

## HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, ruum 401

12.10.2023 nr 6

Algus kell 14.15 lõpp kell 16.30

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)  
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)  
Laura Viidik (Sotsiaalministeerium)  
Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)  
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)  
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)  
Ulvi Tammer – Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Protokollija: Getter Hark (Tervisekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Generaliseerunud *myasthenia gravis* ravi alfaefgartigimoodiga, taotlus nr **1574** (Lisa 5. L. Puusepa nimeline Eesti Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts ja Medison Pharma Estonia OÜ taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Pembrolizumabi adjuvantravi neerurakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kellel on suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast nefrektoomiat ja metastaatiliste kollete reseksiooni, taotlus nr **1540** (Lisa 6. Merck Sharp & Dohme OÜ ja Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
3. Hodgkini lümfoomi keemiaravikuur. Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, 1 viaal, taotlus nr **1566** (Lisa 7. Eesti Hematoloogide Selts taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
4. Refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakk-lümfoomi ravikuur polatuzumabi ja immuunkemoterapiaga, taotlus nr **1425** (Lisa 8. Eesti Hematoloogide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
5. Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga kõrge riskiga (II ja III staadiumis) varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantraviks ja monoterapiana lõikusjärgseks adjuvantraviks, taotlus nr **1502** (Lisa 10. Haiglaravimite komisjoni 18.08.2022 protokollil väljavõte, müügiloahoidja täiendav info)
6. Tsütomegaloviirus- ja adenoviirusinfektsiooni ennetav ravi ja ravi tsidofoviiriga, taotlus nr **1560** (Lisa 4. Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühingu taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);

### 1. ALFAEFGARTIGIMOOD

**Taotlus:** Eesti Neuroloogide ja Neurokirurgide Seltsi ja Medison Pharma Estonia OÜ taotlevad uue teenuse „Generaliseerunud *myasthenia gravis* ravi alfaefgaertigimoodiga” lisamist tervishoiuteenuste loetellu generaliseerunud *myasthenia gravis*’ega (G70.0) täiskasvanud patsientide raviks.

## Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

*Myasthenia gravis* (MG) ehk raskekujuline müasteenia on haruldane neuromuskulaarne autoimmuunne haigus, mida põhjustavad neuromuskulaarse ühenduse vastased autoantikehad, mis häirivad neuromuskulaarse sünapsi tööd, põhjustades rasket ja potentsiaalselt eluohtlikku lihasnõrkust. Sageli on esimesteks kaebusteks kahelinägemine ja silmalau allavaje. Kuni 15% patsientidest võibki see jääda silmavormiks, kuid ca 85% patsientidel haigus generaliseerub järgneva kahe aasta jooksul, põhjustades lihasnõrkust kätes ja jalgades, raskusi neelamise, mälumise ja kõnelemisega, ning hingamispuudulikkust, mis võib rasketel juhtudel nõuda mehaanilist ventilatsiooni. Kuni 20% generaliseerunud MG-ga patsientidest kogeb müasteenilist kriisi, mis tekib kui hingamislihased muutuvad funktsioneerimiseks liiga nõrgaks ning mille tulemuseks on hingamispuudulikkus ja patsiendid vajavad mehaanilist ventilatsiooni. Kuni 20% MG-ga patsientidest kogeb müasteenilist kriisi vähemalt kord elus. MG korral esinevad 85%-l juhtudest atsetüülkoliini retseptori (*acetylcholine receptor*, AChR) vastased antikehad.

Sõltuvalt haiguse raskusest, klassifitseeritakse haigus Ameerika *Myasthenia Gravis*'e Sihtasutuse (MGFA) järgi alaklassidesse I – V:

Klass	Iseloomustus
I	Mis tahes silmalihaste nõrkus; võib olla silmade sulgemise nõrkus. Kogu muu lihasjõud on normaalne.
II	Kerge nõrkus, mis mõjutab muid lihaseid peale silmalihaste; võib esineda ka mis tahes raskusastmega silmalihaste nõrkust.
III	Mõõdukas nõrkus, mis mõjutab muid lihaseid peale silmalihaste; võib esineda ka mis tahes raskusastmega silmalihaste nõrkust.
IV	Tõsine nõrkus, mis mõjutab muid lihaseid peale silmalihaste; võib esineda ka mis tahes raskusastmega silmalihaste nõrkust.
V	Määratletakse intubatsiooniga, mehaanilise ventilatsiooniga või ilma, välja arvatud juhul, kui seda kasutatakse rutiinse operatsioonijärgse ravi ajal.

MG levimus Euroopa Ravimiameti määratluse järgi on 50/100 000 ning seda peetakse harvikaiguseks. Kõige sagedamini esineb MG naistel vanuses 20-39 aastat ja meestel vanuses 50-70 aastat. MG esinemissagedus Euroopa riikides on vahemikus 0,4-3,0 juhtu 100 000 inimese kohta aastas. Taotleja on välja toonud Tervisekassa 2021. aasta statistika, mille alusel oli Eestis diagnoosikoodiga G70.0 (raskekujuline müasteenia) 262 patsienti, sellest 85% ehk 223 patsienti generaliseerunud vormiga, 77% ehk 172 patsienti AChR+ ning standardravile refraktaarsed 10-30% ehk 17-51 patsienti. MG on Eestis ülediagnoositud, sest paljudel patsientidel puuduvad autoantikehad ja neurofüsioloogiliselt kinnitatud diagnoos. Antikehadest on Eestis vereseerumist määratavad AChR-i ehk atsetüülkoliini retseptori vastased antikehad ja MuSK (lihasspetsiifiline türosiinkinaas) antikehad. Samas aga ei korreleeru antikehade sisaldus haiguse raskusega ega aita prognoosida edasist kulgu. Seetõttu käivad praegu teadusuuringud uute biomarkerite leidmiseks.

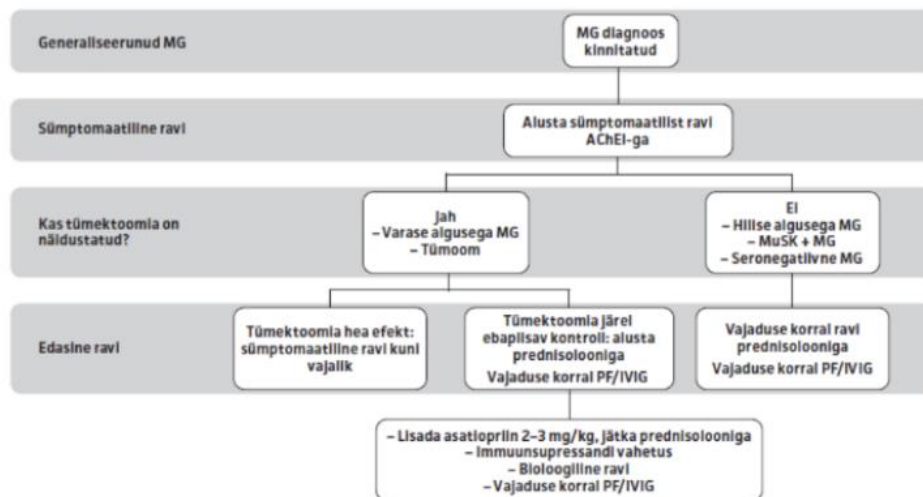
Ravi eesmärk on sümptome vähendada miinimumini, et võimaldada iseseisvat toimetulekut ning normaalset pere- ja tööelu. Täiendavad ravivõimalused generaliseerunud MG ravis on vajalikud, sest kuni 80% patsientidest ei saavuta olemasoleva raviga remissiooni ja ligikaudu 10-30% patsientidest on praeguste ravimeetodite suhtes ravirefraktaarsed. Hiljutise meta-analüüsi kohaselt on keskmiselt 50%-i MG patsiente töötud, vaatamata nende suhteliselt noorele vanusele (keskmine vanus analüüsis oli 48 aastat).

## Alternatiivne ravi:

Raskekujulise müasteenia ravi jaguneb sümptomaatiliseks ja immuunmoduleerivaks.

Sümptomaatiliste ravimite alla kuuluvad koliinesteraasi (AChE) inhibiitorid (püridostigmiin), mis aga põhjustavad kõrvaltoimeid (kõhulahtisus, suurenenud süljeeritus, liigne higistamine, bradükardia), mille vältimiseks ei tohiks päevane annus ületada 360 mg. Suuremate annuste korral on oht kolinergilise kriisi tekkeks. Sümptomaatilise raviga ei ole võimalik autoimmuunset protsessi pidurdada ning enamik patsientidest vajab immuunteraapiat, mis viiks haiguse remissiooni. Glükokortikoidid parandavad 80%-1 MG-patsientidest seisundit umbes kahe nädalaga. Nii ravitoime kui ka kõrvaltoimed sõltuvad annusest.

Patsientidel, kellel on glükokortikosteroidide kasutamine vastunäidustatud, on teiseks võimaluseks ravi mittesteroidsete immuunsuppressantidega - asatiopriin, mükofenolaatmofetiil, tsüklosporiin, takroliimus või metotreksaat. Nende ravimite toime algab kliiniline paranemine oluliselt pikema aja möödudes (asatiopriini puhul 1 aasta, mükofenolaatmofetiili puhul 9 kuu, tsüklosporiini puhul 7 kuu, metotreksaadi puhul 1 aasta, takroliimuse puhul 1 aasta pärast).



## Joonis 1. Müasteenia ravisoovitused (Pf-plasmaferees, IVIg-intravenoosne immuunoglobuliin)

Eestis on MG näidustusel enim kasutatud mitte-steroidne immuunosuppressant asatiopriin, harvemini kasutatakse metotreksaati ja mükofenoolhapet. Asatiopriin, püridostigmiin ja prednisoloon on kättesaadavad 100% soodustusega; metotreksaat, mükofenoolhape ja tsüklosporiin 50% soodustusega ning tervishoiuteenuste loetelu kaudu on kättesaadavad rituksimab, immunoglobuliin ja protseduurina plasmaferees.

### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Ravimi efektiivsust ja ohutust generaliseerunud *myasthenia gravis*'e ravis täiskasvanutel uuriti 26-nädalases mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 3 faasi uuringus ja sellele järgnevas jätku-uuringus. Uuringus ADAPT said patsiendid 26 nädala jooksul maksimaalselt 3 ravitsükli kas alfaefgartigimoodi või platseeboga. Uuringus ADAPT+ said patsiendid jätkata avatud sildiga alfaefgartigimoodi ravi kuni 3 aasta jooksul. Alfaefgartigimoodi gruppi kuulusid 84 patsienti ja platseebo gruppi 83 patsienti.

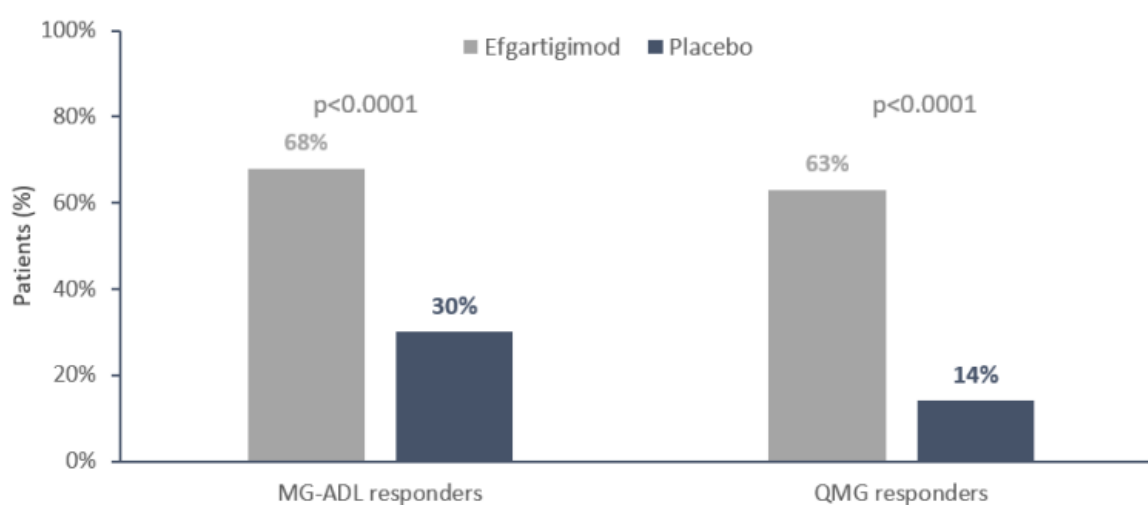
Esmane tulemusnäitaja oli MG-ADL ravivastusega patsientide osakaal AChR autoantikeha positiivsete (AChR-Ab+) patsientide hulgas pärast esimest ravitsükli. MG-ADL ravivastus oli defineeritud kui

vähemalt 2-punktiline paranemine MG-ADL üldskooris, mis kestis vähemalt 4 järjestikust nädalat. MG-ADL (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*) on 8 küsimusega patsiendiküsimustik, mille koguskoor jääb vahemikku 0 (normaalne toimetulek) kuni 24 (haiguse oluline mõju igapäevaelule - raskesti mõistetav kõne, toititoru vajadus, ventilaatori vajadus, suutmatus eneschoolitsuseks nagu hammaste pesemine ja juuste kammimine, suutmatus abita isteasendist tõusta, pidev kahelinägemine ja silmalau allavaje). Kliiniliselt oluliseks erinevuseks kahe uuringurühma vahel loeti vähemalt 35% erinevust ravivastusega patsientide hulgas.

