

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Nivolumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao ja söögitoru adenokartsinoomide esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 5
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1604
Kuupäev	23.04.2024

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

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Söögitoruvähi levimuse, elulemuse ja kitsamas näidustuse lõigus ka ravitulemuste kirjeldus on adekvaatne ja ajakohane. Etioloogiat ja sümptomaatikat kirjeldatud ei ole.

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

Taotluses tervishoiuteenuse tõenduspõhise alguse osas viidatud 5 erinevat publikatsiooni ning lõplik kasutatud kirjanduse loetelu olid segadust tekitavad, kuivõrd kajastatud oli suuresti üht peamist uuringut (CheckMate 649), millele puudus viide kasutatud kirjanduse loetelus, samas esines loetelus viiteid, millele puudus vaste tekstis, ning mille pealkirju oli muudetud erinevaks originaalist (nivolumabiga "rikastatud").

Esitatud III faasi kliiniline uuring CheckMate 649 [1] on igatahes asjakohane ning raporteeritud tulemused usaldusväärsed. Tulemusnäitajate numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed ja ka olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Sarnases kliinilises situatsioonis ja näidustusel on Rha ja teised avaldanud III faasi uuringu Keynote-859 [2] (uuringuravim pembrolizumab) tulemused 2023 sügisel.

Lisaks neile kahele on Xu ja teised avaldanud Orient-16 uuringu (uuringuravim sintilimab) [3] ja Markus H. Moehler ning teised Rationale 305 uuringu (uuringuravim tislelizumab) [4] tulemused. Kuivõrd siiani on täies mahus avaldatud vaid Keynote-859 uuring, siis esitan tabelis selle tulemused. Orient-16 ja Rationale 305 abstraktide põhjal otsustades osutusid need mõlemad 3. faasi randomiseeritud uuringud samuti positiivseteks st ilmnis statistiliselt tõepärane ning kliiniliselt oluline elulemuse kasu uuringuravimit saanute kohortides vs keemiaravi üksi.

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Täiskasvanud, kellel esineb varem ravimata, lokaalselt levinud, kuid mitteopereeritav või metastaatiline HER2-negatiivne mao- või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoom. Täiendavalt üldseisund ECOG0 või 1 ja organfunktsioonid adekvaatsed. Uuritavaid gruppides: Pembrolizumab+keemiaravi- 790 Platseebo+ keemiaravi- 789</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Palliatiivne süsteemne ravi nimetatud näidustusel. Patsiendid olid juhuslikustatud (1:1) saama pembrolizumabi või platseebot 200 mg, manustatuna intravenoosselt iga 3 nädala järel kuni 35 tsükli. Kõik osalejad said uurija valikul kas 1) 5-fluorouratsiil (intravenoosselt, 800 mg/m² päevas) manustatuna pidevalt iga 3-nädalase tsükli 1.–5. päeval pluss tsisplatiin (intravenoosne, 80 mg/m²) iga 3-nädalase tsükli 1. päeval (PF skeem) või 2) kapetsitabiin (suukaudne, 1000 mg/m²) kaks korda päevas iga 3-nädalase tsükli 1.–14. päeval pluss oksaliplatiin (intravenoosne, 130 mg/m²) iga 3-nädalase tsükli 1. päeval (CapeOx skeem)</p>
<p>Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p>	<p>Platseebo + keemiaravi</p>
<p>Uuringu pikkus</p>	<p>Ajavahemikus 8. november 2018 kuni 11. juuni 2021. Jälgimisperioodi mediaan oli 31,0 kuud (IQR 23,0–38,3)</p>
<p>Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Üldine mediaan elulemus (mOS) oli pikem pembrolizumabi rühmas kui platseeborühmas ITT populatsioonis (12,9 kuud [95% CI 11,9–14,0] vs. 11,5 kuud [10,6–12,1]; ohusuhe [HR] 0,78 [95% CI 0,70–0,87];), osalejatel, kelle PD-L1 CPS oli 1 või rohkem (13,0 kuud [11,6–14,2] vs 11,4 kuud [10,5–12,0]; 0,74 [0,65–0,84]; p<0,0001) ja osalejate hulgas PD-L1 CPS-iga 10 või rohkem</p>

