

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, ruum 401

15.08.2023 nr 4

Algus kell 13.00, lõpp kell 16.10

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Vivika Adamson (Eesti Arstide Liit)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, edastas seisukohad kirjalikult)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer – Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kutsutud: Eesti Onkoterapia Ühingu esindajad
Protokollija: Getter Hark (Tervisekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Neeruvähi ravimite tingimused (Lisa 1. Memo: **Sunitiniibi ja pasopaniibi** väljakirjutamise tingimuste muutmisest)
2. Neerukasvajate kemoterapia, kahenädalane ravikuur (ravikombinatsioon **nivolumab+kabosantiniib**), taotlus nr **1524** (Lisa 2. Eesti Onkoterapia Ühingu, Eesti Onkoloogide Seltsi ja Eesti Kliiniliste Onkoloogide Seltsi taotlus ning lisaandmed, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja tagasiside);
3. Adjuvantravi **atesolizumabiga** varases staadiumis mitte-väikerakk kopsuvähiga patsientidele operatsiooni ja plaatinapõhise kemoterapia järgselt, taotlus nr **1526** (Lisa 3. Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
4. Metastaatilise kolorektaalkasvaja kemoterapiakuur, taotlus nr **1539** (Lisa 4. Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
5. **Pembrolizumab** monoterapiana mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega või valepaardumis-reparatsiooni geeni defektsusega kasvajate raviks, taotlus nr **1541** (Lisa 5. Merck Sharp & Dohme OÜ ja Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
6. **Pembrolizumab** kombinatsioonis kemoterapiaga koos bevatsizumabiga või ilma, persisteriva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 , taotlus nr **1542** (Lisa 6. Merck Sharp & Dohme OÜ ja Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
7. Pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi **pembrolizumabi** monoterapia või kombinatsioonraviga plaatinat ja 5-fluorouratsiili sisaldava kemoterapiaga, taotlus nr **1543** (Lisa 7. Merck Sharp & Dohme OÜ ja Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);

8. Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur, taotlus nr **1579** (Lisa 8. AstraZeneca Eesti OÜ ja Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
9. Retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomi ravi **mosunetuzumabiga**, taotlus nr 1550 (Lisa 9. Ravimikomisjoni 12.06.2023 protokollil väljavõte, müügiloa hoidja tagasiside)

1. SUNITINIIBI JA PASOPANIIBI VÄLJAKIRJUTAMISE TINGIMUSTEST

Kaugelearenenud neerukasvaja ravi Eestis

Eestis on heledarakulise kaugelearenenud neerukasvaja patsientidel esimese rea ravivõimalusteks hea kuni keskmise prognoosi korral olnud peamiselt türosiini kinaasi inhibiitorid, sõltuvalt toksilisusprofiilist kas pasopaniib või sunitiniib ning halva prognoosi korral proteiini kinaasi inhibiitor temsiroliimus. Samuti on vajadusel kättesaadav bevatsizumab (teenuses 297R), mis varasemalt oli rahastatud kitsalt 1. rea raviks madala ja keskmise riskiga patsientidel kombinatsioonis interferoon alfaga, kuid on tänaseks tulenevalt biosimilaride turule tulekust rahastatud ilma piiranguteta. Alates 01.04.2023 on keskmise või halva riskitasemega kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi 1. reas rahastatud nivolumab kombinatsioonis ipilimumabiga ning käimas on ka raviskeemi nivolumab kombinatsioonis kabosantiniibiga hindamine. Teises ravireas on peamiselt kasutusel olnud soodusravimid kabosantiniib ja aksitiniib (tingimuseks eelnev ravi sunitiniibi või pasopaniibiga) ning haiglaravimina nivolumab. Teises ravireas on kättesaadavad ka pasopaniib, sunitiniib ja sorafeniib, kuid seda tingimusel, et interferooni sisaldanud ravi on ebaõnnestunud. Kolmandat ravirida patsientidele rahastatud ei ole. Kokkuvõtlik ülevaade raviridadest lähtuvalt haiguse prognoosist Hengi kriteeriumide järgi on toodud tabelis 1.

Tabel 1. Eestis rahastatud neeruvähi ravi

Haiguse prognoos Hengi kriteeriumide järgi	1L	2L
hea	pasopaniib sunitiniib bevatsizumab	nivolumab kabosantiniib* aksitiniib* pasopaniib* sunitiniib* sorafeniib*
keskmine	nivolumab+ipilimumab pasopaniib sunitiniib bevatsizumab	nivolumab kabosantiniib* aksitiniib* pasopaniib* sunitiniib* sorafeniib*
halb	nivolumab+ipilimumab temsiroliimus bevatsizumab	nivolumab kabosantiniib*

* ravimile kehtivad eelneva ravirea ravimite kitsendavad tingimused.

Kõik peamised rahvusvahelised ravijuhised (ESMO, EAU, NCCN) soovitavad alustada levinud neerukasvaja ravi immuunravi kombinatsioonraviga. Tulenevalt immuunravi kättesaadavusest 1. ravireas alates selle aasta aprillist on oluliselt vähenemas sunitiniibi ja pasopaniibi kasutus esimeses reas

keskmise ja halva prognoosiga patsientidel. Samuti hakkab muutuma 2. ravirea ravimite valik. Kuna 1. reas kasutatakse interferoonravi pigem harva, siis pasopaniibi, sunitiniibi ega sorafeniiibi tänaste rakendustingimuste¹ juures kasutada praktiliselt ei saa. Antud probleemile on tähelepanu juhtinud ka onkoloogid². Meditsiiniline ekspert³ kirjeldab, et kui immuunravimid tuleksid esimesse raviritta, siis asendaksid nad praegu kasutusel olevaid ravimeid, mis liiguksid teise raviritta. Samuti on onkoloogid korduvalt tähelepanu juhtinud 3. ravirea vajadusele⁴: „*Praktiline kogemus on näidanud, et kuigi rahastatud on kaks ravirida, siis tegelikult võib patsient saada hea efekti ja haiguse kontrolli alla kolmandas või neljandas reas nende ravimitega, mida varasemates raviridades ei rakendatud. Eestis peaks olema võimaldatud kasutada rohkem raviridasid. Neeruvähi patsiendid saavad kasu erinevate ravimite järjestikusest kasutamisest. Katmata ravivajadusi on ka teiste neeruvähi vormide korral ning on teatud subgrupid, kes praegu I liini raviga on katmata. Neeruvähi ravi vajaks komplekssemat ülevaatamist*“.

Ravijuhendi soovitused 2. ja 3. ravirea osas

ESMO ravijuhendis tõdetakse, et usaldusväärsed prospektiivsed andmed 2. rea ravivõimaluste kohta peale PD-1 inhibiitoreid sisaldanud raviskeemide kasutamist 1. ravireas on puudulikud. Eksisteerib mõningaid prospektiivseid heterogeenseid väiksemahulisi andmeid aksitiniibi, pasopaniibi ja sunitiniibi kasutamise osas. On ka retrospektiivseid, kirjeldavaid andmeid ja alagrupianalüüse kabosantiniibi, tivosaniibi ja lenvatiniib+everoliimus osas. Kõikides uuringutes on siiski leitud ravivastust (ca 20%) ning tulemused on kooskõlas ravi järjestamisel oodatuga. Kõik raviskeemid on arvestades andmetega seotud ebakindlust saanud III, B soovituse⁵. On tõenäoline, et kõik heaks kiidetud VEGFR-TKI ravimid omavad mingid aktiivsust ja neid võiks käsitleda kui standardravi. Korduva immuunravi teostamine on käesoleval hetkel eksperimentaalne ja ei tohiks käsitleda standardravina.

Kolmandas ravireas prospektiivsed andmed peale 1. reas immuunravi kombinatsiooni ja 2. reas VEGFR-baasil ravimite kasutamist, on puudulikud, kuid tõenäoliselt on erinevate ravimite järjestamine kasulik (IV, B soovitus⁶).

Ravimite hinnad ja eelarvemõju

Geneeriliste ravimite turule tulekuga on sunitiniibi maksumus langenud 83% ja pasopaniibi maksumus 79%. Võttes arvesse ravimite maksumusi ning neeruvähi kulutõhususe raporti (TTH55 2022) andmeid⁷ 2. ravirea kestuse osas, siis maksab ühe patsiendi teise rea ravi sunitiniibiga 2900 eurot ja pasopaniibiga 3285 eurot. Ülejäänud raviskeemide maksumused on oluliselt kallimad, jäädes vahemiku 9100 – 35 000 € patsiendi kohta. Sunitiniibi ja pasopaniibi ravi piirangute leevendamine võimaldaks jätkuvalt tagada

¹ C64 rv onkoloogil IV staadiumis heledarakulise neeru kartsinoomi esimese rea ravina või teise rea ravina pärast interferooni sisaldava ravi ebaõnnestumist patsientidele, kellel ravi alustamine ja jätkamine ravimiga on hinnatud konsiiliumi (vähemalt 2 onkoloogi) poolt vastavaks järgmistele kriteeriumidele: patsiendi üldseisund ECOG kriteeriumide järgi on 0-1, (haiguse prognoos Hengi kriteeriumide järgi hea või keskmine) ning mitte enam kui 3 ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus või haigus püsib stabiilsena.

² Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus 1524, punkt 10.3

https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2023/1524_tautlus_avalik.pdf

³ https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2023/1524_MTH_2023.pdf

⁴ https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Haiglaravimite_komisjon_18.06.2020_avalik_0.pdf

⁵ III = Prospective cohort studies, B= Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended

⁶ IV= Retrospective cohort studies or case-control studies, Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended

⁷ Lutsar K, Alloja J, Oselin K, Rooväli L, Nurk K, Kiiwet R, Jürisson M. Kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi immuunravi kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022. https://tervis.ut.ee/sites/default/files/2022-06/TTH55_Neeruva%CC%88hk_0.pdf -

patsientidele 2. ravirea võimaluste kättesaadavuse ning seda soodsamalt kui täna peamiselt kasutatud teise rea ravimid (nivolumab, kabosantiniib, aksitiniib). Arvestades, et sorafeniibi kasutamist otseselt ESMO ravijuhend ei soovita, ravimit kasutas neeruvähi näidustusel eelmisel aastal vaid 2 isikut ning ravimi piirhind ei ole geneerikute tulekuga veel sunitiniibi ja pasopaniibiiga samaväärselt langenud, ei ole vajadust ravimi piirangute muutmiseks. Aksitiniibi ja kabosantiniibi eelneva sunitiniibi või pasopaniibi kasutamise piirangu leevendamine ei ole tänase hinnataseme juures põhjendatud.

2022. a hüvitas Tervisekassa neerukasvaja (C64) raviks soodusravimeid 169-le isikule. Sunitiniibi ja pasopaniibi kasutas kokku 134 isikut (vastavalt sunitiniibi 64 ja pasopaniibi 76). Soodusravimite loetelu kaudu kasutas teise rea ravimeid (kabosantiniib, aksitiniib, sorafeniib) kokku 45 patsienti. Kulu soodusravimite eelarvele oli 2,94 mln eurot. Teenust 352R⁸ kasutas 2022. aastal 52 isikut - hinnanguliselt 50 patsienti nivolumabi ning ~2-3 patsienti temsiroliimust, kulu eelarvele oli 1,2 mln eurot. Seega kokkuvõttes kasutab 1. ravirea ravimeid ca 140 patsienti ja 2. rea ravimeid ca 95-100 patsienti.

Eeldades, et kolmandas ravireas jätkaks 2/3 patsientidest⁹, tähendaks see ca 70 patsiendi täiendava hetkel katmata ravi võimaldamist. Kuna täpsemad andmed puuduvad, siis eeldades, et ravi kolmandas ravireas kestab sama pikalt kui teises ravireas (optimistlik hinnang), siis kaasneks kolmandas reas sunitiniibiiga kuni 204 000 eurot või pasopaniibiiga kuni 230 000 eurot lisakulu.

Lisaks, täna on neeruvähi ravimid kättesaadavad heledarakulise neerurakk-kartsinoomi korral, sest selle histoloogilise tüübi kohta on ravisoovitused tugeva tõendus põhiseusega ning ravisoovituste aluseks olevad kliinilised uuringud on valdavalt tehtud selle histoloogilise tüübiga. Mitte-heledarakulise neerurakk-kartsinoomi korral on tegemist harvaesinevate histoloogiliste alatüüpidega ja kliinilisi andmeid on vähe, siiski on onkoloogid näinud katmata ravivajadusi ka nendel patsientidel. Kuna Tervisekassal puuduvad andmed, kui palju selliseid patsiente võiks olla, ei ole võimalik eelarvemõju prognoosi esitada.

Tervisekassa ettepanek:

Muuta sunitiniibi ja pasopaniibi 100% väljakirjutamise tingimusi järgmiselt: *C64 rv onkoloogil IV staadiumis neeru kartsinoomi raviks.*

Diskussioon

Eksperti kommentaarid

Neeruvähi ravi kaasajastamist oleme pikalt oodanud ja 1. aprillist Tervisekassa poolt rahastusele saanud nivolumabi+ipilimumabi kombinatsioonravist võidavad keskmise ja halva prognoosiga patsiendid. Eesti on siiski sammuga maas rahvusvahelistest ravisoovitustest ja -juhenditest, kus standardravina on immuunravi kombinatsioonid kättesaadavad kõikides riskigruppides, sh hea prognoosiga haigetel. Hetkel kehtivate väljakirjutamise piirangutega jääks teine raviliin immuunravi kombinatsioonravi järgselt esimeses raviliinis tühjaks. Teises raviliinis immuunravi järgselt on standardraviks juhiste kohaselt soovitatud ükskõik milline VEGFR-TKI preparaat, mida varasemalt ei ole kasutatud ning kui esimeses raviliinis on kasutatud immuunravi+TKI kombinatsiooni, siis teises raviliinis nivolumab või kabosantiniib. Samuti on meil hetkel kättesaadav teises reas sorafeniib, mis oma väljakirjutamise piiranguga on kasutatav interferoon-alfa ja bevatsizumabi ravi järgselt. Aga

⁸ Neerukasvajate kemoterapia kahe nädalane ravikuur

⁹ https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimikomisjon_12.03.2018.pdf

interferoon+bevatsizumab on tänastest ravijuhenditest välja arvatud ning sorafeniibi me teise ritta ei vaja. Temsiroliimus on halva prognoosiga patsientidele kättesaadav I raviliinis, seda on kasutatud harva ning ravim on väga tagasihoidliku efektiga. Võibolla saaksime seda ravimit kasutada patsientidel, kellel immuunravi kombinatsioon nivolumab+ipilimumab on liiga toksiline ja palju kõrvaltoimeid esile kutsuv, kuigi soovitus oleks sellisel puhul kasutada VEGFR-TKI ravimit. Temsiroliimuse kasutus on väga väike ja efekt on suhteliselt tagasihoidlik, kui võrdleme praegu standardravis olevate preparaatidega.

