

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	<i>Kaugelearenenud või retsiveerunud lokaalse levinud lamerakulise pea ja kaela piirkonna vähi PD-1 antikeha nivolumabiga</i>
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 ülaserva.</i>	1293
Kuupäev	16.05.2018

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

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Pea-kaela piirkonna kasvajate sh retsidiivsete/ metastaatiliste ja plaatina tundetute juhtude iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane.

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

Taotluses esitatud kliiniline uuring [1, 2] on asjakohane ning tulemused Tulemusnäitajate numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed ja ka olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	
Võrdlusravi <i>Uuringu võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	
Uuringu pikkus	
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	

4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta. Tooksin eraldi välja vaid tõsiste immuunvahendatud tüsistuste (~10% 3-4. astme, neist osad potentsiaalselt eluohtlikud) tekkimise võimaluse ja võimaliku olukorra (tõsi, üliharva), kus tüsistus ei allu esmavalikus kortikosteroididele (3 päeva ravi järel selgub). Sel juhul tekib vajadus täiendavaks immuunsupressiooniks, et tekkinud potentsiaalselt eluohtlik tüsistus kontrollialla saada. Seda võib saavutada erinevate ravimitega, millest enim kasutatud/ levinuim ja esmaselt soovituim (v.a. immuunvahendatud hepatiidi jaoks) erinevate ravijuhiste [3, 4] järgi on infliximab 5mg/kg i.v. ühekordselt, vajadusel ka kordusannus 2 nädalat hiljem. Infliximabile mitteallumisel või maksakahjustuse korral kasutada mükofenoolhapet või tsüklosporiini.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja asjakohased.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses nimetatud alternatiivid on ära toodud, kohased ning käsitletavat antud tervise seisundi raviks tavapraktikana / standardravina ehkki ühtne tõenduspõhine standard II rea ravis tõepoolest puudub. Taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne.

On väiksemaid II faasi uuringuid [5-7], mille andmeil võiks mõnevõrra parem efektiivsus olla cetuximabi ning paklitakseeli kombinatsioonravil võrreldes monoravidega, kuid puuduvad edasised III faasi kinnitavad uuringud, mistõttu skeem ei pretendeeri arvestatavaks alternatiivraviks taotletavale nivolumabile.

Samuti võiks I faasi uuringute andmeil efektiivsust olla immuunravim pembrolizumabil [8;9], kuid kuna puuduvad randomiseeritud uuringud viimase tõestuseks, siis alternatiivina samuti käsitleda ei saa.

Ravim afatiniib on läbinud sarnase indikatsiooniga patsientide grupil III faasi uuringu, mille tulemused on ka publitseeritud [10]. Ravim parandas progressioonivaba elulemuse mediaani võrreldes standardraviga (metotreksaat) 0.9 kuu võrra: mPFS 2.6 kuud vs 1.7 kuud (HR 0.80, 95% CI 0.65–0.98, stratified log-rank test p=0.030). Üldelulemuses paraku olulist paranemist esile ei tulnud (mOS 6.8 kuud vs 6.0 kuud, HR 0.96, 95% CI 0.77–1.19, p=0.70). Uuringu võrdlusrühma ravi metotreksaadiga, oli üheks võrdlusrühma raviks ka nivolumabi Checkmate 141 uuringus [1] andes neist ühe tagasihoidlikuma tulemuse elulemuse osas.

Andmed afatinibi efektiivsuse kohta on ka II faasi uuringust, kus teda võrreldi cetuximabiga [11]. Efektiivsus haiguse kontrolli määra osas oli sarnane (50% afatinibi vs 56,5% cetuximab).

Nimetatud uuringute [1;10;11] tulemuste põhjal ei saaks ka afatinibi pidada monoravidest kliiniliselt oluliselt paremaks alternatiiviks nivolumabile.

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

Taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid, viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel. Raviskeem sisaldub Ameerika erialaühenduse ravijuhises (NCCN v.1.2018, ka Euroopas tunnustatud) 1. kategooria soovitusena taotletud näidustusel. Euroopa (ESMO) juhised pärineb aastast 2010 ja on seega veel selle skeemi kasutamise tõendus põhise osas uuendamata.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta. Kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud.

Taotleja poolt esitatud kuluandmed, -mahud ja kasutusaeg seoses nivolumabi kasutamisega on usutavad.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad kõigis allolevates punktides

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 teenuse kasutamise kogemuse kohta on korrektsed ja asjakohased.

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

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed. Nivolumabiga ravi vajavate juhtude prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta, on õige ja asjakohane.

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

Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusele. Esitatud on kõik asjakohased teenused, mida uus teenus hakkab asendama (lisas). Taotluses on adekvaatselt esitatud andmed teenuste asendamise osakaalude ja uute ravijuhtude kohta.

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

Patsiendi omaosalust onkoloogilises ravis ei näe.

