

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	PD-L1 biomarkeri määramine VENTANA SP142 klooniga
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 ülaserava.</i>	1443
Kuupäev	03.05.2021

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse, olemuselt täiendava *in vitro* uuringu meditsiiniline näidustus on õigesti, asjakohaselt esitatud ja põhjendatud Eesti oludes¹⁻³.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses on selgesti ja asjakohaselt välja toodud, milliste haigusvormide (rinnavähi ja uroteliaalse kartsinoomi) alavormi väljaselgitamiseks seda uuringut tuleks rakendada, kuna see võimaldaks efektiivsemat sihtmärkravi²⁻¹².

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

Tegemist ei ole ravi, vaid täiendava *in vitro* uuringuga. On toodud korrektned ülevaated IMvigor210¹³⁻¹⁴ ja IMpassion 130¹⁵ ja kliinilistest uuringutest, kus uuriti antud meetodi tundlikkust ja spetsiifilisust kolmiknegatiivse rinnavähi materjalides. Uuritavate tulemusnäitajad nii uuritavate arvu, numbriliste ja usaldusintervalli andmete osas on asjakohased, statistiliselt ja kliiniliselt olulised. Uuringu tulemused viitavad meetodi kõrgele spetsiifilisusele ja tundlikkusele. Uuring on vastuvõetav ja sobiv PD-L1 positiivsete haigusjuhtude sõelumiseks.

Kuna tegemist on *in vitro* uuringuga, siis otsene oht ja mõju patsiendile puuduvad.

Hindaja ei pea vajalikuks esitada andmeid täiendavate asjakohaste uuringute kohta.

Lisaküsimus: Kas PD-L1 ekspressiooni määramine kolmiknegatiivse rinnavähi ja uroteliaalse kasvaja diagnostikaks erineb PD-L1 ekspressiooni määramisest muude paikmete korral? Kas valitud testi tundlikkust ja spetsiifilisust vaatlevate uuringute tulemust tuleks tõlgendada nii, et konkreetne meetod on sobilik üksnes uuringusse kaasatud paikmete korral PD-L1 ekspressiooni määramiseks?

Kuna tegemist on PD-L1 ekspressiooni määramisega ravi eesmärgil, peab määramine olema täpne, standardiseeritud ja ravijuhendid soovivad kasutada selleks ainult kliinilised katsetused läbinud antikehade kloone. Antud paikmete

(kolmiknegatiivne rinnavähk, uroteliaalne kartsinoom) puhul on ravijuhistes spetsiifiliselt immuunvastuse „check point“ mõjutavad ravimid, seega just neil juhtudel tuleb kasutada soovitud VENTANA PD-L1 (SP124) klooni. Muudel juhtudel võiks põhimõtteliselt kasutada ka teisi antikehi, kui on lihtsalt vaja hinnata PD-L1 olemasolu.

Kui immuunravi juhised laienevad tulevikus muudele paikmetele, võib ka taotluses esitatud testi paikmete nimekiri laieneda.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Ei rakendu. Tegemist on *in vitro* diagnostilise meetodiga.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Ei rakendu täielikult, kuna tegemist on *in vitro* diagnostikameetodiga.

Taotluses esitatud andmed meetodi soovitusel uuringute ja ravijuhiste alusel on korrektsed ja asjakohased.

On olemas rohkelt kirjanduse andmeid, kus PD-L1 määramise alusel vastav immuunravi on parandanud patsientide elulemust ja täpselt määratletud raviplaani puhul asjakohane, kus patsientide õige selekteerimine on väga oluline.¹⁶⁻¹⁸ Immuunravi määramine ainult väga täpse eelneva PD-L1 ekspresiooni taseme mõõtmise alusel säästab oluliselt tervishoiukulusid.¹⁹

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Ei rakendu täielikult, tegemist on *in vitro* diagnostikameetodiga.

Taotluses on korrektselt esitatud alternatiivsete antikehade kasutamise soovitusel koos õigete aluseks olevate uuringutega.

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

Ei rakendu täielikult, tegemist on *in vitro* diagnostikameetodiga. Ei ole taotluses kirjeldatud.

PD-L1 antikehi on väga palju erinevaid, nende hulgas mõned veel on USA FDA poolt kliiniliseks diagnostikaks heaks kiidetud. Antikehade „asendatavust“ on meta-analüüsides uuritud ja leitud, et Ventana PD-L1 (SP142) analüütiline tundlikkus on madalam kui näiteks PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, ja Ventana PD-L1 (SP263). Samas Ventana PD-L1 (SP263) spetsiifilisus on jällegi madalam võrreldes VENTANA PD-L1 (SP124). Meta-analüüsi tulemusena ei soovitata vahetada PD-L1 diagnostilisi antikehi kliinilistes uuringutes katsetamata antikehade vastu.²⁰

Kolmiknegatiivse rinnavähi ja põivähi puhul võib alternatiivselt kasutada ka USA FDA heakskiidetud PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Dako, Inc).

