

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Pembrolizumab kombinatsioonis plaatinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoteraapiaga esimese rea ravis lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga $\geq 10$ .
<b>Taotluse number</b>	1501
<b>Kuupäev</b>	10.04.2022

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluse eesmärgiks on lisada haigekassa rahastatavate ravimite hulka pembrolizumab kombinatsioonis plaatinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoteraapiaga esimese rea ravis lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ . Täpsustuseks tuleb ka mainida, et mitteresetseeritav kasvaja peab olema ka mitte kuratiivselt kiiritatav, ravi eesmärk peab olema palliatiivne. Taotluse alla käivad söögitoru kasvajakasvaja kõigi histoloogiatega (adenokartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) ning mao-söögitoru ühenduskoha (Siewerti I tüüp) HER2-negatiivsed adenokartsinoomid. Taotluses välja toodud ESMO kongressi tabelis on alternatiivse võimalusena välja toodud ka Nivolumab, mille osas on lubatud esitada lisaaandmeid. Nivolumabi soovitus pärineb antud kontekstis osalt uuringust *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*. Antud uuringusse kaasati ainult adenokartsinoomiga patsiente ja seetõttu ei ole antud uuringu andmed antud taotluse kontekstis olulised. Ning teises osas veel avaldamata uuringust CheckMate 648. Viimases uuringus uuriti nivolumabi ka Lamerakk-kartsinoomi korral aga kuna hindajale teadaolevalt ei ole uuringu tulemusi veel artiklina ametlikult avaldatud, ei saa ka seda informatsiooni võrdluseks kasutada.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud napsõnaline haiguse kirjeldus vastab üldtunnustatuga.

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

Käesoleva taotluse aluseks on 3. faasi randomiseeritud ja platseebo kontrollitud uuring *KEYNOTE-590 - Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer, a randomised, placebo-controlled, phase 3 study*. Hindajale ei ole teada teisi olulisi immuunravimeid puudutavaid uuringuid mis hõlmaks sama patsientide populatsiooni sama näidustuse korral. Peab siiski mainima, et uuringu CheckMate 648 tulemused võiksid olla antud kontekstis olulised. Antud uuringu tulemusel on ravim antud näidustusel lisatud ka NCCN ravijuhisesse, ESMO ravijuhendit ei ole ajakohaselt uuendatud.

1. Taotluses kirjeldatud uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv alagruppides vastab 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 põhilised tulemusnäitajad, OS (üldine elulemus) ja PFS (progressioonivaba elulemus).

Üldist elulemust hinnati gruppides:

- a. Söögitoru lamerakk-kartsinoomiga patsiendid kellel kasvajakoes PD-L1 CPS  $\geq 10$ .
- b. Söögitoru lamerakk-kartsinoomiga patsiendid.
- c. Kõikide histoloogiatega kasvajatega patsiendid kellel PD-L1 CPS  $\geq 10$ .
- d. Kõik patsiendid.

Progressioonivaba elulemust hinnati gruppides:

- a. Söögitoru lamerakk-kartsinoomiga patsiendid.
- b. Kõikide histoloogiatega kasvajatega patsiendid kellel PD-L1 CPS  $\geq 10$ .
- c. Kõik patsiendid.

6. Taotluses on välja toodud uuringu kokkuvõtte ravimi omaduste kokkuvõttest. Kokkuvõtvalt näidati uuringus statistiliselt olulist OS-i ja PFS-i paranemist kõigis eelnevalt määratletud uuringupopulatsioonides.
7. Teistes tulemusnäitajates vaadati ka lisaks ohutust.
8. Teiste tulemusnäitajate andmed taotluses progressioonivaba elulemuse osas pärinevad ravimi omaduste kokkuvõttest. Turvalisuse osas kirjeldatu ei erine teadaolevast informatsioonist.

#### **4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Taotluses on korrektselt esitatud andmed nii uuringust kui ka ravimiomaduste kokkuvõttest. 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 patsientidele kätte saadav palliatiivne keemiaravi, sama keemiaravi on kasutatud ka antud taotluse aluseks oleva uuringu puhul standart keemiaraviks. Uuring näitas statistiliselt olulist OSi ja PFSi pikenemist.

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

Rahvusvahelistest ravijuhistest NCCN ei sisalda alternatiivseid ravivõimalusi, esmavalikuna on ära toodud keemia ja immuunravi kombinatsiooni (soovitus pärineb käesolevast uuringust). Alternatiivsete ravivõimaluste osas võiks selgust anda veel artiklina avaldamata uuringu CheckMate 648 tulemused.

#### **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

#### **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Nõustun üldiselt taotluses esitatud informatsiooniga, juhin siiski tähelepanu, et keemiaravina kasutatakse uuringus KEYNOTE-590 tsisplatiini koos 5Fuga, mis on teostatav ainult statsionaarselt. Varasemalt on saanud palliatiivses I reas kasutada nii ambulatoorselt kui ka statsionaarselt teostatavaid skeeme. Käesolevalt puudub hindajal ülevaade, kui suures osas on siamaani kasutatud ambulatoorseid või statsionaarseid skeeme. Lisana vajab ära mainimist, et Tartu Ülikooli Kliinikum pakub onkoloogilist ravi ka Ida-Viru Keskhaiglas.

#### **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Nõustun taotluses kirjeldatuga, antud näidustusel ei ole immuunravi tavapraktikas kasutatud. Immuunravi on kasutuses erinevate teiste kasvajatate 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.

#### **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 taotlusega..

#### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Nõustun taotlusega.

#### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Nõustun taotluses kirjeldatuga, näidustusest tulenevad tingimused on söögitoru ning söögitoru-mao ühenduskoha kasvajakasvaja, adenokartsinoomid ning lamerakk-kartsinoomid, 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 platinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoteraapiaga esimese rea ravis lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ . Käesoleva taotluse aluseks on 3. faasi randomiseeritud ja platseebo kontrollitud uuring *KEYNOTE-590 - Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer, a randomised, placebo-controlled, phase 3 study*. Hindajal ei ole etteheiteid uurinu disainile ega läbiviimisele. Uuringus saavutati statistiliselt oluline kasu OS-i ja PFS-i paranemise näol kõigis eelnevalt määratletud uuringupopulatsioonides. OS paranes üldpopulatsioonis immuunravi lisamisega

keemiaravile 2,6 kuud ja lamerakk-kartsinoomiga patsientidel kellel kasvajakoes PD-L1 CPS  $\geq 10$  5,1 kuud. Antud uuring ei näidanud statistilist olulist OS-i paranemist adenokartsinoomiga patsientide hulgas, tuleb siiski mainida, et uuring ei olnud disainitud seda tegema. Antud uuringu tulemusel on ravim antud näidustusel lisatud ka NCCN ravijuhisesse, ESMO ravijuhendit ei ole ajakohaselt uuendatud. Alternatiivsete ravivõimaluste osas võiks selgust anda veel artiklina avaldamata uuringu CheckMate 648 tulemused, kus samal näidustusel uuriti teist immuunravimit nivolumabi. Uuriija hinnangul oleks immuunravi kättesaadavus palliatiivset ravi saavatel söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidel väga oluline, olulisi I rea ravi muudatusi ei ole juba toimunud aastaid.

## 18. Kasutatud kirjandus

- Kato K, Shah MA, Enzinger P, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Future Oncol.* 2019;15(10):1057-1066. doi:10.2217/fon-2018-0609
- 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