

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Pembrolizumab monoterapiaplane mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (microsatellite instability-high, MSI-H) või valepaardumisreparatsiooni geeni defektsusega (mismatch repair deficient, dMMR) metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea raviks täiskasvanutele
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>	1500
Kuupäev	16.04.2022

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

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

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (microsatellite instability-high, MSI-H) või valepaardumisreparatsiooni geeni defektsusega (mismatch repair deficient, dMMR) metastaatilise kolorektaalvähi iseloomustus (sh. etioloogia, levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane.

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

Taotluses esitatud III faasi kliiniline uuring Keynote-177 on asjakohane uuring (1-3). Selle tulemused ja usaldusväärsus on taotluses adekvaatselt esitatud ja hinnatud. Esitatud on andmed asjakohaste tulemusnäitajate (PFS, OS, ORR, ravivastuse kestus) kohta ning tulemused (nii tulemusnäitaja numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed kui ka olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised v.a üldine elulemus (OS), mis näitas trendi paremuse suunas, on kliiniliselt oluline, kuid ei ületanud statistilist olulisuse määra. See tõik oli kõige tõenäosemalt tingitud kontrollrühmas 60% ulatuses uuringurühmaga sama/sarnase immuunravimi kasutamisest järgneva ravina, mis eeldatavasti viis ka kontrollrühma elulemuse paranemisele (eetiline valik).

Sama haiguse (mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsuse või valepaardumisreparatsiooni geeni defektsusega metastaatiline kolorektaalvähi) ravis on positiivseid uuringuid ka teise sarnase immuunkontrollpunkti toimiva PD-1 (programmeeritud rakusurma valk-1) vastase preparaadiga nagu nivolumab ja nivolumab kombinatsioonis anti-CTLA4 preparaadi ipilimumabiga (II faas lõpetatud, III faas käimas; viited 4-6), millel juba on ka FDA ja EMEA poolt heakskiit näidustuse registratsiooni näol II valiku ravis. Eelpool nimetatud preparaatidele lisaks on olemas PD-L1 vastaseid ravimeid nagu atezolizumab, durvalumab ja avelumab II/III faasi uuringute faasis (adjuvantselt, I raviliinis, ravirefraktaarsuse korral). Neist avelumabil ja durvalumabil kombinatsioonis tremelimumabiga (anti CTLA4 ravim) on teise faasi uuringu positiivsed tulemused (väga hea ja kestev ravivastus, rohkem täisravivastuseid, pikem üldine elulemus või trend selle suunas) ette näidata (7, 8), mille alusel

on need ravimid saanud ka USA FDA poolt registreeritud näidustuse (9, 10). Samuti võib leida värskeimast ameeriklaste soolevähi NCCN ravijuhendist (11) PDI vastase ravimi dostarlimab, mille esmase uuringu vaheanalüüsi tulemused olid niivõrd paljulubavad, et FDA andis sellele näidustuse II ja kaugema liini valiku raviks(12). Kogu senine publitseeritud teadus viitab seega immuunravi efektiivsusele selles spetsiifilises jämesoolevähi aga ka vähipaikmest sõltumatult MSI-H/dMMR vähkide alarühmas (sarnased head ravitulemused sõltumata preparaadist, viited 12-14). Kuivõrd taotluses esitatud pembrolizumabi III faasi uuringule tõenduspõhisuselt võrdväärset uuringut praegusel hetkel puuduvad, siis eespool loetletud I/II faasi uuringute detaile tabelis välja ei too.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta. Immuunraviga on oluliselt vähem raviga seotud tõsiseid (≥ 3 astme) kõrvalnähte võrreldes alternatiivse klassikalise keemiaraviga (22% vs 66%). Näiteks immuunseotud kõrvaltoimetest surmaga lõppevaid tüsistusi ei esinenud ühtegi vs üks surmajuhtum keemiaravi rühmas keemiaravi tüsistusena.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Pole kohaldatav.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavat antud terviseseisundi raviks tavapraktikana / standardravina. Taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega on korrektne.

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

Taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid ning viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta: vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused ja raviskeem), kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht ning kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud.

Taotleja poolt esitatud kuluandmete analüüs: esitatud ressursid, nende mahud ja optimaalne kasutusaeg on usutavad.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja- taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp- taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad

9.3. Raviarve eriala- taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks- taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus- *taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad*

9.6. Teenuseosutaja valmisolek- *taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad*

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis 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, arvestades teenuse osutajate arvu Eestis, olemasolevat infrastruktuuri jm. Jämesoolevähki haigestumus Eestis on küll kasvutrendis (15), kuid tõhusam ennetus (sõeluuringu rakendumine) peaks selle kasvu kompenseerima.

Patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ning esitatud selgitused on õiged ja asjakohased.