Kogu neeruvähki tervikuna vaadates peaksime vaatama ka mitte-heledarakulise neerurakk-kartsinoomiga patsiente, kes on täna täiesti katmata ravivajadusega, st täna puudub sellel sihtgrupil Tervisekassa poolt rahastatud ravi, ravime neid vähiravifondi toel. Mitte-heledarakuline neeruvähk on üsna harvaesinev vorm ning eristatakse 4 erinevat alatüüpi, millest lähtuvalt valitakse ravitaktika. ravipiirangute leevendamine võimaldaks jätkuvalt tagada valikpreparaadiks kabosantiniib, aga näiteks sarkomatoitse vormi korral, mis on üliagressiivne kasvaja, on eelistus kasutada immuunravi. Patsientide hulka öelda ei oska, neid on oluliselt vähem kui heledarakulise neeruvähi korral, aga on võimalik leida andmetest see patsientide arv, kes kuuluvad mitte-heledarakulisse gruppi. Täpsemalt peab vaatama veel näiteks seda, et kui heledarakulise neeruvähi korral on juures sarkomatoidne komponent, siis kumb prevaleerub ja kuhu gruppi patsient sõltuvalt sellest asetub. Arstid, kes neeruvähki ravivad, teavad erinevaid valikpreparaate mitte-heledarakulise erivormide raviks ning kui leevendaksime olemasolevate ravimite piiranguid, siis võime arste usaldada raviotsuste tegemisel.

Komisjoni arutelu

Komisjon arutles tehtud ettepaneku üle leevendada sunitiniibi ja pasopaniibi väljakirjutamise tingimusi. Tõdeti, et tulenevalt immuunravi kättesaadavusest 1. ravireas alates selle aasta aprillist on muutumas 2. ravirea ravimite valik ning kuna 1. reas interferoonravi praktiliselt enam ei kasutata, siis pasopaniibi, sunitiniibi ega sorafeniibi tänaste rakendustingimuste juures sisuliselt kasutada ei saa. Mitte-heledarakulise neeruvähi korral on ravivajadus suur ning neeruvähi ravimite tingimused tuleks üle vaadata komplekselt, tehes ravimid kättesaadavaks ka sellele sihtgrupile. Komisjon soovitab rahuldada Tervisekassa ettepaneku, see jälgib tänapäevast ravipraktikat ning ravipiirangute leevendamine võimaldab jätkuvalt tagada patsientidele 2. ravirea võimaluste kättesaadavuse.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovitab Tervisekassa juhatusel ettepanek rahuldada ning muuta sunitiniibi ja pasopaniibi 100% väljakirjutamise tingimused järgmiselt: C64 rv onkoloogil IV staadiumis neeru kartsinoomi raviks.

2. NIVOLUMAB + KABOSANTINIIB

Taotlus: Eesti Onkoteraapia Ühing koos Eesti Onkoloogide Seltsi ja Eesti Kliiniliste Onkoloogide Seltsiga taotleb immuunravi nivolumab kombinatsioonis kabosantiniibiga (NIVO + CABO) lisamist ravimiteenusesse 352R „Neerukasvajate kemoterapia, 2-nädalane ravikuur“ metastaatilise/kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi (*advanced/metastatic Renal Cell Carcinoma, a/mRCC, RHK-10 järgi C64*) esmavaliku raviks, võimaldamaks senisest tõhusamat 1. rea ravi.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Neeruvähk on pahaloomuline kasvaja, mis moodustab kõikidest vähijuhtudest ligikaudu 3-5%. Neerurakk-kartsinoom on kõige levinum neeruvähi vorm täiskasvanute hulgas, moodustades kõikidest neeruvähi juhtudest 85-90%. RCC patsiendid saab klassifitseerida IMDC riski hindamise kriteeriumite kohaselt kolme riskirühma: hea (20%), keskmise (60%) ja halva prognoosiga (20%). Levinud neeruvähiravi on kompleksne, ravi võib kesta mõnest kuust kuni mitme aastani. Keskmise ja halva prognoosiga patsientide elulemus on oluliselt lühem (8-12 kuud) kui madala riskiga patsientidel (kuni 5 aastat). Kaugelearenenud haiguse ravi eesmärgiks on progressiooni edasi lükkamine ja elulemuse pikendamine.

Neerurakk-kartsinoomi on raske varakult tuvastada, kuna haigus on alguses üldiselt asümptomaatiline või tekivad mittespetsiifilised sümptomid (nt väsimus, palavik). Enamasti avastatakse haigus juhuslikult teisel eesmärgil kõhuõõnest tehtud ultraheli või kompuutertomograafia kaudu, sest haigus ei anna pikka aega patsiendile mingisuguseid kaebusi. Ainult <10% juhtudel esinevad klassikalised sümptomid: hematuuria, seljavalu ning palpeeritav mass kõhuõõnes. Mediaanvanus diagnoosi ajal on 65 aastat. 15-23% patsientide puhul on haigus esmadiagnoosi ajaks metastaseerunud. Metastaatiline haigus progresseerub kiiresti: kaugelearenenud RCC 3-aasta ja 5-aasta elulemus on vastavalt 21% ja 13%.

Taotleja hinnangul on 1. rea immuunravi patsiente kuni 100 isikut aastas, esimesel aastal 75.

Alternatiivne ravi:

- Hea kuni keskmise prognoosi korral on esimese rea ravivõimalusteks türosiini kinaasi inhibiitorid pasopaniib või sunitiniib ning halva prognoosi korral proteiini kinaasi inhibiitor temsiroliimus. Tervihoiusteenuste loetelu kaudu on kättesaadav bevatsizumab, mis on rahastatud ilma piiranguteta. Alates 01.04.2023 on keskmise või halva riskitasemega kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi 1. reas rahastatud nivolumab kombinatsioonis ipilimumabiga;
- Teises ravireas on kättesaadavad soodusravimid kabosantiniib ja aksitiniib (tingimuseks eelnev ravi sunitiniibi või pasopaniibiga) ning haiglaravimina nivolumab. Teises ravireas on kättesaadavad ka pasopaniib, sunitiniib ja sorafeniib, kuid seda tingimusel, et interferooni sisaldanud ravi on ebaõnnestunud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Nivolumabi ja kabosantiniibi (NIVO+CABO) kombinatsiooni (323 pt) ohutust ja efektiivsust võrldluses sunitiniibiga (328 pt) heledarakulise a/mRCC esimese valiku ravis hinnati randomiseeritud, avatud III faasi uuringus CheckMate 9ER/CA2099ER. Kaasatud patsientide jaotus vastavalt IMDC riskikategooriatele oli järgmine: 23% soodne, 58% keskmine ja 20% halb.

Tulemused:

NIVO+CABO ravikombinatsioon parandas uuringu andmetel (minimaalne jälgimisaeg 25,4 kuud, jälgimisaja mediaan 32,9 kuud, konverentsi kokkuvõtte):

- esmast tulemusnäitajat, kliinilist pimendatud sõltumatu tsentraalse hindamise alusel määratletud progressioonivaba perioodi (PFS) 8,3 kuud (16,6 kuud vs 8,3 kuud, HR=0,56; 95% UV: 0,46-0,68; p<0,0001);
- objektiivset (ehk täielikku või osalist) ravivastuse määra ORR 27,3% protsendipunkti (55,7% vs 28,4%; p < 0,0001);
- üldist elulemust pikendas NIVO+CABO 3,4 kuu võrra (37,7 vs 34,3 kuud; HR=0,7; 95% UV: 0,55 - 0,9);

- raviga seotud kõrvaltoimeid esines vastavalt 97,2% (NIVO+CABO) vs 93.1% (sunitiniib); ≥ 3 astme kõrvaltoimeid oli enam kombinatsioonraviga (75,3% vs 70,6%). Kombinatsioonravi oli seotud arvestava toksilisusega - ca 20% kombinatsioonravi saajatest katkestas vähemalt ühe ravimi võtmise, 5,6% mõlema.

Taotleja lisaselgituste kohaselt ei ole tulenevalt otseste võrdlusuuringute puudumisest selgeid objektiivseid eelistusi keskmise/halva riskiga patsientide immuunravi osas (nivolumab+ipilimumab või nivolumab+kabosantiniib) võimalik teha, kuid tõdetakse, et erinevad ravivalikud oleksid olulised valimaks konkreetsele patsiendile sobivaim raviviis. Hea prognoosiga patsiendid võivad sellest skeemist samuti kasu saada, aga statistilised andmed hetkel veel seda kindlalt ei toeta. Ka meditsiiniline ekspert on oma hinnangus väljendanud sarnast seisukohta, et mõistlik on lähtuda meditsiinilisest tõhususest üldises elulemuses ning analüüsida üldise elulemuse andmeid prognoosi gruppide kaupa, sest kombinatsioonravi lisandumine on neeruvähi raporti (TTH55, 2022. a) alusel suure eelarvemõjuga.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi kabosantiniib müügiloahoidja (MLH) esitas Tervisekassale Kanada jaoks arendatud MS Excel tarkvaral põhineva kulukasulikkuse analüüsi, mille eesmärgiks on hinnata NIVO+CABO kuluefektiivsust eelneva ravita kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi esimese rea ravivõrreldes alternatiivsete ravimeetoditega (baasjuhtumina võrdlusena enim kasutatud pasopaniib). Mudeli populatsioon vastab CheckMate 9ER uuringupopulatsioonile. Efektiivsusandmed võrdluses sunitiniibiga põhinevad peamiselt samal uuringul. Analüüs on kohandatud Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt eluaegses (50 a) ajahorisondis. Kulused ja tulused diskonteeriti 5% määraga.

Baasstsenaariumi analüüsis leiti, et NIVO+CABO kombinatsioonraviga võidetakse võrreldes pasopaniibiga 0,944 eluaastat (LYG, 4,53 vs 3,59), 0,765 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY, 3,701 vs 2,936), täiendkulu oli ... eurot ning kulutõhusus ... eurot/QALY kohta. Peamiselt mõjutas tulemusi NIVO+CABO ravimikulu. Peamine QALY-de kasu tuleneb progressioonieelsest perioodist. Tundlikkuse analüüsi kulutõhususe raport käsitletud ei ole.

Tervisekassa tähelepanekud:

- vaadeldav ajahorisont on ebarealistlikult pikk, Tervisekassa 2021 soodusravimite statistika andmetel oli keskmine vanus pasopaniibi või sunitiniibi saaval patsiendil 71 aastat, mis on vanem kui uuringusse kaasatud (61 aastat). Uuringu jälgimisaja mediaan on ca 3 aastat, mis tähendab, et suurem osa majandusanalüüsi tulemustest on modelleeritud;
- nivolumabi ja bevatsizumabi hinnad mudelis on tegelikest hindadest kõrgemad ja tervisekasu väärtused tõenäoliselt ülehinnatud. Taotleja lähtus analüüsis CheckMate 9ER uuringu tulemustest hinnatuna EQ-5D-3L küsimustiku põhjal (PF 0,8467, PD 0,8235). Kasutatud väärtused on veelgi kõrgemad kui nivolumab+ipilimumab kulutõhususe analüüsis (KTH 1387) kasutatud väärtused, mida Šotimaa, Austraalia ja Kanada eksperdid pidasid ülehinnatuks, sest oli mitteusutatav nende sarnanemine üldpopulatsioonile ning olid kõrgemad kui teistes sarnastes uuringutes;
- eeldus, et raviefekt säilib läbi aja on väheusutatav (eeldus uuringuga kontrollimata) ning 2. ravirea saajate osakaalud ebakindlad (NIVO+CABO soosivad ning tõenäoliselt ei peegelda tegelikku kliinilist praktikat). Mudelis on teise rea ravid kujundatud võttes arvesse peamiselt CheckMate 9ER ja Sternberg 2013 uuringute andmeid ning ravimite tänast rahastust Eestis. Taotleja on prognoosinud, et järgnevat ravi sai peale NIVO+CABO ainult 29% patsientidest, pasopaniibi järgselt 93,2% ning sunitiniibi järgselt 48,6% patsientidest. Tervisekassa hinnangul on ennatlik tugineda järgmise ravirea saajate osakaalude prognoosis CheckMate 9ER tulemustele, sest neid

on publitseeritud vaid mõne aasta kohta ehk järgmise ravirea ravi ei ole pruukinud veel alata. TTH55 raportis eeldati, et immuunravi järgselt saavad 2. ravirida 54-57% patsientidest, sunitiniibi 69%.

Kordusanalüüsis kasutas Tervisekassa 15-aastast ajahorisonti, korrigeeris ravimite (nivolumab, ipilimumab, bevatsizumab) maksumused, kasutas elukvaliteedi hindamisel TTH55 kasutatud sisendeid (PF 0,76 ja PD 0,66) ning arvestas raviefekti vähenemisega järk-järgult alates 12. kuust pärast ravi lõppu. Kordusanalüüsis leidis Tervisekassa, et NIVO+CABO kombinatsiooniga võrreldes pasopaniibiga võidetakse 0,19 LY, $ICER_{LYG} = \dots$ eurot ning võidetakse 0,176 QALY-t ja $ICER_{QALY}$ on \dots eurot. Tõenäosuslikus tundlikkuse analüüsis (PSA) võidetakse 0,175 QALY-t, kulutõhusus \dots €/QALY.

Arvestades immuunravi kombinatsioonide kõrgemat efektiivsust keskmise/halva riskiga patsientidel võrreldes türosiini kinaasi inhibiitoritega, asendab immuunravi kombinatsioonravi nivolumab+ipilimumab tõenäoliselt lähiajal valdava enamuse sunitiniibi ja pasopaniibi kasutusest 1. ravireas.

Võttes arvesse Eesti ja Šotimaa ekspertide seisukohti ning rahvusvaheliste ravijuhendite soovitusi, võib sobivaimaks võrdluseks keskmise ja halva prognoosiga patsientidel pidada nivolumab+ipilimumab raviskeemi ning kohaseimaks analüüsiks kulumineerimist. Arvestades nivolumab+ipilimumabi annustamisskeemi, CheckMate 214 ravikestuse mediaani 7,9 kuud (14 doosi nivolumabi ja 4 doosi ipilimumabi) ning mõlema ravimi konfidentsiaalseid hindu, maksab 81,53 kg kaaluva patsiendi ravi kokku \dots eurot ehk on \dots eurot soodsam kui NIVO+CABO. Kui aga eeldada, et nivolumabi ravikestus on mõlema kombinatsiooni (ipilimumab vs kabosantiniib) korral keskmise/halva prognoosiga patsientidel praktikas sarnane, siis saab kulude võrdluses määravaks kabosantiniibi maksumus (\dots € kallim). Kuluneutraalsuse saavutamiseks peab kabosantiniibi jaemüügihind koos käibemaksuga langema \dots %. Keskmise/halva prognoosiga patsientide immuunraviskeemide ravipikkuste täpsemaks võrdlemiseks on vaja esitada täiendavad andmed CheckMate 9ER uuringust.

Hea prognoosiga patsientidel on kohaseks võrdluseks sunitiniib ja pasopaniib. Arvestades CheckMate 9ER sunitiniibi teadaolevat ravikestust 9,23 kuud, siis maksab ravi sunitiniibi (6,7 ravipakki) kehtiva piirhinnaga 4971 € ehk monoravi on \dots korda soodsam.

