

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoteraapia, 3-nädalane ravikuur (gosereliin ja fulvestrant monoterapia 4-nädalane ravikuur)
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1464
Kuupäev	24.03.2021

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Näidustatud on fulvestrant kombinatsioonis ribotsikliibiga hormoonretseptor (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi 1. rea ravina (3). Antud kombinatsioonravi võimaldab parandada kaugelearenenud rinnavähi esimese rea ravitulemusi (4).

CDK4/6 inhibiitoreid on 3: ribotskliib, palbotsikliib, abematsikliib. Taotluses on toodud näidustus ribotsikliibiga, kuid ravijuhistes on toodud näidustus ka palbotsikliibiga. Abematsikliib ei ole Eestis kasutusel.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Taotluses esitatud andmete iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane.

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

Ravi näidustus ja tõenduspõhisus tuleneb MONALEESA-3 uuringu põhjal, mis on III faasi randomiseeritud platseebo kontrollitud uuring (3, 4). Antud uuringus vaadeldi nii 1. kui ka 2. rea ravi fulvestrant + ribotsikliib/platseebo, antud taotluse analüüs keskendub 1. ravirea tulemustele. Andmetele on tehtud esmane ja teine analüüs. Esitatud tulemusnäitajad ja tulemused on korrektsed, statistiliselt- ja kliiniliselt olulised.

Esmane tulemusnäitaja PFS esmasel analüüsil paranes oluliselt ribotsikliib + fulvestrandiga versus platseebo + fulvestrant: 20.5 kuud (95% CI, 18.5 - 23.5 kuud) versus 12.8 kuud (95% CI, 10.9 -16.3 kuud), vastavalt (riskisuhe, 0.593; 95% CI, 0.480 - 0.732; P < 0,001). PFS teisesel analüüsil 1. rea ravina 33,6 kuud (95% CI: 27,1-41,3) ribotsikliibi grupis ja 19,2 kuud (95% CI: 14,9-23,6) platseebo grupis. Ribotsikliibi lisamine fulvestrandile vähendas haiguse progressiooni riski 41%.

Teised tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS), üldine ravivastuse määr (ORR). OS ei saanud esmasel andmete analüüsil veel hinnata (liiga vara). Teisesel analüüsil ribotsikliibi lisamine vähendas surma riski 28%. 42 kuu OS määr oli 66,9% (95% CI: 58,7-73,9) ribotsikliibi rühmas ja 56,3% (95% CI:44,2-66,8) platseebo rühmas.

Üldine ravivastuse määr oli 40,9% ribotsikliib + fulvestrandi grupis, 28,7% platseebo + fulvestrandi grupis.

Esimeses ravireas paranes oluliselt keskmine PFS, vähenes risk haiguse progresseerumiseks, OS oluline paranemine.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed on asjakohased, hea toksilisuse profiil. Rohkem kõrvaltoimeid oli ribotsikliibi grupis, mis on iseloomulikud CDK4/6 inhibiitoritele. Grade 3 kõrvaltoimeid oli $\geq 10\%$ (ribotsikliib + fulvestrant versus platseebo + fulvestrant), millest neutropeenia (46,6% versus 0%) ja leukopeenia (13,5 versus 0%). Grade 4 kõrvaltoimeid oli $\geq 5\%$, millest neutropeenia (6,8% versus 0%). Ribotsikliibi grupis tekkis QT aja pikenemine 6,2%, ainult fulvestradiga 0,8% haigetest.

