5% ja kontrollrühmas 55,1%, 5. astme kõrvaltoimeid vastavalt 4,6% ja 5,8%. Tõsiseid Lk 6 / 17 kõrvaltoimeid esines uuringurühmas 38% ja kontrollrühmas 30%.- Kõrvaltoime tõttu lõpetati ravi atesolizumabi ja bevacizumabiga 7% ja sorafeniibiga 10% patsientidest. Annuse korrigeerimist vajasid uuringurühmas 49,5% ja kontrollrühmas 60,9% patsientidest.

Ekspertide arusaamatu sõnastus:Atesolizumabi ja bevatsizumabi kombinatsiooniga esines siiski tõsiseid kõrvaltoimeid 8% võrra rohkem aga see vahe ei olnud seotud mingi spetsiifilise kõrvaltoime sündmusega.

Erineva raskusega kõrvaltoimeid esines praktiliselt kõikidel patsientidel mõlemas ravigrupis (98,2 vs 98,7%).3/4 astme kõrvaltoimeid vastavalt 56,5 vs 55,1 % juhtudest ehk praktiliselt võrdsel määral.

Ühe komponendi Ate/Bev harus lõpetas kõrvaltoimete tõttu 15,3% uuritavatest (mõlemad komponendid lõpetas 7%) vs 10,3% sorafeniibi harus kõrvaltoime tõttu ravi lõpetanutest ehk kliiniliselt 1:6-7-st vs 1:10-st.

Oodatava ja mõnevõrra kardetuima kõrvaltoime ehk ülemisest seedetraktist pärit veritsuse esinemissagedus oli 7% vs 4,5%.

Olulisemad ¾ astme kõrvaltoimed Ate/Bev kombinatsiooniharus olid vererõhu tõus,maksanäitajate tõus (transaminaasid,bilirubiin),trombotsütopeenia ja raviinfusiooniga seotud reaktsioonid.

Olulisemad kõrvaltoimed sorafeniibi harus olid vererõhu tõus,diarröa,väsimus,isutus,maksanäitajate tõus,nahalööve,kõhukalu.

Kommentaari:paradoksaalselt tunduvad mõned sorafeniibiharu kõrvaltoimetest subjektiivselt halvemini talutavatena (nt.diarröa,isutus,nahalööve) kui tõsise kõrvaltoime tingimusi täitvad, subjektiivselt sageli paremini talutavad kõrvaltoimed eksperimentaalses harus(nt.vererõhu tõus ja maksanäitajate tõus).Kõrvaltoimete interpreteerimisel tuleb arvestada ka uuringuprotokollis nõudeid mis aktsepteerisid sorafeniibi korral doosi korrigeerimist aga nõudsid kombinatsiooni puhul kõrvaltoime esinemisel ühe või mõlema komponendi lõpetamist.

Veritsusrisk oli uuringu disainimisel selgelt fookuses mistõttu lisati uuringuse kaasamise kriteeriumite hulka söögitoru veenilaiendite hinnang ja ravi uuringusse kaasamise eelselt.

Kombinatsiooni toksilisust suurendab kindlasti ka eksperimentaalsesse harusse planeeritud bevastsizumabi suhteliselt kõrge doos (15 mg/kg kohta)(11).

Tingituna atesolizumabi ja bevastsizumabi eraldi ja kombinatsioonis kasutamise eelnevast kogemusest teiste kasvajaigaete korral ja mõlemale ravimile spetsiifiliste kõrvaltoimete käsitlemise kogemusest ning rahvusvaheliste selleteemaliste ravijuhiste olemasolust ei ole ette näha ületamatuid probleeme antud ravimikombinatsiooni kasutamisel väljaõppinud onkoloogide poolt ordineerituna(3,4).

4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Ekspertidel puuduvad andmed suuremahulise ja korrastatud kogemuse andmed atesolizumabi ja bevastsizumabi kombinatsioonravi kasutamise kohta maksavähi ravis peale käesoleva hinnangu aluseks oleva kontrollitud uuringu publikatsiooni ja ASCO GI 2021 avaldatud kaasajastatud elulemusandmete kokkuvõtte.Ekstrapoleerides teiste paigete kogemusest(nt.kopsuvähk,neeruvähk) on multikinaaside inhibiitorite kasutamine kombinatsioonis PD-L1 või PD-1 retseptoritele suunatud raviga hallatavate kõrvaltoimete ja suure potentsiaaliga süsteemravi lähenemine(3,4).