MLH tagasiside kulutõhususe hinnangule:

Taotleja esitas 31.07.2023 Tervisekassale täiendavad andmed uuringu CheckMate 9ER/CA2099ER tulemuste osas (minimaalne jälgimisaeg 36,5 kuud, jälgimisaja mediaan 44,0 kuud, Cancer Immunotherapy and Immunomonitoring Conference 2023 konverentsi posterettekanne), mille kohaselt on muutunud soodsamaks elulemuskasu suurus võrreldes sunitiniibiga, kuid PFS ning ORR sisuliselt ei muutunud. Lisaks edastati andmeid kitsamalt keskmise/halva prognoosiga patsientide kohta. NIVO+CABO ravikombinatsioon parandas uuringu andmetel:

- esmast tulemusnäitajat, progressioonivaba perioodi (PFS) 8,18 kuud (16,56 vs 8,38 kuud, HR = 0,59; 95%UV: 0,49-0,71). Keskmise/halva prognoosiga patsientidel on PFS kasu 8,5 kuud (15,6 kuud vs 7,1 kuud, HR (95% UV), 0,56 (0,46–0,69));
- üldist elulemust pikendas NIVO+CABO 14 kuu võrra (49,48 vs 35,52 kuud; HR = 0,70; 95%UV: 0,56-0,87, p=0,014). Keskmise/halva prognoosiga patsientidel OS kasu 20,3 kuud, (49,5 vs 29,2 kuud; HR=0,65; 95%UV: 0,51-0,83);
- objektiivset (ehk täielikku või osalist) ravivastuse määra parandas NIVO+CABO 28 protsendipunkti, 56,0% vs 28,0%. Keskmise/halva prognoosiga patsientidel 29,6 protsendipunkti, 52,6% vs 23%;

- ohutusprofiil jäi varasemaga sarnaseks.
- MLH rõhutas, et oluline on mitmekülgne immuunravi kombinatsioonide valik RCC patsientidele 1 ravireas, mis võimaldaksid ravi määramisel arvestada nii patsiendi kui kasvaja eripäradega. Samuti tuuakse välja, et TKI (kabosantiniibi) roll kombinatsioonis on oluline raviskeemi efektiivsuses, sest tal on võrreldes immuunravimitega erinev toimemehhanism. MLH toob esile, et NIVO+CABO kombinatsiooni korral säilis patsientide elukvaliteet kogu uuringu vältel kõigi riskigruppide lõikes, kuid NIVO+IPI puhul suudeti uuringus kasu tõendada väidetavalt esimese kuue kuu kohta ning seda keskmise/halva riskigrupi osas.
- Kulude võrdlus. MLH hinnangul on Tervisekassa teostatud NIVO+CABO vs NIVO+IPI kulude võrdlus tulenevalt andmete ebakindlusest mittevõrreldav. MLH jaoks on arusaamatu, miks on kuluminimeerimise analüüsis arvestatud grupiti erineva ravipikkusega ning ei pea seda kohaseks. Samuti leiab MLH, et ravikestuse mediaan ei ole kõige täpsem võrdlusalus, sest aritmeetiline ravikestus on enamasti pikem ja täpsem.
- Taotleja edastas sarnaste jälgimisaegade PFS andmed keskmise/halva riskigrupi osas: NIVO+CABO jälgimisaeg 44 kuud, PFS 15,6 kuud (11,2–19,2) ning NIVO+IPI jälgimisaeg 42 kuud, PFS 12 kuud (8,7-15,5) ning tõdeb, et ravi võib kesta üle aasta, kuid tüüpilist ravikestust ei saa lihtsasti defineerida. Samuti juhib MLH tähelepanu andmete kaudsele võrdlemisele (mõlemat immuunravi kombinatsioone on otse võrreldud sunitiniibiga, kuid raviskeeme omavahel ei ole uuringutes otse võrreldud).
- Kokkuvõttes leitakse, et NIVO+CABO vähivastane mõju on unikaalne ja täpset kasu ei saa omistada kummalegi kombinatsioonis kasutatud ravimile, mistõttu on ka kulude võrdlus keerukam ning tavapärased hinnastamise mehhanismid ei peegelda kombinatsioonravide kompleksust. MLH väljendas valmisolekut täiendavateks hinnaläbirääkimisteks, sh arvestades ka 2. ravirida.

Tervisekassa:

Kuna otseseid võrdlusandmeid täna rahastatud NIVO+IPI kombinatsiooniga ei ole, siis arvestades Eesti ja Šotimaa ekspertide seisukohti ning rahvusvaheliste ravijuhendite soovitusi, võib kahte raviskeemi pidada jätkuvalt samaväärseteks, sest ühe või teise raviskeemi kliiniliselt oluline paremus on veenvalt tõendamata. Võttes arvesse MLH poolt edastatud pikema jälgimisaja andmeid ning seda keskmise/halva prognoosiga patsientide osas, siis aktsepteerib Tervisekassa eeldust, et mõlema raviskeemi pikkused on tõenäoliselt enam-vähem ühetaolised ning kulude võrdlus taandub kabosantiniibi ja ipilimumabi omavahelisele võrdlusele.

Eeldades, et nivolumabi müügilahoidja on valmis kabosantiniibiga kombinatsioonis kasutamise korral pakkuma nivolumabile hetkel kehtivat hinda (vastav kinnitus puudub), siis taandub kulude võrdlus kabosantiniibi ja ipilimumabi omavahelisele võrdlusele. Ipilimumabi kasutamine on fikseeritud ravi alguses alati 4 ravikorraga, aga kabosantiniibi kasutatakse kuni progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuseni. Eeldades, et kabosantiniibi ravipikkus on sarnane NIVO+IPI/NIVO+CABO PFS pikkusega (12-15,6 kuud), on ravi ipilimumabist ... - ... eurot kallim ehk kuluneutraalsuse saavutamiseks peab kabosantiniibi hind langema vähemalt ... - ...%. Puuduvad andmeid, kui palju on praeguseks veel patsiente ravil, kes kasutavad kabosantiniibi. Seega võib tegelik ravimi kulu olla arvutatust suurem. Posterettekandel toodud viimastest jälgimisaja andmetest nähtub, et kogupopulatsiooni ravikestuse mediaan oli 21,8 kuud (PFS mediaani 16,56 juures), seega on tõenäoline, et ravikestuse mediaan keskmise/halva prognoosiga patsientidel on pigem minimaalselt 15,6 kuud, kuid tõenäoliselt pikem.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hinnangul vajab esimeses ravireas immuunravi 100 patsienti. Kui pooled patsiendid kasutaksid NIVO+CABO kombinatsioonravi pakutud hinnaga, tähendaks see lisakulu eelarvele aastas vähemalt ... mln eurot.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid

Ravijuhistes on standardravina I raviliinis toodud erinevaid immuunravi kombinatsioone ning mis puutub kombinatsioonide erisustesse, siis väikesed erisused tõepoolest on ning mõned nendest määravad osade patsientide ravitaktikat. Immuunravi kombinatsioon nivolumab+ipilimumab on suhteliselt toksiline, kõrvaltoimed esinevad sagedamini kui ühe immuunravi preparaadi puhul. Teadaolevalt saabub immuunravi toimeefekt mõningase viivitusega ja nendel haigetel, kellel sümptomitest tulenevalt oleks vaja saada kiiremat efekti, vajaksime immuunravi kombinatsiooni VEGFR-TKI-ga, on see siis nivolumab+kabosantiniib või mõned teised, mis standardravis on. Ravivajadusest rääkides, siis kogu ravivajadust nivolumab+ipilimumab praegusel juhul ei kata ning vajaksime kõikidesse prognoosigruppidesse patsiendist lähtuvalt TKI+immuunravi kombinatsiooni, et vastata rahvusvahelistele ravisoovitustele ning et oleks võimalik patsiendipoolsetest faktoritest tulenevalt arstil sobiv kombinatsioon valida. Teisisõnu, sõltuvalt sellest, kas meil on natuke aega oodata immuunravi kombinatsioonravi efektiivsuse alguseni või on vaja immuunravi kõrvale TKI-d, millega kombinatsioonis raviefekt avaldub kiiremini. Kokkuvõttes vajaksime I raviliini vähemalt ühte immuunravi ja TKI kombinatsiooni ning seda ka hea prognoosiga patsientidele.

Komisjoni arutelu

Komisjon arutles NIVO+CABO vs nivolumab+ipilimumab efektiivsuse ja ohutuse andmete võrdluse üle. Mõlemaid kombinatsioone on uuringutes võrreldud sunitiniibiga. Järeldati, et mõlemad ravimite kombinatsioonid on andmete alusel sarnase profiiliga, pikendades üldist elulemust 20 kuud keskmise ja halva prognoosiga patsientidel ning üht ei saa teisest paremaks pidada.

Komisjon arutles arstidelt kuulnud info üle ning nenditi, et olemasoleva nivolumab+ipilimumabi kõrvale oleks vaja vähemalt ühte TKI+immuunravi kombinatsiooni, sest TKI lisamisel immuunravile avaldub raviefekt kiiremini, mis on mõningate patsientide jaoks väga oluline. Komisjon tõdes, et kui sunitiniibi ja pasopaniibi piiranguid leevendatakse, siis oleks teoreetiliselt neid kahte türosiini kinaasi inhibiitorit võimalik kasutada koos nivolumabiga I ravireas keskmise ja halva prognoosiga patsientidel, sest nivolumabi teenuse 409R rakendustingimus ei keela nivolumabi monoravi kasutamist 1. reas ega täpsusta, millise ravimiga peaks kombinatsioonravi tegema. Tõdeti, et arstid soovivad immuunravi kättesaadavaks tegemist ka 1. ravireas ning hea prognoosiga patsiendid võivad sellest skeemist samuti kasu saada, aga statistilised andmed hetkel veel seda kindlalt ei toeta. NIVO+CABO kombinatsiooni kulutõhusus võrreldes pasopaniibiga on ... eurot QALY kohta, mis on äärmiselt ebasoodne kulutõhususe näitaja ning seda ei ole võimalik aktsepteerida.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse nivolumab kombinatsioonis kabosantiniibiga metastaatilise/kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi esmavaliku raviks rahuldada keskmise ja halva prognoosiga patsientidele tingimusel, et nivolumab+kabosantiniib kombinatsioonravi maksumus ei ületa nivolumab+ipilimumabi kombinatsioonravi maksumust.

3. ATESOLIZUMAB

Taotlus: Eesti Onkoterapia Ühing taotleb atesolizumabi monoterapia lisamist teenuse 265R (kopsukasvaja kemoterapia) koosseisu adjuvantraviks mitte-väikerakk kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) patsientidele pärast kasvaja täielikku reseksiooni ja plaažinapõhist kemoterapiat täiskasvanud patsientidel, kellel on suur retsidiivi risk ning kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudel on $\geq 50\%$ ja kellel ei ole EGFR mutatsiooniga või ALK-positiivne NSCLC.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kopsuvähk on maailmas sageduselt teine pahaloomuline kasvaja naiste rinnavähi järel, moodustades 11,4% kõikidest vähijuhtudest ning põhjustades kõige enam vähist tingitud surmajuhtumeid (18% kõikidest juhtudest). Kõikidest kopsuvähi juhtudest on 85-90% histoloogiliselt mitte-väikerakk kopsuvähk. Varasema staadiumi NSCLC on agressiivne haigus ning sõltumata adjuvantravi rakendamisest on sage retsidiivi teke – 5,2 aastase jälgimisperioodi jooksul 62%-l II staadiumi ja 76%-l III staadiumi korral. Retsidiivi korral on sage metastaseerumine.

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks 14-16 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

Eestis on rahastatud teenuse 265R raames plaažinapõhine adjuvantravi. Kui pärast reseksiooni ja keemiapõhist adjuvantravi haigus progresseerub, on atesolizumabi pärast eelnevat keemiaravi lubatud kasutada alles lokaalselt levinud või metastaatilise haiguse staadiumis (teenus 295R). Atesolizumab (ja pembrolizumab, teenus 254R) on kättesaadav ka eelnevalt mitteravitud metastaatilise haigusega patsientidele (teenus 294R), kelle PD-L1 $>50\%$ ja kes on EGFR/ALK negatiivsed.

Alternatiiviks võib Eestis lugeda patsiendi jälgimist, kuna atesolizumab adjuvantravis ei asendaks ühtki olemasolevat aktiivset ravimeetodit.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi efektiivsust ja ohutust hinnati avatud mitmekeskuselises randomiseeritud uuringus IMpower010, kus osales 1280 täielikult resetseeritud heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsienti, kellest pärast esmast plaažinapõhist keemiaravi randomiseeriti atesolizumabile 507 ja primale toetavale ravile 498 patsienti. Uuringusse kaasamine ei lähtunud ALK- ega EGFR-mutatsioonist ega PD-L1 ekspressiooni tasemest. Euroopa Liidu näidustuse (ja taotluse) aluseks on 21% (n=209) uuringusse kaasatud patsientidest, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudel on $\geq 50\%$ ja kellel ei ole EGFR-mutantne või ALK-positiivne NSCLC. Esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba periood (DFS).

Tulemused:

- Jälgimisaja mediaani (32 kuud) järel oli uuringus osalenud (ITT) populatsiooni (staadium IB-III A) haigusvaba elulemuse riskitiheduse suhe HR 0,81 (95% UV 0,67-0,99; p=0,04);
- kitsamas grupis (staadium II-III A) oli DFS-i HR 0,79 (95% UV 0,64-0,96; p=0,02);
- Veelgi kitsamas grupis (staadium II-III A, PD-L1 $>1\%$) oli DFS-i HR 0,66 (95% UV 0,50-0,88; p=0,0039).

Uringuandmete hilisem analüüs näitas ilma EGFR mutatsiooniga ja ALK ümberkorralduseta PDL1 $\geq 50\%$ II...III A staadiumi patsientide (n = 209; 21%) DFS-i kliiniliselt olulist paranemist atesolizumabi rühmas prima toetava ravi (BSC) rühmaga võrreldes järgnevalt:

- Stratifitseeritud riskitiheduste suhe: HR, 0,49 (95% UV: 0,29; 0,81)
- Stratifitseerimata riskitiheduste suhe: HR, 0,43 (95% UV: 0,26; 0,71).

Hilisem üldelulemuse vaheanalüüs (jälgimisaja mediaan 45 kuud) näitas, et ilma EGFR mutatsioonita või ALK- ümberkorralduseta PD-L1 \geq 50% kasvajarakkudel II...IIIa staadiumi patsientide populatsioonis oli suurem atesolizumabi saanud patsientide rühmas 14,2% ning kontrollrühmas 29,1%. Üldelulemuse andmed on ebaküpsed (ITT populatsioonis suurem 25%), kuid NICE'i hinnangul on taotletud populatsioonis OS tendents atesolizumabi kasuks, HR 0,37 (95% UV: 0,18; 0,74)

Immuunravi saanud patsientidel vähenes retsidiivide tekkerisk kaks korda – retsidiiv tekkis 22%-l atesolizumabi patsientidest ja 44%-l immuunravi mitte saanud patsientidest. Lisaks lükkas ravi atesolizumabiga edasi retsidiivide tekkimise aega - 18,1 vs 10,1 kuud.

3-4. raskusastmega kõrvaltoimeid esines atesolizumabi rühmas 22% patsientidest (ASAT, ALAT tõus, pürektsia) ning BSC rühmas 12% patsientidest (ALAT tõus, pürektsia).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloahoidja esindaja on esitanud Tervisekassale kulutõhususe analüüsi, milles võrreldakse atesolizumabi adjuvantravi selle puudumisega. Ajahorisondina on kasutatud 20 aastat. Haiguse kulud, ravimikulud ning diskonteerimismäärad on kohandatud Eesti oludele. Mudeli baasstsenaarium käsitleb EGFR/ALK negatiivseid patsiente PD-L1 ekspressiooniga >50% staadiumiga II-IIIa. Mudel arvestab maksimaalseks atesolizumabi kasutamise mahuks kuni ... tsüklit. Esitatud baasstsenaarium näitab atesolizumabi kliinilise kasu ulatuseks ... QALY (... vs ...) ning ICER_{QALY} väärtuseks 20 000€.

