

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus. <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Immunohistokeemiline uuring - PD-L1 ekspressiooni määramine
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>	1457
Kuupäev	03.05.2021

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse, olemuselt täiendava *in vitro* uuringu meditsiiniline näidustus on välja toodud vastavalt Euroopa ravijuhistele ja NordiQC PD-L1 EQA kvaliteedinõuetele õigesti, asjakohaselt esitatud ja põhjendatud Eesti oludes.^{1,2}

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Taotluses on selgesti ja asjakohaselt välja toodud Eesti Raviameti Humaanravimite registri info alusel 25.11.20 seisuga, milliste haigusvormide väljaselgitamiseks seda uuringut vaja läheb, kuna see võimaldaks selekteerida efektiivsema sihtmärkravi sobilikkust.

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

Tegemist ei ole ravi vaid täiendava *in vitro* uuringuga. Selle tõttu taotluses kliinilisi uuringuid välja ei tooda, kuna need on juba esitatud varasemas taotluses. Taotluses on välja toodud võrdlevalt alternatiivsed tootjate pakutavad vahendite komplektid, need on Dako Omnis või Ventana ULTRA. Võrdlusuuringuid nende kohta ei ole ja pole ka esitatud, kuid mõlemad on valideeritud ja ravijuhiste alusel maailmas ning Euroopas kasutusel.

Lisaküsimus: Palume eksperdil koostada tabel kõigi Eestis teadaolevalt PD-1L testimisel kasutatavate kloonide/meetodite kohta, nende meditsiiniliselt tõendatud näidustuste ja vastavate näidustuste korral testimist eeldatavate tervishoiuteenuste loetellu kantud ravimite kohta.

Haigekassa kodulehel avalikult nähtavate tervishoiuteenuste histoloogiliste uuringute nimekirjades ei kajastu antikehade nimetused. Eksperdile ei ole kättesaadavad avalikud andmed selle kohta, milliste antikehade kloonidega patoloogiaosakonnad tegelikult midagi määravad.

Taotluses mainitud ravimitest leiab Haigekassa loetelus **Pembrolizumab, Daratumumab ja Nivolumab.**

Teenus 268R. Metastaatilise mittelamerakk-mitteväikerakk-kopsukasvaja ravi **pembrolizumabi** plaatina ja pemetrekseedi kombinatsiooniga. ESMO ravijuhise alusel on selle ravi määramiseks on PD-L1 staatuse määramine kohustuslik.² **Durvalumabi** monoravi lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsiendil, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1 $\geq 1\%$ tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud.³ ESMO ravijuhise seisab: nüüdsest on nivolumab kombinatsioonis ipilimumab'ga valikuline ravivõimalus mitte-väikerakk kopsuvähi korral (tõendus põhine I,A, kuid mitte hetkel EMA kinnitatud).² Refereeritakse MYSTIC uuringut, milles ei leitud üldise elulemuse või progressioonivaba elulemuse olulist erinevust durvalumab võrreldes konventsionaalne kemoterapia või durvalumab ja tremelimumab kombinatsioon võrreldes kemoterapia ning seda patientidel, kellel $\geq 25\%$ vähirakkudest ekspresseeris PD-L1. Samas selgus aga, et kõrge mutatsioonikoormusega patsiendid said ravikasu: nende üldine elulemus paranes oluliselt durvalumab ja tremelimumab kombinatsiooni korral võrreldes kemoterapiaga.⁴ Nendest tulemustest johtuvalt märgib ka ESMO ravijuhis, et PD-L1 staatus võib olla oluline kombineeritud immuunravi määramisel kõrge mutatsioonikoormusega patsientidel.²

Nivolumabi monoravi: kaugelearenenud heledarakulise neeruvähiga heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendil 2. rea raviks kuni haiguse progressioonini tingimusel, et mitte enam kui kolme ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus või haigus püsib stabiilsena.³ **Nivolumabi** kombinatsioonide kohta seisab ESMO ravijuhises, et nivolumabi ja teises järjekorras atezolizumabi kasutamiseks ei ole PD-L1 testimine vajalik. Mitte-väikerakk kopsuvähi immuunravi puhul on PD-L1 IHC heakskiidetud biomarker, kuid alla poole vastavatest patsientidest saavad ravikasu ning esineb biomarkeri suhtes negatiivne populatsioon. PD-L1 testi selektiivne väärtus kombineeritud immuunravi kontekstis on vähem ilmne, kuid siiski on PD-L1 staatus väärtuslik parameeter immuunravi keerukate valikute tegemisel igal individuaalsel patsiendil.² Seega nivolumab ja atezolizumab kombineeritud ravi määramisel on PD-L1 test komplementaarne.²