	(15,7 kuud [13,8–19,3] vs 11,8 kuud [10,3–12,7]; 0,65 [0,53–0,79]); $p < 0,0001$).
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	mOS ITT 12,9 kuud vs 11,5 kuud (HR 0,78) mOS PD-L1 CPS 1 või rohkem 13 kuud vs 11,4 kuud (HR 0,74) mOS PD-L1 CPS 10 või rohkem 15,7 kuud vs 11,8 kuud (HR 0,65) kõigi tulemusnäitajate erinevuse statistilise tõepära väärtus $p < 0,0001$
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Progressioonivaba elulemuse mediaan (mPFS) Parim üldine ravivastus (OR) = täisravivastus (CR), osaline ravivastus (PR) Ravivastuse kestuse mediaan (mDOR) Ravi kestuse mediaan (IQR)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	mPFS (ITT) 6,9 kuud vs 5,6 kuud (HR 0,76) mPFS (PD-L1 CPS 1) 6,9 kuud vs 5,6 kuud (HR 0,72) mPFS (PD-L1 CPS 10) 8,6 kuud vs 5,6 kuud (HR 0,62) kõigi tulemusnäitajate erinevuse statistilise tõepära väärtus $p < 0,0001$ OR (ITT)- 51% (9%CR+42%PR) vs 42%(6%CR +36%PR) OR (PD-L1 CPS 1)- 53% (10%CR+42%PR) vs 43%(6%CR +37%PR) OR (PD-L1 CPS 10)- 61% (13%CR+48%PR) vs 43%(5%CR +38%PR) Uuringuravi rühmade vs platseeborühm ravivastuste erinevuse vahe oli statistiliselt tõepäraselt erinev ($p < 0,0001$) mDOR (ITT) 8,0 vs 5,7 kuud mDOR (PD-L1 CPS 1) 8,3 vs 5,6 kuud mDOR (PD-L1 CPS 10) 10,9 vs 5,8 kuud IQR uuringuravi rühmas 6,7 vs 5,6 kuud platseebo rühmas

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

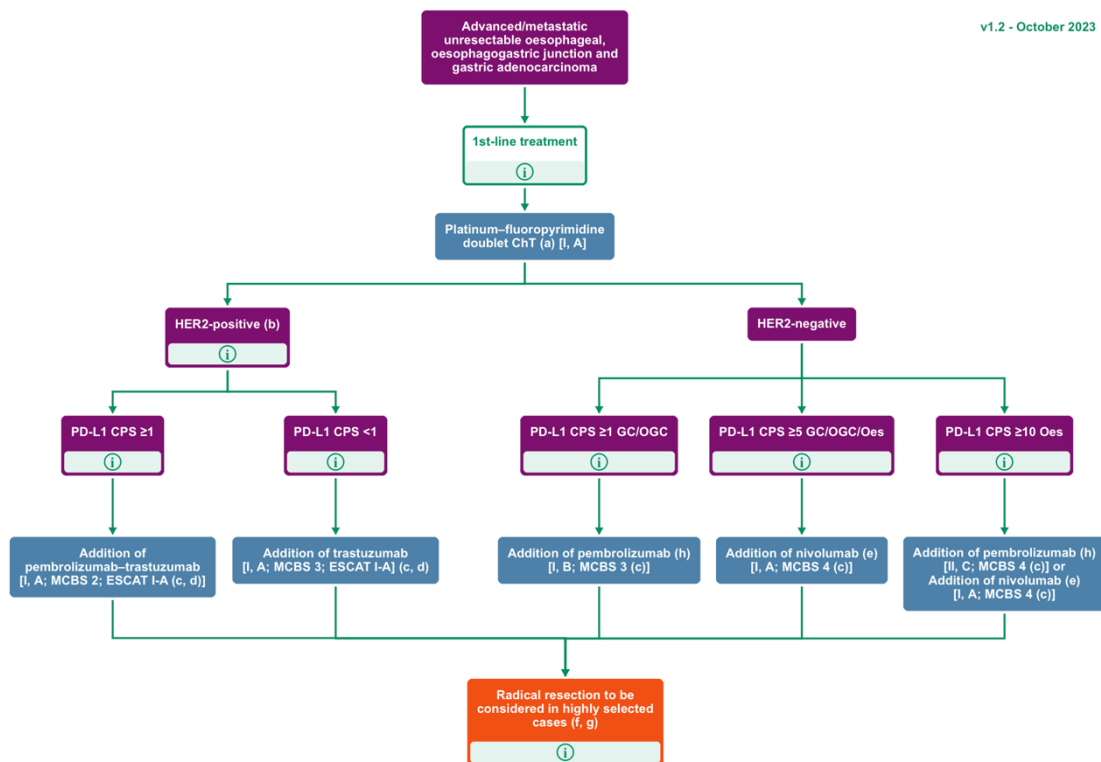
Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas- esitatud on kliinilise uuringu andmed- need on korrektsed ja asjakohased.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Alternatiiv immuunravi lisandusele on keemiaravi üks. Kõik viidatud randomiseeritud uuringud on selle standardiga ka uut ravi võrrelnud, need andmed esitatud.