Teisene tulemusnäitaja oli QMG (kvantitatiivne *myasthenia gravis*'e skaala) ravivastusega patsientide osakaal AChR-Ab+ populatsioonis. Määratletud kui  $\geq 3$ -punktiline paranemine QMG üldskooris vähemalt 4 järjestikusel nädalal, kusjuures esimene paranemine toimus 1. tsükli 4. nädalaks. QMG-d hindab arst dünamomeetri ja spiromeetri abil ning selle eesmärk on mõõta haiguse tõsidust lihasjõu ja väsimuse kaudu. Skoor ulatub 0 kuni 39, kõrgemad skoorid viitavad raskemale kahjustusele.

### Tulemused:

- Statistiliselt oluliselt suurem osa AChR-Ab+ patsientidest alfaefgartigimoodi rühmas saavutas MG-ADL ravivastuse 1. tsükli jooksul võrreldes platseeborühmaga: 67,7% vs 29,7% (OR 4,95; 95% UV 2,21-11,53;  $p < 0,0001$ ).
- MG-ADL küsimustikul saavutasid skoori 0-1 (sümptomid on minimaalsed või puuduvad) 40% patsiente alfaefgartigimoodi rühmas võrreldes 11%-ga platseebo rühmas ( $p < 0,0001$ )
- Statistiliselt oluliselt suurem osa AChR-Ab+ patsientidest alfaefgartigimoodi rühmas saavutas QMG ravivastuse 1. tsükli jooksul võrreldes platseeborühmaga: 63,1% vs 14,1% (OR 10,84; 95% UV 4,18-31,20;  $p < 0,0001$ ).



Joonis 3. MG-ADL-i ja QMG muutusega ravile reageerijate osakaal, AChR-Ab+ populatsioon, 1. tsükkel

Statistiliselt oluline paremus püsis uuringu 1.–7. nädala jooksul (Joonis 4A).

**Tabel 1. ADAPT uuringu tulemusnäitajad**

Tulemusnäitaja	Alfaefgartigimood	Platseebo	OR (95% CI)	P-väärtus
MG-ADL ravivastusega patsientide osakaal AChR autoantikeha positiivsete (AChR-Ab+) patsientide hulgas pärast esimest ravitsükli	67,7%	29,7%	4,95; (2,21-11,53)	<0,0001
QMG ravivastusega 1. tsüklis (AChR-Ab+ patsiendid)	63% (41/65)	14% (9/64)	10.84 (4.18, 31.20)	<0,0001
MG-ADL ravivastusega 1. tsüklis (kõik patsiendid)	68% (57/84)	37% (31/83)	3.70 (1.85, 7.58)	<0,0001
MG-ADL ravivastuse kestus* (AChR-Ab+ patsiendid)	48,7%	26,6%	-	0,0001
MG-ADL ravivastuse kestus* (AChR-Ab+ patsiendid)	48.7%	26.6%	-	0,0001
Mediaanaeg ravivastuse kadumiseni (AChR-Ab+ patsiendid)	35 päeva (IQR 18-71 päeva)	8 päeva (IQR 1-57 päeva)	-	0,26
MG-ADL varajane ravivastus (2. nädalaks) (AChR-Ab+patsiendid)	57% (37/65)	25% (16/64)	-	Ei testitud

- ADAPT+ jätku-uuringus (167st 151 patsiendiga) näidati, et ravimi efektiivsus on pikaajaline: MG-ADL keskmine paranemine: -5,1 (SD 0,34) ja QMG keskmine paranemine: -4,7 (SD 0,41);
- Kõrvaltoimed olid peamiselt kerged või mõõdukad. Ravimi väga sagedaseks kõrvaltoimeks on ülemiste hingamisteede infektsioonid ning sagedasteks on kuseteede infektsioonid, bronhiit, müalgia ja protseduurijärgne peavalu. Raskeid kõrvaltoimeid ja tüsistusi ei täheldatud.

#### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Müügiloahoidja esindaja on esitanud Tervisekassale hindamiseks *de-novo* Markovi simulatsiooni, mis arvestab kulutõhususe hindamiseks AChR-Ab+ generaliseerunud MG-ga (gMG) täiskasvanud patsientide kulusid ja tulusid alfaefgartigimoodi ja tavapärase raviga. Analüüs põhineb ADAPT uuringu populatsioonil (n=129). Mudeli ajahorisont on eluaegne ning tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga. Tootja eelduste kohaselt võidetakse alfaefgartigimoodiga võrreldes standardraviga 3,94 kvaliteedile kohandatud eluaastat ja 0,97 eluaastat. Kulutõhususe näitajaks (ICER) on saadud ... eurot/QALY kohta. Elulemust mõjutavad müasteeniliste kriiside esinemine ning kortikosteroidide kasutamine. Steroididest tuleneva suremuse riski väärtused on saadud erinevate haigusseisundite uuringutest. Näiteks üks kasutatud uuring hindab kortikosteroidide kasutamisel diabeedi tekkimise riski reumatoidartriidi patsientidel, mis ei anna täpset informatsiooni, kui palju suurem on suremus sõltuvalt ainult kortikosteroidide kasutamisest. Kui võtta maha selle uuringu tulemused, võidetakse 0,24 eluaastat. Ravimite ja raviteenuste hindade ajakohastamisel muutus ICER väärtus minimaalselt - ... eurot/QALY.

Esitatud majandusanalüüsis on arvestatud ka hoolekandja elukvaliteediga. Hoolekandaja elukvaliteedi vähenemine põhines elukvaliteedi andmetel, mis on esitatud Landfeldti jt Duchenne'i lihasdüstroofia (DMD) uuringus. Taotleja sõnul on nii MG kui DMD neuromuskulaarsed haigused, mida iseloomustab

progresseeruv lihaste nõrgenemine ja suur hulk tõsiseid multisüsteemseid tüsistusi, sealhulgas hingamislihaste düsfunktsioon. Hooldajate elukvaliteedi muutust ADAPT uuringus ei uuritud.

Tervisekassa hinnangul ei ole gMG ja DMD hooldajate elukvaliteedi samastamine adekvaatne ning ei anna täpset ülevaadet tegelike gMG patsientide hooldajate seas. Arvestades hooldaja elukvaliteedi paranemist tuleb kvaliteedile kohandatud eluaasta väärtuseks 3,94 ning mitte arvestades 3,18. Koos hooldaja elukvaliteedi muutusega paraneb kvaliteedile kohandatud eluaastate arv 0,76 (19%) võrra.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja poolt esitatud andmetel vajaks 34 generaliseerunud müasteenia vormiga patsienti ravi alfaefgartigimoodiga. Prognoosi kohaselt lisanduks igal aastal juurde 11 patsienti. Arvestades, et 1 tsükel maksab ...€, oleks aastas (4 tsükli) ühe patsiendi ravikulu ... eurot ehk 34 patsiendi ravikulu u ... eurot.

#### Diskussioon

Komisjon arutas ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Haigus on tõsine ning väga oluliselt elukvaliteeti langetav. Ravivajadust hinnati mõõdukaks, kuna heakskiidetud alternatiivsed ravivõimalused on patsientidele kättesaadavad. Taotletud ravim annaks lisandväärtust nendele patsientidele, kellel muu ravi on olnud ebaefektiivne. Vajadus täiendava ravivõimaluse järele on seetõttu siiski olemas. Uuringutulemused on näidanud teatud elukvaliteedi skaaladel paranemist, kuid komisjoni hinnangul on nende tulemuste põhjal veidi keeruline reaalset kasu patsientidele hinnata.

Arutleti majandusliku efektiivsuse üle. Mudelis saadi esialgselt kulutõhususe määraks ...€/QALY kohta ning võidetud 3,94 kvaliteedile kohandatud eluaastat. Arvestatud oli ka hooldaja elukvaliteediga. Komisjon nõustub, et käsitletava haiguse puhul on kohane hooldaja elukvaliteediga arvestada, kuid antud juhul ei peetud võrdluseks kasutatud teise lihasdüstroofilise haiguse elukvaliteedi andmeid kõige asjakohasemaks võrdlusaluseks.

Tõdeti, et tegemist on suhteliselt uue ravimiga ning seetõttu puuduvad ka teiste riikide arvamused. Inglismaal on kättesaadav kavand, mis ei ole lõplikult avalikustatud, kuid esmasel hinnangul on kulutõhususe määr mitteaktsepteeritav. Komisjoni hinnangul on kliiniline kasu patsientidele olemas, kuid ravimile on määratud liiga kõrge hind, mistõttu on kulutõhusus äärmiselt ebasoodne ja sellest tulenevalt lisakulu märkimisväärne. Eelmainitust tingituna soovib komisjon taotlust mitte rahuldada.

#### Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse „generaliseerunud *myasthenia gravis* ravi alfaefgartigimoodiga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu mitte rahuldada tulenevalt ravimi äärmiselt ebasoodsast kulutõhususest.

## 2. PEMBROLIZUMAB

**Taotlus:** Merck Sharp & Dohme OÜ koos Eesti Onkoterapia Ühinguga taotleb pembrolizumabi lisamist tervishoiuteenuste loetellu adjuvantraviks neerurakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kellel on suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast metastaatiliste kollete reseksiooni.

Taotluse eesmärgiks on kas täiendada olemasolevat pembrolizumab monoterapia koodi 254R täiendava taotletud näidustusega või luua sellel eesmärgil uus TTL kood.

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumite alusel

### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Neeruvähk (C64) on pahaloormuline kasvaja, mis moodustab kõikidest vähijuhtudest ligikaudu 3-5%. Neerurakk-kartsinoom (*Renal Cell Carcinoma, RCC*) on kõige levinum neeruvähi vorm täiskasvanute hulgas, moodustades kõikidest neeruvähi juhtudest 85-90%. Klassikalised neeruvähi sümptomid (seljavalu, hematuuria, palpeeritav tuumormass kõhuõõnes jt) on seotud juba kaugemale arenenud ja halvema prognoosiga haigusjuhtudega. RCC patsiendid saab klassifitseerida IMDC riski hindamise kriteeriumite kohaselt kolme riskirühma: hea (20%), keskmise (60%) ja halva prognoosiga (20%). Patsientide oodatav elulemus on erinev ning sõltub paljudest faktoritest (sh staadium, histoloogiline alatüüp, diferentseerumisaste jms). Operatsiooni eesmärgiks on tervistumine. Adjuvantravi eesmärgiks on ennetada haiguse taasteket ja progresseerumist mitteresetseeritavaks või metastaatiliseks haiguseks. Eeldatavalt on 5-aasta pärast metastaasidevabad peale nefrektoomiat madala-, keskmise- ja kõrge riski korral on vastavalt 95%, umbes 80% ning alla 40% patsientidest.

Taotleja prognoosib esimese aasta patsientide arvuks 25, järgneval kolmel aastal 50 patsienti aastas, sest teisel ja järgnevatel aastatel tekib patsientide kumulatsioon eelnevast aastast. Meditsiinilise eksperdi hinnangul on prognoosiga seotud ebakindlus, sest prognoosi alus ja kohaldatud riskimudel jäävad selgusetuks.

