

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	<i>Atesolizumabi lisamine levinud väikerakk kopsuvähi raviskeemi</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>	1382
Kuupäev	24.05.20

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustus on õige, asjakohane ning põhjendatud. Täiendusi ja parandusi ei ole.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Esitatud haiguse (kopsu väikerakk-kartsinoom, *small-cell lung cancer - SCLC*) iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane. Välja arvatud seisukoht, et viimase 20 aasta jooksul ei ole uusi, efektiivseid ravimeid levinud ES-SCLC (*Extensive stage SCLC*) kliinilisse kasutusse jõudnud. Keemiaravi kombinatsioon etoposiid pluss plaatina preparaat (EP skeem) on kasutusel 80ndatest ning seetõttu ei ole SCLC ravis uusi efektiivseid ravimeid lisandunud ca 40 aastase ajaperioodi jooksul (1).

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

Taotluses esitatud põhiline näidustuse aluseks olev kliiniline uuring (IMpower133) on asjakohane ning tulemused usaldusväärsed. Esmaste tulemusnäitajate (üldine ja progressioonivaba elulemus, OS ja PFS vastavalt) tulemused on statistiliselt ning kliiniliselt olulised. Täiendusi ja parandusi ei ole.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste kohta. Autoimmuunsete reaktsioonide raviks kasutatakse glükokortikoide, nii nagu ka taotluses mainitud. Lisada võib, et hematoloogilise toksilisuse (aneemia, trombotsütopeenia) korral võivad osutada vajalikuks verekomponentide (erütrotsüütide suspensioon, trombomass) ülekanded ning neutropeenia korral granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva hormooni manustamine. Febriilse neutropeenia raviks kasutatakse antibakteriaalseid ravimeid.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Arvestades, et atesolizumabi näidustus levinud SCLC raviks on kinnitatud Ameerika Ühendriikides ja Euroopa Liidus alles 2019. aastal, ei ole ravimi kasutamise kogemus suur.

6. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Atesolizumabi kombinatsiooni karboplatiini ja etoposiidiga levinud ES-SCLC ravis on võrreldud siiani kasutusel oleva standardse raviskeemiga karboplatiin plus etoposiid. Seetõttu võib öelda, et võrreldes alternatiiviga (karboplatiin + etoposiid), on kombinatsioon (atesolizumab + karboplatiin + etoposiid) efektiivsem (pikem OS ja PFS).

Seoses käesoleva taotlusega on olulised veel 2 punkti:

- 1) Mainimist väärib, et EP skeemi all mõeldakse tavapraktikas nii etoposiidi kombinatsiooni karboplatiiniga kui ka tsisplatiiniga. Nimetatud skeemid (tsisplatiin + etoposiid ja karboplatiin + etoposiid) on võimalustena nimetatud ka ravijuhistes (nt *NCCN Small Cell Lung Cancer, version 3.2020*). Igapäevatoos on EP kombinatsioonis siiani eelistatud tsisplatiini, kuid kui patsiendil ei ole võimalik tsisplatiini kasutada (nt esinevad kaasuvad haigused, neerufunktsiooni langus), kasutatakse karboplatiini. Hetkel kehtivas tervishoiuteenuste loetelus (Tervishoiuteenuste loetelu peatükis "Meditisiiniseadmed ja ravimid" sisalduvate ravimite maksumus, kasutusvajadus ja osakaalud teenuses, lisa 15) on SCLC 1. rea raviks arvestatud EP kombinatsioon, mis sisaldab tsisplatiini. Atesolizumabi toime kombinatsioonis EP skeemiga, mis sisaldab tsisplatiini ei ole teada. Samuti ei ole teada, kas atesolizumabi kombinatsioon etoposiidi ja karboplatiiniga on efektiivsem EP skeemist, mis sisaldab tsisplatiini.
- 2) Taotluse hindamise hetkeks on avaldatud ka III-faasi uuring CASPIAN, kus sarnasel haigete grupil (ES-SCLC) on testitud esimese valiku ravina durvalumabi + EP kombinatsiooni (2). Nimetatud uuringus on ES-SCLC haiged EP raames saanud nii tsisplatiini (25%) kui ka karboplatiini (ca 75%). Uuringu raames randomiseeriti 268 patsienti gruppi, kes said durvalumabi ja EP kombinatsiooni ning 269 gruppi, kes said EP keemiaravi. CASPIAN uuringu esmaseks tulemus näitajaks oli üldine elulemus (OS). Uuring näitas OS-i statistiliselt olulist paranemist durvalumabi ja EP kombinatsiooniga ravitud rühmas võrdluses vaid EP keemiaravi saanutega, OS mediaanid olid vastavalt 13,0 kuud (95% UV: 11,5-14,8) versus 10,3 kuud (95% UV: 9,3-11,2) ning riskitiheduste suhe (HR) = 0,73 (95% UV: 0,59-0,91; p=0,0047). Arvestades IMpower133 ja CASPIAN uuringute sarnast haigete gruppi (ES-SCLC, ECOG 0-1) ning üldjoontes sarnast efektiivsust (OS 12,3-13,0 kuud; 18 kuu OS määr mõlemas uuringus 34%), oleks Eesti Haigekassal mõistlik atesolizumabi või durvalumabi lisamist EP-skeemile käsitleda koos. FDA (*The US Food and Drug Administration*) on durvalumabi vastava näidustuse kinnitanud 30.03.20, EMA (*European Medicines Agency*) poolset heakskiitu on oodata sügisel 2020.