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus interneti versioonis ei ole antikehade nimetusi täpsustatud, seega ei saa hinnata, kas konkreetsete antikehadega määramine on loetelus.²¹ Siiski, ilmselt kui loetelus on kuskil mitte kättesaadavas osas mainitud PD-L1 antikeha, siis tegemist ei ole ilmselt kliinilistes katsetustes tõestatud immuunravi määramiseks kasutatavaga, vaid pigem

diferentsiaaldiagnostikaks kasutatava antikehaga. Muud meetodid, mis võimaldaks hinnata ekspressiooni vahetult kasvajakoes, on immuunfluorestsents ja uuema meetodina ka isoleeritud vähirakkude materjalis NGS (uue põlvkonna sekveneerimine).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on täpselt ja korrektselt kirjeldatud teenuse osutamiseks vajalikud tegevused, personal ja nende rollid, koht, seadmed ja tarvikud ning nende kasutusaeg ja maht on optimaalsed ning kooskõlas selle meetodika eeskirjadega.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Vajadusel täpsustatakse informatsiooni alapunktides 9.1-9.6 koos põhjendustega.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Taotluses on kirjas, et „Teenust osutavad vaid onkoloogiaga tegelevad tervishoiuasutused, kellel on olemas vastav tegevusluba.“ See tuleneb asjaolust, et meetodit kasutatakse peamiselt onkoloogiliste haiguste täiendavas diagnostikas. Siiski võib mõnikord olla vajalik PD-L1 antikeha uuringu rakendamine diferentsiaaldiagnostiliselt, kuid siis sobivad kasutada ka muud kliiniliseks diagnostikaks sertifitseeritud antikehad.

PD-L1 antikehaga immunohistokeemiline uuring on rakendatav mõnede kasvajate diferentsiaaldiagnostikas nagu näiteks Hodgkini lümfoomi eristamiseks muudest lümfoomivormidest ja reaktiivsetest seisunditest väikese koemahuga biopsiates.²² Mitte-Hodgini lümfoomide esmajuhtude arv Eestis 2017 oli naistel ja meestel meestel kokku 240, Hodgini lümfoome kokku 40. Kuid pole võimalik hinnata, kui paljudel juhtudel on väikese koemahuga biopsiad.²³

PD-L1 üleekspressiooni esineb näiteks haavanduva koliidi vormide puhul, olles seotud immuuntolerantsi häirega.²⁴

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Korrektne, et teenust osutatakse patoloogia osakondades.

9.3. Raviarve eriala

Korrektne-patoloogia

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Taotluses on kirjas, et andmed puuduvad. Tegelikult see punkt ei rakendugi, kuna teenuse kvaliteet ei sõltu kordade arvust.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Korrektelt kirjeldatud.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Korrektelt esitatud.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses on kirjas, et Eestis kõigis kolmes suuremas haiglas (PERH, TÜK ja ITK) on tänaseks praktikasse juurutatud meetod PD-L1 ekspressiooni määramiseks. Taotluses ei ole märgitud, millise antikehaga neid uuringuid praegu läbi viikase ja kuna Eesti Haigekassa avalikult kättesaadavas teenuste loetelud ei ole märgitud histoloogiliste uuringute juures antikehade nimetusi, siis eksperdil pole võimalik hinnangut anda.

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

Hinnang on korrektne.

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

Ei ole rakendatav üheski punktis ja pole taotluses esitatud.

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

Ei rakendu ning ei ole ka tõenäone. Uuringu näidustus ja läbiviijad väga piiratud.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Korrektne, et ebatõenäone.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei kohaldu.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ei rakendu

17. Kokkuvõte

Taotletakse täiendavat *in vitro* immunohistokeemilist uuringut rinnavähi ja uroteliaalse kartsinoomi PD-L1-positiivsuse määramiseks, et selekteerida välja potentsiaalsed maksimaalset immuunravist kasu saavad patsiendid. ESMO ja

eUpdate ravijuhendid soovivad PD-L1–positiivsust ravitundlikkuse määramiseks ja soovivad selleks kindlasti kasutada kliinilistes uuringutes valideeritud antikehi.