5. Tõendus põhjus võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega(vt.ka eest)

Varasemad uuringud sellel patsientide populatsioonil vaid immuunraviga (monoravi) ei näidanud elulemuse paranemist. Kui atesolizumabile lisati angiogeneesi inhibiitor bevastsizumabi (Ib faasi uuring GO30140), saavutati statistiliselt oluline progressioonivaba elulemuse paranemine – 7,3 kuud. Üldise elulemuse mediaan selles uuringus 17,1 kuud kombinatsioonraviga. Ravivastuse said RECIST 1,1 järgi 36% patsientidest ja HCC mRECIST alusel 39% patsientidest (13). Nende tulemuste alusel on disainitud registreerimisuurin

IMbrave-150, mille tulemused kinnitavad I faasi uuringu andmeid. Atesolizumabi ja bevatsizumabi kombinatsiooniga saavutati III faasi registreerimisuuringus mitteresetseeritava HCC-ga patsientidel esimeses ravireas märkimisväärne statistiline ja kliiniliselt oluline üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse pikenemine võrreldes sorafeniibiga. Kombinatsioonraviga vähenes haiguse surma risk 42% ja haiguse progresseerumise või surma risk 41% võrreldes tavaraviga. 6-kuu üldise elulemuse määr kombinatsioonraviga oli 84,8% ja sorafeniibiga 72,7%. 1-aasta üldise elulemuse määr vastavalt 67,2% ja 54,6%. 88% ravivastuse saanud patsientidest (CR, PR) olid 6 kuu möödudes kombinatsioonravil ilma haiguse progressioonita. Saavutatud efekt kombinatsioonraviga oli sarnane kõikides uuringu alarühmades ja kinnitab Ib faasi uuringu tulemusi – PDL1 ja VEGF juhteteede kombineeritud inhibeerimine HCC korral annab hea kliinilise tulemuse. Kõrvaltoime tõttu lõpetati ravi atesolizumabi+bevatsizumabiga 7% ja sorafeniibiga 10% patsientidest. REFLECT (lenvatiniib vs sorafeniib) uuringus katkestati lenvatiniibi manustamine kõrvaltoimete tõttu 20,2% patsientidest. IMbrave-150 uuringus hinnati täiendavalt aega elukvaliteedi halvenemiseni (PRO). Kombinatsioon raviga pikenes aeg haigusümptomite halvenemiseni, ehk patsiendid talusid ravi paremini ja ravi kestis pikemalt kui senine tavaravi (sorafeniib). Vastavad andmed on hindamata lenvatiniibi REFLECT uuringus. IMbrave-150 uuringusse olid kaasatud ka kõrge-riskiga patsiendid (makrovaskulaarne invasioon), kes moodustasid uuringupopulatsioonist 40%

Taotluses esitatud alternatiivsed ravimid (sorafeniib, lenvatiniib) on eksperdi hinnangul antud kontekstis kohased ja tõenduspõhised ; nende kasutamine lokaalselt kaugelearenenud ja/või metastaseerunud või lokoregionaalselt mitteravitava maksarakulise vähi ravis on standardravina põhjendatud ja õigustatud. Esitatud korrektselt koos ravimikoodi, soodusmäära ja väljakirjutamistingimustega.

REFLECT uuringus olid sorafeniibi ja lenvatiniibi dooside edasilükkamised ja reduktsioonid võrreldavad; lenvatiniibi kautamise lõpetas 7% patsientidest(1)

Elukvaliteedi uuringut siiski raviharude vaheliselt hinnati ja hoolimata suundumusest üksiknäitajate osas lenvatiniibi kasule polnud raviharude erinevus siiski statistiliselt oluline(1)

Taotluses esitatud hinnang immuunravi monoterapiale on senise tõenduspõhisuse alusel selgelt korrektne. 3. faasi uuringutes on hinnatud nivolumabi efektiivsust 1. ravireas ja pembrolizumabi efektiivsust 2. ravireas. Mõlemad uuringud olid hoolimata lootusrikastest signaalidest teistes tulemusnäitajates statistiliselt märkimisväärse efektita esmase tulemusnäitaja osas. Seetõttu pole hoolimata mitmete riikide ja erialaorganisatsioonide ravijuhendite lubavatest soovitustest immuunravi monoterapia ja kombineeritud immuunravi osas, immuunravi monoterapia taotletava teenuse (Ate/Bev) –ga võrreldavat esimese valiku positsiooni saavutanud. Immuunravi nähakse eelkõige niigi väheste variantidega CP B7 maksafunktsiooniga patsientidel või 2. rea ravina

multikinaaside inhibiitori järel lootuses ravivastusega patsientide grupi pikale ravivastusele(23,24).

