

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Immuunravi avelumabiga monoterapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platiinapõhist keemiaravi.
Taotluse number	1504
Kuupäev	2022.04.09

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluse eesmärgiks on lisada haigekassa rahastatavate ravimite hulka immuunravi avelumabi monoterapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platiinapõhist keemiaravi. Täpsustuseks võib mainida, et uroteliaalse kasvaja lokalisatsioonideks oleks veeruvaagen, ureeter, põis ja ureetra. Progressioonivabadust hinnatakse 4-10 nädala jooksul pärast viimast keemiaravikuuri. Paikset levinud kasvaja peab olema mitte kuratiivselt ravitav ehk resetseeritav. Platiinapõhine keemiaravi on keemiaravi mis sisaldab kas tsisplatiini või karboplatiini, taotluse aluseks olnud uuringus oli planeeritud ravi pikkuseks 4-6 kuuri.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Taotluses ära toodud haiguse iseloomustus vastab üldtunnustatuga

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

Käesoleva taotluse aluseks on 3. faasi randomiseeritud uuring *JAVELIN Bladder 100 - Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma*. Immuun ravimeid on uroteliaalse kartsinoomi korral uuritud nii I kui ka II reas erinevatel näidustustel ning seal juures andnud haiguse osas ka positiivset ravi efekti. Samas hindaja ei ole teadlik teistest asjasse puutuvatest sama näidustusega uuringutest, mida peaks antud taotluse juures välja tooma. Antud uuringu tulemusel on ravim antud näidustusel lisatud ka ESMO ja NCCN ravijuhistesse.

1. Taotluses kirjeldatud uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv alagruppides vastab artiklites välja tooduga. Hindaja ei leia uuringus antud punktis puudujääke.
2. Taotluses kirjeldatu vastab uuringus kirjeldatule.
3. Taotluses kirjeldatu vastab uuringus kirjeldatule. Parim toetav ravi oli vastavalt kohalikule praktikale ja hõlmas endas antibakteriaalset ravi, valuravi ja toitmisravi, teised kasvajakavastused ravimid ei olnud lubatud.
4. Taotluses kirjeldatu vastab uuringus kirjeldatule.

5. Taotluses kirjeldatu vastab uuringus kirjeldatule, üldine elulemus oli esmane tulemusnäitaja, seda hinnati nii üldpopulatsioonis kui ka PD-L1-positiivsete seas. PD-L1 positiivseks hinnati kasvaja, kui vähemalt 1 tingimus 3st oli täidetud: 1. vähemalt 25% kasvajakudest värvus PD-L1 positiivselt, 2. vähemalt 25% immuunrakkudest värvusid PD-L1 positiivselt ning kasvajakoeist vähemalt 1% sisaldas immuunrakke, 3. 100% immuunrakkudest värvusid PD-L1 positiivselt ning kasvajakoeist alla 1% sisaldas immuunrakke.
6. Esmase tulemusnäitaja andmed taotluses vastavad uuringus kirjeldatuga. 2022 veebruaris on avaldatud ka hilisemad üldise elulemuse näitajad, mis toetavad varasemaid tulemusi.
7. Teistes tulemusnäitajates vaadati ka lisaks progressioonivabale elulemusele ka ohutust.
8. Teiste tulemusnäitajate andmed taotluses progressioonivaba elulemuse sosas vastavad uuringus kirjeldatuga. Lisaks vaadati turvalisust, seda käsitletakse taotluse 4.3 punktis. Uuringus kirjeldatu ei erine teadaolevast informatsioonist.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed käivad laiemalt avelumabi monoterapia kohta. 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 I ja II reas patsientidele kättesaadav palliatiivne keemiaravi, II rea keemiaravi kasutatakse progressiooni korral. Antud ravimi ja näidustuse puhul on tegemist uue võimalusega, mis lisab I rea palliatiivse keemiaravi järgselt immuunravi säilitusravi.

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

Taotluses on ära toodud kahe ravijuhendi (NCCN ja ESMO) soovitusel. Sisu on esitatud korrektselt. ESMO ja NCCN ravijuhiste kohaselt alternatiivse säilitusravile avelumabiga ei ole.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Nõustun taotluses kirjeldatuga. 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 kasutusel erinevate teiste kasvajakoe 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 töövõimetusele

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

Tingimused tulevad näidustusest, mis on onkoloogias tavapraktikas alati kasutusel (paige, levik, histoloogia, haige üldseisund).

17. Kokkuvõte

Taotluse eesmärgiks on lisada haigekassa rahastatavate ravimite hulka immuunravi avelumabi monoterapiiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platinapõhist keemiaravi. Käesoleva taotluse aluseks on 3. faasi randomiseeritud uuring *JAVELIN Bladder 100 - Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma*. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus ja teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus ning ohutus. Esmase tulemusnäitaja, üldine elulemus ja teise tulemusnäitaja, progressioonivaba elulemus osas saavutati nii PD-L1 positiivses kui ka üldpopulatsioonis statistiliselt oluline kasu. Avaldatud on ka PD-L1 negatiivsete patsientide grupi tulemus, kus oli oluline trend kasu poole, samas statistiliselt oluline see kasu ei olnud. Siin juures tuleb siiski silmas pidada, et tegemist ei olnud esialgselt planeeritud analüüsiga ja uuring ei omanud statistilist võimsust ka selles grupis statistiliselt olulise tulemuse saamiseks. Ohutuse profiil ei erinenud oluliselt varem teada olnust. Hetkel on Eestis uroteliaalse kartsinoomiga haigetele I ja II reas kättesaadav palliatiivne keemiaravi, II rea keemiaravi kasutatakse progressiooni korral. Immuunravimid ei ole rahastatud uroteliaalse kartsinoomiga haigetele ühegi näidustuse korral. Käesoleva ravimi näol on tegemist uue võimalusega, mis lisab I rea palliatiivse keemiaravi järgselt immuunravi säilitusravi. Tegemist on esimese korraga, kui I reas immuunravi lisamine keemiaravile uroteliaalse kartsinoomi korral parandab elulemust. Immuunravimeid koos keemiaraviga või monoterapiiana on uuritud uroteliaalse kasvaja puhul 1. reas ka varem (KEYNOTE-361 ja IMvigor130), samas seal olulist üldise elulemuse kasu ei saavutatud, tuleb siiski rõhutada, et seal ei olnud tegemist säilitusraviga. Esimese

rea keemiaravi vastus on osutunud heaks kliiniliseks biomarkeriks avelumabi säilitusravi rakendamiseks ja seeläbi pikema elulemuse tagamiseks. Tegemist on suure edasiminekuga kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomiga patsientide ravis. Kokkuvõttes leiab hindaja, et taodeldav ravimeetod tuleks rahastada antud näidutuse korral olenemata PD-L1 staatusest.

18. Kasutatud kirjandus

- Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-1230. doi:10.1056/NEJMoa2002788
- Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(3):244-258. doi:10.1016/j.annonc.2021.11.012
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: bladder cancer, Version 1.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf
- Grivas P, Agarwal N, Pal S, et al. Avelumab first-line maintenance in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Applying clinical trial findings to clinical practice. *Cancer Treat Rev.* 2021;97:102187. doi:10.1016/j.ctrv.2021.102187