PD-L1 IHC staatus tuleb süstemaatiliselt määrata kaugele arenenud mitte-väikerakk kartsinoomi juhtudel.²

Kokkuvõttes tuleneb ravijuhisest, et mõnede immuunravi preparaatide nagu **pembrolizumabi** määramisel on täpne PD-L1 IHC staatuse määramine valideeritud antikehadega kohustuslik, mõnede teiste preparaatide nagu **durvalumabi** ja **nivolumabi** kombineerimisel teiste preparaatidega on PD-L1 IHC staatuse määramine täiendava tähtsusega. Kompleksetes onkoloogilise ravi otsustustes on PD-L1 IHC staatus soovitatav määrata. Igal juhul tuleks PD-L1 IHC staatus süstemaatiliselt määrata kaugele arenenud mitte-väikerakk kartsinoomi juhtudel.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Ei rakendu, tegemist on *in vitro* diagnostikameetodiga.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Ei rakendu täielikult, tegemist on *in vitro* diagnostikameetodiga.

Taotluses esitatud andmed meetodi soovitusel uuringute ja ravijuhiste alusel on korrektsed ja asjakohased.

Erinevate immuunravi preparaatide rakendamisel võib PD-L1 IHC staatuse määramine olla erineva väärtuse ja tähtsusega.

Pembrolizumabi plaatina ja pemetrekseedi kombinatsiooniga ravi määramiseks on ESMO ravijuhise alusel selle ravi määramiseks on PD-L1 staatuse määramine kohustuslik.²

Nivolumab kombinatsioonis ipilimumab'ga valikuline ravivõimalus mitte-väikerakk kopsuvähi korral (tõenduspõhine I,A, kuid mitte hetkel EMA kinnitatud).² D-L1 staatus võib olla oluline kombineeritud immuunravi määramisel kõrge mutatsioonikoormusega patsientidel.² Nivolumabi ja teises järjekorras atezolizumabi kasutamiseks ei ole PD-L1 testimine vajalik. Mitte-väikerakk kopsuvähi immuunravi puhul on PD-L1 IHC heakskiidetud biomarker, kuid alla poole vastavatest patsientidest saavad ravikasul ning esineb biomarkeri suhtes negatiivne populatsioon. PD-L1 testi selektiivne väärtus kombineeritud immuunravi kontekstis on vähem ilmne, kuid siiski on PD-L1 staatus väärtuslik parameeter immuunravi keerukate valikute tegemisel igal individuaalsel patsiendil.² Seega nivolumab ja atezolizumab kombineeritud ravi määramisel on PD-L1 test komplementaarne.²

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Ei rakendu täielikult, tegemist on *in vitro* diagnostikameetodiga.

Lisaküsimus: Kas mujal maailmas on kasutusel alternatiivseid meetodeid kui taotletav konkreetne test?

Antud ravivaliku kontekstis on tähtis määrata PD-L1 ekspressiooni vahetult kasvajakududel ja selleks eksperdile teadaolevad meetodid on immunohistokeemia ja immunofluorestsents (IF).

Küsimus kerkib, et ravijuhised ja ka uuringud soovivad rangelt kasutada vaid kliinilised katsetused läbinud antikehade kloone, nagu seda on Dako 22C3, 28-8 ja Ventana SP263.