PD-L1 antikehi on väga palju erinevaid, sealjuures mõnede tundlikkus on leitud kõrgem kui taotluses esitatud Ventana PD-L1 (SP142). Ventana PD-L1 (SP142) antikeha on mitmes kliinilistes uuringus valideeritud ja meta-analüüsid ning ravijuhendid ei soovita vahetada PD-L1 diagnostilisi antikehi kliinilistes uuringutes katsetamata antikehade vastu.

Kuna tegemist ei ole ravimeetodiga, vaid ainult kitsalt määratletud tingimustest patoloogiaosakondades teostatava uuringuga, ei saa arutleda tulemuslikkuse, ohutuse ega kohaldamise tingimuste üle. Uuring aitab raviarstil välja selgitada maksimaalset ravikasu saavad haiged.

18. Kasutatud kirjandus

1. Schmid P, Rugo HS, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. November 27, 2019 Lancet Oncology. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30689-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30689-8/fulltext)
2. Bonotto M, Gerratana L, et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. Oncologist. 2014 Jun;19(6):608-1 <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/19/6/608.long>
3. Gobbi E, Ezzalfani M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. Eur J Cancer. 2018 Jun;96:17-24 [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(18\)30733-0/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(18)30733-0/fulltext)
4. Yardley DA, Coleman R, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1763-1770 <https://academic.oup.com/annonc/article/29/8/1763/5033593>
5. Miles DW, Diéras V, et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. Ann Oncol. 2013 Nov;24(11):2773-80 <https://academic.oup.com/annonc/article/24/11/2773/201511>
6. Couch FJ, Hart SN, et al. Inherited Mutations in 17 Breast Cancer Susceptibility Genes Among a Large Triple-Negative Breast Cancer Cohort Unselected for Family History of Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015 Feb 1; 33(4): 304–311. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4302212/>
7. Chalasani V, Chin JL, Izawa JI. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. Can Urol Assoc J. 2009;3(6 Suppl 4):S193-198. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2792446/>
8. Ferlay J. et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015 Mar 1;136(5):E359-86. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25220842/>

9. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review (CSR),1975-2012. National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/
10. A. Necchi1, R. W. Joseph, Y. Loriot, et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: post-progression outcomes from the phase II IMvigor210 study. *Annals of Oncology*, 2017 [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)35386-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)35386-4/fulltext)
11. J. Rosenberg, J. Hoffman-Censits, T. Powles, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26952546/>
12. E. Mittendorf, Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with earlystage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2020 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31953-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31953-X/fulltext)
13. Cardoso, F., 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5), *Ann of Oncol.* 2020 Sept 23; available online [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42460-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42460-3/fulltext) 17. NCCN Breast Cancer guidelines ver. 6.2020 – September 8, 2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
14. NCCN Bladder Cancer guidelines ver 6.2020-July 16, 2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
15. ESMO clinical guideline – e-update: Bladder Cancer Treatment Recommendations <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations>
<https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer>
16. Yu H, Boyle TA et al. PD-L1 Expression in Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016 July ; 11(7): 964–975. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5353357/>
17. Fujita K, Naohiro U et al. Efficacy and safety of anti-PD-L1 antibody in NSCLC patients who previously treated with anti PD-1 antibodies. *European Respiratory Journal* 2019 54: PA365. https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/PA365
18. Horinouchi H, Masuda K et al. Efficacy of anti-PD-1 antibodies in NSCLC patients with an EGFR mutation and high PD-L1 expression. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2021, 147:245–251. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-020-03329-0>
19. Anguiar Jr PN, Perry LA et al. The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC. *Annals of Oncology* 2017, 28: 2256–2263. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)35255-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)35255-X/fulltext)
20. Torlakovic, E, Lim, HJ, Adam, J et al. “Interchangeability” of PD-L1 immunohistochemistry assays: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Mod Pathol* 2020, 33, 4–17. <https://www.nature.com/articles/s41379-019-0327-4>

21. <https://www.haigekassa.ee/partnerile/raviasutusele/tervishoiuteenuste-loetelu>
22. Volaric A., Bacchi CE, Alejandro A Gru AA. PD-1 and PD-L1 Immunohistochemistry as a Diagnostic Tool for Classic Hodgkin Lymphoma in Small-volume Biopsies. *Am J Surg Pathol.* 2020 Oct;44(10):1353-1366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32649320/>
23. Mägi M, Härmaorg P, Innos K. Vähihaigestumus Eestis 2017. Tervise Arengu Instituut, Tallinn, 2020. https://tai.ee/sites/default/files/2021-03/159128964723_Vahihaigestumus_Eestis_2017.pdf
24. Chulkina M, BeswickEJ, and Pinchuk IV. Role of PD-L1 in Gut Mucosa Tolerance and Chronic Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 9165:
<file:///C:/Users/avem/Downloads/ijms-21-09165.pdf>