#### Alternatiivne ravi

Alternatiiviks on rutiinne jälgimine, kuna alternatiivsed medikamentoossed raviviisid neeruvähi adjuvantseks raviks puuduvad. Meditsiiniline ekspert toob välja, et teatud juhtudel võib piiratud patsiendigrupile olla alternatiiviks täppiskiiritusravi, mis oma olemuselt on immuunsüsteemi moduleerivate omadustega.

Haiguse progresseerudes on kättesaadavad ravivalikud järgnevates raviridades: I ravireas sunitiniib, pasopaniib, bevatsizumab, keskmise või halva riskitasemega patsientidel nivolumab + ipilimumab, kõrge riski korral temsiroliimus; II ravireas nivolumab, kabosantiniib, aksitiniib, sunitiniib, pasopaniib; III ravireas (alates 01.10.23) sunitiniib, pasopaniib.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus**

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust võrlduses platseeboga heledarakulise RCC adjuvantravis hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus KEYNOTE-564. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama 200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel (n=496) või platseebot (n=498) kuni 1 aasta jooksul või kuni haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Uuringusse kaasatud patsientidel oli suurenenud retsidiivi risk - mõõdukalt suur või kõrge risk või ilma haigustunnusteta metastaasid. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli uurija poolt hinnatud haigusevaba periood (*disease-free survival, DFS*).

#### **Tulemused:**

- Pembrolizumab parandas uuringu andmetel (minimaalne jälgimisaeg ca 21 kuud, jälgimisaja mediaan 30 kuud; *data cut-off* 14.06.2021) DFSi suhtelist riski võrreldes platseeboga 37%, absoluutset riski 11%: juhuga patsientide arv pembrolizumabiga 23% vs platseeboga 34% (HR 0,63; 95% UV 0,50–0,80; p<0.0001). Mediaanid on mõlemas uuringuhaaras veel saavutamata.
- 14% pembrolizumabi saanud patsientidest ja 20% platseebogrupi patsientidest on uuringu vaheanalüüsiks saanud vähiravi järgmises ravireas, kuid mediaanaeg esimese metastaatilise haiguse ravini on mõlemas uuringuhaaras veel saavutamata, mistõttu ei ole selge, mil määral lükkab pembrolizumab edasi järgmise ravirea vajadust.
- Üldelulemuse (OS) andmed on samuti ebaküpsed, sest mediaanid on saavutamata: pembrolizumabi grupis on surnud 4,6% vs platseebogrups 8,6% (HR 0,52; 95% UV 0,31–

0,86). Pikema jälgimisaja andmed hetkel kättesaadavad ei ole. Eeldatavalt avalikustatakse need 2023. aasta neljandas kvartalis. Üheseid järeldusi ravi pikaajalisema efektiivsuse kohta hetkel võimalik teha ei ole.

- Elukvaliteedis hinnatuna FKSI-DRS ja EORTC QLQ-C30 küsimustike alusel kliiniliselt olulist erinevust ei leitud.
- Kõrvalnähtude andmetes domineerivad väga suures osas erinevad immuunsüsteemi haigestumised, kuid uusi immuunsusega seotud kõrvaltoimeid ei tuvastatud. 3. või raskema astme kõrvaltoimeid esines 32% uuritavatest pembrolizumabi grupis ja 18% platseebo grupis. Kõrvaltoimed olid oma olemuselt väga erinevaid organsüsteeme haaravad, ning nende hulgas oli ka potentsiaalseid eluohtlikke (nt. tserebellaarsündroom, müokardiit, pleuroperikardiit). Ravimiga seotud tõsiseid kõrvalnähte oli pembrolizumabi grupis 12% ja platseebo grupis <1%, ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimeid oli grupiti vastavalt 21% vs 2%.

#### Meditsiiniline ekspert:

*Hetkel on teenuse tulemuslikkuse osas teada, et 30-kuulise uuringuandmete põhjal pikeneb patsientide haigusvaba elulemus, kuid mitte üldine elulemus. Samas esinevad rohkem kui ühel kolmandikul (36%) ravi saavatest patsientidest ravist tingitud kõrvalnähud, kusjuures 12% patsientidest on tegemist tõsiste kõrvalnähtudega. Ravist tingitud kõrvalnähud oli ravi lõpetamise põhjuseks 21% patsientidest. Kõrgdoosis glükokortikoide tuli manustada 8% ravigrupi patsientidest. Seejuures oli registreeritud 74 erinevat kõrvalnähtu, millest praktiliselt kõiki võib seondada vähemalt osaliselt immuunsüsteemiga. Seega on ilmne, et kõrvaltoimed erinevatel patsientidel avalduvad väga erinevalt ning nende avalduvuse osas puudub võimekus neid ette ennustada või ennetada.*

*Eeltoodud andmed osutavad väga üheselt asjaolule, et tegemist ei ole ravimiga, mida tohiks soovitada rakendada adjuvantse ravis ilma kaalukaid põhjendusi omamata. Samas niikaua kuni puuduvad andmed üldise elulemuse pikenemise kohta, ei loeta adjuvantse ravi rakendamist üldjuhul asjakohaseks. Seda põhjusel, et adjuvantse ravi rakendamisel tekib alati üleravitatud patsientide grupp (patsiendid kellel kasvaja retsidiivi ega progressiooni ei teki elu lõpuni). Selline üleravitute grupi tekitamine on õigustatud ainult juhul kui antud raviga saavutatakse üldise elulemuse pikenemine.*

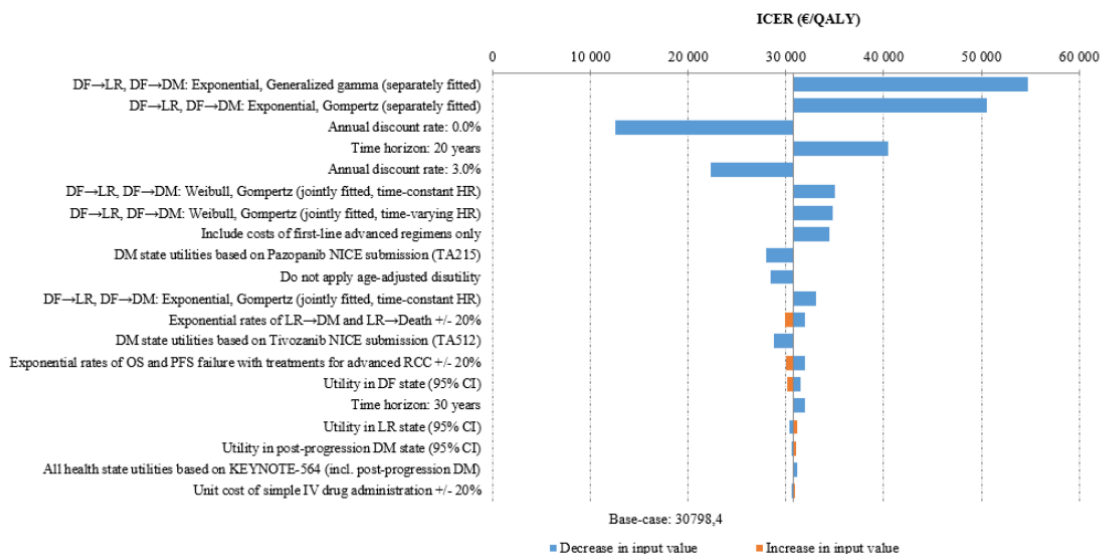
#### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus**

Pembrolizumabi müügiloahoidja on esitanud Tervisekassale kulukasulikkuse analüüsi, mille eesmärgiks on hinnata pembrolizumabi kuluefektiivsust adjuvantravis võrreldes rutiinse jälgimisega. Mudeli populatsioon ja peamised efektiivsusandmed tuginevad KEYNOTE-564 uuringupopulatsioonil.

Baasstsenaariumi analüüsis leiti, et pembrolizumabi raviga võidetakse võrreldes rutiinse jälgimisega 1,21 eluaastat (LYG, 10,29 vs 9,07) ja 1,03 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY, 8,39 vs 7,36), täiendkulu oli 31 722 eurot ning kulutõhusus 30 798 €/QALY kohta. Kordusanalüüsis korrigeeris Tervisekassa ravimite (nivolumab, ipilimumab, pasopaniib) maksumused vastavalt nende tegelikele hindadele. See mõjutas tulemust vähesel määral - ICER/QALY tõusis 31 911 €-ni (+1,03 QALY-t, +1,21 LYG). Sarnaselt NICE-le pidas Tervisekassa kohaseks arvestada pembrolizumabi raviefekti vähenemisega (nn *treatment waning*). Kuna rahvusvaheliste kliiniliste ekspertide väitel toimub enamuse relapse esimese 5 aasta jooksul ning 10. aastaks on haiguse taastekke risk oluliselt madalam, siis kasutas Tervisekassa eeldust, et pembrolizumabi mõju hakkab vähenema 5. aastal ning efekt kaob 10. aastaks (võidetakse 0,87 QALY-t ja 1,03 LYG; ICER/QALY 41 563 €). Kui Tervisekassa rakendas täiendavalt mudelis ka Approach 1 eelduse, tõusis kulutõhusus 69 696 euroni (+ 0,57 QALY-t, 0,67 LYG).



## Joonis 1. Tundlikkuse analüüs, mis väljendab mudelis kasutatud stsenaariumite mõju ICER/QALY tulemusele



### Potentsiaalne lisakulu:

Tervisekassa statistika andmetel kasutas neerukasvaja (C64) raviks 1. ravirea ravimeid ca 140-150 patsienti. Kui palju nendest patsientidest vastaksid pembrolizumabi adjuvantravi patsientide näidustusele, on keeruline hinnata, sest puuduvad andmed patsientide hulga kohta, kes diagnoositakse varajases staadiumis ja kellel on suurenenud risk retsidiivi tekkeks, kuid kes täna jäävad peale nefrektoomiat aktiivsele jälgimisele.

Taotleja prognoosib esimesel aastal 169 teenuse osutamise korda ja järgneval 337 korda, mis tähendab lisakulu Tervisekassa eelarvele esimesel aastal 552 461 €, järgnevatel aastatel 1 101 653 €.

### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse ja vajaduse üle. Nenditi, et ravivajadus antud segmendis on pigem mõõdukas, kuna patsiendid elavad ka ilma ravita suhteliselt kaua. Alternatiividena on välja toodud aktiivne jälgimine ja täppiskiiritusravi. Haiguse progresseerudes on patsientidele kättesaadavad järgmistes raviridades mitmed erinevad ravivõimalused. Uuringutulemused näitasid 30. kuul 4% üldelulemuse kasu erinevust, mis oli küll statistiliselt oluline, kuid mediaane selles osas ei ole saavutatud. Ühtlasi on antud ravimil palju kõrvaltoimeid, sh tõsiseid kõrvaltoimeid, millele on oma hinnangus tähelepanu juhtinud meditsiiniline ekspert. Samuti toob ekspert välja, et kuni puuduvad andmed üldise elulemuse pikenedamise kohta, ei loeta adjuvantse ravi rakendamist üldjuhul asjakohaseks, kuna adjuvantse ravi rakendamisel tekib alati üleravitud patsientide grupp ja see ei ole mõistlik ei patsientide seisukohast ega eelarvemõjult.

Praeguste uuringuandmete põhjal ei ole üheseid järeldusi ravi pikemaajalisema efektiivsuse kohta võimalik teha. Pikema jälgimisaja andmeid võib müügiloahoidja hinnangul oodata 2023. aasta neljandas kvartalis. Kokkuvõttes leiab komisjon, et seisukoha kujundamiseks on vaja kindlamaid andmeid, sh elulemuse andmeid ning soovib otsustamise edasi lükata kuni küpsemate andmete avaldamiseni.

### **Komisjoni otsus (ühehäälnel):**

Komisjon soovib taotluse üle otsustamise edasi lükata kuni on saanud küpsemad uuringutulemused.

