

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis lenvatiniibiga kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomi ravis, kellel haigus progresseerub ravi ajal või pärast ravi mis tahes plaatinat sisaldava raviskeemiga ning kellele ei sobi kuratiivne kirurgiline ravi ega kiiritusravi.
Taotluse number	1499
Kuupäev	11.05.2022

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Pembrolizumab koos lenvatiniibiga on näidustatud kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi vähi raviks patsientidel, kelle haigus progresseerub ravi ajal või pärast ravi plaatinat sisaldava raviskeemiga ja kellele ei sobi kuratiivne kirurgiline ravi ega kiiritusravi.

Taotluses esitatud teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ja põhjendatud Eesti oludes.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud endomeetriumi vähi iseloomustus on adekvaatne.

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

Taotluse aluseks on III faasi randomiseeritud uuring KEYNOTE-775, mis on asjakohane ja usaldusväärne toetamaks taotluses esitatud näidustuse tõenduspõhisust. KEYNOTE-775 uuringu alusel pikendab lenvatiniibi ja pembrolizumabi kombinatsioon oluliselt progressioonivaba ja üldist elulemust I rea plaatinapreparaati sisaldava süsteemravi ajal või järgselt progresseerunud kaugelearenenud endomeetriumi vähi korral. Uuringutulemused on esitatud korrektselt, esitatud tulemusnäitajad on statistiliselt ja kliiniliselt olulised.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	
Võrdlusravi <i>Uuringus 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 korrektsed andmed võimalike kõrvaltoimete, tüsistuste ning nende ravi kohta.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Ei ole kohaldatav, kuna tõenduspõhisuse kohta on andmed olemas.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses esitatud alternatiiv (kemoteraapia doksorubitsiin, paklitakseel) ning võrdlus taotletava teenusega on esitatud korrektselt.

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

Taotluses kajastatud ravijuhendid on asjakohased ja toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Teenuse tegevuse kirjeldus on esitatud korrektselt.

Taotleja poolt esitatud kuluandmed on usutavad.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Kõik esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

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 teenuse osutamise kogemust Eestis ei ole. Andmed pembrolizumabi ja lenvatinibi kasutuskogemuse kohta Eestis on teistel näidustustel, mis on ka taotluses esitatud.

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

Taotluses prognoositud teenust vajavate isikute arvu ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu aluseks on eesti Vähiregistri andmed endomeetriumiivähi haigestumise kohta, haigekassa andmed koodi 327R senise kasutuse kohta ja uuringu KEYNOTE-775 ravi kestuse mediaan.

Prognoos sisaldab nii pMMR kui ka MSI-H/dMMR patsiente. MSI-H/dMMR patsientide osakaal võiks kirjanduse andmetel olla umbes 20-30%, ehk siis prognoositavate patsientide arvust ca 5 patsienti. Kui levinud endomeetriumiivähi ja MSI-H patsientidele on võimalik pembrolizumabi monoterapia, siis võib need patsiendid käesolevast prognoosist väljaarvata.

Tervishoiuteenust vajavate isikute ja teenuse osutamise kordade arv on umbkaudne, kuna täpsed algandmed puuduvad.

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

Taotluses esitatud andmed, mis puudutavad ravijuhule lisanduvaid tervishoiuteenuseid nii taotletava teenuse kui ka alternatiivse teenuse kasutamisel, on õiged ja asjakohased. Uus teenus ei asenda olemasolevaid tervishoiuteenuseid.

Uute ravijuhtude prognoositav lisandumine on taotluse punktis 10.4 adekvaatselt kirjeldatud. Taotletava tervishoiuteenusega ja alternatiivse raviviisiga kaasnevad tervishoiuteenused, soodusravimid ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal on taotluses kirjeldatud. Antiemeetikumide tavapärased annustamisskeemid: metoklopramiid 10 mg 3 korda päevas, granisetron 1 mg 2 korda päevas, aprepitant 125 mg (80mg) 1 kord päevas. Antiemeetikumide vajadus ja kasutuskestus on väga individuaalne. Kaasnevad teenused ei erine praegusest alternatiivist.

Uuel tervishoiuteenusel ei ole teaduslikult tõendatud erinevat mõju töövõime kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga.