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

Taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid, viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel. Raviskeem sisaldub Ameerika erialatühenduse ravijuhises (NCCN v.1.2024, ka Euroopas tunnustatud) 1. kategooria soovitusena[5]. Euroopa (ESMO) juhised originaalselt pärineb aastast 2022 (kuid on nüüd nõ elav/värkenduv) ja annab samuti kõrgeima kategooria soovitus selleks[6]. Taotluses esitatud juhise kuvatõmmisest on välja tulnud värskem versioon (vt. joonis allpool), millele taotluses on ka viidatud (ehkki mitte esitatud). Tuginevalt Keynote-859 uuringu positiivsetele tulemustele sisaldub ravijuhistes ka alternatiivne immuunravi komponent pembrolizumab (adenokartsinoomidele CPS-ga 1 või suurem ning 10 või suurem).



8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta. Kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud. Taotleja poolt esitatud kuluandmed, -mahud ja kasutusaeg seoses nivolumabi kasutamisega on usutavad.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad kõigis allolevates punktides

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.3. Raviarve eriala

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed ja asjakohased.

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

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta üldiselt on adekvaatsed (~31 isikut aastas, kes vajaks palliatiivse süsteemse ravi täiendamist nivolumabiga). Teenust vajavate juhtude prognoos ning keskmise teenuse kasutuskordade arvu arvestus ühe isiku kohta on õige ja asjakohane. Raviasutuste vahelise teenuse osutamise mahtude jaotuse andmed on ilmselt kõige täpsemad Tervisekassal endal senise teenuse 323R kasutuse proportsioonide järgi (pakun taotlusest erinevalt jaotuseks: PERH 50%, TÜK 30% ja ITK 20%).

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule. Arvestades ravi kõrvaltoimete profiili (3-4 raskusastmega kõrvaltoimeid ligi 60% vs 44% ainult keemiaraviga), võivad nende käsitlemisega seotud kulud (sh tõsistel juhtudel hospitaliseerimine, ravi) lisanduda. Rutiinselt lisanduvad vereanalüüsid, arsti visiidid iga ravitsükliga koos, radioloogilised uuringud (KT, vajadusel MRT) iga 3 kuu järel kuni haiguse progressioonini. Viimane on sama ka senise standardraviga.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule. Vt punkt 12.1

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Asendaks senisest 323R koodi kasutamisest uue teenuse näidustusele (sõnastusele) vastavate patsientide ravi osa. Samas 323R kasutus jääb muutumatuks, kui uuele teenusele ei anta eraldi koodi.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Mao- ja mao-söögitoru ühenduskoha vähi (adenokartsinoomi) palliatiivse süsteemravi näidustusi ei laiendata st täiendavaid uusi ravijuhte ei lisandu.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse

raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Vt punkt 12.1

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Alternatiiv on keemiaravi teenuse 323R raames. Sellega kaasnevad teenused ei ole muutunud.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusle

Ei ole teada. Tuginedes teenuse taotlemise aluseks oleva uuringu tulemustele, võiks stabiilse elukvaliteedi säilimise ja parema haiguskontrolli (enam ravivastuseid, kauem kestev ravivastus, pikem progressioonivaba aeg) tõttu töövõimetus pigem olla väiksem. Samas tõsiste (gr3-4) kõrvaltoimete sagedasem (15% võrra) esinemine ei pruugi lasta sel positiivselt mõjul töövõimetusle väljenduda.