PD-L1 antikehi on väga palju erinevaid, nende hulgas mõned veel on USA FDA poolt kliiniliseks diagnostikaks heaks kiidetud. Antikehade „asendatavust“ on meta-analüüsides uuritud ja leitud, et Ventana PD-L1 (SP142) analüütiline tundlikkus on madalam kui näiteks PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, ja Ventana PD-L1 (SP263). Samas Ventana PD-L1 (SP263) spetsiifilisus on jällegi madalam võrreldes VENTANA PD-L1 (SP124).⁵ Meta-analüüsi tulemusena ei soovitata vahetada PD-L1 diagnostilisi antikehi kliinilistes uuringutes katsetamata antikehade vastu.⁵

Võrdlusuuringud on leidnud, et ka PD-L1 antikehade kloonid E1L3N, E1J2J, SP142, 28-8 annavad rahuldava membraanivärvingu, kuid neid pole kliinilistes uuringutes valideeritud.⁶

ESMO ravijuhis ütleb, et kuigi PD-L1 IHC 22C3 kit on ainuke kliinilistes uuringutes valideeritud marker pembrolizumab ravi määramiseks, näitavad rohked võrdlusuuringud, et ka 28-8 ja SP263 PD-L1 IHC kloonid võivad olla alternatiiviks ning jätab valiku ja otsustamise laboritele. Siiski hoiatab ravijuhis, et laborite enda

arendatud antikehad ei pruugi vastata kvaliteedinõuetele ja neid tuleks enne patsientidel rakendamist valideerida.²

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

Ei rakendu täielikult, tegemist on *in vitro* diagnostikameetodiga. Korrektselt välja toodud viited Euroopa riikide ravijuhistes uuringu kasutamise soovitude kohta. ESMO ravijuhis ütleb, et kuigi PD-L1 IHC 22C3 kit on ainuke kliinilistes uuringutes valideeritud marker pembrolizumab ravi määramiseks, näitavad rohked võrdlusuuringud, et ka 28-8 ja SP263 PD-L1 IHC kloonid võivad olla alternatiiviks ning jätab valiku ja otsustamise laboritele. Siiski hoiatab ravijuhis, et laborite enda arendatud antikehad ei pruugi vastata kvaliteedinõuetele ja neid tuleks enne patsientidel rakendamist valideerida.²

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on täpselt ja korrektselt kirjeldatud teenuse osutamiseks vajalikud tegevused, personal ja nende rollid, koht, seadmed ja tarvikud ning nende kasutusaeg ja maht on optimaalsed ning kooskõlas selle metoodika eeskirjadega.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Taotluses on välja toodud 3 suuremat haiglat, mis ongi tõenäoselt uuringu peamised teostajad. Lääne-Tallinna Keskhaigla patoloogiaosakond on samuti edukalt läbinud EQA.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Korrektne, et teenust osutatakse patoloogia osakondades.

9.3. Raviarve eriala

Korrektne-patoloogia

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Taotluses on kirjas, et andmed puuduvad. Tegelikult see punkt ei rakendugi, kuna teenuse kvaliteet ei sõltu kordade arvust.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Korrektselt hinnatud, et üldiselt personal väljaõpet ei vaja.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Korrektselt hinnatud, et teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses on toodud, et Eestis kõigis kolmes suuremas haiglas (PERH, TÜK ja ITK) on tänaseks praktikasse juurutatud meetod PD-L1 ekspressiooni määramiseks.

Haigekassa kodulehel avalikult nähtavate tervishoiuteenuste histoloogiliste uuringute nimekirjades ei kajastu antikehade nimetused. Eksperdile ei ole kättesaadavad avalikud andmed selle kohta, milliste tootjate antikehade kloonidega patoloogiaosakonnad tegelikult midagi määravad. Seega pole võimalik kasutusel olevatele antikehadele hinnangut anda.

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

Taotluses korrektselt ja adekvaatselt esitatud ning selgitatud hinnangud patsientide arvu kohta, samuti patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ja keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta.

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

Rakendub osaliselt.

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Hinnang korrektne, et ei lisandu täiendavaid teenuseid.

Kisaküsimus. Kas immunohistokeemilisel meetodil leitud positiivsed PD-1L juhud tuleb täiendava meetodiga kinnitada või piisab IHC meetodi tulemustest?

Vastavalt Euroopa ravijuhistele ei ole nõutud PD-L1 IHC meetodil saadud positiivse tulemuse kinnitamist muude meetoditega. Samas ei ütle ravijuhised, et kinnitamine pole vajalik.²

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Hinnang korrektne, et ei lisandu täiendavaid teenuseid.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Korrektn, et uus teenus asendab täna kasutatavat koodi 66804 vaid selles ulatuses, mis on kodeeritud PD-L1 värvingu eest.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Korrektn, et uusi ravijuhte juurde ei teki.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Korrektn, et kaasnevaid tervishoiuteenuseid ei ole.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Korrektne, et kaasnevaid tervishoiuteenuseid ei ole.