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

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

Taotluses vastavat hinnangut esitatud ei ole.

Teenuse osutamisel ei ole reaalne eeldada patsiendilt omaosalust.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus on madal, nagu kirjeldatud taotluses punktides 12.1 ja 12.2.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei ole kohaldatav, tõenduspõhised andmed puuduvad.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenusele ei ole vaja lisada kohaldamise tingimusi.

17. Kokkuvõte

Teenuse 327R hüvitamist taotletakse näidustusel: pembrolizumab kombinatsioonis lenvatiniiibiga kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomi ravis patsientidel, kellel haigus progresseerub ravi ajal või pärast ravi mis tahes platinat sisaldava raviskeemiga ning kellele ei sobi kuratiivne kirurgiline ravi ega kiiritusravi. Kuna kaugelearenenud endomeetriumi vahel puudub standardne II rea süsteemravi, kasutuselolevad raviskeemid (doksorubitsiini ja paklitakseeli monoterapia) ei ole efektiivsed, esineb katmata vajadus uute ravimeetodite järele, mis parandaks patsientide elulemust ja omaks head ohutusprofiili. KEYNOTE-775 uuring on näidanud lenvatiniiibi ja pembrolizumabi kombinatsiooni kasutamisel olulist progressioonivaba ja üldise elulemuse paranemist mitte-MSI-H/dMMR molekulaarse alatüübiga patsientidel võrreldes keemiaraviga (doksorubitsiin ja paklitakseel).

Lenvatiniiib kombinatsioonis pembrolizumabiga parandab statistiliselt oluliselt progressioonivaba elulemust (7,2 kuud vs 3,8 kuud; HR 0,56) ja üldist elulemust (18,3 kuud vs 11,4 kuud; HR 0,62) võrrelduna kemoterapiaga. Paranes ka ravivastuse määr (ORR 32 vs 15 %).

Kõrvaltoimeid grade ≥ 3 esines 88,9 % patsientidest lenvatiniiibi ja pembrolizumabi harus ning 72,7% kemoterapia harus. Uuringuravi katkestas 14% patsientidest võrrelduna 8% keemiaravi saanud patsientidega.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ravijuhises on 2. rea ravi pMMR korral lenvatiniiibi ja pembrolizumabiga 1 kategooria soovitus (baseerub kõrgetasemelisel tõenduspõhisusel, NCCN üksmeelne konsensus, et raviviis on kohane). ESGO (European Society of Gynecological Oncology) 2. rea ravi pMMR korral lenvatiniiibi ja pembrolizumabiga on B kategooria soovitus (tugev või keskmine tõenduspõhisus efektiivsuse kohta, kuid piiratud kliiniline kasu, üldiselt soovitatud).

Kohaldamise tingimusi teenuse kasutamiseks ei ole vajalik sätestada.

LISAKÜSIMUSED

1. Palume hinnata punktis 9.3. esitatud patsientide prognoosi ja välja tuua kui suur hulk taotletavatest patsientidest on pMMR ja MSI-H/dMMR molekulaarse alatüübiga.

2019 aastal diagnoositi Eestis 235 endomeetriumivähi esmasjuhtu (2018 a 212 esmasjuhtu). ~ 8% kasvajatelt on algselt kaugelearenenud (ligikaudu 20 patsienti), lisanduvad varasemalt diagnoositud kaugelearenenud endomeetriumivähiga patsiendid (ligikaudu 30 patsienti). II liini palliatiivset ravi võiks hinnanguliselt saada aastas ca 15-20 patsienti (kaasa arvatud MSI-H subgrupp).

Kirjanduse andmeil 20-30 % endomeetriumivähkidest on MSI-H/dMMR, ehk siis 20 patsiendist 4-6 on MSI-H molekulaarse alatüübiga.

Täpsema patsientide arvu prognoosimiseks puuduvad andmed.

2. Palume hinnata kui suur osa patsiendiprognosist on kaugelearenenud emakavähiga patsiendid ning kui suur retsidiveerunud haigusega patsiendid.

Kõik patsiendid on kaugelearenenud endomeetriumivähiga (sh kaugelearenenud retsidiveerunud haigusega), kelle puhul on näidustatud palliatiivne süsteemravi ja tervendav kirurgiline ega kiiritusravi ei ole võimalikud.