## 3. BRENTUKSIMABVEDOTIIN

**Taotlus:** Eesti Hematoloogide Selts taotleb brentuksimabvedotiini lisamist III-IV staadiumi Hodgkini lümfoomi raviskeemi, et asendada bleomütsiini, mis on seotud oluliste kõrvaltoimetega, eriti kopsufunktsiooni halvenemisega.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Hodgkini lümfoom (HL) on agressiivset tüüpi vereloomehaigus, mis avaldub enamasti kaelal paiknevate lümfisõlmede suurenemisenä. Lisaks võib esineda ebaselge põhjusega palavikku, öist higistamist, kaalulangust ja nahasügelust. HL võib esineda nii lastel, noortel, täiskasvanutel kui ka eakatel patsientidel. Kõigi vanuserühmade kohta kokku registreeritakse Eestis Vähiregistri andmetel keskmiselt 37 Hodgkini lümfoomi esmasjuhtu aastas, nendest pooltel on haigus diagnoosimise hetkel III või IV staadiumis.

HL prognoos on enamasti hea, piiratud levikuga haigusest tervistub kuni 90% patsientidest, kaugele arenenud haiguse korral halveneb prognoos patsiendi vanuse kasvades üle 50 eluaasta. HL ravi kaasaegse ravi efektiivsus on hea, probleemiks on ravist põhjustatud tüsistused, eriti bleomütsiinist tingitud kopsukahjustus. 5%- 28% HL patsientidest kannatavad ravist tingitud kopsukahjustuse tõttu (düspnoe, kopsufibroos, pneumoniit, äge respiratoorse distressi sündroom).

#### **Alternatiivne ravi:**

Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuuri (kood 307R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

- 1) ABVD: 1. rea raviks (doksorubitsiin+bleomütsiin+vinblastiin+dakarbasiin)
- 2) BEACOPP: 1. rea raviks ja 2. rea raviks ravimresistentsetel juhtudel ja retsidiivide puhul (etoposiid+prokarbasiin+prednisoon+bleomütsiin);
- 3) IVE: vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks, 2. rea ravina ravimresistentsetel juhtudel ja retsidiivide puhul;
- 4) mini-BEAM: 2. rea raviks ravimresistentsetel juhtudel ja retsidiivide puhul.

II-IV staadiumi haiguse ravi vanuserühmas 20-45 eluaastat alustatakse reeglina eskaleeritud BEACOPP skeemi järgi, 45-74 eluaasta vahel alustatakse ravi reeglina ABVD skeemiga. Ravivastuse olemasolul jätkatakse ravi AVD skeemi järgi ehk järgnevatel ravikuurides ei kasutata enam bleomütsiini.

Meditasiiniala ekspert on täpsustanud, et standardravile 2 kuuri ABVD+4 kuuri AVD kvalifitseeruvad praktikas patsiendid vanuses <60 eluaastat ning noorematel kasutatakse vastavalt kas BEACOPP või ABVD-skeeme.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus**

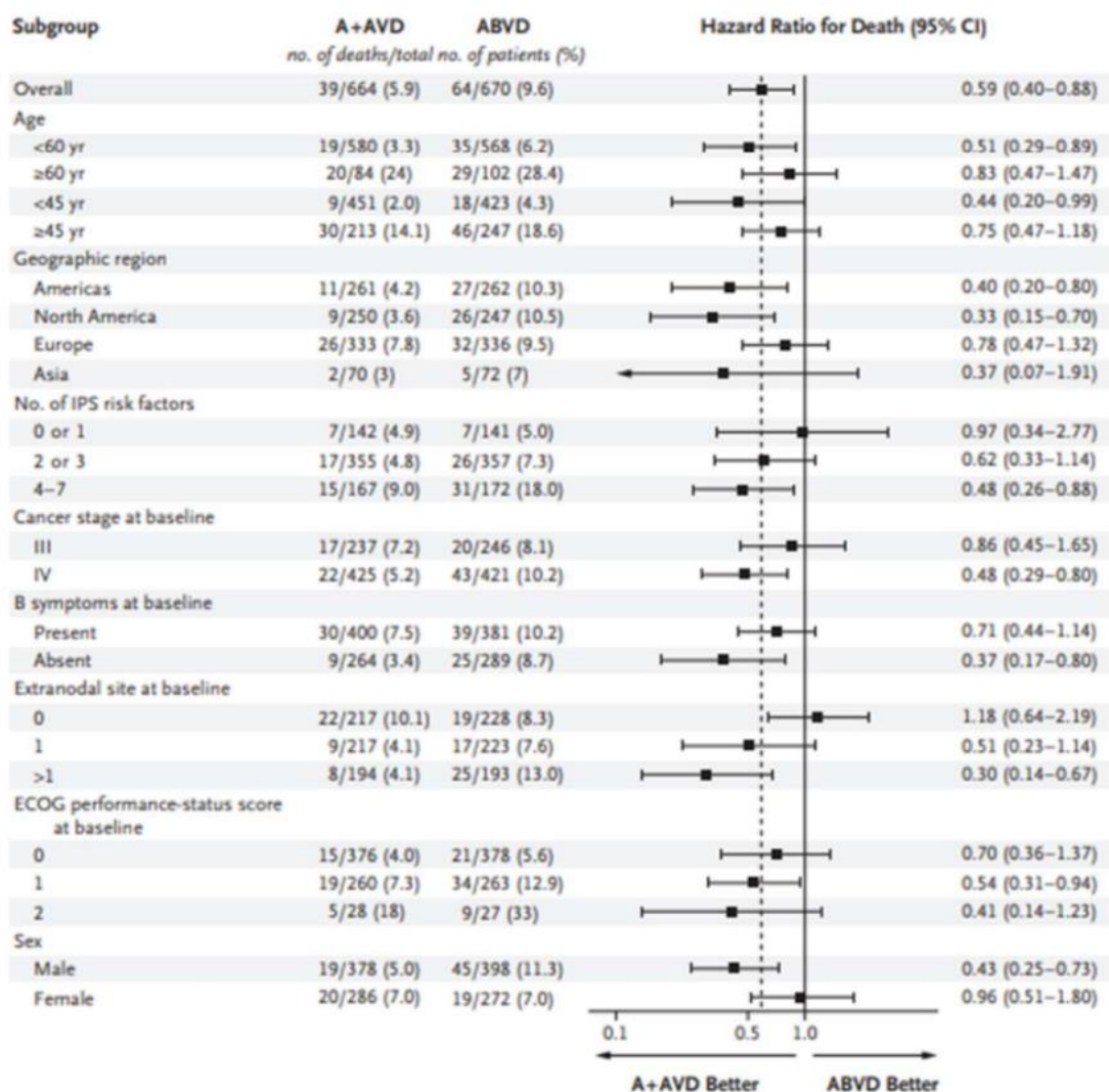
BV efektiivsust taotletud näidustusel on hinnatud avatud, randomiseeritud kontrollgrupiga uuringus (ECHELON-1) ravinaiivsetel patsientidel. Uuringu eesmärgiks oli hinnata BV+AVD efektiivsust võrreldes raviskeemiga ABVD III-IV staadiumi HL esmavaliku raviks. 1334-st uuringu patsiendist 664 isikut randomiseeriti uuringuravi ja 670 isikut võrdlusravi gruppi. Uuringugrupile manustati skeemi BV + AVD ning kontrollgrupile ABVD skeemi, kus BV asemel oli bleomütsiin. Uuring kestis kokku 6x28 päeva.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli modifitseeritud progressioonivaba periood, mis defineeriti kui dokumenteeritud progressioon mistahes ajahetkel pärast esmavaliku ravi alustamist, surm mistahes

põhjusel või täieliku ravivastuse mittesaavutamise. Uuringu teiseseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus.

### Tulemused:

- 2 aasta modifitseeritud progressioonivaba periood sõltumatu komisjoni interpreteeringus oli BV+AVD rühmas 82,1% ja ABVD rühmas 77,2%.
- 5 aasta progressioonivaba periood uurijate interpreteeringus oli BV+AVD rühmas 82,2% ja ABVD rühmas 75,3%
- 6 aasta progressioonivaba periood oli BV+AVD rühmas 82,3% ja ABVD rühmas 74,5%. 6 aasta üldine elulemus oli BV+AVD rühmas 93,9% ja ABVD rühmas 89,4%. 2022.a. avaldati 6 aasta jälgimisperioodi kokkuvõte. Uuringu jälgimisfaas veel kestab.
- Alagruppide analüüsis oli BV + AVD eelis oluline kõikides gruppides v.a. vanus >60 a., naised ja madala riskiga grupp (IPS < 4).



- Kõrvaltoimeid, eriti neutropeeniat ja perifeerset neuropaatiat esines uuringurühmas mõnevõrra rohkem kui kontrollgrupis. Meditsiiniala ekspert on välja toonud BV liigse toksilisuse patsientidele vanuses ≥ 60 aastat.

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Ravimi kulutõhusust kasutamisel kombinatsioonis doksorubiitsiini, vinblastiini ja dakarbasiiniga on analüüsitud, kasutades võrdlusandmeid, mis on saadud ECHELON-1 uuringust võrdluses skeemiga ABVD (bleomütsiin kombineerituna doksorubiitsiini, vinblastiini ja dakarbasiiniga).

Mudel on esitatud 70-aastase ajahorisondi juures arvatud tulemustega: võidetud ... QALY-t ja ... täiendavat eluaastat, ICER/QALY ... eurot. Tervisekassa vähendas ajahorisondi väärtust 30 aastale ning sai taotletud hinna juures tulemuseks ... võidetud QALY-t, ... täiendavat eluaastat, ICER/QALY ... eurot. Teiste riikide soodsaima hinnataseme rakendamine mudelis annab tulemuseks ICER/QALY 59 069 eurot.

Kui analüüsi kaasata ainult IV staadiumi HL patsiendid (alagruppide analüüsis oli ravim efektiivsem), siis on võimalik saada ICER/QALY väärtuseks taotletud hinna juures ... eurot. Teiste riikide soodsaima hinnataseme rakendamisel mudelis on võimalik sellisel juhul saavutada ICER/QALY ... eurot 40-aastase ajahorisondiga.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Tervisekassa statistika kohaselt oli 2022. aastal saanud ravi teenusega 307R 52 patsienti. Pole teada, kui paljud neist said seda esmavalikuna ning samuti pole teada ravitud haiguse staadiumi.

Taotleja poolt esitatud andmetel võiks Eestis olla aastas maksimaalselt 5 uut III-IV staadiumi HLga patsienti vanuses 46-74, kelle lisakulu ravist BV+AVD skeemiga oleks ... eurot, võttes arvesse, et BV asendab ABVD raviskeemis bleomütsiini. Meditsiinilise eksperdi hinnangul võivad need numbrid olla suuremad, kui taotluses esitatud. Osaliselt asendaks BV+ AVD ravikuur ka senist eskaleeritud BEACOPP ravi. Meditsiiniline ekspert soovib võttes arvesse, et suuremat kasu on ravist BV+AVD skeemiga saadud alla 60-aastastel patsientidel ning vanematel ei ole BV soovitatav kasutada oma liigse toksilisuse tõttu, rakendada pigem vanusepiiri 60 aastat.

#### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Vajadust hinnati pigem mõõdukaks – keemiaravi komponendist soovitakse välja vahetada bleomütsiin ning asendada see brentuksimabvedotiiniga. Väljavahetamise peamine argument on bleomütsiini toksilisus, eelkõige võimalik kopsufunktsiooni halvenemine. Uuringutulemused näitavad, et taotletava ravimi puhul oli kõrvaltoimetena täheldatud enim neutropeeniat ning perifeerset neuropaatiat. Seega ühe kõrvaltoime vältimiseks riskitaks teiste kõrvaltoimete lisandumisega, kuid tuleb silmas pidada, et ravimil ongi erinevad kõrvaltoimed ning laiem ravimivalik võimaldab arstil valida oma patsiendile sobivaima, pidades silmas patsiendi vanust, kaasuvaid haigusi ning üldist seisundit. Meditsiiniala ekspert toonud välja brentuksimabvedotiini liigse toksilisuse üle 60 aastaste patsientide seas.