Teenuse 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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule- *taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed.*

Täiendavalt sisaldub teenuse tingimuses alternatiivselt MSI määramisele ka valepaardumisreparaatsiooni geeni defektsuse (mismatch repair deficient, dMMR) esinemine, mille tuvastamist teostab patoloog immuunohistokeemilisel meetodil vähikoest (teenuse kood 66804 - Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil, 1 klaas). Hinnatavaid MMR geene on 4 (MSH-2, MSH-6, MLH-1 ja PMS-2), seega kood x 4 = vastus. Tartu Ülikooli Kliinikumi näitel sageli määratakse need juba postoperatiivselt hinnatavas koepreparaadis (prognostiline ja prediktivne). Määramine on ühekordne ühel patsiendil ja toimub raviotsusele eelnevalt.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule- *taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed*

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? *Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed*

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? *Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed*

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. *Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed. Toon välja vaid tüsistuste ravi (erinevad ravimid, arsti täiendavad visiidid, hospitaliseerimised sh intensiivravi vajadusel jne), mis küll ei kaasne automaatselt teenuse osutamisega ja mille mahtu/detaile ei ole võimalik täpselt prognoosida, kuid tuginedes kliinilise uuringu (1-3) andmetele võib väita, et tõsiseid tüsistusi on taotletaval teenusel võrreldes tavapärase*

(alternatiivse) keemiaraviga oluliselt vähem ja seega teiste tervishoiuteenuste kasutamises tüsistuste lahendamisel võiks toimuda märkimisväärne kokkuvõtte.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. *Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed.*

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele- *taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed. Taas madalama raviga seotud tõsiste kõrvaltoimete kontekstis- nende patsientide töövõime võiks olla oluliselt vähem häiritud võrreldes keemiaravi saavate patsientidega.*

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

Patsiendi omaosalus vähiravis ei ole kohaldatav.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei ole kohaldatav.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Kohaldamine ei ole vajalik (tingimused sisalduvad taotletava teenuse nimetuses).

17. Kokkuvõtte

Teenuse (pembrolizumabi monoteeraapia) hüvitamist taotletakse täiskasvanud metastaatilise jämesoole (kolorektaalse) vähi haigetele I valiku ravis, kui kasvaja koes on tuvastatud mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsus (microsatellite instability-high, MSI-H) või valepaardumisreparatsiooni geeni defekt (mismatch repair deficiency, dMMR). Teenuse tulemuslikkus ja ohutus võrreldes alternatiivse tavapärase keemiaraviga on märkimisväärselt parem- rohkem ja kauem kestvad ravivastused, pikem progressioonivaba elulemus ja trend paremale üldisele elulemusele olles sealjuures ka oluliselt ohutum just tõsiste raviga seotud kõrvaltoimete aga elukvaliteedi paranemise osas. Ravi on nimetatud näidustusel hinnatud Euroopa medikamentoosse onkoloogia ühingu ESMO kliinilise kasu skaalal (MCBS) tasemele 4, mis vastab "substantial benefit" ehk märkimisväärsele kasule. Ameerika ravijuhistes on ravi nimetatud näidustusel 2A kategooria soovitusena sisalduv. Teenuse kasutamisele ei ole tarvis täiendavaid tingimusi peale teenuse nimetuses sisalduva.

18. Kasutatud kirjandus

1. André T, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatchrepair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):665-677. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00064-4. Epub 2021 Apr 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33812497/>
2. André T, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264544/>
3. André T, et al. Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-

- H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). Abstract #3500, ASCO 2021. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 3500)
4. Overman MJ et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1182–1191.
 5. Overman MJ et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):773–779
 6. Lenz H.-J. et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab as first-line therapy in microsatellite instability-high/DNA mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: Clinical update. *J. Clin. Oncol.* 2020;38:11. doi: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.11.
 7. Kim J.H. et al. A Phase II Study of Avelumab Monotherapy in Patients with Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High or POLE-Mutated Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. *Cancer Res. Treat.* 2020;52:1135–1144. doi: 10.4143/crt.2020.218.
 8. Chen E.X. et al. Effect of Combined Immune Checkpoint Inhibition vs Best Supportive Care Alone in Patients with Advanced Colorectal Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6:831–838. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0910
 9. Battaglin, F., et al., Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2018. 16(11): p. 735-745. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30543589/>
 10. Gorzo, A. et al. (2022). Landscape of Immunotherapy Options for Colorectal Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives beyond Immune Checkpoint Blockade. *Life (Basel, Switzerland)*, 12(2), 229. <https://doi.org/10.3390/life12020229>
 11. NCCN Colon Cancer Guidelines 1.2022. colon.pdf (nccn.org)
 12. Berton, D et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability–high tumors: A combined analysis of two cohorts in the GARNET study. *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 2564-2564 DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2564
 13. Therikildsen C et al. An Update on Immune Checkpoint Therapy for the Treatment of Lynch Syndrome. *Clin Exp Gastroenterol.* 2021;14:181-197. Published 2021 May 24. doi:10.2147/CEG.S278054
 14. Aurelien M et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 1 (January 01, 2020) 1-10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105
 15. Zimmermann M-L et al. Vähihaigestumus Eestis 2018. [Vähihaigestumus_Eestis_2018.pdf \(tai.ee\)](#)