1) teenuse osutamise taotletav eesmärk ei ole saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;

2) teenus on suunatud haiguse paremale ravimisele – tervistumise/pikaajalise haiguskontrolli potentseerimine (nn elulemuse kõvera 3x kõrgem saba: ~30% vs 10% 15 kuu peale elus), kvaliteetsema elu tagamine ja pikendamine

3) kindlustatud isikud on vähihaiged ja ei ole üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased. Kahjuks puuduvad täna head prospektiivselt uuritud ning toimivad prediktiivsed biomarkerid, mille alusel paremini selekteerida immuunravist kasu saavaid haigeid kasu mittesaavatest [1]. Seetõttu indikatsioon jääb vastavalt registratsiooniuuringus[1] esindatud populatsioonile: lokaalselt retsidiveerunud või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähk, heas üldseisundis täiskasvanu, haigus progresseerunud platinapõhise tsütostaatilise ravi ajal või 6 kuu jooksul peale platinapõhise keemiaravi lõppemist, puuduvad KNS metastaasid ja/või leptomeningeaalne levik ning aktiivset immuunsupressiivset ravi vajav autoimmuunne haigus.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Kohaldamistingimuste osas optimaalse teenuse kasutamise seisukohalt on teenuse osutamiseks vajalik onkoloogilise konsiiliumi otsus. Nimetatud teenust peaks olema võimalik osutada kahel raviasutusel: SA Tartu Ülikooli Kliinikum ja SA Põhja Eesti Regionaalhaigla, kuna nimetatud haiglatel on pikaajaline kogemus pea ja kaela piirkonna kasvaja multimodaalses ravis.

Teenuse näidustus ja teostamise tingimused: Lokaalselt retsidiveerunud või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi heas üldseisundis täiskasvanutel haiguse progressioonil platinapõhise tsütostaatilise ravi ajal või 6 kuu jooksul peale platinapõhise keemiaravi lõppemist. Ravi teostamise lisatingimusteks on aktiivsete KNS metastaaside või leptomeningeaalsete leviku ning aktiivset immuunsupressiivset ravi vajava autoimmuunse haiguse puudumine.

17. Kokkuvõte

Kokkuvõttes taotletav ravi on suunatud täitmata vajaduse paremaks katteks haigete kontingendile, kellel varasemalt hea standard alternatiiv II rea raviks praktiliselt puudus (ühelt poolt toksiline ja teisalt ka madala efektiivsusega). Taotletava raviga on võimalik tervistumise võimalust/pikaajalist haiguskontrolli potentseerida (nn elulemuse kõvera 3x kõrgem saba ehk ~30% vs 10% 15 kuud peale ravi algust elus; täisravivastused sh) sealjuures oluliselt (~2,5x) väiksema tõsiste kõrvaltoimete hulga ja seega ka parema kvaliteediga elu tagamisega [1; 2].

See raviskeem on lisatud ka rahvusvahelisse ravijuhisesse (NCCN v.1.2018) 1. kategooria soovitusena. ESMO juhised pärinevad aastast 2010 ja on seega veel selle skeemi kasutamise tõendus põhise osas uuendamata.

Teenuse näidustus ja kohaldamistingimused on ära kirjeldatud eelmises punktis (16).

18. Kasutatud kirjandus

1. Ferris, RL et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck *N Engl J Med* 2016; 375:1856-1867 November 10, 2016
2. Harrington KJ, et al Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1104
3. Puzanov I, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):95. Epub 2017 Nov 21.
4. Brahmer JR Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;
5. Jiménez B et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel combined with cetuximab in the treatment of pretreated recurrent/metastatic head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2013 Feb;49(2):182-5. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.09.003. Epub 2012 Sep 28.
6. Sosa AE, Grau JJ, Feliz L, Pereira V, Alcaraz D, Muñoz-García C, et al. Outcome of patients treated with palliative weekly paclitaxel plus cetuximab in recurrent head and neck cancer after failure of platinum-based therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2014) 271(2):373–8.10.1007/s00405-013-2537-6
7. Péron J, Ceruse P, Lavergne E, Buiret G, Pham BN, Chabaud S, et al. Paclitaxel and cetuximab combination efficiency after the failure of a platinum-based chemotherapy in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Drugs* (2012) 23(9):996–1001.10.1097/CAD.0b013e32835507e5
8. Siewert TY et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):956-965. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30066-3. Epub 2016 May 27
9. Chow Lq et al. Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *J Clin Oncol.* 2016 Nov 10;34(32):3838-3845. doi: 10.1200/JCO.2016.68.1478. Epub 2016 Sep 30.
10. Machiels JP et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 May;16(5):583-94. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70124-5. Epub 2015 Apr 16.
11. Siewert TY et al A randomized, phase II study of afatinib versus cetuximab in metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25(9):1813-20. doi: 10.1093/annonc/mdu216. Epub 2014 Jun 13