Arutleti efektiivsuse ja majandusliku põhjendatuse üle. Tõdeti, et uuringutulemustest on välja tulnud mõnevõrra suurem efekt IV staadiumi haiguse puhul. Kaasates nii III kui ka IV staadiumi patsiendid on kulutõhususe määr ...€, mis jääb ulatuslikult üle aktsepteeritava lävendi, milleks antud juhul on 20 000€/QALY kohta. Kuna tegemist ei ole elulõpuhaigusega, siis kõrgemat lävendit kasutada ei ole komisjoni hinnangul asjakohane. Uuringule tuginedes progresseerus 6 aastaga 20% patsientidest, mis näitab, et patsiendid elavad ilma ravita ka veel suhteliselt pikalt. Kui kaasata analüüsi ainult IV staadiumi patsiendid on kulutõhususe määr ...€ kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta. Komisjon peab vajalikuks konsulteerida hematoloogidega ning selgitada välja, kas Eesti tingimustes on võimalik leida alagrupp, kellel ravi on kõige efektiivsem ja ohutum ning kitsendus praktikas ka rakendatav, eesmärgiga saada ravim kitsamale sihtgrupile kulutõhusaks.

#### **Komisjoni otsus (ühehäälnelne):**

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotlus brentuksimabvedotiini lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu Hodgkini lümfoomi raviskeemi bleomütsiini asendamiseks rahuldada tingimusel, et koostöös hematoloogidega leitakse ravist kõige enam kasu saav sihtgrupp ning selle sihtgrupi puhul ei ületa kulutõhususe näitaja 20 000 €/QALY kohta.

#### 4. POLATUZUMAB

**Taotlus:** Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakklümfoomi ravikuur polatuzumabi ja immuunkemoteraapiaga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Nimetatud teenus sisaldaks toimeaine polatuzumabvedotiin kasutamist kombinatsioonis rituksimabi ja bendamustiiniga (Pola-BR) vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobilikel refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakklümfoomiga patsientidel. Taotlusega soovitakse Pola-BR skeemi lisada teise ja/või enamasse raviritta.

Taotleja esitas Tervisekassale taotluse esmakordselt 2020. aastal ning seda hinnati 19.05.2020 haiglaravimite komisjonis.

##### **19.05.2020 diskussioon – polatuzumab<sup>1</sup>**

*EHS: Eksperti sõnul on rituksimabi ja bendamustiini kombinatsioon antud näidustusel Eestis rahastatud ja kasutusel ning vanemaealistel standardraviks. Ekspert selgitas patsientide arvu prognoosi, mille osas on haigekassal ja taotlejal erinev nägemus. Eksperti hinnangul on taotleja prognoositud 18 patsienti pigem ülehinnatud. Prognoosi kohaselt peaks Tartus olema 6 sihtrühma kirjeldusele vastavat patsienti, kuid tegelikult on selliseid patsiente pika aja jooksul olnud Tartus ainult 1. Ravi eesmärk on tervistumine, mitte pelgalt elua pikendamise. Enne viit-kuut aastat ei ole võimalik patsienti tervistunuks lugeda. Agressiivne lümfoom kipub retsidiveeruma kahe aastaga. Eksperti sõnul tehakse kolmanda rea ravina praegu kõike, mida võimalik, st kindlat ravistandardit ei ole. Ühe valikuna on kolmandas reas rahastatud piksantroon. Kolmanda rea ravi on palliativse suunitlusega, sest teise retsidiivi järgselt seda haigust eriti ravida ei saa.*

*Komisjon nentis, et polatuzumabi uuringus osales vähe patsiente ning uuring oli lühiajaline, ühtlasi on see veel pooleli. Efekti suurus näib olevat märkimisväärne, aga ebakindlus selle juures on suur. Toodi välja, et NICE ei soovitanud polatuzumabi esialgu rahastada üldises korras ega ka vähiravi fondi raames. Arutleti EUnetHTA märkuse üle, et uuringul on suur kallutatuse risk ja leiti, et uuring, kui see ükskord lõpeb, on üsna tavapärase usaldusväarsusega. Arutleti ka patsientide arvu prognoosi üle. Haigekassa on taotleja prognoosi pidanud alahinnatuks. Samas komisjoni nõustanud eksperti hinnangul on taotleja prognoos isegi ülehinnatud. Arutleti esitatud majandusanalüüsi üle. Nenditi, et kuna OS on uuringus alla aasta, siis on majandusanalüüsis kasutatud 45-aastane ajahorisont liiga pikk ning selle kasutamisel saavutatakse ülehinnatud tervisevõit. Haigekassa poolt kasutatud 5-aastast horisonti pidas komisjon sobilikumaks. Nenditi, et ravimi hüvitamisega kaasnev lisakulu on väga suur. Kuna lisakulu on väga suur, siis soovib komisjon efektiivsuse andmetes ja ka majandusanalüüsis näha suuremat kindlust ning seega ära oodata käimasoleva uuringu lõplikud tulemused.*

##### **Komisjoni arvamus (ühehäälnel)**

<sup>1</sup> [https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Haiglaravimite\\_komisjon\\_19.05.2020\\_avalik.pdf](https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Haiglaravimite_komisjon_19.05.2020_avalik.pdf)

*Komisjon ei soovita haigekassa juhatusel tulenevalt ebakindlatest efektiivsuse andmetest ning suurest lisakulust taotlust rahuldada.*

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Mitte-Hodgkini lümfoomid (*Non-Hodgkin Lymphoma*, NHL) on väga heterogeenne grupp, mis koosneb enam kui 60 alatüübist. Tegemist on lümfisüsteemi pahaloomuliste kasvajatega, sagedamini esinevad alatüübid: difuusne B-suurrakklymfoom (DLBCL), follikulaarne lümfoom, marginaalsoonilise lümfoom, mantelrakklymfoom ja erinevad T-rakulised lümfoomid.

Eestis oli Vähiregistri andmeil NHL esmasjuhte 2017. aastal 204. DLBCL moodustab ligikaudu 25% (taotleja hinnangul Eestis ~ 60%) uutest NHL-ideest. Esmavaliku ravi korral on 5-aasta elulemuse määr nendel patsientidel ligikaudu 60-70%, kuid kuni pooled (20-50%) patsientidest muutuvad ravile allumatuks või tekib neil retsidiiv (nn r/r DLBCL patsiendid).

#### **Alternatiivne ravi:**

DLBCL esmavaliku ravi standardiks on kombinatsioonraviga R-CHOP skeemi järgi (rituksimab kombinatsioonis tsüklofosfamidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisolooniga), millega terveneb lümfoomist umbes 60% patsientidest.

Eestis on DLBCL patsientidele kättesaadav teenus 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur“, mis sisaldab järgmisi raviskeeme:

1. esimese valiku ravi: CHOP või CHOP analoogi kombinatsioon, R-EPOCH ja CD20+ korral tsütostaatilise ravi kombinatsioon rituksimabiga;
2. teise valiku ravi: rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga (DHAP; ICE; GDP) ja rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga (RB);
3. kolmanda valiku ravi: piksantroon.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus**

Antud taotluse menetlemise jätkamise aluseks on kliinilise uuringu lõppraport, mis põhineb kliinilise uuringu G02936515 lõplikel andmetel (seisuga oktoober 2021), mil toimus viimase patsiendi viimane visiit:

- senisest veelgi pikemaajalised efektiivsuse ja ohutuse andmed - uuringu randomiseeritud kontrollitud II faasi r/r DLBCL kohordi 5 aasta andmed (n=80, jälgimisaja mediaan 59,4/59,9 kuud);
- täiendavad andmed lüofiliseeritud ravimvormi kohta - avatud disainiga Pola-BR täiendava r/r DLBCL kohordi ravirühmade G ja H 2,5 aasta andmed (n=106, jälgimisaja mediaan 29,2 kuud).

Uuring hõlmas raskesti ravitavate patsientide populatsiooni: randomiseeritud kohordi Pola-BR rühma ja täiendava Pola-BR kohordi patsientidest olid vastavalt 53% ja 69% esmaselt ravirefraktaarsed, 75% ja 76% refraktaarsed viimase eelneva ravi suhtes, 46% ja 40% olid saanud vähemalt 3 eelnevat ravi ning 58% ja 73% olid vanemad kui 65 aastat.

#### **Tabel 1. Ravimi müügiloa hoidja poolt esitatud ülevaade kliinilise uuringu GO29365 tulemustest**

Ravirühm	II faasi randomiseeritud r/r DLBCL kohort (ITT) <sup>1-4</sup>						Täiendav kohort <sup>2,4</sup>	
	BR (n=40)	Pola-BR (n=40)	BR (n=40)	Pola-BR (n=40)	BR (n=40)	Pola-BR (n=40)	Pola-BR (n=106)	
<b>Jälgimisaja mediaan</b>	<b>22,3 kuud</b>		<b>48,3 kuud</b>	<b>48,9 kuud</b>	<b>59,4 kuud</b>	<b>59,9 kuud</b>	<b>15,2 kuud</b>	<b>29,2 kuud</b>
<b>Üldine elulemus (OS)</b>								
mediaan kuudes	4,7	12,4	4,7	12,4	4,5	12,4	12,5	12,3
(95% CI)	(3,7-8,3)	(9,0-NE)	(3,7-8,3)	(9,0-32,0)	(3,7-6,0)	(9,0-32,0)	(8,2-23,1)	(8,3-17,0)
HR (95% CI)	0,42 (0,24-0,75)		0,42 (0,24-0,72)		0,41 (0,24-0,70)		-	-
p-väärtus	p=0,002		p=0,001		p=0,0008		-	-
<b>Progressioonivaba elulemus (PFS)*</b>								
mediaan kuudes	3,7	9,5	3,7	9,2	3,7	9,2	6,6	7,0
(95% CI)	(2,1-4,5)	(6,2-13,9)	(2,1-4,5)	(6,0-13,9)	(2,1-4,5)	(6,0-13,9)	(5,1-9,2)	(5,1-9,8)
HR (95% CI)	0,36 (0,21-0,63)		0,39 (0,23-0,66)		0,39 (0,23-0,66)		-	-
p-väärtus	p<0,001		p<0,0003		p=0,0003		-	-
<b>Täielik ravivastus (PET-CR)*</b>								
n (%)	7 (17,5%)	16 (40,0%)	7 (17,5%)	16 (40,0%)	7 (17,5%)	17 (42,5%)	41 (38,7%)	42 (39,6%)
(95% CI)	-	-	-	-	-	-	(29,4-48,6)	(30,3-49,6)
Ravivastuse määra erinevus, % (95% CI)	22,5% (2,6%-40,2%)		22,5% (2,6%-40,2%)		25,0% (4,9%-42,6%)		-	-
p-väärtus	p=0,0261		p=0,0261		p=0,0128		-	-
<b>Ravivastuse kestus (DOR)*</b>								
mediaan, kuud	7,7	12,6	10,6	10,9	10,6	10,9	9,5	13,4
(95% CI)	(4,0-18,9)	(7,2-NE)	(4,0-19,6)	(5,7-40,7)	(4,0-19,6)	(5,7-40,7)	(7,9-12,1)	(8,6-20,0)
HR (95% CI)	0,47 (0,19-1,14)		0,60 (0,25-1,43)		0,60 (0,25-1,43)		-	-
p-väärtus	p=0,089		0,25		p=0,2451		-	-

\* PFS, ravivastused ja DOR on hinnatud sõltumatu hindamiskogu (IRC) poolt; täielik ravivastus ravi lõpus; ravivastuse kestus on hinnatud ravivastuse saajatel

Uuringu lõppraporti kokkuvõte:

- haiguse progressiooni või surma risk oli Pola-BR-ga ravitud patsientidel 61% väiksem ja surma risk 59% väiksem kui BR rühmas;
- progressioonivaba perioodi mediaan oli pola-BR-ga ravitud patsientidel võrreldes BR-ga enam kui kahekordne nagu ka üldelulemuse mediaan;
- randomiseeritud kohordis 22-kuulise ja 4-aastase jälgimisaja korral kirjeldatud Pola-BR paremus püsis ka 5-aastase jälgimisaja korral;
- Pola-BR täiendava kohordi patsientidel kirjeldati randomiseeritud Pola-BR rühmaga sarnaseid efektiivsuse tulemusi ka 2,5-aastasel jälgimisel;
- ka pikema jälgimisaja korral oli ohutusandmete profiil sarnane;
- polatuzumabvedotiini lisamine senisele standardravile bendamustiini ja rituksimabiga tõstab märgatavalt patsientide ravi efektiivsust, suurendades oluliselt täieliku ravivastuse saavutamise tõenäosust ning pikendades mitmekordselt nii progresioonivaba kui ka üldist elulemust kõigis hinnatud patsientide alarühmades;
- Pola-BR ravi varasemal alustamisel (2. raviliinis) on oodatavad ravitulemused paremad kui hilisemates raviliinides.