Teisesel andmete analüüsil uusi andmeid kõrvaltoimete osas ei leitud.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Ei ole teada hinnangu andjale.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses esitatud aromataasi inhibiitoriga kombinatsioonravi on kohane võrdlus alternatiivravina. CDK 4/6 inhibiitoritest on praeguseks tehtud efektiivsust tõendav uuring 1. rea ravis kombinatsioonis fulvestrandiga ainult ribotsikliibiga. Samas CDK 4/6 inhibiitorid on üks ravimklass, millel on seni teostatud uuringute järgi sarnane efektiivsus ja kõrvaltoimete profiil. Kolme erinevat CDK4/6 inhibiitorit ei ole veel omavahel võrreldud üheski kliinilises uuringus. 2. rea ravis on uuritud fulvestranti palbotsikliibiga või abematsikliibiga, mis on näidanud statistiliselt olulist progressioonivaba elulemuse (PFS) paranemist (5, 6). Monaleesa-3 uuring fulvestrant + ribotsikliib 1. ja 2. rea ravitulemuste ekstrapolatsioon annab 1. rea fulvestrandi näidustuse kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitoriga (3).

Siiani on ebaselge, millist CDK4/6 inhibiitorit eelistada 1. või 2. reas. Uuringute võrdlemisel on kasu suurem CDK4/6 inhibiitori kombinatsioonis fulvestrandiga kui aromataasi inhibiitoriga.

Muudatusena esimese rea ravis Eestis on alates 01.01.2021 palbotsikliib + aromataasi inhibiitor, ribotsikliibiga kombinatsioon uutele alustavatele haigetele sellest aastast ei ole enam soodusravimite nimekirjas.

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

Taotluses on esitatud 2 olulisemat Eesti onkoloogias kasutatavat rahvusvahelist ravijuhendit, mõlemad kinnitavad CDK4/6 inhibiitori kombineerimist 1. rea ravis kas fulvestrandiga või aromataasi inhibiitoriga – kõige tugevam soovitus tase ja kõrgeim tõenduspõhisuse tase (1, 2). ESMO ABC5 annab kliinilise kasu hindamisel MCBS skaala järgi ribotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsioonis eelise ribotsikliibile, vastava näidustuse uuring on tehtud ainult ribotsikliibiga, ravijuhis lubab kasutada fulvestrandi kombineerimist 1. reas ka palbotsikliibi ja abematsikliibiga (kategooria 1, A1).

MCBS skoor on kõrge ribotsikliib + fulvestrandiga (andes OS ja PFS kasu), aromataasi inhibiitoriga ribotsikliibi kombineerides on skoor madalam postmenopausis naistel, samas premenopausis naistel on kõrgeim skoor ribotsikliibi kombineerides aromataasi inhibiitoriga.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud tegevuste kirjeldus ja kuluandmed on asjakohased.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.3. Raviarve eriala

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

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

Taotluses esitatud teenust vajavate haigete arvud ja prognoosid on adekvaatsed.

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

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

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

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

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

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

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

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

Patsiendi omaosalus ei ole kohaldatav.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei kohaldu antud teenusega.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ei ole vaja lisada.

17. Kokkuvõte

Näidustatud on hormoonretseptor (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi 1. rea ravina fulvestrant kombinatsioonis ribotsikliibiga, mis esimeses ravireas parandas statistiliselt oluliselt PFS, vähendas risk haiguse progresseerumiseks, OS oluline paranemine. Kõrvaltoimete profiil on ootuspärane ja hea.

1. ravireas peaks olema kättesaadavad mõlemad ravivalikud kombineerimaks CDK4/6 inhibiitorit kas aromataasi inhibiitori või fulvestrandiga, mõlemad on tõendus põhiselt tõestanud oma efektiivsust. Rahvusvahelised ravijuhendid kinnitavad kõrge tõendus põhisusega 1. rea ravikombinatsiooni fulvestrant koos CDK4/6 inhibiitoriga.

18. Kasutatud kirjandus

1. *Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). Annals of Oncology. 2020;*
2. *National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines in oncology: breast cancer version 2.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf*
3. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018 Aug; 36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909;
4. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb; 382(6):514-524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149;
5. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20): 1926-1936;
6. Kaufman PA, Toi M, Neven P, et al. Health-related quality of life in MONARCH 2: abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-

positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy. *Oncologist*. 2020;25(2):e243-e251;