

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Kopsuvähi kemoteraapiakuur: pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab- paklitakseeliga metastaatilise lamerakk- NSCLC 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 ülaserva.</i>	1383
Kuupäev	24.05.20

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses on teenuse osutamise näidustus õige ning see vastab ravimi pembrolizumab registreeritud näidustusele.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Esitatud haiguse või tervises seisundi iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane.

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

Taotluses on esitatud näidustuse aluseks olev kliiniline uuring Keynote-407. Tuleb märkida, et nimetatud uuringu raames on siiani avaldatud vaid 1 publikatsioon (1). Taotluses mainitud lõplikke elulemuse andmeid ei ole publikatsioonina avaldatud. Eksperdi hinnangul ei ole mõistlik teha otsuseid baseerudes konverentsi ettekandele ja abstraktile, sest need ei ole erinevalt avaldatud publikatsioonidest läbinud kriitilist arvustust.

Vastavalt avaldatud Keynote-407 publikatsioonile on ITT populatsioonis näidatud, et pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga on metastaatilise lamerakk-NSCLC esimese rea ravis efektiivne: üldise elulemuse mediaan oli pembrolizumabi-keemiaravi grupis 15,9 kuud (95% UV: 13,2-NR) ning platseebo-keemiaravi grupis 11,3 kuud (95% UV: 9,5-14,8). Vastav riskitiheduste suhe (HR) oli 0,64 (95% UV: 0,49-0,85; $p < 0,001$).

Oluline on mainida, et avaldatud uuringus on haiged kihistatud (stratifitseeritud) vastavalt PD-L1 ekspressiooni tasemele vaid kahte gruppi: $<1\%$ (*tumor proportion score*, TPS $<1\%$ ehk negatiivne) ja $\geq 1\%$ (TPS $\geq 1\%$ ehk positiivne). Esmase publikatsiooni puhul on näha, et pembrolizumabi lisamine keemiaravile on efektiivsem mõlemas etteplaneeritud subgrupis: PD-L1 $<1\%$ HR 0,68 (95% UV: 0,47-0,98) ning PD-L1 $\geq 1\%$ HR 0,49 (95% UV: 0,38-0,65).

Muud kommentaarid:

1) Ei saa nõustuda taotluses ESMO abstrakti/posterettekandega (nn jälgimisajaga 14,3 kuud lõppanalüüsi andmete alusel) seoses kirja panduga, et „paremat üldelulemust pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis täheldati kõigis PD-L1 kategooriates, mida hinnati“. Nimelt ületavad Keynote-407 selles analüüsis üldise elulemuse HR 95% UV piirid 1,0 ning seetõttu ei saa siin öelda, et tulemused uuringu gruppides (pembrolizumab + keemia vs platseebo + keemia) erineksid. Nii näiteks on grupis PD-L1 <1% HR 0,79 (95% UV: 0,56-1,11) ning grupis PD-L1 ≥50% 0,79 (95% UV: 0,52-1,21). Üldise elulemuse kasu oli jälgitav vaid subgrupis PD-L1 1-49% (HR 0,59, 95% UV: 0,42-0,84). Siinjuures väärib uuesti mainimist, et uuringus kihistati (stratifitseeriti) patsiendid gruppidesse vastavalt PD-L1 väärtusele kas <1% või ≥1%. Viimast subgruppi ESMO abstrakt aga üldse ei kajasta.

See kinnitab veelkord, et ei ole mõistlik teha otsuseid baseerudes konverentsi ettekandele ja abstraktile, sest need ei ole erinevalt avaldatud publikatsioonidest läbinud kriitilist arvustust.

2) Ei ole teada, milline on efektiivsem ravijärjestus: kas pembrolizumab + karboplatiin + paklitakseel 1. reas või 1. rea keemiaravi ja immuunravi 2. reas. Eestis on hetkel rahastatud mitteväikerakk kopsuvähi 2. rea immuunravi atesolizumabiga, mis vastavalt OAK uuringule pikendab PD-L1 selekteerimata haigetel üldist elulemust sõltumata histoloogiast (haiged kihistati histoloogia alusel: mitte-lamerakk versus lamerakk kartsinoom). Üldise elulemuse paranemine oli sarnane nii lamerakulise vähi grupis kui ka adenokartsinoomi grupis (HR 0,73 95% UV: 0,54-0,98 ja HR 0,73 95% UV: 0,60-0,89 vastavalt).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

On kajastatud adekvaatselt taotluses.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Arvestades, et taotletav näidustus on nii Ameerika Ühendriikides (FDA, *The US Food and Drug Administration*) kui ka Euroopa Liidus (EMA, *European Medicines Agency*) registreeritud vastavalt 2018. ja 2019. aastal, ei ole ravimi kasutamise kogemus suur.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

On kajastatud taotluses.

Mainimist väärib, et paklitakseeli ja karboplatiini keemiaravi skeem on NSCLC ravis kasutusel juhtudel, kui patsiendil esinevad olulised kaasuvad haigused ning halvem üldseisund (nn *fragile patients*, üldseisund *ECOG 2*). Enamasti soovitatakse kasutada keemiaravi skeeme, mis sisaldavad tsisplatiini ning teise ravimina nt dotsetakseeli, gemtsitabiini, etoposiidi ning ka paklitakseeli. Ei ole teada, kas

kombinatsiooni pembrolizumab + karboplatiin + paklitakseel efektiivsus oleks sarnane kasutades võrdlusgrupis keemiaravina teisi nn plaatina „doublet“ raviskeeme.

Nagu eelpool mainitud, ei ole samuti teada, milline on efektiivsem ravijärjestus: kas pembrolizumab + karboplatiin + paklitakseel 1. reas või 1. rea keemiaravi ja immuunravi 2. reas.

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

On kajastatud adekvaatselt taotluses.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

On kajastatud adekvaatselt taotluses.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

On kajastatud adekvaatselt taotluses.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

On kajastatud adekvaatselt taotluses.

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

On kajastatud taotluses.

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

On kajastatud adekvaatselt taotluses. Haiged võivad lisaks ravimitele vajada ka kiiritusravi (nt palliatiivne kiiritusravi, metastaaside täppiskiiritusravi).

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

Pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga on näidustatud metastaatilise lamerakk-NSCLC esimese rea raviks täiskasvanutele.

17. Kokkuvõte

Vastavalt avaldatud Keynote-407 publikatsioonile on ITT populatsioonis näidatud, et pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga on metastaatilise lamerakk-NSCLC esimese rea ravis efektiivne ja talutava ohutuse profiiliga (1).

Lõplike järelduste tegemiseks on mõistlik arvestada stratifitseerimisfaktoreid (antud uuringus PD-L1 <1% ja $\geq 1\%$) ning oodata ära publikatsioon lõplike tulemustega. Hetkel ei ole teada, milline on efektiivsem ravijärjestus: kas pembrolizumab + karboplatiin + paklitakseel 1. reas või 1. rea keemiaravi ja immuunravi 2. reas.

18. Kasutatud kirjandus

[1] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, *et al*: Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine 379: 2040-2051, 2018.