

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Immuunravi (PD-L1-inhibiitorid) kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi ravis
<b>Taotluse number</b>	1291
<b>Kuupäev</b>	06.05.2018

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

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Uroteliaalne kartsinoom ehk transitoorakuline kartsinoom paikmetele C65, C66 ja C67, ilmselt oleks vajalik täpsustada ära histoloogia kuna antud piirkonnas esineb ka muid vähemlevinud histoloogiaid.

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

Haiguse iseloomustus vastab kirjanduses välja tooduga. Põhjendatud on ka näidustus, antud haigusele ei ole II rea standardravi ja raviviisid on piiratud I reas, kui haige ei talu tsisplatiinil põhinevat ravi (uuringud on teostatud tsisplatiiniga).

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

1. Uuringu sihtgrupp ja iseloomustus vastab uuringutes kirjeldatuga, peab ära märkima, et esmasena on kirjeldatud uuringut IMvigor-211, mitte 210 uuringut.
2. Vastab uuringutes kirjeldatule.
3. Sarnaselt pembrolizumab (Keynote 045) uuringuga oli ka atezolizumabi (IMvigor211) uuringus sarnane keemiaravi võrdlus.
4. Mõned haiged on ka kaasatud 2016, ei muuda asja olemust.
5. Kirjeldatu vastab uuringutes väljatoodule, samas eelnevalt mainitud uuringut IMvigor211 nimekirjas ei ole, esmane tulemusnäitaja seal oli üldine elulemus.
6. Esmaste tulemusnäitajate tulemused üldjoones vastavad uuringutes kirjeldatuga, kirjeldatud ei ole IMvigor-211 tulemus, kus uuringu tulemus esmase tulemusnäitaja osas oli negatiivne.
7. Teised tulemusnäitajad vastavad uuringutes kirjeldatuga.
8. Teiste tulemusnäitajate tulemused vastavad uuringutes kirjeldatuga.

### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses ära märgitud kõrvaltoimed ühtivad artiklites toodud kõrvaltoimetega ning on vastavuses raviameti ravimiomaduste kokkuvõtetes esinevate loenditega.

### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

NCCNi ravijuhistesse on lisandunud (lisaks taotlusele välja toodud näidustustele) 2A taseme soovitusena ka Atezolizumab 1. rea ravisse, kui patsient ei sobi tsisplatiini raviks (põhineb ravimiuuringul: Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2018;389:67-76)

**6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Tervishoiuteenuste loetelus Eestis on kirjas koodi all 351R kaks ravisekeemi, mõlemad sobivad nagu taotluses välja toodud ainult 1. ritta ja tsisplatiiniks sobivatele haigetele, muid skeeme välja toodud ei ole. Tõenduspõhist võrdlust alternatiivsete raviviisidega antud kontekstis läbi viia ei saa, ei ole standard II rea ravi. Taotluses välja toodud uuringute tulemused vastad üldjoontes uuringutes kajastatuga, enda hinnangu annan kokkuvõtte osas.

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

Taotluses ära toodud EAU ja NCCN ravijuhised sisaldavad viimastel uuringutel baseeruvaid näidustusi (antud taotluse sisu), ESMO ravijuhis neid ei sisalda, tegemist pigem uuendamata ravijuhisega.

**8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

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

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

**10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

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

Tõenduspõhisuse hindaja käsutuses ei ole paremat statistikat parema prognoosi andmiseks.

**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 taotluses kirjeldatuga.

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

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

**16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Nõustun taotluses kirjeldatuga..

## 17. Kokkuvõte

Antud taotluses, immuunravi (PD-L1-inhibiitorid) kaugelarenenud uroteliaalse kartsinoomi ravis, on käsitletud kolme ravimit kahele erinevale näidustusele. Taotlus eesmärk on hakata pakkuma tõenduspõhist 2. rea ravi metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidele ning parandada 1. rea ravivõimalusi nendel, kes ei talu standardravi. Enne käesoleva taotluse aluseks olevaid uuringuid ei olnud Eestis ega ka kontingendil antud näidustuste osas standardravi. Taotluses käsitletud ravimid on atezolizumab, pembrolizumab ja nivolumab.

2. rea näidustusena on kahte ravimit (atezolizumab ja pembrolizumab) uuritud II ja III faasi uuringutes ja ühte (nivolumab) II faasi uuringutes. Kõige olulisematest uuringutes tuleb kokkuvõtlikult ära mainida järgmised.

Keynote 045 (pembrolizumab) III faasi randomiseeritud uuringus saavutas immuunravi võrreldes ajalooliselt 2. reas kasutatavate keemiaravimitega üldise elulemuse statistiliselt olulise pikenemise (10,3 vs 7,4 kuud), sealjuures tõsiseid kõrvaltoimeid oli immuunravi grupis vähem. Antud uuringu tulemusele toetudes on ravim lisatud ka NCCN ravijuhistesse samal näidustusel *category 1* soovitusena.

IMvigor-211 (atezolizumab) III faasi randomiseeritud uuringus võrreldi immuunravi ajalooliselt 2. reas kasutatavate keemiaravimitega. Primaarne esmane tulemusnäitaja, statistiliselt oluline üldise elulemuse pikenemine eeldefineeritud PD-L1-positiivsete (IC2/3) alarühmas jäi küll saavutamata (11,1 vs 10,6 kuud), siiski sai uuringuravimiga seostada paremat turvalisuse profiili, Keynote 045 uuringus näidatuga võrdväärset elulemust, ITT populatsioonis (kõik patsiendid) statistiliselt olulist üldise elulemuse pikenemist ja ravile reageerinud haigete osas pikemat ravivastust. Esmase tulemusnäitaja mitte täitmine on põhjendatud PD-L1-positiivsuse prognostilise toime ja vinfluniniga saavutatud parema ravivastusega kui varasemalt kirjeldatud (1). Antud uuringu ja varasemalt tehtud II faasi uuringu IMvigor-210 tulemustele toetudes on ravim lisatud NCCN ravijuhistesse samal näidustusel *category 2A* soovitusena.

CheckMate 275 (nivolumab) II faasi ilma kontrollgrupita kliinilises uuringus näitas uuringuravim aktsepteeritavat toksilisuse profiili ja kliinilist efekti. Nivolumab on NCCN ravijuhises 2. rea raviks ära toodud *category 2A* soovitusena.

1. rea näidustusena haigetele, kes ei sobi raviks tsisplatiiniga on atezolizumabi ja pembrolizumabi uuritud II faasi uuringutes.

Keynote 052 (pembrolizumab) ja IMvigor-210 uuringu tsisplatiin sobimatute patsientide kohort 1 (atezolizumab) olid mõlemad II faasi ilma kontrollgrupita kliinilised uuringud, kus varasemalt mitte ravi saanud haiged said uuringuravimit, millega saavutati paljulubav kliiniline efektiivsus, kestev ravivastus ja ravi talumine. Antud uuringute tulemustele toetudes on ravimid lisatud ka NCCN ravijuhistesse samal näidustusel *category 2A* soovitusena.

## 18. Kasutatud kirjandus

Lisaks taotluses ära toodud kirjandusele:

1. D. Raggi et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology* 27: 49–61, 2016