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Müügiloa hoidja esindaja on esitanud Tervisekassale uue majandusmudeli. Ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks on kasutatud parameetrist elulemusmudelit, mis põhineb registreerimisuuringu GO29365 lõplikel andmetel (*data cut off* oktoober 2021) ning otsestel kuludel ravikindlustuse perspektiivist 20-aastasest perioodist. Tervisekassa arvestab lisaks ka 10-aastast

ajahorisonti. Mudelis on ravist saadavat kasu ja kulusid diskonteeritud 5%-ga. Mudelisse on sisestatud nii 30 mg kui ka 140 mg viaali kulud ning sisestatud kulutõhususe lävend on 40 000€. Läbiviidud kulutõhususe analüüs näitas, et Polivy lisamisega bendamustiini ja rituksimabi kombinatsioonile refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakklümfoomiga patsientide raviks võidetakse ... kvaliteedile kohandatud eluaastat ning kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta on ... EUR.

Tervisekassa muutes sisendeid (10a ajahorisont, IRC tuvastatud PFS) sai tulemuseks võidetud ... QALY ning ICERQALY väärtuseks vastavalt ... eurot.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Eesti hematoloogide kinnitusel tuleks eelarve mõju arvestada lähtudes maksimaalselt 18-st võimalikust Pola-BR patsiendist. Eesti Hematoloogide Selts edastas 2022. aasta märtsis haigekassale täiendava lisainfo, mille kohaselt võiks olla vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobilikke DLBCL patsiente, kes vajavad:

- 2. liini ravi – 8...11 patsienti aastas;
- 3. liini ravi – 3...5 patsienti aastas.

Uue hinnapakumise korral on Polivy kasutuselevõttust tulenev lisakulu 2. ravireas hinnanguliselt ... - ... € ning 3. ravireas ... – ... €.

#### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et haigus on raske ning alternatiivset ravi peale kemoterapia ei ole. Viimaste uuringutulemuste põhjal on näha, et polatuzumabi lisamisel pikeneb oodatav elulemus 7,9 kuu võrra ja progressioonivaba periood 5,5 kuud BR raviskeemiga.

Arutleti majandusliku põhjendatuse ja lisakulu üle. Komisjon nentis, et teostatud kulutõhususe analüüsiga saavutatud kulutõhususe näitaja on aktsepteeritaval tasemel. Tähelepanu juhiti prognoositud patsientide arvule ja lisakulule ning leiti, et kuna patsientide tegelik arv võib olla eeldatust suurem (tuginedes 2020 aasta arutelule), on põhjendatud riskide maandamiseks kehtestada hinnaleppes mahulagi.

#### **Komisjoni otsus (ühehäälnelne):**

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse „refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakklümfoomi ravikuur polatuzumabi ja immuunkemoterapiaga“ rahuldada.

## **5. TSIDOFOVIIR**

**Taotlus:** Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing taotleb uue teenuse „Tsütomegaloviirus- ja adenoviirusinfektsiooni ennetav ravi ja ravi tsidofoviiriga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgsete refraktaarsete viirusinfektsioonide (tsütomegaloviirus (CMV), adenoviirus (AdV)) ennetavaks raviks ja raviks tsidofoviiriga.

#### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

##### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist (edaspidi ka HSCT) kasutatakse mitmete maliigsete ja mittemaliigsete haiguste raviks (teatud hematoloogilised kasvaja, kaasasündinud ainevahetushäired, immuunpuudulikkuse ja luuüdi puudulikkuse sündroomid). Antud ravimeetodi kasutamine põhjustab retsipientidel olulise immuunpuudulikkuse tekke, millest taastumine võtab aega 3-6 kuud, vahel ka



enam. Erinevate tekitajate poolt põhjustatud infektsioonid on üheks olulisemaks siirdamisjärgse suremuse põhjuseks, umbes kolmandik siirdamisjärgsetest infektsioonidest on põhjustatud CMV, EBV, AdV või BKV poolt.

Adenoviiruse infektsioone esineb sagedamini HSCT järgselt, kuna siirdamisel kasutatakse immunosupressiivset ravi. AdV infektsioonid on enam levinud lapspatsientidel ning infektsiooni tekkimine on seotud siirdamisjärgses perioodis väga kõrge suremusega (kõikidest sümptomaatilistest patsientidest 26%, pneumoonia korral 50% ja dissemineerunud haiguse korral 80%). HSCT retsipientidel võib AdV põhjustada mitmesuguseid haigusi, sealhulgas ülemiste ja/või alumiste hingamisteede infektsioone, silma- ja seedetrakti haigusi, hepatiiti ja tsüstiiti. Immuunokompetentsete inimeste seas on infektsioon sageli asümptomaatiline või kergelt sümptomaatiline, kuid immuunsuse vähenemise taustal võib viirus uuesti aktiveeruda, paljuneda ja põhjustada AdV haigust.

Tsütomegaloviirus on levinud herpesviirus, mis on immuunpuudulikkusega patsientide, näiteks HSCT järgselt, oluline haigestumuse ja suremuse põhjus. CMV on tsütopatogeenne viirus, mis suudab luuüdi müeloidsetes eellasrakkudes jääda latentseks ja reaktivatsiooni korral paljuneda. Pärast HSCT-d on kõige sagedamini haaratud seedetrakt ja kopsud ning harvem kesknärvisüsteem. Kesknärvisüsteemi haaratus hõlmab peamiselt isoleeritud entsefaliiti, kuid võib esineda ka meningiiti, ventrikuliiti, ajukahjustust, polüradikulomüeliiti ja põikmüeliiti. CMV entsefaliit on suhteliselt hiline komplikatsioon pärast HSCT-d, mis tekib tavaliselt nelja kuu jooksul pärast siirdamist.

Tsidofoviiri on kasutatud adeno-, polüoom- ja tsütomegaloviiruse infektsioonide raviks kõrge riskiga allogeensetel HSCT retsipientidel. Tsidofoviir on kolmanda valiku ravim, kuna see on nefrotoksiline ning võib põhjustada silmahaiguseid (uveiiti, võrkkesta irdumine ja krooniline silma hüpotensioon) ning lisaks on toksiline ka seedetraktile. Allogeense HSCT järgselt täiskasvanud retsipientidel tsidofoviiriga seotud nefrotoksilisuse esinemissagedus on 25–33%.

Tsidofoviir võib põhjustada lisaks eelnevale ka luuüdi supressiooni. Tsidofoviiri kasutamist võib kaaluda resistentsete CMV-nakkuste ravis, kui muud ravimivõimalused pole saadaval. Nefrotoksilisuse ohu tõttu on ülioluline kasutada seda ravi ainult nendel patsientidel, kes tõenäoliselt ilma ravita ei parane.

#### Alternatiivne ravi:

Intravenoosne gantsikloviir on soovitatav esmavaliku ravim raske, eluohtliku CMV-haiguse raviks või kui esineb probleem seedetraktist imendumise tõttu. Seda kasutatakse täiskasvanutel ja lastel alates sünnist ka CMV infektsiooni ennetamiseks pärast elundisiirdamist või keemiaravi ajal. Valgantsikloviiri kasutatakse CMV infektsiooni profülaktikaks patsientidel, kellele on tehtud elundi siirdamine ning ravimi võtmist tuleb alustada 10 päeva jooksul pärast siirdamist. Esmavalikuna kasutatakse ka foskarnetti, juhul kui (val)gantsikloviir on vastunäidustatud. Alternatiiv on ka patsiendi monitoorimine CMV reaktivatsiooni suhtes. Refraktaarsele või retsidiveerunud CMV vireemiaga patsientidele on esmase ravirea ebaõnnestumise korral hüvitatud maribaviir (tervishoiuteenuste loetelus alates 01.04.2023).

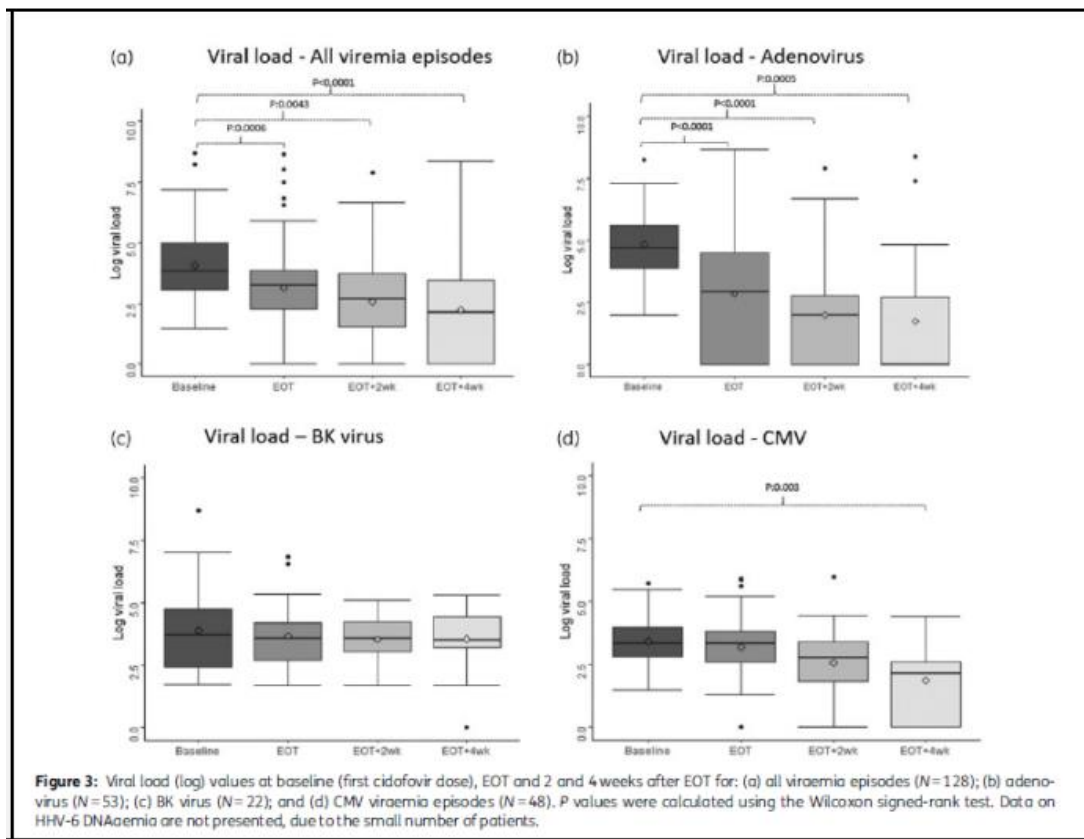
ADV infektsioonid on enam levinud lapspatsientidel ning seotud siirdamisjärgses perioodis väga kõrge suremusega. AdV medikamentoosse ravi võimalused on väga piiratud, ainus efektiivne ravim on tsidofoviir.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Prospektiivseid randomiseeritud kontrollgrupiga uuringuid tsidofoviiri efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks ei ole taotleja poolt esitatud ning teadaolevalt pole neid vereloome tüviraku siirdamisega patsientidel siiani läbi viidud või nende tulemusi publitseeritud.

Taotleja poolt on esitatud retrospektiivsete uuringute kokkuvõtted (kokku 7) tabelite ja joonistena, milles on hinnatud tsidofoviiri efektiivsust ja ohutust AdV ja CMV infektsioonide ravimisel vereloome tüvirakkude siirdamise läbinud patsientidel.