Kisaküsimus. Kas immunohistokeemilisel meetodil leitud positiivsed PD-L1 juhud tuleb täiendava meetodiga kinnitada või piisab IHC meetodi tulemustest?

Vastavalt Euroopa ravijuhistele ei ole nõutud PD-L1 IHC meetodil saadud positiivse tulemuse kinnitamist muude meetoditega. Samas ei ütle ravijuhised, et kinnitamine pole vajalik.²

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele.

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

Korrektne, et patsiendi omaosalus ei ole põhjendatud ega tule tõenäoselt arvesse, kuna PD-L1 ekspressiooni määramist teostatakse patsientidele edasise ravi otsustamise eesmärgil.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Korrektne, et ebatõenäone.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei kohaldu.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ei rakendu

17. Kokkuvõte

Taotlus on esitatud immunohistokeemiline uuringu - PD-L1 ekspressiooni määramisele uue koodi saamiseks, kuna hetkel kasutatakse PD-L1 testimiseks koodi 66804 ja selles sisalduvad summad reaktiividele, sealhulgas antikehale, ei kata ära PD-L1 kulutusi tootja valideeritud RTU reaktiivide ega LDT meetodi korral. Taotluses ei ole kirjas, millise tootja milliseid antikehi patoloogiakeskused tegelikkuses kasutavad praegu ja seega pole võimalik võrdlevat hinnangut anda.

Uuringut kasutatakse rinnavähi ja uroteliaalse kartsinoomi PD-L1-positiivsuse määramiseks, et selekteerida välja potentsiaalsed maksimaalset immuunravist kasu saavad patsiendid. ESMO ja eUpdate ravijuhendid soovivad PD-L1-positiivsust ravitundlikkuse määramiseks ja soovivad selleks kindlasti kasutada valideeritud antikehi, mis nõuavad kallemaid reaktiive.

Kokkuvõttes tuleneb ravijuhisest, et mõnede immuunravi preparaatide nagu pembrolizumabi määramisel on täpne PD-L1 IHC staatuse määramine valideeritud antikehadega kohustuslik, mõnede teiste preparaatide nagu Durvalumabi ja Nivolumabi kombineerimisel teiste preparaatidega on PD-L1 IHC staatuse määramine täiendava tähtsusega. Kompleksetes onkoloogilise ravi otsustustes on

PD-L1 IHK staatus soovitav määrata. Igal juhul tuleks PD-L1 IHK staatus süstemaatiliselt määrata kaugemale arenenud mitte-väikerakk kartsinoomi juhtudel. Kõik meta-analüüsid ja ravijuhised soovivad kasutada ravi määravate otsuste langetamisel IHK analüüsi ainult kliiniliselt valideeritud antikehadega. Oleks soovitav, et diagnostika Eestis käiks kaasas maailma arengutega ja seega on uuringukoodi tekitamine PD-L1 immunohistokeemiliseks määramiseks asjakohane. Kuna tegemist ei ole ravimeetodiga, vaid ainult kitsalt määratletud tingimustest patoloogiaosakondades teostatava uuringuga, ei saa arutleda tulemuslikkuse, ohutuse ega kohaldamise tingimuste üle.

18. Kasutatud kirjandus

1. NordiQC PD-L1 EQA moodulite tulemused (assessments) <https://nordiqc.org/epitope.php?id=107>
2. Planchard D et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018 Oct 1;29(4):iv192-237. [Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer \(esmo.org\)](https://annals.onco.org/doi/10.1093/annonk/mdy334)
3. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. <https://www.riigiteataja.ee/akt/123032021022>
4. Rizvi NA, Cho BC, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; May 1;6(5):661-674. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271377/>
5. Torlakovic, E, Lim, HJ, Adam, J et al. “Interchangeability” of PD-L1 immunohistochemistry assays: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Mod Pathol* 2020, 33, 4–17. <https://www.nature.com/articles/s41379-019-0327-4>
6. Parra ER, Villalobos O. Et al. Comparison of Different Antibody Clones for Immunohistochemistry Detection of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) on Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018 Feb;26(2):83-93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28719380/>