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

On kajastatud taotluses.

Atesolizumabi kombinatsioon karboplatiini ja etoposiidiga ning durvalumabi kombinatsioonid karboplatiini või tsisplatiini ja etoposiidiga on sarnaselt kajastatud NCCN 2020. aasta ravijuhendis I kategooria tõendus põhiseadusega.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

On kajastatud adekvaatselt taotluses. Välja arvatud raviviis: teenust võib osutada nii ambulatoorselt kui ka statsionaarselt (3-päevane intravenoosne ravikuur).

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

On kajastatud adekvaatselt taotluses.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Üksikud haiged on sarnast raviskeemi saanud „Kingitud Elu“ fondi toel ning kliiniliste uuringute raames.

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

On kajastatud adekvaatselt taotluses.

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

On kajastatud adekvaatselt taotluses.

Väljaarvatud asjaolu, et vastavate kliiniliste uuringute raames (IMpower133 ja CASPIAN) on osad haiged saanud ka profülaktilist aju kiiritusravi.

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

On kajastatud adekvaatselt taotluses.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Puudub.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei ole teada.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Atesolizumab on näidustatud kombinatsioonis **karboplatiini** ja etoposiidiga kaugelearenenud staadiumis väikerakk kopsuvähi (*extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC*) esmavaliku ravina täiskasvanud patsientidel.

17. Kokkuvõte

Atesolizumab on näidustatud kombinatsioonis karboplatiini ja etoposiidiga kaugelearenenud staadiumis väikerakk kopsuvähi (*extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC*) esmavaliku ravina täiskasvanud patsientidel. Tegemist on esimese ravikombinatsiooniga, mis on viimase ca 40 aasta jooksul pikendanud levinud väikerakulise kopsuvähiga patsientide elulemust.

Arvestades IMpower133 ja CASPIAN uuringute sarnast haigete gruppi (ES-SCLC, ECOG 0-1) ning üldjoontes sarnast efektiivsust (OS 12,3-13,0 kuud; 18 kuu OS määr mõlemas uuringus 34%), oleks Eesti Haigekassal mõistlik atesolizumabi või durvalumabi lisamist EP-skeemile käsitleda koos. FDA (*The US Food and Drug Administration*) on durvalumabi vastava näidustuse kinnitanud 30.03.20, EMA (*European Medicines Agency*) poolset heakskiitu on oodata sügisel 2020.

18. Kasutatud kirjandus

- [1] Oze I, Hotta K, Kiura K, *et al*: Twenty-seven years of phase III trials for patients with extensive disease small-cell lung cancer: disappointing results. *PloS one* 4: e7835, 2009.
- [2] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, *et al*: Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 394: 1929-1939, 2019.