

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 10
Taotluse number	1618
Kuupäev	12.04.2024

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluse eesmärgiks on lisada haigekassa rahastatavate ravimite hulka pembrolizumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 10 . Täpsustuseks võib öelda, et tegemist siis onkospetsiifilise palliatiivse raviga ja mitteresetseeritava mao-söögitoru ühenduskoha kasvajaga patsient ei tohi kuuluda ka kiiritusravile. Näidustuse aluseks on uuring Keynote 859¹, mis on korrektselt läbi viidud kliiniline ravimiuuring mille tulemusi on arvestatud ka rahvusvahelistes ravijuhistes (NCCN). Välja on ka toodud pühitingimused: HER2-negatiivne mao või mao-söögitoru ühenduskoha (GEJ) adenokartsinoom, patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1 ja kasvajakoe ekspressioon PD-L1 CPS-iga ≥ 10 . Kui rääkida alternatiivsetest ravivõimalustest Eestis, siis hetkel on antud patsientidele kättesaadav ainult keemiaravi (sama, mis võrdlusgrupis ka antud uuringus). Kui rääkida alternatiivsetest ravivõimalustest maailmas, siis kindlasti peaks ka arvestama uuringuga CheckMate 649², kus peaaegu sarnases uuringus on uuritud teist immuunravivat (nivolumabi) ja samuti saadud sarnane positiivne tulemus.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses on välja toodud maovähi esmasjuhud. Taodeldavas tervishoiuteenuses on nimetatud ka mao-söögitoru ühenduskoha kasvajaid ja arvestades antud paikme anatoomiat ja diagnoosi paneku keerukust, võivad olla osa potentsiaalseid ravikandidaate ka liigitatud diagnoosikoodide C15.2 - söögitoru kõhuosa ja C15.5 - söögitoru alumine kolmandik alla. Haiguse etioloogiat ja sümptomaatikat ei ole taotluses kirjeldatud, kas ongi vaja?

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

Kirjanduse otsimisel on kasutatud märksõnu pembrolizumab, gastric cancer ja phase 3/III, antud tulemustest on olulisena välja toodud uuringu Keynote 859 tulemused.

Nagu varasemalt mainitud on antud näidustuse korral läbi viidud sarnane uuring teise immuunravimiga, preparaadiks nivolumab, uuringuks CheckMate 649. Uuring oleks välja tulnud otsingus, kui oleks asendatud sõna pembrolizumab sõnaga immunotherapy. Ka seal uuringus saavutati positiivne tulemus üldise elumuse osas immuunravi lisamisega ja siinkohal kokkuvõttes võibki öelda, et kahe uuringu olemasolu pigem toetab immuunravi efektiivsust. Kuna tegemist ei ole otseselt võrdlevate uuringutega, siis täpsemat uuringu CheckMate 649 analüüsi vajalikuks ei pea ja keskendub uuringu Keynote 859 tulemustele.

1. Taotluses kirjeldatud uuringu sihtgrupp ja täpsustused vastavad artiklites välja tooduga.
2. Taotluses kirjeldatu vastab uuringus kirjeldatule.
3. Taotluses kirjeldatu vastab uuringus kirjeldatule.
4. Taotluses kirjeldatu vastab uuringus kirjeldatule.
5. Taotluses on välja toodud esmane tulemusnäitaja OS (üldine elumus).
6. Presenteeritud on tulemusi patsiendipopulatsioonis PD-L1 CPS \geq 10. Rahastust taodeldakse sellele grupile ja selles grupis on ka kõige suurem kasu ravist. Presenteeritud tulemus vastab uuringus kirjeldatule. Antud näidustus antud patsiendi populatsioonile on ka kajastatud NCCN ravijuhises kategooria 1 soovitusena.
7. Taotluses on välja toodud teised tulemusnäitajad nagu progressioonivaba elumus, objektiivne ravivastus ja ravivastuse mediaankestus, mainitud ei ole ohutust.
8. Taotluses kirjeldatu vastab uuringus kirjeldatule, kajastatud jällegi patsiendipopulatsiooni PD-L1 CPS \geq 10.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud andmed nii uuringust kui ka ravimiomaduste kokkuvõttest, andmed on korrektsed. Ära toodud kõrvaltoimete ravi on vastavuses üldise praktikaga

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Eraldiseisvaid andmeid ravi tulemuslikkuse kohta ei ole publitseeritud.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Hetkel on Eestis antud patsiendipopulatsioonile kätte saadav palliatiivne keemiaravi, sama keemiaravi on kasutatud ka antud taotluse aluseks oleva uuringu puhul standart keemiaraviks. Uuring näitas statistiliselt olulist üldise elumuse pikenemist.

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

Taotluse tegemise järgselt on uuendatud NCCN ravijuhis, viimase kuupäev on nüüd 07.03.2024. Antud ravijuhises on nüüd antud patsiendipopulatsioonis (lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi 1. rea palliatiivne onkopsiifiline ravi) kaks kategooria 1 ravisoovitust. Keemiaravi koos pembrolizumabiga (PD-L1 CPS \geq 10) - taodeldav teenus ja keemiaravi koos nivolumabiga (PD-L1 CPS \geq 5) - uuringust CheckMate 649.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Nõustun taotluses kirjeldatuga. Lisaks peab mainima, et teenust saab osutada nii ambulatoorselt kui statsionaarselt, see oleneb keemiaravi valikust.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Nõustun taotluses kirjeldatuga, antud näidustusel ei ole immuunravi tavapraktikas kasutatud. Immuunravi 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. Siiski tuleb lisada, et taodeldavas tervishoiuteenuses on nimetatud ka mao-söögitoru ühenduskoha kasvajaid ja arvestades antud paikme anatoomiat ja diagnoosi paneku keerukust, võivad olla osa potentsiaalseid ravikanditaate ka liigitatud varasemalt diagnoosikoodide C15.2 - söögitoru kõhuosa ja C15.5 - söögitoru alumine kolmandik alla.

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

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

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

Vähiravimite omaosalus peaks olema 0%, taotluses seda mainitud ei ole.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Nõustun taotluses esitatuga.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Pole taotluses kirjeldatud, pole ka ilmselt kohaldatav.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Pole taotluses kirjeldatud. Tingimused tulenevad näidustusest: adenokartsinoom, lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritav ning metastaatiline haigus, PD-L1 CPS \geq 10 ja ECOG 0-1.

17. Kokkuvõte

Taotluse eesmärgiks on lisada haigekassa rahastatavate ravimite hulka pembrolizumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga \geq 10. Käesoleva taotluse aluseks on 3. faasi randomiseeritud ja platseebo kontrollitud

uuring *KEYNOTE-859 - Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer: a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial*. Hindajal ei ole etteheiteid uurinu disainile ega läbiviimisele. Uuringus saavutati statistiliselt oluline kasu esmase tulemusnäitaja, üldise elumuse (OS) osas ja seda just kõige olulisemalt patsientide grupis kelle kasvaja PD-L1 CPS skooriga ≥ 10 . Antud uuringu tulemusel on ravim antud näidustusel lisatud ka NCCN ravijuhisesse kategoorja 1 soovitusena, ESMO ravijuhendit ei ole ajakohaselt uuendatud. Uuriija hinnangul oleks immuunravi kättesaadavus palliatiivset ravi saavatel kauglearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga patsientidel väga oluline, olulisi I rea ravi muudatusi ei ole juba toimunud aastaid.

18. Kasutatud kirjandus

1. Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(11):1181-1195. doi:10.1016/S1470-2045(23)00515-6
2. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10294):27-40. doi:10.1016/S0140-6736(21)00797-2