Tervisekassa tähelepanekud:

- vähendades ajahorisonti Austraalia eeskujul 15 aastani, on ICER_{QALY} väärtus ... €;
- parandades mudelis hilisemas ravis kasutatava pembrolizumabi maksumuse, on ICER_{QALY} väärtus ... €.
- mudel kasutab andmeid, mis pärinevad uuringu vahekokkuvõttest (2021. a) mediaanjälgimisajaga 32 kuud. Sarnaste andmete pinnalt on hinnanud ravimit ka teised riigid. NICE on leidnud varasemate andmete pealt atesolizumabi OS kasuks HR 0,37 (95% UV: 0,18; 0,74) ning hilisemate andmete (august 2022) järgi oleks OS HR 0,42 (95%UV: 0,23; 0,78), ehk pisut kehvem.

Potentsiaalne lisakulu:

Hinnanguline aastane teenusemaht 16 patsiendi korral ligikaudu ... € (võttes ühe patsiendi ravi mediaanmaksumuseks ... ravitsükli kulu)

Diskussioon

Eksperdi kommentaarid

Atesolizumab on esimene immuunravim, millel on olemas Euroopa Liidu näidustus opereeritud patsientidel ning kuigi uuringusse kaasati Ib kuni III staadiumi haiged, siis kõige suurema kliinilise kasuga olid II kuni III staadiumi patsiendid ehk taotletav kitsendatud sihtgrupp. Metastaatilisest settingust on teada, et kopsuvähil on PD-L1 ekspressioonitase väga tugev prediktiivne marker ning seda ilmestab selgesti ka IMPower010 uuring, kus kõige suurema kasu said patsiendid, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudel oli \geq 50%. Ravikestuseks on tinglikult valitud üks aasta ja tuginedes kogemusele, mis oleme siiani saanud durvalumabiga, siis enamus patsiente siiski selle aastase ravi ka lõpetab, juhul kui haigus ei progresseeru. Üldjuhul kõrvaltoimete tõttu on katkestajate osakaal suhteliselt väike.

Komisjoni arutelu

Komisjon arutles vajaduse, efektiivsusandmete ning majandusliku põhjendatuse üle. Täna on alternatiiviks parim toetav ravi ning uuringu andmetel on atesolizumabiga 57% väiksem haiguse taastekke/suremuse risk võrreldes atesolizumabi mitte kasutamisega. 45 kuu jälgimisaja, s.o. umbes 4 aasta pärast on uuringu andmetel 80% patsientidest elus ning sarnaselt teiste kasvaja paikmete adjuvantses ravis kasutatavate ravimite puhul, on ka siin põhjendatud aktsepteerida 20 aastast ajahorisonti.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse atesolizumabi monoterapiana adjuvantraviks mitte-väikerakk kopsuvähi patsientidele pärast kasvaja täielikku reseksiooni ja platinapõhist kemoterapiat täiskasvanud patsientidel, kellel on suur retsidiivi risk ning kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudel on $\geq 50\%$ ja kellel ei ole EGFR mutatsiooniga või ALK-positiivne NSCLC, rahuldada tingimuse, et 20-a ajahorisonti kasutades on kulutõhusus 20 000 EUR/QALY kohta.

4. PANITUMUMAB

Taotlus: Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb panitumumabi lisamist metastaatilise kolorektaalkasvaja teenuse 218R loetellu:

- panitumumab kombinatsioonis keemiaraviga FOLFOX või FOLFIRI metsikut tüüpi RAS-iga metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea palliatiivseks ravis, m.h. neoadjuvantses ravis;
- panitumumab monoravina või kombinatsioonis irinotekaanipõhise keemiaraviga metsikut tüüpi RAS-iga metastaatilise kolorektaalvähi palliatiivravi kolmandas ravireas patsientidele, kes ei ole varem saanud ravi EGFR inhibiitoritega.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Haigestumus käär- ja pärasoolevähki Eestis suureneb aasta-aastalt ja ületab 1000 patsienti aastas; 2019. aastal diagnoositi 1043 juhtu. Kokku oli käär- ja pärasoolevähk meestel esinemissageduselt kolmas ja naistel teine pahaloomuline kasvaja. Haigestumine kasvab oluliselt alates 60-ndast eluaastast.

Veerand käärsoolejuhte (meestel 25,6% ja naistel 23%) ja ligi viiendik pärasoolevähijuhte (meestel 19,8% ja naistel 18,5%) on juba diagnoosimisel kaugmetastaasidega. 20-50% lokaalsena diagnoositud kasvajatest hiljem metastaseeruvad. Sagedasemad metastaaside paikmed on maks, kopsud, kõhukelme ja kaugemal asetsevad lümfisõlmed. Maksa ja kopsu metastaasid võivad olla potentsiaalselt kirurgiliselt eemaldatavad s.t. haigus tervistavalt ravitav. Võrreldes lokaalselt või regionaalselt levinud kasvajaga (69-87%), on diagnoosil kaugmetastaasidega kasvaja korral elulemus märkimisväärselt halvem – viie aasta suhteline elulemus on vaid 12%. Seega on uute ravivõimaluste vajadus selles patsiendipopulatsioonis taotleja hinnangul väga suur.

Taotleja prognoosib ravivajajate arvuks:

- neoadjuvantravis umbes 20 patsienti, kelle ravi vältab 3-4 kuud;
- palliatiivravi esimeses reas umbes 40 patsienti;
- palliatiivravi 3. reas umbes 5-6 patsienti, selles etapis ravi kestvus orienteeruvalt 3 kuud.

Alternatiivne ravi:

„Metastaatilise kolorektaalkasvaja kemoterapiakuuri“ (kood 218R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

1) 5 FU/FA: metastaatilise kolorektaalvähi adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsient ei talu agressiivsemat keemiaravi;

2) FOLFIRI või CAPIRI: metastaatilise kolorektaalvähi adjuvantne ravi või palliatiivne 1. või 2. rea ravi sõltuvalt varasemast ravist, kui patsient talub agressiivsemat keemiaravi;

3) FOLFOX4 või CAPEOX4: metastaatilise kolorektaalvähi adjuvantne ravi või palliatiivne 1. või 2. rea ravi sõltuvalt varasemast ravist, kui patsient talub agressiivsemat keemiaravi;

4) 5 FU/FA kombinatsioon bevatsizumabiga: metastaatilise kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi heas üldseisundis patsiendil, kes on potentsiaalselt opereeritav ning ei talu irinotekaani ja oksaliplatiini või kellel on neile vastunäidustused, ning 1. rea palliatiivne ravi patsientidel, kes on heas üldseisundis (ECOG 0–1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ning trombembooliliste tüsistusteta anamneesis ja kes ei talu irinotekaani ja oksaliplatiini või kellel on neile vastunäidustused;

5) FOLFIRI või CAPIRI kombinatsioon bevacizumabiga: metastaatilise kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi heas üldseisundis patsiendil, kes on potentsiaalselt opereeritav, ning 1. rea palliatiivne ravi patsiendil, kes on heas üldseisundis (ECOG 0–1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ja trombembooliliste tüsistusteta anamneesis;

6) FOLFOX4 või CAPEOX4 kombinatsioon bevacizumabiga: metastaatilise kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi heas üldseisundis patsiendil, kes on potentsiaalselt opereeritav, ning 1. rea palliatiivne ravi patsiendil, kes on heas üldseisundis (ECOG 0–1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ja trombembooliliste tüsistusteta anamneesis;

7) irinotekaani monoterapia: metastaatilise kolorektaalvähi 2. või 3. rea palliatiivne ravi oksaliplatiini sisaldava raviskeemi järel.

Kolmandas ravireas on Eestis kättesaadav soodusravim Lonsurf (trifluridiin+ tipiratsiil) kuni haiguse progressioonini metastaatilise kolorektaalvähiga täiskasvanud patsientidele, keda on eelnevalt ravitud olemasolevate ravimeetoditega sealhulgas fluoropürimidiini, oksaliplatiini ja irinotekaanipõhiste kemoterapiatega, anti-VEGF raviga või kellele need ravimeetodid on vastunäidustatud või osutunud talumatuks.

Kõigis raviridades on kasutatavad irinotekaani monoterapia, kapetsitabiini monoterapia ning 5-fluorouratsiil. Bevatsizumab on monoravina kättesaadav mistahes näidustusel.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja on esitanud panitumumabi efektiivsuse kohta 1. ravireas mitmete uuringute tulemusi.

Panitumumabi ja oksaliplatiinipõhise keemiaravi efektiivsust hinnati võrreldes ainult keemiaraviga metastaatilise kolorektaalvähi 1. ravireas sõltuvalt KRAS ekson 2 (koodonid 12 ja 13) mutatsiooni staatusest avatud, randomiseeritud III faasi uuringus **PRIME** (Douillard et al, 2010). Uuringusse kaasati 1183 patsienti, kellest 1096-l (93%) oli määratav KRAS ekson 2 staatus. Neist 440-l oli KRAS muteerunud. Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama ravi panitumabiga 6 mg/kg kombinatsioonis keemiaravi skeemiga FOLFOX4 või ainult keemiaravi. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba periood. Peamised teised tulemusnäitajad olid üldine elulemus, objektiivse ravivastuse määr, aeg progressioonini, ravivastuse kestus, patsiendi-raporteeritud tulemused ja ohutus.

Tulemused:

Panitumumabi lisamine KRAS ekson-wt patsientide 1. rea keemiaravile parandab oluliselt nii progressioonivaba- kui üldise elulemuse tulemusi. Uuringu tulemusi on käsitletud ka tervisetehnoloogia hindamise raportis TTH15 „EGFR-inhibiitorite kulutõhusus kolorektaalvähi ravis“ (2015. a.), milles

leiti, et uuring ei näita panitumumabi paremust bevatsizumabi ees, kuivõrd nii bevatsizumab kui panitumumab on efektiivsed. Panitumumabi lisamisel keemiaravile on võit progressioonivabas perioodis 2 kuud ja üldises elulemuses 4–6 kuud. Bevatsizumabi lisamisel keemiaravile on võit progressioonivabas perioodis 1–4 kuud ja üldises elulemuses 5 kuud.

Taotleja: uuringu PRIME alusel on ESMO hinnanud 1. ravireas panitumumabi kliinilise kasu ulatuse skooriga 4; bevatsizumabi skoor kolorektaalvähi 1. ravireas on 3.

PEAK (Schwartzberg et al, 2014; Rivera et al, 2017) oli randomiseeritud, mitmekeskuseline II faasi uuring, milles hinnati panitumumabi ja mFOLFOX6 efektiivsust ja ohutust võrreldes bevatsizumabi ja mFOLFOX6-ga metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea ravis patsientidel, kelle kasvaja oli KRAS ekson 2 (koodonid 12 ja 13) wt staatusega ja mitteresetseeritav.

Tulemused:

Laiendatud mutatsioonide analüüs näitas, et nii PFS vastavalt 13,0 (95%UV 10,9 kuni 15,1) vs 9,5 kuud (95%UV 9,0 kuni 12,7), HR=0,65; p = 0,029 kui OS vastavalt 41,3 vs 28,9 kuud (HR=0,63; 95%UV, .0,39 kuni 1,02; p = 0,058) olid panitumumabi rühmas näiliselt paremad nendel patsientidel, kelle kasvaja oli RAS wt. Paraku on mõlema tulemusnäitaja usalduspiirid sedavõrd laiad, et nende põhjal panitumumabi paremust üheselt kinnitada ei saa (TTH 15).

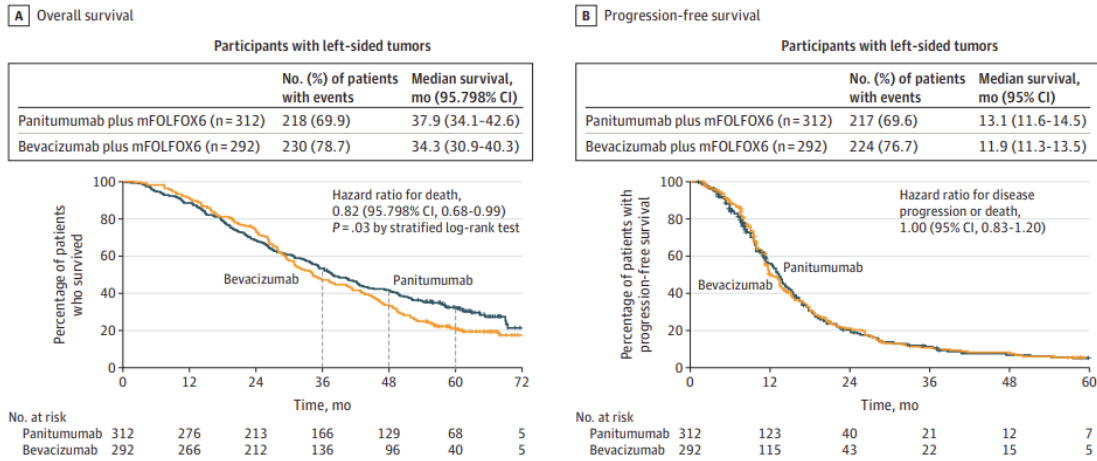
PARADIGM (Takayuki *et al*, 2017; Takayuki *et al*, 2022) oli randomiseeritud III faasi uuring hindamaks mFOLFOX6 + panitumumab efektiivsust ja ohutust võrreldes mFOLFOX6 + bevatsizumab esimese rea ravina varem keemiaravi mittesaanud RAS (KRAS/NRAS) wt metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel. Uuringusse kaasati 823 patsienti, neist said ravi panitumumabiga 400 ja bevatsizumabiga 402 (FAS, *full analysis set*), neist omakorda vasakpoolne kasvaja oli vastavalt 312-l ja 292-l patsiendil. Pärast progressiooni jätkasid 45% FOLFOX + panitumumab rühma patsientidest mõnes järgnevas reas ravi bevatsizumabiga ja 55% FOLFOX + bevatsizumab rühma patsientidest jätkasid ravi EGFR-inhibiitorit sisaldava kombinatsiooniga. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba periood, objektiivne ravivastuse määr, ravivastuse kestus (DOR), R0 reseksiooni osakaal ja ohutus.

Tulemused:

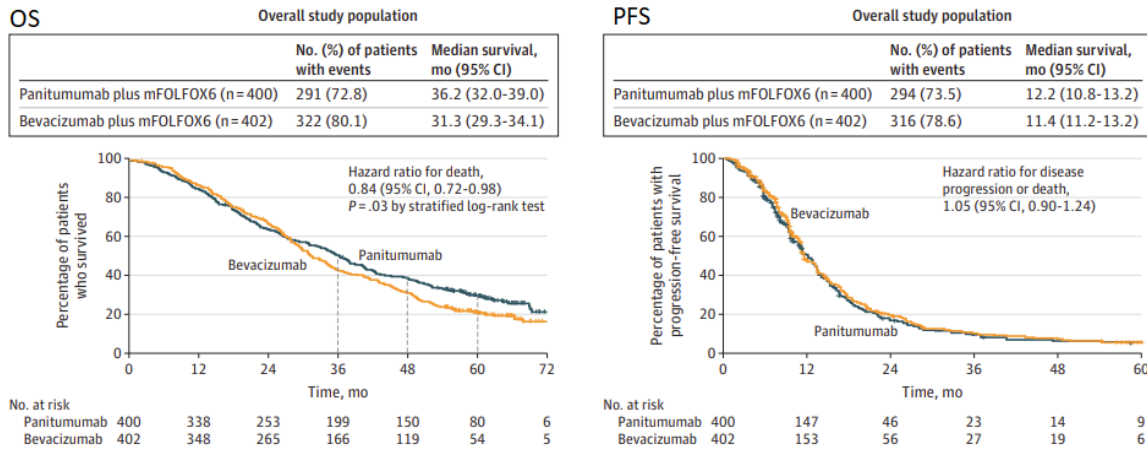
Hoolimata bioloogilise ravi aktiivsest riskasutusest järgnevates raviridades pikendas panitumumab 1. reas olulisel määral üldist elulemust nii FAS populatsioonis kui vasakpoolse haigusega rühmas. Progressioonivaba periood ei erinenud, kuid panitumumabi rühmas oli parem ka ravivastuse määr ja R0 reseksiooni määr.