Imbrave 150 uuringu tulemuste kirjeldamisel on taotleja lähtunud artiklina ilmunud vaheanalüüsi tulemustest (11).Vt.lisaks eelnevalt punkt 2.

Lisaks on oluline märkida, et taotletava raviteenuse (Ate/Bev) kasutamisel esines täielikke radioloogilis-kliinilisi ravivastuseid 7,7% ja peagu 9 juhul 10-st kestis ravivastus kombinatsiooni korral üle 6 kuu(16).

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

Taotletav teenus on kajastatud NCCN (tugeva soovitusel ja eelistatud ravivariandina alternatiivsete ravimitega ,nagu lenvatiniib ja sorafeniib, võrreldes)(4).

Taotletav teenus on ESMO ravijuhistes (eUpdate) eelistatud ravivariandiks BCLC C (ekstrahepaatilised metastaasid,makrovaskulaarne invasioon) grupi patsientide raviks (I astme tõendus põhinev;A soovitus); lisaks on taotletav teenus paigutatud ESMO-MCBS v1.1 (Magnitude of Clinical Benefit Scale) 5 gruppi ehk suurima võimaliku kliinilise kasuga ravimite ja kombinatsioonide hulka; alternatiivsed ravivariandid (lenvatiniib,sorafeniib)on esitatud BCLC C grupis I,A soovitusena aga teise valiku optsioonina ja sorafeniibi puutuvalt MCBS 1,1 4 grupi soovitusena(3).

ASCO ravijuhistes on taotletav teenus esitatud 1.1 soovitusel ja esmavaliku variandina .Alternatiivsed teenused (sorafeniib,lenvatiniib) on esutatud 1.2 soovitusena vastunäidustuste olemasolul Ate/Bev kombinatsioonravile(21)

Prantsusmaa maksarakulise vähi ravijuhendis on taotletav teenus esitatud A grupi ehk tugeva soovitusel ja eelistatud variandina;alternatiivsed variandid (sorafeniib,lenvatiniib) on samuti A grupi soovitusena esitatud kasutamiseks vastunäidustuste olemasolul Ate/Bev kombinatsioonile(15).

Saksamaa maksarakulise vähi ravijuhistes on taotletav kombinatsioon (Ate/Bev) välja toodud eelistatud lähenemisena 1.liini kaugelearenenud maksarakulise vähi süsteemraviks; alternatiivsed ravimid (sorafeniib,lenvatiniib) on soovitatud vastunäidustuste või talumatuse korral Ate/Bev kombinatsioonile(22).

7. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud kirjeldusega nõus.

8. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

8.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Taotluse sõnastusega nõus.

8.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Taotluse sõnastusega nõus.

8.3. Raviarve eriala

Taotluse sõnastusega nõus.

8.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Puuduvad andmed.

8.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Täiendava väljaõppe vajadust ei ole. Ravi manustavad väljaõppinud onkoloogid ja õed; kummagi taotletava teenuse kombinatsioonikomponendi kasutamise kogemus on varasemast kasutusest olemas.

8.6. Teenuseosutaja valmisolek

Taotluse sõnastusega nõus.

9. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotletavas teenuses sisalduva ravimite kombinatsiooni kasutamise kogemus näidustuses märgitud haiguse puhuselt puudub.

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

Eesti vähiregistri 2017 andmete alusel diagnoositi 51 esmasjuhtu hepatotsellulaarset kartsinoomi HCC (C22.0) (22), 4 viimase aasta keskmine on 50 juhtu aastas. Kuna ravi atesolizumabiga on näidustatud samadel patsiendi gruppidel (Child-Pugh A; BCLC B ja BCLC C; PS ESOG 0-1) kui sorafeniibil, siis saab patsientide mahu arvutamisel võtta 3 viimase aasta (2018-2020) sorafeniibi kasutuse keskmise vastavalt Eesti Haigekassa andmetele: ca 42 pts. HCC pts hulk lähimatel aastatel kasvab ca 5% aastas. Keskmine ravipikkus atesolizumabiga oli 7,4 kuud, bevatsizumabiga 6,9 kuud.

Viimase 5 aasta keskmine maksarakulise vähiga patsientide arv aastas on olnud 58 patsienti aastas(18)

Kuigi BCLC klassifikatsioon ei ole eeldatava ravigrupi piiritlemiseks otseselt võrreldav TNM-põhise staadiumitesse jaotumisega võib potentsiaalseks taotletava teenuse ravigrupiks hinnata TNM II-IVB staadiumi patsiente. Neid on Eestis keskmiselt 50-60 patsienti aastas(18).

