

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Lokaalselt levinud kopsukasvaja ravi durvalumabiga
Taotluse number	1338
Kuupäev	23.05.2019

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluse eesmärk lisada durvalumab monoterapiapana lokaalselt levinud mitteopereeritava mitteväikerakk kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1 $\geq 1\%$ tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud plaaünapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud on Eesti oludes põhjendatud. Taotluses välja toodud uuringu näol on tegemist 3. faasi randomiseeritud uuringuga, mis adresseerib ka Eestis aktuaalset probleemi, 3. staadiumi mitteopereeritavate mitteväikerakk kopsuvähi patsientide keha prognoosi standatravi järgselt. Näidustused (lokaalselt levinud, mitteopereeritav, mitteväikerakk kopsuvähk, PD-L1ekspressioon vähirakkudel $\geq 1\%$, mitteprogresseerumine standatravi ajal, C34), vastavad taotlusel kirjeldatuga.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

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

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

Tervishoiuteenuse tõenduspõhise hindamiseks kasutatud 3 faasi uuring ja sellest avaldatud kaks artiklit (koos teise artikli lisaga) on asjakohased ja sisaldavad usaldusväärset informatsiooni (kasutatud kirjanduse viited 1 ja 2). Hindaja ei ole teadlik muudest asjasse puutuvatest uuringutest ega artiklitest.

1. Taotluses kirjeldatud uuringu sihtgrupp ja selle kirjeldus vastab artiklites kirjeldatuga.
2. Taotluses kirjeldatud vastab uuringus kirjeldatule.
3. Taotluses kirjeldatud vastab uuringus kirjeldatule.
4. Lisaks taotluses väljatoodule. Värbamine toimus 05.2014-04.2016. Teise artikli andmete cut of date ajaks (22.04.2018) oli mediaan jälgimisperiood 25.2 kuud.
5. Taotluses kirjeldatud vastab uuringus kirjeldatule.
6. PFS andmed pärinevad 2017 aasta artikli andmetest ja on korrektsed ja statistiliselt olulised. 2018 aasta uuendatud analüüs sisuliselt neid ei muutnud. OSi andmed pärinevad 2018 aasta artiklist ja on korrektsed ja statistiliselt olulised. Lisaks ilmestamiseks oodatavat OSi võib eraldi välja tuua 24 kuu üldise elulemuse, mis ravimi grupis on 66,3% ja platseebo grupis 55,6 platseebo grupis ($P=0,005$). PD-L1 andmed pärinevad 2018 aasta artikli lisast ja on korrektsed.
7. Teiseste tulemusnäitajate ja nende tulemuste juures on välja toodud uuringu olulisemad näitajad ja nende tulemused mõlemast artiklist. Väärtused vastavad artiklites kirjeldatuga.
8. Teiseste tulemusnäitajate ja nende tulemuste juures on välja toodud uuringu olulisemad näitajad ja nende tulemused mõlemast artiklist. Väärtused vastavad artiklites kirjeldatuga.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses ära märgitud ravi kõrvaltoimed ühtivad artiklites toodud kõrvaltoimetega ning on vastavuses ravimiameti ravimomaduste kokkuvõtetes esinevate loenditega. Ära toodud kõrvaltoimete ravi on vastavuses üldise praktikaga.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Nõustun, et ei ole publitseeritud.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Nõustun, et alternatiiv puudub.

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

Käesolevalt hinnatav ravimeetod antud näidustusele on ära toodud NCCN ravijuhises kategooria 1 soovitusena. ESMO ravijuhises antud soovitus puudub, antud ravijuhis on uuendamata aastast 2017.

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.

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

Tõenduspõhisuse hindaja käsutuses ei ole paremat statistikat parema prognoosi andmiseks. Antud mudel tundub olevat adekvaatne hindamaks patsientide arvu.

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

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuta 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 kirjeldatuga.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

17. Kokkuvõte

Taotluse eesmärgiks on lisada tervishoiu teenuste loetellu durvalumab monoterapia lokaalselt levinud mitteopereeritava mitteväikerakk kopsuvähi raviks täiskasvanud

patsientidel, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1 \geq 1% tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platiinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud. Antud ravimit on uuritud samal näidustusel III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus PACIFIC. Hindaja ei leidnud olulisi metodoloogilisi puudujäärke uuringu disainis ja läbi viimises. Ainukese negatiivse asjana võib välja tuua patsientide mitte stratifitseerimise PD-L1 ekspressiooni järgi, ning alles *post-hoc* analüüsis selle näitaja arvestamist. Kuna antud näitaja ei olnud algselt nõutav, ei ole see ka teada 37% haigetest, kogu edasine jaotus PD-L1 ekspressiooni järgi on selle võrra ebatäpsem. Näidustuses välja toodud PD-L1 ekspressioon vähirakkudel \geq 1% pärineb just sellest analüüsist. Uuring oli siiski statistiliselt olulise positiivse tulemusega mõlema esmase tulemusnäitaja (üldine elulemus ja progressiooni vaba elulemus) suhtes. Varasemalt antud näidustusele ravijuhistes ravimeetodit ei olnud, seega annab antud ravim uue võimalusena, muidu suhteliselt kehva prognoosiga patsientide grupe, saavutada pikem ravivastus või suurem võimalus terveneda. Antud ravi ei suurenda olulisel määral ka ravitoksilisust. Käesolevaks hetkeks on ravim lisatud samal näidustusel NCCN ravijuhisesse. Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik jälgida näidustusi (lokaalselt levinud mitteopereeritav mitteväikerakk kopsuvähk, PD-L1ekspressioon vähirakkudel \geq 1%, mitteprogresseerumine standartravi ajal, üldseisund WHO PS järgi 0-1).

18. Kasutatud kirjandus

1. S.J. Antonia, et al. *Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med 2017;377:1919-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1709937
2. S.J. Antonia, et al. *Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC*. N Engl J Med 2018; published on September 25, 2018, at NEJM.org.. DOI: 10.1056/NEJMoa1809697
3. NCCN v.3.2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
4. ESMO (2017) <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Early-Stage-and-Locally-Advanced-non-metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>