3. Palume kirjeldada emakavähi molekulaarse alatüübi tuvastamise senist kliinilist praktikat Eestis ning arvestades taotlusel patsientide segmendiga välja tuua nende ratsionaalne testimisalgoritm (keda ja millal skriiniga).

Emakavähi molekulaarse alatüübi tuvastamine on näidustatud kõikidel patsientidel enne adjuvantse või palliatiivse ravi alustamist.

Kasvajakoe geenipaneeliga testimine on Eesti vähikeskustes endomeetriumivähiga patsientidel tavapraktika aastast 2021, MSI testimine immuunohistokeemiliselt on kasutusel varasemalt.

MSI testimine palliatiivse ravi otsustamiseks II ravireas võib esialgu lisada testimiseks 10-20 patsienti aastas.

4. Palume hinnata, kui suurele osale endomeetriumivähiga patsientidest ei sobi kuratiivne kirurgiline ravi ega kiiritusravi ning kirjeldada nende sobimatuse peamised põhjusi.

Kuratiivne (tervendav) kirurgiline ja kiiritusravi on näidustatud I-III staadiumi endomeetriumivähiga patsientidele. IV staadiumi endomeetriumivähiga (algselt IV staadium või peale kuratiivset ravi retsidiveerunud/metastaseerunud haigus) ei ole kuratiivne kirurgiline ega kiiritusravi võimalikud (IV staadiumi korral kasutatakse palliatiivsel eesmärgil kirurgilist või kiiritusravi kasvaja tingitud sümptomite leevendamiseks).

5. Haigekassa kaalub alates 01.04.2022 eraldiseisva teenusena bevatsizumabi rahastamist kõigile patsientidele, kes sellist ravi vajaksid (sõltumata näidustusest). Millised patsiendisegmendid oleksid emakavähi korral potentsiaalselt bevatsizumabi kasutajad (teenuse paremaks planeerimiseks palume ka võimalikku patsientide arvu prognoosi).

- a. kas ja kuidas mõjutab bevatsizumabi edaspidine kättesaadavus käesoleva taotluse aluseid patsiente ja selle arvu prognoosi.

Bevacizumabi kättesaadavus ei mõjuta käesoleva taotluse aluseid patsiente ja nende arvu prognoosi.

6. Euroopa Ravimiamet on viidanud, et MSI-H/dMMR puhul pole kombinatsioonravi (lenva+pembro) kliiniline aktiivsus oluliselt erinev võrreldes pembrolizumab

monoteraapiaga. Ka ravijuhised soovivad MSI-H/dMMR patsientidel 2. ravireas kasutada pembrolizumab monoteraapiat. Sellest johtuvalt palume hinnata:

- a. kas taotletavate patsientide puhul, kellel on molekulaarne alatüüp MSI-H/dMMR, võiks kombinatsioonravi asemel olla kättesaadav pembrolizumab monoteraapia?

Jah võiks küll.

- b. Kui suur on hetkel taotletavas settingus MSI-H/dMMR patsientide prognoos?

MSI-H/dMMR molekulaarse alatüübiga patsiente peaks erineva kirjanduse andmeil olema 20-30%, ehk siis II ravireas prognoosi kohaselt ca 5 patsienti.

- c. Juhul kui meditsiinilise eksperdi hinnangul on kombinatsioonravigil (leva+pembro) siiski taotletavas settingus oluline kliiniline eelis, siis palume see välja tuua.

Ei ole olulist eelist.

18. Kasutatud kirjandus

1. Makker V, Colombo N, Casado Herraes A et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. The New England Journal of Medicine 2022, Feb; 386: 437-448.
2. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. International Journal of Gynecological Cancer 2021, 31: 12-39.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. Version 1.2022
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine
4. Pembrolizumabi – 2021 kinnitatud tooteinfo.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf
5. Ojamaa K, Veerus P, Baburin A et al. Increasing incidence and survival of corpus uteri cancer in Estonia over the past two decades. Cancer Epidemiol 2019; 62:101566
6. Vergote I, Powell M, Teneriello M et al. Second-line lenvatinib in patients with recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol 2020; 3:575-582.