

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

| | |
|------------------------|---|
| Teenuse nimetus | Uue raviskeemi lisamine kopsuvähi kemoteraapiakuur 309R teenuskoodi: pembrolizumab kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaaatinat sisaldava kemoteraapiaga metastaatilise mitte-lamerakk mitteväikerakk-kopsuvähi (ingl k <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) esimese rea raviks täiskasvanutele, kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone. |
| Taotluse number | 1336 |
| Kuupäev | 23.05.2019 |

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluse järgi soovitakse lisada pembrolizumab kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaaatinat sisaldava kemoteraapiaga metastaatilise mitte-lamerakk ja mitte-väikerakk (NSCLC) kopsu kasvajate esimese rea raviks täiskasvanutele, kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone ja kelle kasvajakoes on PD-L1 $\geq 1\%$. Taotlus baseerub uuringul KEYNOTE-189 (1). Taotluses välja toodud näidustused, välja arvatud PD-L1 $\geq 1\%$, on üheselt mõistetava ja asjakohased. PD-L1 staatuse tähtsust ja tähendust käsitlen pikemalt kokkuvõtte osas.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Haiguse iseloomustus vastab üldtunnustatu ja kirjanduses välja tooduga. Levimuse osas viimasena kajastatud 2015 aasta on hetkel Eesti Vähiegiistris viimane kättesaadav aasta.

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

Tervishoiuteenuse tõenduspõhise hindamiseks on kasutatud III faasi randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrolliga uuringut, mis sisaldab korrektset ja kliiniliselt olulist informatsiooni. Hindaja ei ole teadlik muudest asjasse puutuvatest uuringutest ega artiklitest.

1. Taotluses kirjeldatud uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes ning selle üldine kirjeldus vastab artiklites välja tooduga.
2. Taotluses kirjeldatud vastab uuringus kirjeldatule.
3. Taotluses kirjeldatud vastab uuringus kirjeldatule.
4. Värbamine toimus 02.2016-03.2017. Mediaan jälgimisperiood on 10,5 kuud (0,2-20,4).
5. Taotluses kirjeldatud vastab uuringus kirjeldatule.

6. Mõlema esmase tulemusnäitaja andmed (üldine elulemus ja progressioonivaba elulemus) vastavad uuringus kirjeldatule.
 7. Lisaks välja toodu teistele tulemusnäitajatele, ravivastus ja ravivastuse kestus (nende andmed vastavad uuringul kirjeldatuga), on lisaks uuringus vaadeldud ka teiste tulemusnäitajate all kõrvaltoimeid. Taotluses kirjeldatud punkti 4.3 all.
4. **Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Taotluses ära märgitud ravi kõrvaltoimed ühtivad artiklites toodud kõrvaltoimetega ning on vastavuses ravimiameti ravimiomaduste kokkuvõtetes esinevate loenditega. Ära toodud kõrvaltoimete ravi on vastavuses üldise praktikaga.
 5. **Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Eraldiseisvaid andmeid ravi tulemuslikkuse kohta ei ole publitseeritud. Taotluses toodud fakt vastab tõe, kuivõrd ilmselt ei vasta esitatud küsimusele.
 6. **Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Nõustun välja toodud kahe alternatiiviga, standart keemiaravi ja pembrolizumabi monoterapia. Pembrolizumabi monoterapia kasutamisest alternatiivina patsientidel kellel PD-L1 ekspresseerub üle 50% rakkudest tuleb juttu kokkuvõttes.
 7. **Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Nõustun NCCN ja ESMO ravijuhistest välja toodud punktidega. Ära tuleb märkida, et juhendites ei kajastu nõuet PD-L1 ekspressioonist $\geq 1\%$. Pigem tuuakse välja kaks eraldi gruppi, PD-L1 $>$ ja $<$ 50%.
 8. **Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Nõustun taotluses kirjeldatuga.
 9. **Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Nõustun taotluses kirjeldatuga.
 10. **Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Nõustun taotluses kirjeldatuga, antud kombinatsioonis ei ole pembrolizumabi tavapraktikas kasutatud. Pembrolizumab monoterapiana on kasutuses erinevate kasvaja ravis.
 11. **Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Tõenduspõhisuse hindaja käsutuses ei ole paremat statistikat prognoosi andmiseks ravijuhtude arvu osas. Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel tundub ebatäpne, selles osas võiks Haigekassa ise omada täpsemaid eelmiste aastate andmeid.
 12. **Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle**

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

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

Vähiravimite omaosalus peaks olema 0%, taotluses seda mainitud ei ole.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Nõustun taotluses väljatooduga.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Tingimused tulevad näidustusest, mis on onkoloogias tavapraktikas alati kasutusel (paige, levik, histoloogia, haige üldseisund).