- mFOLFOX6+panitumumab raviskeem pikendas uuringu andmetel (mediaan jälgimisaeg 61 kuud) üldist elulemust vasakpoolse kolorektaalvähi haigete rühmas 3,6 kuud (37,9 vs 34,3 kuud; stratified HR, 0,82; 95%UV, 0,68-0,99; p = 0,03), üldpopulatsioonis 4,9 kuud (36,2 vs 31,3 kuud; stratified HR, 0,84; 95%UV, 0,72-0,98; p = 0,03);
- panitumumabi rühmas oli parem ravivastuse määr ja saavutati vasakpoolse kasvaja korral kuratiivse reseksiooni seis panitumumabiga 18,3% vs bevatsizumabiga 11,6% patsientidest. Tulemused on kajastatud joonistel 1., 2. ja 3;
- sagedased raviga seotud kõrvaltoimed olid aknelaadne lööve (panitumumab 74,8%; bevatsizumab 3,2%), perifeerne sensoorne neuropaatia (panitumumab 70,8%; bevatsizumab 73,7%), ja stomatiit (panitumumab 61,6%; bevatsizumab 40,5%).

Figure 2. Overall Survival and Progression-Free Survival in the Overall Study Population and by Tumor Sidedness



Joonis 1. Üldine elulemus (vasakul pool) ja progressioonivaba periood (paremal pool) vasakpoolse kasvaja korral.



Median follow-up for overall and progression-free survival was 61.3 (IQR, 57.6-65.5) months for panitumumab and 60.6 (IQR, 57.0-66.1) months for bevacizumab in the overall population; 61.3 (IQR, 57.2-65.2) months for panitumumab and 61.0 (IQR, 57.1-66.2) months for bevacizumab for left-sided tumors; and 61.3 (IQR, 60.5-66.6) months for panitumumab and 60.2

(IQR, 55.7-65.5) months for bevacizumab for right-sided tumors. Data are shown ordered as left-sided tumors, right-sided tumors, and overall for clinical interest, but the order of primary statistical analyses was prespecified to evaluate left-sided tumors first, then the overall population. Analyses of right-sided tumors were predefined exploratory outcomes.

Joonis 2. Üldine elulemus (vasakul pool) ja progressioonivaba periood (paremal pool) kogupopulatsioonis.

Table 2. Secondary Outcomes in Participants With Left-Sided Tumors and in the Overall Population and Exploratory Outcomes in Participants With Right-Sided Tumors

Outcomes	Panitumumab plus mFOLFOX6	Bevacizumab plus mFOLFOX6
Participants with left-sided primary tumors	n = 312	n = 292
Response rate, No./total (%) [95% CI]	247/308 (80.2) [75.3-84.5]	197/287 (68.6) [62.9-74.0]
Median duration of response (95% CI), mo ^a	13.1 (11.1-14.8)	11.2 (9.6-13.1)
Curative (R0) resection, No./total (%) [95% CI]	57/312 (18.3) [14.1-23.0]	34/292 (11.6) [8.2-15.9]
Overall population ^b	n = 400	n = 402
Response rate, No./total (%) [95% CI]	295/394 (74.9) [70.3-79.1]	267/397 (67.3) [62.4-71.9]
Median duration of response (95% CI), mo ^a	11.9 (10.5-13.4)	10.7 (9.5-12.2)
Curative (R0) resection, No./total (%) [95% CI]	66/400 (16.5) [13.0-20.5]	44/402 (10.9) [8.1-14.4]
Participants with right-sided primary tumors	n = 84	n = 103
Response rate, No./total (%) [95% CI]	45/82 (54.9) [43.5-65.9]	65/103 (63.1) [53.0-72.4]
Median duration of response (95% CI), mo ^a	8.8 (5.8-11.1)	9.7 (6.7-14.3)
Curative (R0) resection, No./total (%) [95% CI]	9/84 (10.7) [5.0-19.4]	10/103 (9.7) [4.8-17.1]

Abbreviation: mFOLFOX6, modified fluorouracil, L-leucovorin, and oxaliplatin.

^a Duration of response was evaluated in participants with complete or partial response.

Joonis 3. Teisesed tulemusnäitajad objektiivse ravivastuse määr, ravivastuse kestus (DOR), R0 reseksiooni osakaal ja ohutus.

Panitumumabi taotletakse ka kolmandasse ritta mono- ja kombinatsioonraviks keemiaga.

Taotleja on seda soovinud ka varasemalt (taotlus nr 1246; panitumumab ja tsetuksimab)

Ravimikomisjon arutas taotlust 02.07.2018. Komisjon leidis, et vajadus on suur, ravimi efekt on küll väike, aga tõendatud ning III ravireas ei olegi suurt kasu oodata, sest patsiendid on eelneva ravi järel kurnatud. Kõrvaltoimed on sagedased ning tuleks hinnata nende mõju elukvaliteedile. Kulutõhusus on ebasoodne ja sellest sõltub lisakulu, mis 40 patsiendi korral on märkimisväärne. Komisjon otsustas soovitada haigekassa juhatusel rahuldada taotlus tingimusel, et kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaasta kohta ei ületa 40 000 eurot. See tingimus on jäänud aga mõlema ravimi puhul täitmata.

Ravijuhiste soovitusel näevad ette panitumumabi kasutamist ainult monoravina, kuna kombinatsioonis pole seda selles reas uuritud. Käesoleva taotlusega on taotleja esitanud 2 uuringu tulemused, mis näitavad panitumumabi paremust parima toetava ravi ees keemiaravile refraktaarsetel patsientidel. Üks uuring (Kim *et al*, 2016; Kim *et al*, 2018) näitab üldelulemuse mediaani paranemist 3,1 kuud (10,0 kuud 95% UV 8,7- 11,6 vs 6,9 kuud 95% UV 5,2-7,9) RAS-wt patsientidel (HR 0,7 95% UV 0,53-0,93). Teises uuringus (Cutsem *et al*, 2007) üldine elulemus kummaski rühmas ei erinenud, kuna 76% algselt parima toetava ravi rühmas alustanud patsienti läks üle panitumumabi rühma.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Panitumumabi müügihooldaja ei esitanud taotluse juurde kulutõhususe analüüsi, märkides, et kuna Tervisekassa on varasemalt panitumumabi kasutamist haiglatele hüvitanud, aktsepteerides selle toonast hinda, siis olevat Tervisekassa aktsepteerinud selle kulutõhusust ning ükski kulutõhususe hinnang ei ole seda asjaolu hiljem muutnud.

Tervisekassa tähelepanekud:

Tervisekassa aktsepteeris EGFR-inhibiitorite (panitumumab, tsetuksimab) kasutamist bevatsizumabi asemel tingimusega, et need mahuvad bevatsizumabi hinna põhjal leitud teenuse maksumuse alla, kuna 1. ravireas, kus bevatsizumab tunnistati kulutõhusaks, ei leitud et EGFR-inhibiitoritel olnuks RAS-wt patsientide ravis võrreldes bevatsizumabiga efektiivsuses või ohutuses olulisi erinevusi. Täna on aga tulnud turule bevatsizumabi biosimilarid ning selle hind on kordades langenud. EGFR-inhibiitorite maksumused pole aga samal määral langenud, mis on muutnud nende kasutamise kolorektaalkasvaja ravimiteenusega võimatuks. Kui Tervisekassa aktsepteeriks EGFR-inhibiitorite kasutamise, tooks see täna kaasa lisakulu, mis eeldab aga kulutõhususe analüüsi, kasutades asjakohast võrdlusravi, milleks täna on 1. reas bevatsizumabi ja keemiaravi kombinatsioon ning 3. reas trifluridiin+tipiratsiil.

Potentsiaalne lisakulu:

Täna on bevatsizumabi kulu kolorektaalvähi ravis 28 päeva kohta ühele patsiendile 220,72€ vs panitumumab 2930€ (kuluvahe on 2709€).

Trifluridiin+tipiratsiili ravi kestuseks on selle hinnangus (aprill 2018 nr 3-14.1/4415-1) arvestatud 2 kuud ning ühe patsiendi 3. rea ravi maksab sellega keskmiselt kokku 3837 €. Kui ravi panitumumabiga kestab 3. reas (PFS) 3 kuud (Kim *et al*, 2016; Kim *et al*, 2018), oleks panitumumabi kulu ühele patsiendile 16 324 €.

Taotleja hindab potentsiaalseks neoadjuvantravi ja palliatiivse esimese rea patsientide teenuskordade koguhulgaks aastas kuni 600, seega selles segmendis oleks lisakulu Tervisekassa eelarvele 812 784 €.

Kolmandas reas hindab taotleja lisanduvaks teenusemahuks kuni 30 teenuskorda. Taotlusest ei selgu, kuid need asendaks tänaseid trifluridiin+tipiratsiili patsiente. Kui on tegemist uute patsientidega siis oleks lisakulu 43 950 €. Seega kokku tooks taotluse rahuldamine kaasa kuni 856 000 € lisakulu.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid

Panitumumabi efektiivsust ja ohutust 1. ravireas on hinnatud kolmes III faasi randomiseeritud uuringus, panitumumabi lisamine keemiaravile pikendab üldist elulemust vasakpoolse kolorektaalvähi haigete rühmas 3,6 kuud. Kliiniliselt ülioluliseks pean tulemustest nähtavat ligi 20% kõrgemat ravivastuse määra võrreldes bioloogilise komponendi bevatsizumabiga, see tähendab panitumumabiga saame nn tumour shrinki. Me näeme konsiiliumis esmase raviplaani koostamisel ca 25-30% juhtudel või isegi sagedamini, potentsiaalselt terveks ravitavat patsientide hulka, juhul kui kasvaja mass saab piisavalt vähendatud. Kui vaadata tänast kolorektaalvähi epidemioloogiat, statistikat, siis kurb tõsiasi on, et selle kasvajapaikme kontingent teeb murelikku tõusu arvuliselt. Veelgi suurem murekoht on, et sageneb alla 40 aastaste patsientide, eriti rektumi vähiga patsientide osakaal. Need on patsiendid, kellel on sagedamini leiuna maksa- ja kopsu metastasid levik, mille puhul mõõtmete vähendamine aitaks kaasa sellele, et kirurg saab kasvaja R0 lõikusega kätte, st nad on pea 45% tõenäosusega terveks ravitud. Sama tulemust me bevatsizumabiga ei saavuta. Klinitsistina rõhutan, et see ravim on oluline ja lisaks elulemuse pikendamisele tahan juhtida tähelepanu neoadjuvantsele ravile, kus on ravi kestus 3 kuud, 6 ravitsükli.

Rääkides 3. ravireast, siis Lonsurf võeti kasutusele 2019 aastal ning ravimi ESMO kliiniline kasuskaala oli 3. Panitumumab on samuti 3. ravireas hindega 3. Täna on Lonsurf aga saanud skooriks 4 seetõttu, et meil on värskemaid andmeid ravimi efektiivsuse kohta. St Lonsurf monoterapiana on endiselt skooriga 3, ent kombinatsioonis bevatsizumabiga pikendab ta statistiliselt kliiniliselt oluliselt üldist elulemust ning 3. ravireas on Lonsurf täna parem kui panitumumabi monoterapia, vähemalt kaudselt võrreldava elulemuse osas. Arstina täna eelistan vaieldamatult Lonsurfi kombinatsiooni bevatsizumabiga. Täna jätkaksin panitumumabi taotluse 3. ravireas täiesti kõrvale.

Komisjoni arutelu

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse ning ohutuse üle. Ekspert väljendas selgelt vajadust ravimi järele esimeses ravireas rõhutades, et panitumumabiga on võimalik kasvaja massi mõõtmeid vähendada sedavõrd, et saab teostada kirurgiliselt kasvaja eemaldamise ning potentsiaalselt tervistava ravi. Vaadates Paradigma uuringu tulemusi tõdes komisjon, et progressioonivaba periood kahe ravimi vahel ei erinenud, küll aga on panitumumabi rühmas tagasihoidlik elulemuskasu 3,6 kuud vasakpoolse kolorektaalvähi haigete grupis, mis tekib elulemuskõverate hilisemal lahknemisel. Komisjon arutles arstidelt kuuldu üle ning tõdeti, et vaadates vasakpoolse kasvaja tulemusi Paradigma uuringust, oli kuratiivse reseksiooni erinevus 34 vs 57 patsienti ja vastavalt 6,7%. Teisisõnu, vahe on olemas, aga see ei ole suur, mis väljendub ka elulemuskasus. Ravivastuse määr on grupiti üsna sarnane ning komisjoni hinnangul on trendid jälgitavad (ravivastuse määr oli panitumumabi grupis vasakpoolse kasvaja korral 11,6% võrra suurem). Arutleti majandusanalüüsi puudumise ning müügiloahoidja põhjenduste üle. Komisjon ei nõustu, et Tervisekassa on aktsepteerinud aastaid tagasi panitumumabi kulutõhususe. Bevatsizumab hinnati kulutõhusaks ja lisati tervishoiuteenuste loetellu ning kuna TTH15 raport „EGFR-inhibiitorite kulutõhusus kolorektaalvähi ravis“ sedastas, et panitumumab ja bevatsizumab on efektiivsusest ja ohutusest võrdväärset ravimid, siis aktsepteeriti panitumumabi kasutamine kolorektaalvähi ravis kuluminimeerimise põhimõttel. Tänapäevaks on bevatsizumabi hind langenud, aga panitumumabi hind mitte, Tervisekassa on aktsepteerinud samaväärse hinnataseme ja selles osas ei ole midagi muutunud, see põhimõte kehtib.

Kokkuvõttes nentis komisjon, et panitumumabi ja bevatsizumabi vahel 1. ravireas vasakpoolse kolorektaalvähi korral on tõenäoliselt kliinilises kasus erinevus olemas, aga erinevuse kirjeldamiseks on vajalik esitada kulutõhususe analüüs, hindamaks seda vastavalt tavapärasele kriteeriumitele. Lisakulu on ligi pool miljonit eurot ning ravimi hüvitamiseks on vajalik aru saada, kas lisakulu on põhjendatud. Kolmandas ravireas panitumumabi monoterapia taotlust taotleja soovil edasi ei menetleta.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib müügiloahoidjal esitada kulutõhususe analüüs panitumumabi kasutamiseks metastaatilise kolorektaalkasvaja 1. ravireas kasutades asjakohast võrdlusravi, milleks täna on 1. reas bevatsizumabi ja keemiaravi kombinatsioon ning arutada seejärel taotlust uuesti.