Retrospektiivsesse mitmekeskuselisse rahvusvahelisse kohortuuringusse oli kaasatud 165 täiskasvanud allogeenset HSCT retsipienti. Tsidofoviiri manustati 5 mg/kg üks kord nädalas (n=115; 69,7%), 1 mg/kg üks kord nädalas (n=18; 10,9%), 3 mg/kg kord nädalas (n=12; 7,3%) või 1 mg/kg kolm korda nädalas (n=11; 6,7%). Tsidofoviiri manustati AdV, CMV ja BK viirusinfektsiooni korral vastavalt 75 (45,5%), 64 (38,8%) ja 51 (30,9%) patsiendile. Tsidofoviiri manustamist alustati keskmiselt 91 päeva pärast HSCT-d. Pääaeu üks kolmandik patsientidest (n=53; 32%) said tsidofoviiri kauem kui 4 nädalat. Annuse muutmine oli vajalik 40 (24,2%) patsiendil. Probenetsiidi manustati samaaegselt tsidofoviiriga 147 (89,1%) patsiendile. Esmane tulemusnäitaja oli viiruskoopiate arvu langus, tulemused toodud joonisel 1. Uuringu andmed näitavad, et tsidofoviirravi on seotud pöörduva nefrotoksilisusega 25% HSCT retsipientidel, kuid patsientide hoolikas valimine vastavalt vanusele ja kehakaalule ning neerufunktsiooni hoolikas jälgimine võivad toksilisust minimeerida.



Joonis 1. viiruskoopiate arvu langus b) adenoviirus, D) tsütomegaloviirus

Teises retrospektiivses analüüsis hinnati 45 patsienti, kellel raviti adenoviirust tsidofoviiriga (kokku 10 erinevat keskust). 16-l patsiendil oli kindel adenoviiruse haigus, 13-l tõenäoline haigus ja 16-l asümptomaatiline infektsioon. Kokku raviti 31 (69%) patsienti edukalt tsidofoviiriga, 10 patsienti ravi ebaõnnestus ja 4 patsienti surid muu põhjuse tõttu. Tsidofoviir ravi oli edukas 10-l AdV haigusega patsiendil, 10-l tõenäolise haigusega patsiendil ja 10-l asümptomaatilise infektsiooniga patsiendil. Üldine elulemus 28 päeva ja 6 kuud pärast tsidofoviirravi alustamist oli 76% ja 46%. Patsientidest 18-l tekkis tsidofoviiriga seotud toksilisus: 14-l tekkis nefrotoksilisus ja neljal muud tüüpi toksilisus. Uuringu põhjal järeldata, et tsidofoviir võib olla kasulik AdV vastu pärast HSCT-d, kuid on vaja teha täiendavaid uuringuid, et hinnata tsidofoviiri kasutamist AdV ravis.

### Meditiiniline ekspert:

Nefrotoksilisuse vähendamiseks vajab patsient suukaudse probenetsiidi manustamist. Arvestades lisandunud ravivõimalust maribaviiriga võib teenuse vajadus väheneda, sest CMV infektsioonide korral jääks tsidofoviir viimaseks valikuks, kuid täpseid prognoose pole patsientide väikest üldarvu arvestades võimalik anda.

Kokkuvõtvalt saab uuringutele tuginedes öelda, et AdV infektsioonide korral on tsidofoviir näidanud nii vireemia kontrolli saavutamisel kui elulemuse osas positiivset efekti ning sama ka CMV infektsioonide ja haiguste puhul teise või kolmanda rea valikuna, kui esmavaliku preparaatidega ei ole saavutatud piisavat ravivastust.

### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Taotleja ei ole esitanud kulukasulikkuse või kuluefektiivsuse kohta andmeid. Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide arvaks igal aastal 3 patsienti. Ühe aasta kohta maksaks 4 annustamist keskmise kehakaaluga (70kg) täiskasvanule 12 862 eurot. Taotleja hindab, et teenus ise ei tingi ühegi teise teenuse lisandumist. Siiski mainitakse teadusartiklites ja seda on kinnitanud ka ekspert, et enne tsidofoviirravi alustamist tuleks manustada probenetsiidi.

### Potentsiaalne lisakulu:

Tsidofoviiri annuseks on 5mg/kg üks kord nädalas kahe nädala jooksul. Tsidofoviiri manustatakse intravenooselt tunniajase infusioonina minimaalselt 4 korda aastas (stационаarselt kui ambulatoorselt, sõltub patsiendi seisundist). Taotleja hindab potentsiaalseks ravivajaduseks igal aastal ligikaudu 3 patsienti. Tsidofoviiri hind (75mg/ml, 5ml N1), mis on saadud haigla apteegilt, on 1475 eurot+KM. Ühe aasta kohta maksaks 4 annustamist keskmise kehakaaluga (70kg) täiskasvanule haiglale 12 917,72 eurot, 3 patsiendi aastane kulu on minimaalse 4 korra kohta 38 753,16 eurot.

### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tsütomegaloviiruse puhul on alternatiiviks valgantsikloviir, gantsikloviir, forkarnet või maribaviir ning tsidofoviir asetuks meditsiinilise eksperdi hinnangule tuginedes teise või kolmandasse raviritta juhul kui eelmainitud ravimid on olnud ebaefektiivsed. Tõdeti, et katmata ravivajadus on suur adenoviiruse korral, kus medikamentoosse ravi võimalused on väga piiratud, ja alternatiivseid ravivõimalusi teadaolevalt ei ole. Peale tüvirakkude siirdamist, mis on riskantne ja kulukas protseduur, on näidustatud ravi efektiivsuse tagamiseks kättesaadavad viirusevastased ravimid.

Komisjon nentis, et kuigi efektiivsusandmed ei ole kõrge tõendatusega ja puuduvad võrdlusgrupiga uuringud, võib siiski aktsepteerida meditsiinilise eksperdi hinnangule tuginedes uuringus välja toodud kliinilise efekti näitajaid. Tõdeti, et antud patsiendigrupi puhul suure tõenäosusega küpsemate efektiivsusandmetega uuringuid lähiajal oodata ei ole.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja poolt ei ole tehtud kulutõhususe analüüsi, kuid hinnavõrdlus näitab, et ravimi hind on sarnases hinnaklassis maribaviiriga. Tõdeti, et ilmselt liigkasutust tingitult ravimi kõrvaltoimete profiilist ja nefrotoksilisusest oodata ei ole. Tuginedes kõrgele katmata ravivajadusele adenoviiruse profülaktilises ravis ja ravis ning meditsiinilise eksperdi hinnangule, soovib komisjon taotluse rahuldada.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse „tsütomegaloviirus- ja adenoviirusinfektsiooni ennetav ravi ja ravi tsidofoviiriga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgsete refraktaarsete viirusinfektsiooni ennetavaks raviks ja raviks, rahuldada.

## 6. PEMBROLIZUMAB

**Taotlus:** Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse „Pembrolizumab kombinatsioon kemoterapiaga kõrge riskiga varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantraviks ja monoterapiana lõikusjärgseks adjuvantraviks“ lisamist loetellu.

Taotlus esitati esmakordselt 2022. aastal ning hinnati haiglaravimite komisjonis 18.08.2022.

### Diskussioon – pembrolizumab 18.08.2022<sup>2</sup>

**Eksperti kommentaarid:** Rinnavähk jagatakse biomarkerite ja retseptorite alusel alagrupidesse. Kõige suurem alagrupp on hormoonpositiivne grupp - ca 70% Eesti patsientidest. See haigusvorm on aeglaselt kulgev ja vähem agressiivne. Kaks agressiivsemat vormi on HER2-positiivne rinnavähk ning kolmiknegatiivne rinnavähk. Kolmiknegatiivse vormi korral ei ekspresseeri kasvaja hormoonretseptoreid (östrogeen- ja progesteronretseptoreid) ja puudub ka HER2-retseptori üleekspressioon. Tegemist on äärmiselt halva prognoosiga haigusega. II ja III staadium tähendab rinnavähki, kus kasvaja levik piirdub kas rinna või regionaalsete lümfisõlmedega. II ja III staadiumi rinnavähi puhul on eesmärk tervistumine, milleks kasutame valdavalt kõiki kolme vähiravimodaliteeti: süsteemravi, kirurgiat ja kiiritusravi. Kolmiknegatiivse rinnavähi raviks kasutatav keemiaravi on väga intensiivne, sellele vaatamata 30-40% kolmiknegatiivsetest rinnavähkidest retsidiveeruvad pärast radikaalset ravi, neist omakorda rohkem kui pooltel juhtudest on tegemist kaugsiiretega. Selle tõttu on sellel sihtrühmal on suur katmata ravivajadus. Kolmiknegatiivne rinnavähk on võrreldes teiste rinnavähkidega oma kõrge mutatsioonilise koormuse tõttu hea kandidaat immuunravi jaoks. Pembrolizumabi uuringus ühe esmase tulemusnäitajana kasutatud pCR on varajane surrogaatnäitaja, mille kasutus põhineb 2014. a avaldatud CTNeoBC koondatud analüüsil (Cortazar et al. Lancet 2014), alates sellest aastast on pCR olnud nii FDA kui ka EMA poolt aktsepteeritud kui varase rinnavähi uuringute esmane efektiivsus-tulemusnäitaja. Igapäevases kliinilises praktikas kasutame pCR-i, et määrata haiguse tundlikkust ravile. Kui me ei saavuta neoadjuvantse keemiaraviga täielikku ravivastust, siis neil patsientidel on kasvaja bioloogiliselt agressiivsem. Nendele patsientidele on näidustatud operatsioonijärge ravi eskaleerimine, kolmiknegatiivse rinnavähi puhul täiendava keemiaravi ja HER2-positiivse rinnavähi puhul trastuzumabemtansiini näol. Kas pCR on ka immuunravi puhul ennustava väärtusega, on GeparNuevo tulemusi arvestades veel lahtine. Tähtsam näitaja on EFS ja selle paranemine on uuringus märkimisväärne. Antud näidustusel ei ole prediktivset biomarkerit PD-L1 ekspressiooni näol, mille abil ennustada, kellele on mõistlik ravi teha. KEYNOTE-522 uuringu disaini tõttu ei ole võimalik vastata, kui palju EFS kasu andis täiendav adjuvantne pembrolizumab.

### Komisjoni arutelu:

Komisjon nentis, et vajadus täiendava ravivõimaluse järele on selles segmendis kindlasti olemas. Tegemist on agressiivse rinnavähi vormiga ning pakutavates ravivõimalustes ei ole aastate jooksul arenguid olnud. Komisjon arutles ravimi efektiivsuse üle. Elulemuse andmed on veel ebaküpsed. MLH tagasiside põhjal on elulemuse kohta septembris uut infot laekumas. Risk sündmuse tekkeks vähenes 36. kuul ca 8%, kuigi usaldusvahemik on päris lai, siis on esialgsed andmed efektiivsusest lootustandvad.

<sup>2</sup> [https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/ravimid/Haiglaravimite\\_komisjon\\_18.08.2022\\_avalik.pdf](https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/ravimid/Haiglaravimite_komisjon_18.08.2022_avalik.pdf)

*Mediaanid on siiski saavutamata ning komisjon eelistaks need andmed enne otsustamist ära oodata. Raskeid kõrvaltoimeid on taotletud raviga märkimisväärselt rohkem. Kui ravi efektiivsus on hea, siis ollakse komisjoni hinnangul tõenäoliselt nõus kõrvaltoimeid taluma. Kuna taotletava ravi näol ei ole tegu elulõpuraviga ning patsientidele on kättesaadav alternatiivne ravijuhendites soovitatud ravi nii antud kui ka vajadusel järgmises ravireas, saab kulutõhusaks pidada raviskeemi tingimusel, et ICER/QALY ei ületa 20 000 €. Komisjoni hinnangul on majandusanalüüsi tulemus soodne, kuid ebakindlus selle juures väga suur, mistõttu vajab komisjon taotluse osas seisukoha kujundamiseks kindlamaid andmeid.*

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

*Komisjon lükkab otsustamise edasi kuniks laekuvad täiendavad andmed käimasolevast uuringust Keynote-522.*

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Esmastest rinnavähi juhtudest 12-15% on kolmiknegatiivse alatüübiga, mille korral kasvaja ei ekspresseeri histoloogilisel uuringul hormoonretseptoreid (östrogeen- ja progesteronretseptoreid) ja millel puudub HER2-retseptori üleekspressioon.

