

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Immuunravi pembrolizumabiga kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea ravis, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (combined positive score, CPS) ≥ 10 .
Taotluse number	1421
Kuupäev	20.04.2020

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses soovitakse lisada pembrolizumab monoteerapiana lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (combined positive score, CPS) ≥ 10 . Täpsustuseks võib mainida, et uroteliaalse kasvaja lokaliseerimiseks oleks neeruvaagen, ureeter, põis ja ureetra. Lokaalselt kaugelearenenud kasvaja peab olema mitte kuratiivselt ravitav ehk resetseeritav. Antud ravi toimuks 1. reas, ehk patsientidel, kes ei ole varasemalt saanud palliatiivset keemiaravi. Antud täpsustused baseeruvad taotluse aluseks oleval uuringul.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses ära toodud haiguse iseloomustus vastab üldtunnustatuga, samuti on täpsustused seoses tsisplatiin-sobimatusega korrektsed. Uuringuid on refereeritud adekvaatselt.

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

Tervishoiuteenuse (ravimi) lisamise taotluse aluseks on II faasi ilma kontrollgrupita uuring, mille tulemused on arvestanud suurte rahvusvaheliste ravijuhendite koostajad, antud uuringu alusel on ravim lisatud nii ESMO kui NCCN ravijuhistesse. Hindaja ei ole teadlik muudest asjasse puutuvatest (sama ravim ja sama näidustus) uuringutest ega artiklitest. Immuunravimitega on sama näidustusega antud ravijuhistes võrdväärselt ära toodud ka atesolizumab, antud ravimit käsitletakse taotluses 1420.

1. Taotluses kirjeldatud uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv alagruppides vastab olulises osas artiklites välja tooduga.
2. Taotluses kirjeldatud vastab uuringus kirjeldatule.
3. Taotluses kirjeldatud vastab uuringu disainiga, võrdlusrühma ei olnud.
4. Värbamine toimus 02.2015-08.2016. Mediaan jälgimisperiood oli 5 kuud. Maksimaalne võimalik ravi oli 24 kuud, nagu on ka taotluses välja toodud.
5. Taotluses kirjeldatud vastab uuringus kirjeldatule. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr, milleks loeti täielikku või osalist ravivastust.
6. Esmase tulemusnäitaja andmed on võetud kinnitatud pakendi infolehel ja on kooskõlas 2019 aasta uuendatud tulemustega. Andmed on mõneti erinevad esimeses artiklis avaldatuga, siiski pigem tuleb jälgida viimaseid andmeid. ASCO konverentsil esitatud andmeid hindajal kontrollida ei ole võimalik.

7. Lisaks välja toodu teistele tulemusnäitajatele, vaadati ka turvalisust ja taluvust. Väljatoodud tulemusnäitajad on jällegi 2019 aasta uuendatud tulemustest ja korrektsed. Turvalisus ja taluvus on korrelatsioonis varasemalt teada olevate kõrvaltoimete profiiliga.
4. **Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**
- Taotluses esitatud andmed käivad laiemalt pembrolizumabi monoterapia kohta, Konkreetsetes uuringus raporteeriti kõrvaltoimeid isegi vähem, enamlevinud oli väsimus, naha sügelus ja lööve. Kõrvaltoimete tõttu suri uuringus üks inimene, müosiidi tõttu. Ära toodud kõrvaltoimete ravi on vastavuses üldise praktikaga.
5. **Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**
- Eraldiseisvaid andmeid ravi tulemuslikkuse kohta ei ole publitseeritud, taotluse aluseks olev uuring on mõneti praktikat muutev.
6. **Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**
- Tsisplatiini mitte taluvate patsientide puhul saab kasutada alternatiivina karboplatiini kombinatsioone (välja toodud ka taotluses). Karboplatiini efektiivsus jääb siiski tsisplatiinile oluliselt alla (1). Võrdlevaid uuringuid immuunravi ja karboplatiini vahel ei eksisteeri. Nõustun väljas „Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega“ esitatud arutluskäiguga.
7. **Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**
- Taotluses on ära toodud kolme olulisema ravijuhendi (NCCN, ESMO ja EAU) soovitused. Sisu on esitatud korrektselt.
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 näidustusel ei ole pembrolizumabi tavapraktikas kasutatud. Pembrolizumab on kasutuses erinevate teiste kasvajate 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.
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. Usaldada tuleb siiski arsti eetikat.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Nõustun taotlusega.

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 1. rea immuunravi pembrolizumabiga (monoteraapia) uroteliaalsele kartsinoomile (neeruvaagen, ureeter, põis, ureetra). Ravi oleks näidustatud patsientidele, kellel on lokaalselt levinud (mitteopereeritav) või metastaatiline uroteliaalne kartsinoom ja kes ei sobi raviks tsisplatiiniga ning kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (combined positive score, CPS) ≥ 10 . Taotluse aluseks on II faasi ilma kontrollgrupita uuring KEYNOTE-052 (2). Uuring on lõpetanud värbamise, 2017 on avaldatud esialgsed tulemused, mida on uuendatud 2018 aastal. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldise ravivastuse määr (ORR) ja olulised teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine elulemus (OS). Tulemused kõigi tulemusnäitajate osas olid paljulubavad. Antud uuringu tulemusena on käesolev ravi lisatud antud näidustusel ka rahvusvahelistesse ravijuhenditesse. Kuna tegemist ei olnud kontrollgrupiga uuringuga, ei saa siiski välja tuua, kui palju on antud ravi efektiivsem ajalooliselt kasutatavast ravist (karboplatiini kombinatsioonid). Antud küsimusele võiks anda vastuse III faasi uuringu KEYNOTE-361 tulemused. Arvestades siiski antud haiguse ja patsiendi populatsiooni ajaloolisi kehvi ravitulemusi, immuunravi soodsat kõrvaltoimete profiili ja KEYNOTE-052 tulemusi, võiks immuunravi pembrolizumabiga olla patsientidele, kes tsisplatiini sisaldavat ravi ei talu kasumlik.

18. Kasutatud kirjandus

1. Freshwater, Tomoko RPh, PhD^{*}; Li, Haojie MD, PhD[†]; Valiathan, Chandni PhD^{*}; Li, Mengyao PhD^{*}; Perini, Rodolfo MD[‡]; Bracco, Oswaldo L. MD, MSc[§]; Frenkl, Tara MD[‡]; Keefe, Stephen MD, MSCE[‡] Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Response to First-Line Therapies for Advanced/Metastatic Urothelial Cancer Patients Who Are Cisplatin Ineligible, American Journal of Clinical Oncology: October 2019 - Volume 42 - Issue 10 - p 802-809 doi: 10.1097/COC.0000000000000585
2. Balar, AV, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study.:Lancet Oncol. 2017 Nov;18(11):1483-1492. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2. Epub 2017 Sep 26.PMID:28967485