17. Kokkuvõte

Taotluse eesmärgiks on lisada tervishoiu teenuste loetellu pembrolizumab kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava kemoteraapiaga metastaatilise mitte-lamerakk ja mitte-väikerakk kopsuvähi esimese rea raviks täiskasvanutele, kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone ja kelle kasvajakoes on PD-L1 $\geq 1\%$.

Taotlus baseerub uuringul KEYNOTE-189. Uuringu näol on tegemist III faasi randomiseeritud topeltpimedaga platseebokontrolliga kliinilise ravimiuuringuga.

Uuringu kriitikanähteks tuleb välja tuua patsientide stratifitseerimine ja võrdlusgrupp. Patsiendid stratifitseeriti PD-L1 staatuse järgi $< 1\%$ ja $\geq 1\%$, hiljem on antud eraldi hinnang ka gruppidele 1–49% ja $\geq 50\%$. Antud lahendus ei taga patsientide täiesti võrdset jagunemist viimastes gruppides. Võrdlusgrupp oli üle uuringu sama, võtmata arvesse, et 2016 aastal avaldatud uuring KEYNOTE-024 (2) on kehtestanud samale patsiendi populatsioonile (mitte-väikerakk, selles sisaldub ka mitte-lamerakk kopsuvähk ja EGFR ning ALK negatiivne), kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 50\%$ rakkudest uue standartravi pembrolizumabi monoterapiiana (lisatud ka Eestis tervishoiu teenuste loetellu koodiga 248R). Kuna uuringute KEYNOTE-189 ja KEYNOTE-024 andmeid ei ole võimalik omavahel üheselt võrrelda, ei saa välja tuua eelistatumat ravimeetodit PD-L1 ekspressioon $\geq 50\%$ rakkudest grupis.

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS). Üldise elulemuse statistiliselt olulist kasu näidati kõigis PD-L1 ekspressiooni gruppides. Uuringu avaldamise hetkel ei olnud OS mediaan pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga rühmas veel saavutatud. Teadaolevalt avaldatakse käesoleva aasta ASCO konverentsil pikema aja jälgimise tulemused. Progressioonivaba elulemus oli samuti parem kõigis PD-L1 ekspressiooni gruppides, jäädes siiski statistilise vea piiridesse grupis $< 1\%$ PD-L1 ekspressiooni.

Onkoloogias põhiliselt kasutatavates NCCN ja ESMO ravijuhistes on antud raviskeem (pembrolizumab kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinat sisaldava kemoteraapiaga) ära toodud antud näidustuse (mitte-lamerakk ja mitte-väikerakk ning EGFR ja ALK negatiivne kopsukasvaja) raviks I reas olenemata PD-L1 staatusest. ESMO ravijuhis eelistab grupis PD-L1 $\geq 50\%$ kõrgema kliinilise kasu skoori tõttu (MCBS 5) pembrolizumabi monoterapiat.

Kokkuvõttes leiab hindaja, et taodeldav ravimeetod tuleks rahastada antud näidutuse korral olenemata PD-L1 staatusest (kasutamine grupis PD-L1 \geq 50% kasvajakudest jääks arsti otsustada).

Et tagada teenuse õige kasutamine, tuleb korrektselt sõnastada näidustus, mis üldjoones vastab taotluses esitatud nimetusega.

18. Kasutatud kirjandus

1. Gandhi L, et al; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 May 31;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005
2. Martin Reck, et al; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1823-1833 DOI: 10.1056/NEJMoa1606774
3. NCCN v.3.2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
4. ESMO (2018) <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>