TNBC esineb sagedamini noortel naistel ja diagnoositakse tihti kaugelearenenud staadiumis. Kliiniliselt on TNBC agressiivne, ravile halvasti alluv kasvaja ning metastaseerumise korral rinnavähkidest halvima prognoosiga.

Eesti Vähiregistri 2019 a. andmetel diagnoositi Eestis 847 uut rinnanäärmevähi esmasjuhtu, kellest taotluse sihtgrupile (lümfiõlmede ja naaberorganite haaratusega patsiendid) vastavaid patsiente on taotleja andmetel 33,8% ehk 287, kellest 10-15% on TNBC ehk 29-43 patsienti aastas. Eelmisest sügisest alanud varajase kättesaadavuse programmi raames on aastase perioodi vältel varajase rinnavähi raviks pembrolizumabi saanud aga oluliselt rohkem patsiente - ca 60 patsienti.

#### **Alternatiivne ravi:**

Standardraviks Eestis on keemiaravi kombinatsioonid: antratsükliinid, taksaanid, tsüklofosfamiid. Keemiaraviks kodeeritakse teenust 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoteraapia, kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur)“.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus**

Tervisekassale teadaolevalt ei ole publitseeritud uuemaid andmeid Keynote-522 uuringust, viimased avaldatud andmed on neljanda vaheanalüüsi 23.03.2021 *data cut-off* seisuga. Kuna vaheanalüüside teostamine on seoses juhtude arvuga, siis võib järeldada, et kummaski uuringuhaaras ei ole möödunud 2 aasta jooksul saavutatud vajalikke juhtude arvu. Arvestades, et viie aasta üldelulemuse määr II-III staadiumi TNBC haigetel on ca 77% siis on mõistetav, et tõenäoliselt uuringugruppides on EFS/OS mediaanid saavutamata.

Uuringus on esmase efektiivsuse kaksiktulemusnäitajaks täieliku patoloogilise ravivastuse määr (*pathological complete response*, pCR) ja juhvaba periood (*event-free survival*, EFS). Keemiaravile pembrolizumabi lisamisel saavutati vaheanalüüsi (*data cut-off* 23.03.2021; jälgimisperioodi mediaan 37,8 kuud) andmetel statistiliselt oluline erinevus pCR määras: 63% vs 56%. Samuti näidati 36 kuu statistiliselt olulist EFS-i paranemist: 84,5% vs 76,8% (HR=0,63, 95% UV 0,48-0,82, p-



Kordusanalüüsi tulemusel kaasneb pembrolizumabi lisamisega raviskeemi täiendkulu 37 751 € (48 107 € vs 10 356 €). Pembrolizumab-raviga võidetakse 1,07 eluaastat (13,51 vs 12,44) ja 0,86 QALY-t (10,65 vs 9,79) ning kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta, ICER/QALY 43 911 eurot.

Enim mõjutab majandusanalüüsis kulusid pembrolizumabi maksumus. Seejuures Keynote-522 uuringu disaini tõttu ei ole võimalik vastata, kui palju EFS kasu andis täiendav adjuvantne pembrolizumab (9 tsükli) võrreldes olukorraga, kui patsiendid oleksid saanud pembrolizumabi vaid neoadjuvantravis (8 tsükli), seda eriti nende patsientide puhul, kes saavutasid pCR-i.

Saavutamaks kulutõhususe taset  $ICER/QALY \leq 20\ 000$  €, peaks pembrolizumabi 200 mg maksumus haiglaapteegile koos käibemaksuga olema tasemel ... € ehk ravimi hind peaks langema täiendavalt ...%. Väärib märkimist, et PBAC pidas antud raviskeemi hindamisel aktsepteeritavaks kulutõhususe lävendiks Eestiga üsna võrreldavat taset \$35 000 / QALY (21 421 € / QALY). Kuna uuringu tulemused ei ole lõplikud, siis on majandusanalüüsiga jätkuvalt seotud ebakindlus.

### **Müügiloahoidja tagasiside:**

Juhime tähelepanu asjaolule, et Gyawali 2021 analüüs käsitles kogu rinnavähki, mitte kitsamalt TNBC. See analüüs vaatas kolme TNBC uuringut – Keynote 522, ImPassion031 and NATT. Keynote 522 ei ole veel raporteerinud OS. EFS ei olnud uuringu ImPassion031 esmane tulemusnäitaja ja selle uuringu tulemusi ei ole esitatud registreerimiseks ühelegi maale. NATT oli faas II uuring, esmase tulemusnäitajaga pCR ja TNBC alapopulatsiooni suurusega 49 patsienti. Usume jätkuvalt, et esitatud EFS OS korrelatsiooni analüüs mille kohaselt EFS korreleerub üldelulemusega on kõige asjakohasem TNBC spetsiifiline analüüs ja juhime tähelepanu, et see on nüüd ka publitseeritud (Huang M et al 2023).

On üldiselt aktsepteeritud, et immuunoteraapial (sh. kombinatsioonis kemoteraapiaga) on erinev toimemehhanism võrrelduna kemoteraapiaga, mistõttu on õigustatud eri gruppide ekstrapoleerimisel kasutada eri funktsioone. Samuti, kahe rühma populatsioonid on erinevad, kuna taotletud ravi grupis on neoadjuvantravi järgselt ravivastusega patsientide (*responders*) osakaal suurem.

Meie seisukohast ei ole ekstrapoleerimisel alust kasutada toime lahtumist (*treatment waning*), kuna selle eeldamiseks puudub tõendusmaterjal. Raporteeritud Keynote 522 andmetest nähtub, et OS kõverad hakkavad eri rühmade vahel eralduma alates teisest aastast ja mida pikem periood seda rohkem nad eralduvad ja eeldus äkitselt treatment waningust alates aastast 5 on liiga konservatiivne.

Palume kooskõlas hindamise juhises toodud võimalusega täiendavalt arvestada ühiskondliku perspektiiviga (noored naised, mediaanvanus 48-49 a), mis antud taotluse korral on suure mõjuga ja mida täna ainult Tervisekassa perspektiivist arvatud kulutõhususe piirmäär ei arvesta.

Statistikaameti analüüsi kohaselt on mediaanpatsiendil on keskmiselt 0,7 alaealist last vanuses 13 a. Noorematel emadel on alaealisi lapsi loomulikult rohkem ja lapsed on nooremad. Ema haigus või kaotus mõjutab kogu hilisemat lapse elukaart (haridustase, eluga hakkamasaamine). Mediaanpatsient maksab tööjõumaksudena riigile aastas umbes 7800 eurot. Toitja kaotuse korral 18-23 aastasele lapsele makstav toitjakaotuspension on aastas umbes 3000 eurot. Mediaanpatsiendil on elus keskmiselt üks vanematest vanuses umbes 75 aastat, kes vajab täiendavat tuge.

### **Eesti Onkoteraapia Ühingu, Eesti Onkoloogide Seltsi ja Eesti Kliiniliste Onkoloogide Seltsi ühisjätkumise:**

*Meil on arstidena suur mure patsientide osas, kellest oluline osa on nooremad naised koos laste ja peredega. Tahame omalt poolt pakkuda välja, et kui muidu pole võimalik, siis täna kättesaadavate andmete valguses toetame eriaalaspetsialistidena piirangut, mille kohaselt lisaks neoadjuvantravile*

oleks adjuvantravi kättesaadav ainult patoloogilist ravivastust mitte saavutanud patsientidele, kes saaksid ravi absoluutväärtusena kõige rohkem kasu.

Keynote-522 alagrupianalüüsis, kus võrreldi omavahel 36 kuu EFS tulemusi lähtuvalt sellest, kas neoadjuvantraviga oli saavutatud patoloogiline ravivastus või mitte. Patoloogilise ravivastuse saanud patsientide (63% pembrolizumabi grupis ja 56% platseebogrupis) oli absoluutne riski vähenemine 1,9 protsendipunkti (94,4% vs 92,5%, HR 0,73, 95% UV 0,39-1,36). Patoloogilist ravivastust mittesaanud patsientide (37% pembrolizumabi grupis ja 44% platseebogrupis) oli absoluutne riski vähenemine 10,6% (67,4% vs 56,8%, HR 0,7, 95% UV 0,52-0,95). Võrreldes alagrupi analüüsi tulemusi kogu sihtgrupi 36 kuu EFS tulemusega (pembrolizumabi grupis 84,5% vs platseebogrupis 76,8%,; ARR +7,7%; HR 0,63, 95% UV 0,48-0,82, p=0,00031), tundub pembrolizumabi lisamine keemiaravile andvat suuremat kasu just patoloogilist ravivastust mittesaanud patsientide rühmas. Kui kulutõhususe analüüsis täiendavalt arvestada erialaseltside ettepanekut, siis toob see pembrolizumabi kulutõhususeks 32 086 €/QALY kohta.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Ravi saavate patsientide arv aastas jääb pigem suurusjärku 60. Nende patsientide neoadjuvant + adjuvantravi maksab Tervisekassale uue hinnapakkumisega ... kuni ... eurot. Kui arvestada erialaseltsi poolt väljapakutud väljakirjutamise tingimuste piirangut, maksaks 60 patsiendi neoadjuvantravi + 22 patsiendi adjuvantravi Tervisekassale vastavalt ... eurot + ... eurot ehk kokku ... eurot.

#### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsusandmete üle. Tõdeti, et täiendav ravivajadus selles patsiendisegmendis on suur. Erialaseltsid on rõhutanud oma muret patsientide osas, kellest suur osa on nooremad naised koos laste ja peredega. Uue hinnapakkumisega koos on juhitud tähelepanu teiste riikide hindamisraportitele ja publikatsioonile EFS seosest OS kasuga, samas pikemaajalisemaid andmeid Keynote-522 uuringust võrreldes eelmise aruteluga, avaldatud ei ole. Komisjon leidis, et kliinilise kasu suuruse ning EFS-OS omavahelise korrelatsiooni tugevuse osas ebakindlus jääb. Seetõttu on majandusanalüüsis põhjendatud kasutada teiste riikide ja Tervisekassa poolt kohasemaks peetud konservatiivsemat statistilist funktsiooni *log-normal* mõlemas grupis. Tervisekassa kordusanalüüsis võideti pembrolizumabiga võrreldes platseeboga 1,07 eluaastat, seega EFS kasu on ka konservatiivsemal juhul modelleeritud arvestatavaks elulemuskasuks, kuigi see on uuringuandmetega kindlalt tõendamata. Komisjon peab oluliseks, et pikemaajalised andmed siiski ka uuringus elulemuskasu tõendaksid. Komisjon oleks soovinud, et Eestile esitatud mudel oleks kasutanud enne tulemuste ekstrapoleerimist kõige viimase vaheanalüüsi andmeid (so 164 nädalat), kuid kuna see polnud mudelis võimalik, siis peeti õigeks kasutada 109 nädalat. Kuna efektiivsusandmetega on seotud ebakindlus, on erialaselts teinud ettepaneku selle ebakindluse vähendamiseks eemaldada adjuvantravi saajate seast need patsiendid, kelle puhul täiendav kasu tundub tagasihoidlikum. Komisjon võttis arvesse müügiloahoidja selgitusi toime lahtumise (*treatment waning*) teemal ning teeb Tervisekassale ettepaneku raviefekti vähenemisega mudelis mitte arvestada.

Komisjon on arvestanud erialaseltsi ettepanekuga ning soovib rahuldada taotlus kombinatsioonis kemoterapiaga neoadjuvantraviks ning monoterapiaga adjuvantraviks ainult neile patsientidele, kes ei ole neoadjuvantraviga saavutanud patoloogilist ravivastust. Lisaks on vajalik saavutada kulutõhususe määr 20 000€/ QALY kas läbi tootjapoolse hinnalanguse või riskijagamise.

#### **Komisjoni otsus (ühehäälnel):**

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse „Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga kõrge riskiga varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantraviks ja monoterapiaga



lõikusjärgseks adjuvantraviks“ rahuldada tingimusel, et kulutõhususe määr ei ületa 20 000 €/QALY kohta ning pembrolizumabi adjuvantravi on kättesaadav vaid patoloogilist ravivastust mittesaanud patsientidele.

Ott Laius

Juhataja

Getter Hark

Protokollija