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

Patsiendi omaosalust onkoloogilises ravis ei näe. 1)teenuse osutamisega taotletav eesmärk ei ole saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) teenus on suunatud haiguse ravimisele 3) kindlustatud isikud on vähihaiged ja ei ole üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased. Onkoloogidel on pädevus teenuse adekvaatseks kasutamiseks vastavalt patsiendile ja haiguse levikule.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Nõustun taotluses välja toodud tingimustega.

Ravi teostamise tingimusteks on:

- Lokaalselt kaugelearenenud (inoperaabelne) või metastaatiline HER2-negatiivne mao ja/või söögitoru adenokartsinoom
- varasemalt levinud (metastaatilise või inoperaabelse) haiguse tõttu ei ole palliatiivset süsteemravi saanud (esimese rea ravi)
- Patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1
- Kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 5
- Ravi kuni haiguse progressioonini või maksimaalselt 2 aastat.

17. Kokkuvõte

Kokkuvõttes taotletakse uudset täiendavat teenust- standardsele palliatiivsele esimese valiku keemiaravile lisanduvat immuunravi komponenti nivolumabiga maksimaalselt 2 aastat heas seisundis levinud mao ja söögitoru adenokartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1-te vähemalt CPS 5. Nimetatud raviga CheckMate 649 uuringu tulemustele tuginedes saavutati 1,65-kuuline progressioonivaba elulemuse

(PFS) paranemine võrreldes ainult keemiaraviga (senine standard): mediaan-PFS oli vastavalt 7,7 kuud ja 6,05 kuud (HR 0,68; P<0,001). Samuti paranes üldine elulemus (median) 3,3 kuu võrra võrreldes ainult keemiaraviga: vastavalt 14,4 kuud vs 11,1 kuud (HR 0,71; P<0,001). Arvestatav osa (~25%) kombineeritud immuun+keemiaravi saanutest aga püsisid elus pikemat aega (graafiku jälgimisperioodini 3 aastat) võrreldes ainult keemiaravi saanute ~10%ga (nö pikema-ajaliste ellujääjate saba). Nivolumabi on Eestis kasutatud aastast 2017 ja ravimi ohutusprofiil on hästi teada. Tõsisemaid (3.-4. aste) kõrvaltoimed esines küll immuunravi saanute rühmas sagedamini (15% võrra) kui ainult keemiaraviga, kuid kergemaid (1.-2.aste) samas vähem (9% võrra), elukvaliteet sealjuures säilis võrreldaval tasemel kogu ravi aja (immuunravi rühmas esines trend ajas paranemisele).

Taotletav teenus on seetõttu sisaldumas rahvusvahelistes ravijuhistes nimetatud näidustusel ja kõrgeima kategooria soovitusena. Teenuse kohaldamise tingimused tuleks sätestada vastavalt punktis 16 sõnastatuga.

18. Kasutatud kirjandus

1. Janjigian, Y.Y., 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): p. 27-40.
2. Rha SY, 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 Oct 19:S1470-2045(23)00515-6. doi:10.1016/S1470-2045(23)00515-6. Online ahead of print. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(23\)00515-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(23)00515-6/fulltext)
3. Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): first results of a randomized, double-blind, phase III study.*Ann Oncol* 2021; 32: S1283–346.
4. Markus H. Moehler et al. Rationale 305: Phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma(GC/GEJC). *JCO* 41, 286-286(2023). DOI:10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.286
5. NCCN, „NCCN Guidelines Version 1.2024. Gastric Cancers”. [Online]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
6. ESMO Gastric Cancer Living Guideline, v1.2 October 2023. *Ann Oncol* 2022;33(10):1005-1020. This living guideline was prepared by F Lordick, L Candia Montero, L Castelo-Branco, G Pentheroudakis, C Sessa and E Smyth, on behalf of the Clinical Practice Guideline author group. Available at: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-gastric-cancer-living-guideline>