5. PEMBROLIZUMAB

Taotlus: Merck Sharp & Dohme OÜ taotleb koos Eesti Onkoterapia Ühinguga pembrolizumabi monoterapia lisamist teenuse 254R koosseisu mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (*microsatellite instability-high*, MSI-H) või valepaardumis-reparatsiooni geeni defektsusega (*mismatch repair deficient*, dMMR) kasvajat raviks, kellel on:

- kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoom, ja kelle haigus on edasi arenenud eelneva plaatinat sisaldava ravi ajal või järel mis tahes raviskeemi puhul ning kes ei sobi kuratiivseks kirurgiliseks ega kiiritusraviks;
- mitteresetseeritav või metastaatiline mao, peensoole või sapiteede vähk, ja kelle haigus on edasi arenenud vähemalt ühe eelneva ravi ajal või järel;
- mitteresetseeritav või metastaatiline kolorektaalvähk, raviks pärast varasemat fluoropürimidiinipõhist kombinatsioonravi.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

MSI-H/dMMR esinemissagedus on eri paikmetel erinev. Samuti oleneb see sama paikme raames haiguse raskusest – üldjuhul, mida rohkem kauglearenenud vähiga tegu on, seda väiksem MSI-H/dMMR esinemissagedus on. Euroopa Ravimiameti hindamisaruandes on välja toodud MSI-H/dMMR esinemissagedus kauglearenenud vähi korral järgmiselt:

endomeetriumi vähk 6-11% (varasemates staadiumites 11-32%);

maovähk 5-8%;

peensoole vähk 2-6%;

sapiteede vähk 1-3%;

kolorektaalvähk 4-8%.

Sobilike patsientide arvu vähendab üldseisundi piirang ja mingil määral immuunravi välistavate kaasuvate haiguste olemasolu.

Taotleja hinnangul on patsiente 12 (kolorektaalkasvajaga kuni 4 patsienti aastas, teiste paikmete pealt kokku 8 patsienti aastas), meditsiinilise eksperdi hinnangul võib patsiente olla rohkem, aga ilmselt koguarv võiks siiski jääda alla 20 patsiendi.

Alternatiivne ravi:

Endomeetriumi kartsinoomi raviks on täna kättesaadav teenusega 327R:

- tsisplatiini kombinatsioon doksorubitsiiniga metastaatilise endomeetriumi kartsinoomi raviks;
- paklitakseeli kombinatsioon platinapreparaatidega: metastaatilise endomeetriumi kartsinoomi raviks, kui antratsükliin on vastunäidustatud;
- tsisplatiini kombinatsioon ifosfamiidiga levinud endomeetriumisarkoomi raviks.

Soodusravimite loetelu kaudu on kättesaadav medroksüprogesteroon (hormoontundliku haiguse raviks).

Endomeetriumi kartsinoomi esmavaliku ravis kasutatakse peamiselt karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsiooni. Teises reas on kasutusel doksorubitsiini ja paklitakseeli kombinatsioon.

Meditsiiniline ekspert selgitab, et kauglearenenud endomeetriumi vähi 2. rea keemiaravi (peamiselt doksorubitsiin, paklitakseel kord nädalas) ei ole enamasti piisavalt tulemuslik, vähestel patsientidel saab kasutada hormoonravi - pembrolizumab sobib järgmisena peale platinat sisaldavat ravi.

Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuuri teine ravirida sisaldab:

- irinotekaani monoterapia: mao- või söögitoruvähi või mao ja söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi 2. rea palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel platinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi järel;
- dotsetakseeli monoterapia: mao- või söögitoruvähi või mao ja söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi 2. rea palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel platinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi järel.

Sapiteede kasvajate korral FOLFOX-i, CAPOX-i ja FOLFIRI raviskeemid: pankrease kartsinoomi ja kolangiokartsinoomi 2. rea palliatiivne ravi patsientidel, kelle üldseisund lubab kombineeritud ravi.

Metastaatilise kolorektaalkasvaja ravi sisaldab täna MSI-H või dMMR patsientidele pembrolizumabi esimeses reas. Need MSI-H või dMMR patsiendid, kelle ravi on aga alustatud millegi muuga, saavad täna teises reas 5-fluorouratsiilil, irinotekaanil, oksaliplatiinil või kapetsitabiinil põhinevaid raviskeeme ilma bioloogilise komponendita.

Meditsiiniline ekspert on oma hinnangus öelnud:

- kaugelearenenud endomeetriumi vähi 2. rea keemiaravi (peamiselt doksorubitsiin, paklitakseel kord nädalas) ei ole enamasti piisavalt tulemuslik, vähestel patsientidel saab kasutada hormoonravi - pembrolizumab sobib järgmisena peale platiinat sisaldavat ravi;
- kaugelearenenud kolorektaalvähiga patsiendid saavad pembrolizumabi kui nad varem ei ole immuunravi saanud. Kui jätta immuunravi kõrvale, siis keemiaravi kasutab nelja tsütostaatikumi (5-fluorouratsiil või kapetsitabiin, oksaliplatiin, irinotekaan, trifluridiin/tipiratsiil) kombinatsioonis või monoteraapiana mitme raviliini jooksul ning lisada saab angiogeneesi toimiva bevatsisumaabi või epidermaalset kasvufaktorit inhibeeriva antikeha (tsetuksimaab, panitumumaab); angiogeneesi toimiv regorafeniibi monoteraapia ei ole Tervisekassa poolt kompenseeritav - keskmiselt kolm keemiaravi rida ja fluoropürimidiin läbivalt mitmes ravireas. Piirangut immuunravile eelnevate keemiaravi ridade arvu osas ei ole;
- kaugelearenenud maovähi keemiaravis on mitu tsütostaatikumi (5-fluorouratsiil või kapetsitabiin, oksaliplatiin või tsiplatiin, irinotekaan, dotsetakseel või paklitakseel, Tervisekassa poolt mitte kompenseerituna trifluridiin/tipiratsiil) kombinatsioonis või monoteraapiana mitme raviliini jooksul ning 1. raviliinis saab HER2 positiivsete kasvajakasvude korral lisada bioloogilise ravi trastuzumaabiga; Ramucirumab ei ole Tervisekassa poolt kompenseeritud. Keskmiselt kaks-kolm keemiaravi rida. Osa patsiente saab pembrolizumabist kasu. Piirangut immuunravile eelnevate keemiaravi ridade arvu osas ei ole;
- kaugelearenenud sapiteede vähi keemiaravis on neli põhilist ravimite gruppi (tsiisplatiin või oksaliplatiin, nab-paklitakseel, gemtsitabiin, kapetsitabiin või 5-fluorouratsiil) ja 1. reas kombineeritakse kahte või kolme ravimit potentsiaalsel immuunravi kontingendil, 2. rea keemiaravi valikud on piiratud ja efektiivsus langeb ning pembrolizumab on heaks alternatiiviks. Piirangut immuunravile eelnevate keemiaravi ridade arvule ei saa seada;
- kaugelearenenud peensoole vähi keemiaravi ei anna pikaajast tulemust ja seetõttu soovivad ravijuhised pembrolizumabi pigem 2. reas. Peale endomeetriumi ja kolorektaalvähki kolmas paige, kus kasu suurem. Piirangut immuunravile eelnevate keemiaravi ridade arvule ei saa seada.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotletav teenus tugineb endomeetriumi, mao, peensoole ja sapiteede kasvaja osas Keynote-158 randomiseerimata avatud II faasi uuringule, kus oli eelnevalt ravi saanud mitteresetseeritava või metastaseerunud kasvajaga 351 patsienti keskmise vanusega 60 (20-89). Teenuse taotlusesse puutuv osas:

- endomeetriumi vähiga 79 patsienti,
- maovähiga 51 patsienti,
- peensoole vähiga 26 patsienti,
- sapiteede vähiga 22 patsienti.

Kolorektaalkasvaja osas tugineb taotlus Keynote-164 randomiseerimata avatud II faasi uuringule, kus oli eelnevalt ravitud mitteresetseeritava või metastaseerunud kolorektaalvähiga 124 patsienti keskmise vanusega 56 aastat, 76% oli saanud varasemalt 2 või enam keemiaravi liini (kohordis A kaks või enam, kohordis B üks või enam)

Meditiiniline ekspert selgitab, et võrdlusravi uuringu kontekstis ei ole, sest ideeliselt lisandub immuunravi olemasolevatele keemiaravi ridadele eraldi reana, lükates olemasolevad raviread lihtsalt hilisemaks.

Tulemused:

Ravitulemuste jälgimine jätkub (Keynote-158 tulemused viimati septembris 2022 ja Keynote 164 viimati veebruaris 2023). Keynote 158 uuringu kogupopulatsioonis oli pembrolizumabi raviefekt ühe keemiaravi rea saanutel 41,3% ja kaks keemiaravi rida saanutel 23,4% ja rohkem kui kaks keemiaravi rida saanutel 36,4% ehk viimasesse gruppi jõudnutel oli eelnevale ravile paremini alluv haigus.

Esmane tulemusnäitaja oli ravivastus (ORR):

Endomeetriumi vähk n=68: 48,5% (36,2-61,0);

Maovähk n=42: 31,0% (17,6-47,1);

Peensoole vähk n=25: 48,0% (27,8-68,7);

Sapiteede vähk n=22: 40,9% (20,7-63,6);

Soolevähk n=61 kohort A: 32,8% (21,3-46,0);

Soolevähk n=63 kohort B: 34,9% (23,3-48,0).

Teised tulemusnäitajad olid ravivastuse kestvus (DOR), progressioonivaba periood (PFS) ja üldine elumus (OS).

Kuna uuringud tehti ilma võrdlusgrupita, on näidustuste registreerimisel Euroopa Raviametile (EMA) esitatud kontrollina kasutatud kaudne võrdlus ajaloolise kontrolliga. EMA on oma hindamisaruandes märkinud, et

- ajaloolise kontrolli aluseks oleva metaanalüüsi meetodika on asjakohane;
- metaanalüüs on heterogeene, eriti mis puudutab sellesse hõlmatud uuringuid;
- kuigi sellise metaanalüüsi tulemusi ei saa lugeda tugevaks tõendusmaterjaliks, saab neid lugeda kasulikuks informatiivseks materjaliks hindamiseks iga paikme raames esitatud andmeid.

Võrdluses ajaloolise kontrolliga (kemoterapiaga) on erinevates paikmetes pembrolizumabi EMA hindamisaruande järgi efektiivsusnäitajad järgmised:

Endomeetriumi kartsinoom:

Endometrial cancer

Table 4: Comparison of Efficacy Between SLR/meta-analysis and KEYNOTE-158 (Endometrial Cancer)

	Endometrial	
	SLR/meta-analysis	KEYNOTE-158 ^a
ORR, % (95% CI)	14.6 (10.7, 18.9)	50.6 (39.4, 61.8)
Median PFS, months (95% CI)	3.2 (2.8, 3.9)	13.1 (4.9, 25.7)
PFS rate, % at 6 Months	25.5	60.0
PFS rate, % at 12 Months	10.3	50.9
PFS rate, % at 24 Months	0.2	39.0
Median OS, months (95% CI)	11.2 (8.3, 12.3)	NR (48.0, NR)
OS rate, % at 6 Months	70.9	85.5
OS rate, % at 12 Months	45.9	73.3
OS rate, % at 24 Months	13.1	67.2

Abbreviations: NR=not reached; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

^a Database cutoff date: 15OCT2021;

Maovähk:

Gastric cancer

Table 5: Comparison of Efficacy Between SLR/meta-analysis and KEYNOTE-158 (Gastric Cancer)

	Gastric	
	SLR/meta-analysis	KEYNOTE-158 ^a
ORR, % (95% CI)	15.0 (12.7, 17.5)	37.3 (24.1, 51.9)
Median PFS, months (95% CI)	3.5 (3.2, 3.7)	4.1 (2.1, 24.6)
PFS rate, % at 6 Months	25.7	47.1
PFS rate, % at 12 Months	7.1	41.1
PFS rate, % at 24 Months	0.6	38.5
Median OS, months (95% CI)	7.9 (7.4, 8.5)	26.9 (6.6, NR)
OS rate, % at 6 Months	62.5	66.7
OS rate, % at 12 Months	30.4	54.8
OS rate, % at 24 Months	6.7	50.0

Abbreviations: NR=not reached; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

^a Database cutoff date: 15OCT2021

Sapiteede vähk:

Small intestine cancer

Table 7: Comparison of Efficacy Between SLR/meta-analysis and KEYNOTE-158 (Small Intestine/Small Bowel Adenocarcinoma)

	Small Intestine/Small Bowel Adenocarcinoma	
	SLR/meta-analysis ⁴⁸	KEYNOTE-158 ^a
ORR, % (95% CI)	20 (N/A)	55 (35.3, 74.5)
Median PFS, months (95% CI)	3.2 (2.1, NR)	23.4 (4.3, NR)
Median OS, months (95% CI)	10.9 (7.0, NR)	NR (16.2, NR)

Abbreviations: N/A=not applicable; NR=not reached; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

^a Database cutoff date: 15OCT2021;

Kolorektaalvähk:

Colorectal cancer

Table 3: Comparison of Efficacy Between SLR/meta-analysis and KEYNOTE-164 (CRC)

	CRC			
	SLR/meta-analysis		KEYNOTE-164*	
	Unselected Population	I/O (mono) in MSI-H/dMMR Population	Cohort A	Cohort B
ORR, % (95% CI)	17.5 (14.2, 21.0)	36.5 (29.4, 43.8)	32.8 (21.3, 46.0)	34.9 (23.3, 48.0)
Median PFS, months (95% CI)	6.0 (5.6, 6.7)	8.3 (4.1, 10.7)	2.3 (2.1, 8.1)	4.1 (2.1, 18.9)
PFS rate, % at 6 Months	50.1	54.7	42.6	48.9
PFS rate, % at 12 Months	18.5	39.9	34.4	40.6
PFS rate, % at 24 Months	3.1	21.3	31.0	36.7
Median OS, months (95% CI)	13.1 (12.1, 14.0)	18.1 (12.4-19.1)	31.4	47.0 (19.2, NR)
OS rate, % at 6 Months	79.8	79.4	86.9	84.1
OS rate, % at 12 Months	59.0	65.1	72.1	76.2
OS rate, % at 24 Months	23.5	38.6	55.3	63.0

Abbreviations: I/O=immunotherapy; NA=not available NR=not reached ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Pembrolizumabi müügilohoidja on esitanud Eesti oludele kohandatud kulukasulikkuse analüüsi, milles on kasutanud eespool viidatud andmeid ning kõrvalkulude osas Eestis kehtivaid hindasid ja diskontomäärade osas Eesti oludele vastavaid määrasid. Ajahorisondina on kasutatud 40 aastat ning tulemused vastavalt vähipaikmetele on järgnevad:

Tumour site	Costs (€)		QALYs		Histology specific CE results		
	Pembrolizumab	SoC	Pembrolizumab	SoC	Δ Costs (€)	Δ QALYs	ICER
CRC	66 614,52 €	31 646,49 €	2,9605	0,9608	34 968,03 €	1,9997	17 487 €
Endometrial	63 355,64 €	3 401,00 €	5,2277	1,0148	59 954,65 €	4,2129	14,231 €
Gastric	59 403,16 €	9 689,55 €	3,2107	0,6568	49 713,60 €	2,5538	19,466 €
Small Intestine	88 740,31 €	6 960,18 €	5,7803	0,7150	81 780,13 €	5,0653	16,145 €
Cholangiocarcinoma	67 215,89 €	6 161,67 €	2,2451	0,4895	61 054,22 €	1,7555	34,778 €

Potentsiaalne lisakulu:

Kõigi paikmete pealt kokku oleks keskmine läbilõikeline kulu pembrolizumabile ligikaudu kuni ... €. Oluline on märkida, et ravikestus sõltub väga suurtes piirides konkreetse vähi paikmest, kuna erinevate paikmete puhul on patsiendi oodatav progressioonivabana püsimise aeg väga erinev (2,1 kuud kuni 23,4 kuud). Pembrolizumabi lisakulu oleks aga pisut väiksem, kuna pembrolizumabi asemel jääks tegemata odavamad ja lühemalt kestvat keemiaravi.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid

Komisjon küsis eksperti arvamust ajaloolise kontrolli ajakohasuse osas, st kas ajaloolises kontrollis kasutatavad ravimeetodid on veel ka tänane praktika enne pembrolizumabi lisandumist või kui ettevaatlik tuleb uuringu andmete ja ajaloolise kontrolli võrdluse suhtes olla.