Sorafeniibi saanud patsientide keskmine arv on viimastel aastatel olnud veidi üle 40 patsiendi aastas ja seda võiks näidustuste olulise kattumise tõttu taotletava ja alternatiivsete raviteenuste vahel lugeda heaks surrogaatmõõdikuks potentsiaalselt süsteemraviks sobivate patsientide arvu hindamisel. Seega ei sobi staadiumipõhiselt näidustatud

patsientidest kolmandik süsteemraviks maksafunktsiooni, üldseisundi või individuaalse valiku tõttu.

Nõustun taotlejaga, et viimase kümnendi dünaamikat arvestades on oodata esmasjuhtude aeglast tõusu.

Hindamaks taotletava teenuse jaoks sobivate patsientide osakaalu praeguste alternatiivsete ravimite keskkonnas on täpse andmestiku puudumisel võimalik ainult jämedakoeline subjektiivne hinnang. Taotleja on lähtunud eeldusest, et taotletavat kombinatsiooni saaksid kõik seni sorafeniibi saanud patsientidest; vastavalt on disainitud ka arvutused. Tõenäolisem on siiski taotletava teenuse ja alternatiivsete teenuste vaheline liikuv tasakaal mida määratlevad erinevad faktorid (kõrvaltoimete tüübi eelistused, arstide kogemus ja eeltoodud kaudsed faktorid kombinatsioonravi eelistamiseks, suur tuumorikoormus maksas, makrovaskulaarne invasioon, väljendunud/veritsevate vaariksrite puudumine jne.)

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

11.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Ravimi manustamisega lisandub praegu kehtiva standardraviga võrreldes lisateenusena süsteemravi planeerimise ning manustamise teenuskood. Sarnaselt keemiaraviga eelneb ravi manustamisele Lk 13 / 17 onkoloogi ambulatoorne visiit, tavapärased vereanalüüsid, ravimi infusioonilahuse valmistamine ja keemiaravi manustamine.

11.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Taotleja sõnastusega nõus.

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

Taotleja sõnastusega nõus.

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

Uute ravijuhtude lisandumine pole tõenäoline.

11.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Vajalik on taotletava tervishoiuteenusega ravitavate patsientide eelnev hinnang ösofagogastroduodenoskoopilise protseduuriga ja vajadusel endoskoopiline raviprotseduur söögitoru veenilaiendite veritsusriski vähendamiseks.

11.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Lenvatinibiga võib vajalikuks osutada vererõhuravi intensiivistamine koos soodusravimite nimekirja kuuluvate ravimite vajadusega.

11.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Taotletava teenuse rakendamisel on oodatav pikemaajsem (kolmekordselt pikem alternatiivse teenusega võrreldes) *role functioning* mis võib vähendada mõju osalisele või täielikule töövõimetusele. Alternatiivse teenusega (sorafeniib) kaasneb mõnevõrra rohkem elukvaliteeti olulisemalt mõjutavaid kõrvaltoimeid (diarröa, käe-jala sündroom) kui taotletava tervishoiuteenusega (11,16)

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

- 1.teenuse rakendamisega seotud oodatav elulemuse pikendamine ja elukvaliteedi parandamine ei ole täielikult saavutatav alternatiivse raviga
- 2.Teenus on suunatud nii haiguse ravimisele kui elukvaliteedi paranadamisele

13. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Nõustun taotlejaga, et tervishoiuteenuse väärkasutus pole tõenäoline taotluses toodud argumentidele tuginedes.

Tervishoiuteenuse liigkasutus on vähetõenäoline kuigi võimalik. Võimalik on osakaalude nihkumine alternatiivsete tervishoiuteenuste grupis kus eelnevalt asetsevad sarnastel näidustustel multikinaaside inhibiitorid sorafeniib ja lenvatiinib ja raviliini mittedefiniimise korral ka nihkumine teise raviliini. Seda ohtu aitavad oluliselt minimeerida antud taotletava tervishoiuteenuse täpselt sõnastatud näidustus ja pärastine auditeerimismehhanismi olemasolu.

14. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Nõustun taotleja hinnanguga.

15. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotletava tervishoiuteenuse rakendamise kohasuse antud patsiendil otsustab multidistsiplinaarne onkoloogiline konsilium.

Ohutuse seisukohast on ösofagogastrroduodenoskoopilise rutiinse skriininguuringu ja vajadusel söögitoru varikoosi endoskoopilise ravi vajadus enne ravi alustamise kaalumist(20)

16. Kokkuvõte

17. Atesolizumab kombinatsioonis bevatsizumabiga on näidustatud täiskasvanud, hea sooritusvõimega (ECOG 0-1) ,säilinud maksafunktsiooniga (C-P A) ja

varasemat onkoloogilist süsteemravi mittesaanud patsiendile lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise ja/või mitteresetseeritava maksarakulise vähi raviks (11,5) .