Eksperdi hinnangul on võrdlus ajaloolise kontrolliga veel aasta-paar aktuaalne. Tervishoiuteenus 254R (kaugele arenenud melanoomi, kopsukasvaja, kolorektaalkasvaja ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi pembrolizumabiga, kolmenädalane ravikuur) sisaldab pembrolizumabi MSI-H/dMMR metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea ravi hiljuti lisatuna ja hinnatav taotlus võimaldaks immuunravi nendele MSI-H/dMMR patsientidele, kel oli süsteemse ravi alustamise hetkel ainuvalikuks keemiaravi. MMR immunohistokeemiline määramine on kiire ja ei ole kallis. Küll aga on meil paratamatult paar-kolm aastat, mil tuleb ravile patsiente, kes on saanud seni kättesaadavat standardravi, millega nende elulemus on aasta või paar. Kui lisatestimisel näeme, et ravid hakkavad ammenduma ja lisatest näitab, et tegemist on MSI-H alavormiga, siis loomulikult on nende haigete huvides immuunravi, sest teame, et võime selle raviga pöörata nende saatust. Pembrolizumab on läbilöögiravim, mistõttu ei räägi me nädalatest ega kuudest, vaid aastatest. Seda ilmestab ka uuringu tulemused, kus elulemuskasu on muljetavaldav.

Komisjoni arutelu

Komisjon tõdes, et erinevaid vähipaikmeid ühe taotluse raames koos hinnata on keeruline, aga päris arvestatav elulemuskasu on näidatud kõikide paikmete puhul. Suurim murekoht on uuringu andmete ebakindlus ja küsitav usaldusväärsus, sest võrdlus on tehtud ajaloolise kontrolliga. Vahepeal on kogu meditsiin tervikuna jõudsalt arenenud ning ravim ei ole ainus faktor, mis määrab raviedukuse. Komisjon mõõnab arvestatavat muret tulemuste ebakindluse osas, ent kuniks võrdleme ajaloolise kontrolliga, siis sinna jääbki osaliselt teadmatust. Teisalt on tegemist Euroopa Ravimiameti avaliku hinnangu aruandega, mille alusel on ravimile müügiload vastavatel näidustustel antud ning seetõttu ei ole ka oodata, et paremaid või uuemaid uuringuandmeid oleks tulemas. Vajadus on suurim endomeetriumi ja peensoole kasvaja korral, ent komisjoni hinnangul ei ole paikmepõhine lähenemine põhjendatud, ravim on efektiivne kõikides paikmetes ning kulutõhusus soodne.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse pembrolizumabi hüvitamiseks taotletaval näidustusel rahuldada.

6. PEMBROLIZUMAB

Taotlus: Merck Sharp & Dohme OÜ taotleb koos Eesti Onkoterapia Ühinguga pembrolizumabi lisamist kombinatsioonis bevatsizumabiga või ilma emakakaelakasvajate kemoterapiakuuri teenuse koosseisu või eraldi teenusena persisteriva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 .

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenus osutamisest:

Emakakaelavähki diagnoositakse Eestis keskmiselt 170 uut juhtu aastas. 35% juhtudest avastatakse kasvaja varajases, I staadiumis, mil haiguse retsidiveerumise risk on madal (5-10%). 37% juhtudest diagnoositakse II ja III staadiumis, mil 5-aasta jooksul, peale tervistava eesmärgiga ravi, retsidiveeruvad keskmiselt 30% juhtudest. Ligi 20% juhtudest diagnoositakse juba IV staadiumis. Emakakaelavähi üldine 5-aasta suhteline elulemus Eestis on 68%, IV staadiumi diagnoosimisel 22%.

Taotleja prognoosib patsientide arvuks 20 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

Alternatiiviks on Eestis keemiaravi koos või ilma bevatsizumabita.

Emakakaela kasvaja kemoteeraapiakuur (teenus 326R) sisaldab:

- 1) tsisplatiini monoteeraapia: levinud emakakaelakartsinoomi ravi kombinatsioonis kiiritusraviga;
- 2) paklitakseeli kombinatsioon platinapreparaatidega: levinud emakakaelakartsinoomi ravi;
- 3) tsisplatiini kombinatsioon ifosfamiidiga: levinud emakakaelakartsinoomi ravi;
- 4) bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga või bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeli ja topotekaaniga patsientidele, kellele ei saa manustada platinapreparaati sisaldavat ravimit püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelakartsinoomi raviks.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud pimendatud III faasi platseebokontrolliga uuringus Keynote-826, kuhu kaasati 617 persisteriva, retsidiveerunud või esimese rea metastaatilise emakakaelavähiga patsienti, kes ei olnud saanud kemoteeraapiat, välja arvatud juhul kui seda kasutati samaaegselt radiosensibiliseeriva ainenä. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest. 548 patsiendil (89%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 uuringumeetodi PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit alusel. Neist 548 kaasatud patsiendist, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1, randomiseeriti 273 patsienti saama ravi pembrolizumabiga kombinatsioonis kemoteeraapiaga ja koos bevatsizumabiga või ilma ning 275 patsienti randomiseeriti saama platseebot kombinatsioonis kemoteeraapiaga ja koos bevatsizumabiga või ilma. Vanuse mediaan 51 aastat (vahemik: 22...82).

Sekkumisena kasutati 200 mg pembrolizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel koos kemoteeraapiaga ning koos või ilma bevatsizumabita alljärgnevalt:

- paklitakseel 175 mg/m² + tsisplatiin 50 mg/m² koos bevatsizumab 15 mg/kg või ilma;
- paklitakseel 175 mg/m² + karboplatiin AUC 5 mg/ml/min koos bevatsizumab 15 mg/kg või ilma;
- võrdlusrühma sekkumine oli sama, välja arvatud pembrolizumab, mis oli asendatud platseeboga.

Jälgimisaja mediaan oli 22 kuud. Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba periood (PFS). Alagruppide võrdluses ei ilmnenud progressioonivaba ega üldelulemuskasu patsientide lõikes, kes olid kas 65 aastased ja vanemad, PD-L1 ekspressiooniga alla 1 või diagnoosimise hetkel juba metastaatilise haigusega.

Tulemused:

- patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 1 , oli üldise elulemuse riskitiheduse suhe 0,64 (OS HR 0,64; 95%UV 0,50–0,81; $p < 0,0001$), st pembrolizumabi ravirühmas oli patsientide suurem risk 36% väiksem;
- sama alagrupi patsientide progressioonivaba perioodi riskitiheduse suhe oli 0,62 (HR 0,62; 95%UV 0,50–0,77; $p < 0,001$), st pembrolizumabi ravirühmas oli patsientide haiguse progressiooni risk 38% väiksem;
- kolmanda kuni viienda astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli emakakaelavähiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 82% ja ilma pembrolizumabita ravi korral 75%. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ja rasked infusiooniga seotud reaktsioonid.

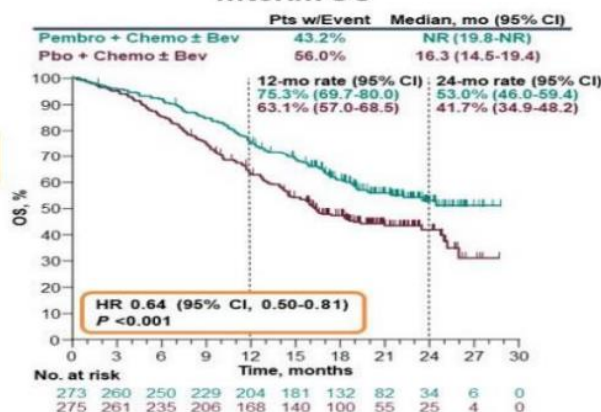
Tulemused kokkuvõtlikult PD-L1 CPS ≥ 1 alagrupis:

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel pluss kemoteraapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 273	Platseebo pluss kemoteraapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 275
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	118 (43%)	154 (56%)
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (19,8; NR)	16,3 (14,5; 19,4)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,64 (0,50; 0,81)	
p-väärtus [‡]	0,0001	
PFS		
Juhuga patsientide arv (%)	157 (58%)	198 (72%)
Mediaan kuudes (95% CI)	10,4 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,62 (0,50; 0,77)	
p-väärtus [‡]	< 0,0001	

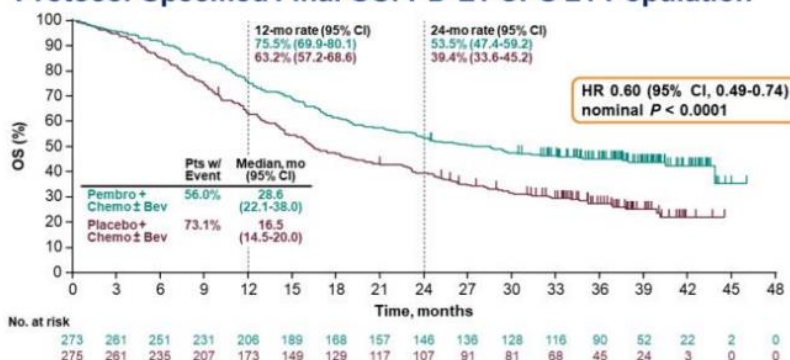
Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Pembrolizumabi müügiloahoidja esindaja on esitanud Eesti oludele kohandatud kulukasulikkuse analüüsi, erinevalt teistes riikides läbi viidud hindamistest, on Eestis analüüsil kasutatud hiljuti laekunud täiendavaid üldelulemuse andmeid jälgimisaja mediaaniga 39,1 kuud, mis on alloleval joonisel (alumine graafik) kõrvutatud vaheanalüüsi tulemustega (ülemine graafik). Erinevalt varasematest tulemustest on siin jõutud ka pembrolizumabi rühmas üldelulemuse mediaanini ning võib väita, et pembrolizumab pikendab oluliselt nii progressioonivaba perioodi kui üldelulemust (28,6 vs 16,5 kuud).

1: PD-L1 CPS ≥ 1 Population Interim OS



Protocol-Specified Final OS: PD-L1 CPS ≥ 1 Population



Ajahorisondina on analüüsis kasutatud 50 aastat ning analüüsi tulemusel leiti 1,597 täiendavat QALY ning 38 102 €/QALY.

Tervisekassa tähelepanekud:

- vähendades ajahorisonti 40 aastani ning kaasajastades bevatsizumabi hinna, ning leidis tulemuseks 1,586 täiendavat QALY ning 38 361 €/QALY (uue pakutud allahindlusega 37 334 €/QALY).

Potentsiaalne lisakulu:

Patsientide hulgaks ennustatakse igal aastal 20, lisakulu oleks kuni ... €.

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse, ravimi efektiivsuse ja majandustulemuste üle. Komisjoni hinnangul on vajadus olemas ning uuringutega selgelt tõendatud aastane elulemuskasu. Praeguse alternatiivse keemiaraviga on oodatav elulemus 16 kuud ning pembrolizumabi lisamisel pikeneb oodatav elulemus 12 kuu võrra. Komisjon arutles ajahorisondi üle. Ajahorisondi muutis muutis kulutõhususe näitajat vähe ning see jäi ajahorisontide 30, 40 ja 50 aasta puhul alla 40 000€/QALY ning sellest lähtuvalt soovitab komisjon taotluse rahuldada, ravimi hind on lisanduva efektiivsusega heas kooskõlas.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse pembrolizumabi lisamiseks kombinatsioonis bevatsizumabiga või ilma emakakaelakasvajate kemoterapiakuuri teenuse koosseisu või eraldi teenusena persisteriva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 , rahuldada.

7. PEMBROLIZUMAB

Taotlus: Merck Sharp & Dohme OÜ ja Eesti Onkoterapia Ühing taotlevad teenuse 292R kasutuse laiendamist. Praegu kehtiva Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kohaselt võtab Tervisekassa koodiga 292R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks heas üldseisundis (ECOG 0–1) täiskasvanud patsiendilt, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 , kuni haiguse progresseerumiseni või progressiooni puudumise korral maksimaalselt kaks aastat.

Taotletakse pembrolizumab ravi lisamist nendele patsientidele, kes praegusel ajamomendil saavad kasvajaspetsiifilist ravi esimeses raviliinis kemoterapia näol ehk kelle kasvaja ekspresseerib PDL1 CPS-ga ≥ 1 (ehk kombinatsioonravi kemoterapiaga)

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Pea- ja kaelapiirkonna pahaloolumulised kasvajakud paiknevad suuõõnes, huulel, neelus (suu-, nina-, alaneel), kõris või ninakõrvalkoobastes. Eestis registreeritakse umbes 250 pea- ja kaelapiirkonna vähi esmajuhtu aastas. Peamiselt esineb seda 60-ndatel eluaastatel, meestel 7%, naistel 3% kõikidest esmastest vähijuhtudest aastas. Elulemus pea ja kaela kasvajakute eri alatüüpidel on erinev, kuid üldjuhul on retsidiveerunud või koheselt metastaatilise haiguse elulemus kehv. Üldistatult ületab lokaalselt levinud haiguse 5 aasta elulemus 85% ning lokaalregionaalselt levinud haiguse korral 60%. Erinevate riikide elulemuse andmetel on 5 aasta elulemus kauglevikuga haiguse korral vaid 35%. Kui haigus on levinud ka teistesse organitesse (esmaselt metastaatiline haigus) või on retsidiveerunud peale kirurgilist ja/või kiiritusravi, on ainsaks ravialternatiiviks palliativne keemiaravi.

PD-L1 CPS ekspressiooni suurusjärgus ≥ 1 esineb KEYNOTE-048 uuringu kohaselt 85%-l kasvaja juhtudest, ligikaudu pooled neist ehk 43% on alates 2022. a hüvitatud PD-L1 CPS ≥ 20 patsiendid.

Tervisekassa statistika kohaselt oli 2022. aastal saanud ravi teenusega 292R 19 patsienti. Taotletava teenuse laiendamiseks võiks ravile lisanduda umbes 19 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Pea- ja kaelapiirkonna kasvajate kemoterapiakuuri (kood 315R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

- 1) tsisplatiinravi rakendatuna koos radioterapiaga lokaalselt kaugelearenenud, retsidiveerunud ja/või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi raviks;
- 2) tsetuksimabravi rakendatuna koos radioterapiaga heas üldseisundis (ECOG 0–1) lokaalselt kaugelearenenud, retsidiveerunud ja/või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi haigel, kellel on vastunäidustus tsisplatiinravi rakendamiseks;
- 3) dotsetakseeli, tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi heas üldseisundis (ECOG 0–1) alaneelu või kõri vähiga patsientidel induktsioonravina enne radio- või radiokemoterapiat, kellel alternatiivina tuleks arvesse vaid totaalne larüngektoomia;
- 4) tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi ninaneelu vähi adjuvantravis pärast samaaegset radiokemoterapiat ja retsidiveeruva või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna vähi palliatiivses keemiaravis;
- 5) paklitakseel monoravi pea- ja kaelapiirkonna kasvajaga patsiendil, kes ei talu ravi platinapreparaatidega, ja patsiendil, kelle haigus on retsidiveerunud või metastaseerunud platinapreparaatidega ravi järel.