Teenus parandab ühe alternatiivse raviga (sorafenii) võrreldes statistiliselt ja kliiniliselt oluliselt maksarakulise vähiga patsientide üldist ja progressioonivaba elulemust, ravivastust, haiguse kontrolli määra, elukvaliteedi ja selle säilimise näitajaid. Teise alternatiivse raviga (lenvatiini) võrdlevad III faasi, randomiseeritud uuringud puuduvad. Olemas on kvaliteetne, suuremahuline uuring mis tõestab lenvatiini samaväärsust esmase tulemusnäitaja osas sorafenii ehk teise alternatiivse raviga võrreldes. Lenvatiini efektiivsus tundub üldise elulemuse osas olevat madalam ja ravivastuse osas võrreldav või madalam taotletava kombinatsioonraviga võrreldes; kõrvaltoimete, 3-4 astme kõrvaltoimete sagedus on otsese võrdluse puudumisel ühe uuringu raames parimal juhul spekulatiivne aga tundub olevat samas suurusjärgus ehk siis mitte vähemalt taotletava tervishoiuteenus kahjuks (1,11,16)

Ülemaailmselt aktsepteeritud ravijuhistes (NCCN, ESMO, ASCO jt.) on taotletav tervishoiuteenus esitatud esmavaliku ravina ülalnimetatud näidustustel.

Strateegiliselt on tegemist esimese ravimi või ravimikombinatsiooniga mis võrdluses senise standardi sorafeniiiga kaugelearenenud maksavähiga, hea maksafunktsiooni ja üldise suutlikkusega patsientidel pikendab kliiniliselt olulisel määral (6 kuud) üldist elulemust; lisaks on tegemist paradigmat muutva raviga antud näidustustel kus talutava ja eelmise standardiga võrreldava toksilisusega kombineeritakse efektiivselt antiangiogeneetilist ja immuunravimit.

Tervishoiuteenus optimaalseks kasutamiseks tuleks väga läbimõeldult, eristavalt ja tõendus põhiselt defineerida näidustus.

18. Kasutatud kirjandus

1. M. Kudo, R. S. Finn, S. Qin, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163–73
2. Cheng A Let al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34
3. ESMO ravijuhised: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations3>
4. NCCN ravijuhised: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site
5. Atesolizumabi ravimomaduste kokkuvõtte Ravimiameti kodulehel: <https://www.ravimiregister.ee>
6. Bevatsizumabi ravimomaduste kokkuvõtte Ravimiameti kodulehel: <https://www.ravimiregister.ee>
7. GLOBOCAN. WHO: Liver 2018 [Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>]
8. Estes, et al; J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 67, 123–133 (2018)

9.TAI

10. Katagiri S et al. Multidisciplinary treatments for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombus. *Surg Today*. 2014 Feb;44(2):219-26. doi: 10.1007/s00595-013-0585-6. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23591833; PMCID: PMC3898334.
11. Finn RS, et al, IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745. PMID: 32402160.
12. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857. PMID: 18650514.
13. Chang, M. H. et al. Long-term effects of hepatitis B immunization of infants in preventing liver cancer. *Gastroenterology* 151, 472–480.e1 (2016).
14. Kanwal, F. et al. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 153, 996–1005.e1 (2017).
15. Jean Frédéric Blanc, et al, Hepatocellular carcinoma: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI), *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2021, 101590, ISSN 2210-7401, <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.101590>.
16. IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *2021 Journal of Clinical Oncology*, 267-267, 3_suppl AID - 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.267 [doi]
17. Lee MS, Ryoo B-Y, Hsu C-H, et al. Randomised efficacy and safety results for atezolizumab (ATEZO) + bevacizumab (BEV) in patients (pts) with previously un treated, unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 2019;30:Suppl 5:v875. abstract.
19. Eesti Vähiregistri andmebaas(M.Mägi)
20. RHK-10
20. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03434379>
21. Gordan JDet al; Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 20;38(36):4317-4345. doi: 10.1200/JCO.20.02672. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33197225.
22. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC
23. Finn RS, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2019;38(3):193—202, 2 déc
24. T. Yau, et al LBA38_PR - CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC),

Annals of Oncology,
Volume 30, Supplement 5, 2019, Pages v874-v875,
ISSN 0923-7534,
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.029>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419603893>)