Võib asendada teises ravireas immuunravi PD-1 antikeha nivolumabiga (teenuskood 263R).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust hinnati uuringus KEYNOTE-048, mis oli mitmekeskuseline avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuring, milles hinnati histoloogiliselt kinnitatud korduva või metastaatilise suuõõne, neelu või kõri lamerakk-kartsinoomi (*head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC) ravi patsientidel, kes ei olnud varem saanud korduva või metastaatilise haiguse süsteemset ravi ning kelle haigust ei peetud paiksele ravile alluvaks. 882-st KEYNOTE-048 uuringu patsiendist 85%-i kasvajakasvaja ekspresseerisid PD-L1 CPS-ga ≥ 1 . Nende 754 patsiendi vanuse mediaan oli 61 aastat (vahemik: 20...94), 82% mehed ning 61% ECOG sooritusvõimega 1.

Patsiendid said pembrolizumabi kas monoterapiana annuses 200 mg iga 3 nädala järel või kombinatsioonravina: pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel, platinapreparaat (karboplatiin AUC järgi 5 mg/ml/min iga 3 nädala järel või tsisplatiin 100 mg/m²) iga 3 nädala järel ning 5-FU 1000 mg/m² /ööpäevas pidev manustamine 4 päeva jooksul iga 3 nädala järel (keemiaravi tsüklite arv maksimaalselt 6). Võrdlusena kasutati uuringus nn EXTREME skeemi:

- tsetuksimab 400 mg/m² löökannus, seejärel 250 mg/m² üks kord nädalas;
- karboplatiin AUC järgi 5 mg/ml/min iga 3 nädala järel või tsisplatiin 100 mg/m² iga 3 nädala järel;
- 5-FU 1000 mg/m² /ööpäevas pidev manustamine 4 päeva jooksul iga 3 nädala järel.

Uuringus võrdlusena käsitletud EXTREME skeem on rahvusvaheliselt tunnustatud, kuid seni Tervisekassa poolt rahastatav komplekskood 315R seda ei kata. Maksimaalne jälgimisaja mediaan erinevate publikatsioonide andmetel on olnud seni 69 kuud. Esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid üldelulemus (*Overall Survival*, OS) ja progressioonivaba periood (*Progression-Free Survival*, PFS). Teisesteks tulemusnäitajateks olid objektiivse ravivastuse määr (*Objective Response Ratio*, ORR),

defineeritud patsientide osakaaluna, kelle ravivastus oli kas täielik (*Complete Response*, CR) või osaline (*Partial Response*, PR) ning elukvaliteet.

Tulemused:

- OS mediaan oli pembrolizumab+kemoteraapia grupis 13,6 kuud (UV 10,7-15,5) vs uuringu standardravi grupis 10,4 kuud (UV 9,1-11,7);
- OS riskitiheduste suhe: pembrolizumab+kemoteraapia vs standardravi 0,65 (95%UV 0,53-0,80), $p < 0,00002$;
- PFS mediaan oli pembrolizumab+kemoteraapia grupis 5,1 kuud (95%UV 4,7- 6,2) vs standardravi grupis 5,0 kuud (95%UV 4,8-6,0). PFS riskitiheduste suhe pembrolizumab+kemoteraapia vs standardravi 0,84 (95%UV 0,69-1,02), $p < 0,03697$;
- 69 kuu jälgimisaja andmetel oli 5 aasta üldelulemus pembrolizumab+kemoteraapia grupis 18,2% vs standardravi grupis 4,3% (ESMO 2022 konverents);
- objektiivse ravivastuse määr ja ravivastuse mediaankestused ei ole materiaalselt erinevad pikaajalise jälgimise andmetes.
- Kõrvaltoimete esinemissagedus oli võrreldavates gruppides üldjoontes sarnane, pembrolizumab+kemoteraapia grupis esines standardravi grupiga võrreldes sagedamini hüpo- või hüpertüreooosi, pneumoniiti ja koliiti. Raskeid immuunreaktsioone esines pembrolizumab+kemoteraapia grupis vähem (5%) standardraviga (10%) võrreldes. Raskeid kõrvaltoimeid esines vastavalt 85% ja 83% ning surmaga lõppenud kõrvaltoimeid 4% ja 3% patsientidest pembrolizumab+kemoteraapia vs standardravi gruppides.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Keynote-048 uuringus võrdlusena kasutatud EXTREME raviskeem ei ole Tervisekassa poolt rahastatud, seega on kulutõhususe analüüsis kasutatud kaudset võrdlust Eestis taotletud patsientidele hetkel olemasoleva alternatiivse teenusega 315R (piirhind 163,92 eurot).

Kulutõhususe mudel võimaldab valida 40-, 20-, 10-, 5- ja 1-aastase ajahorisondi vahel, kulud ja tulud on diskonteeritud 5% määraga. Mudel ei sisalda tundlikkuse analüüsi tulemusi. Mudel on esitatud 20-aastase ajahorisondi juures arvatud tulemustega:

- võidetakse 0,9386 QALYt ja 1,3475 täiendavat eluaastat, ICER_{QALY} 37 775 eurot ning ICER_{LYG} 26 311 eurot;
- 10-aastase ajahorisondi juures võidetakse 0,7911 QALY-t ning 1,1238 lisa-eluaastat, ICER_{QALY} 44 173 eurot ja ICER_{LYG} 31 095 eurot;
- 5-aastase ajahorisondiga vastavalt 0,5105 QALY-t ja 0,7029 eluaastat; ICER_{QALY} 66 481 eurot ja ICER_{LYG} 48 283 eurot.

Tervisekassa tähelepanekud:

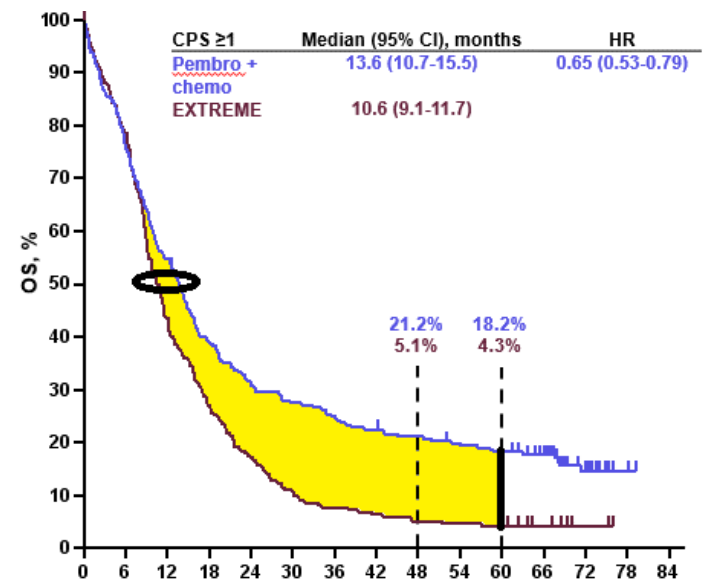
Mudelit hinnates jääb arusaamatuks, kuidas on osutunud võimalikuks saada sedavõrd soodsad lisandunud QALY-de ja eluaastate tulemused olukorras, kus kasutatud uuringu tulemuste põhjal paranes näiteks OS vaid 3,2 kuud (0,2667 LYG), PFS sisuliselt vaid 3 päeva ning elukvaliteedi näitajates pikaajalise jälgimisuuringu vältel olulisi erinevusi ei täheldatud. Tulenevalt tundlikkuse analüüsi puudumisest pole võimalik ka tuvastada, millised näitajad arvutusi enim on mõjutanud.

Müügiloahoidja tagasiside:

- olemasolevate andmete jälgimisaeg on 53% pikem kui viimati Tervisekassa poolt hinnatud 39 kuu andmete oma, mille alusel mudeli ajahorisondiks oli 10 aastat. Kui Tervisekassa jaoks tõesti

on oluline küpsemate andmete olemasolu, siis nüüd nende olemasolul oleks ainult õiglane rakendada pikemat 20 aastat ajahorisonti;

- MLH selgitab võidetud tervisekasu illustratiivse graafikuga. Tegu on sellega, et uuringus Keynote 048 sai mediaanpatsient piiratud kasu (ovaal all joonisel), samal ajal kui ravile alluv alahulk patsientidest sai väga pikaajalist elulemuskasu (võidetud QALY-d on kahe kurvi vaheline kollaseks värvitud ala);



- Kui vähipaige on vähegi kurjema progressiooniga, ning pea- ja kaelavähk on, siis on häda selles, et umbes kolmandik patsiente ei jõuagi kunagi teise reani. Seda sellepärast, et peale progressiooni esimeses reas on üldseisund liiga halb raviks (tüüpiline teise rea uuring eeldab ECOG PS 0-1, aga ECOG skaala on 0-5...). Sellepärast ei saa ravi esimeses ja teises reas kõrvutada (ehk vastus sellele, et oluliselt odavamata nivolumabi kasutus 2 ravireas väheneks, kuivõrd kahte immuunravi samale patsiendile ette nähtud ei ole)

Potentsiaalne lisakulu:

19 patsiendi korral on lisakulu ... eurot (mediaanaeg progressioonini 5,1 kuud). Kui ravi kestab kauem, siis aastas maksimaalselt ... eurot.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid

Komisjon palus eksperdil täpsustada, kas uuringus kasutatav EXTREME raviskeem on Eesti tingimustes täna praktikas patsientidel kasutusel. Eksperti parimal teadmisel täna tsetuksimab teenuse hind ei mahu ning ravimit ei kasutata ehk et uuringus kasutatud võrdlusraviskeem täna Eesti oludele vastav ei ole. Ekspert lisas veel, et onkoloogias on üldine printsiip, et mida varasemas ravietapis efektiivseimat ravi alustada, seda parem on tulemus (pembrolizumab esimeses ravireas vs nivolumab teises).

Komisjoni arutelu

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Täna on pembrolizumab kättesaadav pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsiendile, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 , kuni haiguse progresseerumiseni või progressiooni puudumise korral maksimaalselt kaks aastat ning antud taotlusega soovitakse ravim teha kättesaadavaks ka neile, kelle CPS on üle 1 ja alla 20. Komisjon vaatas ka teiste riikide hinnanguid ning Austraalia eksperdid (PBAC, *Pharmaceutical*

Benefits Advisory Committee) on leidnud, et kliinilises uuringus on valdav osa elulemuskasust leitud patsientidel, kelle CPS on üle 20. Taotletav ravimi efektiivsus esimeses ravireas on elulemuskasu 3 kuud, samal ajal kui Eestis on rahastatud teises ravireas oluliselt soodsam immuunravi nivolumabiga, mille elulemuskasu on samuti ca 3 kuud. Komisjon arutles müügiloahoidja saadetud illustratiivse graafiku üle ning nenditi, et vaadates elulemuskõveraid, siis ravi alguses on need koos ning me ei näe erinevust patsientide vahel, mis tähendab, et meil on hulk patsiente, kelle ravi ei allu ei keemiaravile ega pembrolizumabile. Umbes 6 kuu pealt hakkab tekkima lahknevus ning selekteeruvad välja patsiendid, kellel ravi on efektiivne ning jooniselt on näha, et ca 25% uuringus osalenud patsientidest elavad pembrolizumabi toimele oluliselt kauem.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et vajadus ravimi järele on mõõdukas, efektiivsus mõningatel patsientidel väga hea, ent ravi alustades ei ole selgelt aru saada, kellel ravim toimib. Komisjoni hinnangul on kohane sõlmida riskijagamise skeem, kus ravimitootja hüvitab ravi alguses 6 kuu ravi, mis selekteerib välja patsiendid, kellel ravi toimib ja kellel mitte. Tervisekassa võtab 6 kuu möödudes üle nende patsientide ravikulud, kellel ravi on efektiivne (leppides kokku vastavad kliinilised näitajad).

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotlus pembrolizumabi rahastamiseks pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1 rahuldada tingimusel, et müügiloahoidjaga jõutakse riskijagamise vm kokkuleppeni, kus tootja hüvitab patsientidele esimese 6 kuu ravi ning Tervisekassa võtab tasu maksmise üle patsientidel, kellel ravim on efektiivne.

8. DURVALUMAB

Taotlus: AstraZeneca Eesti OÜ taotleb koos Eesti Onkoterapia Ühinguga durvalumabi lisamist kombinatsioonis gemtsitabiini ja tsisplatiiniga mitteopereeritava või metastaatilise sapiteedekasvaja esimese rea raviks täiskasvanud patsientidel.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Sapiteedevähk on harvaesinev haigus, mis moodustab <1% kõikidest vähijuhtudest ning ligikaudu 3% kõigist täiskasvanute seedetrakti vähkidest. Sapiteedevähki esineb kõige rohkem Aasias ja Lõuna-Ameerikas ning harvemini Euroopas ja Põhja-Ameerikas.

- Sapipõievähk on levinuim sapiteedevähi alatüüp lääneriikides, esinemissagedusega 1,6–2,0 / 100 000 kohta ning on levinum naiste hulgas (NCCN, 2022). Sapipõievähi esinemissagedus lääneriikides on langustrendis, mis võib olla seotud rutiinse kolestsüstektomia sagenemisega.
- Kolangiokartsinoomi esinemissagedus lääneriikides on 0,3–3,5/100 000 kohta. EHCC (ekstrahepaatiline kolangiokartsinoom) on levinum kui IHCC (intrahepaatiline kolangiokartsinoom). Nii esinemissagedus kui suremusmäärad lääneriikides on tõusutrendis (NCCN, 2022).
- Ampullaarne vähk on kõige harvemini esinev alatüüp, esinemissagedusega 0,2–0,6 / 100 000 kohta.

Sapiteedevähk on heterogeenne rühm harvaesinevaid agressiivseid pahaloomulisi kasvajaaid, mis 65% juhtudel diagnoositakse kaugele arenenud staadiumis, kuna kasvaja anatoomiline asukoht teeb

diagnoosimise keeruliseks ning sageli on sümptomid mittespetsiifilised. Kaugelearenenud staadiumis ei ole tervendavat kirurgilist ravi enam võimalik teostada ja prognoos on halb. Hiljutine retrospektiivne uuring Kanadas leidis, et mediaanne elulemus mitteresetseeritava haigusega patsientidel on vaid 4,4 kuud. Taotleja selgituste kohaselt on vajadus uute ravimeetodite järele esimeses ravireas kõrge, seda enam, et ainult 15–35% patsientidest on piisavalt heas üldseisundis et saada teise raviliini ravi.

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks kuni 31 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

Praegune ravistandard kaugele arenenud staadiumiga haigetel on gemtsitabiin kombinatsioonis tsisplatiiniga, millega on mediaan üldine elulemus 11,7 kuud ja hinnanguline 24-kuu elulemusmäär umbes 15%. Keemiaraviks mittersobilikele patsientidele pakutakse palliatiivset ravi.

Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapia kuur (teenus 266R) sisaldab:

- 1) gemtsitabiin: pankrease kartsinoomi adjuvantne ravi ning 1. rea palliatiivne ravi, kui patsient talub gemtsitabiini;
- 2) FOLFIRINOX-i raviskeem: kaugelearenenud pankrease kartsinoomi palliatiivne 1. rea ravi heas üldseisundis haigel (ECOG 0–1);
- 3) nab-paklitaksel: pankrease metastaatilise adenokartsinoomi palliatiivne ravi eelnevalt ravimata patsiendil, kellel on suurest tuumorikoormusest tulenev toimetulekustaatus ECOG 1–2 ja kes ei ole sobilik saama ravi FOLFIRINOX-i skeemiga;
- 4) gemtsitabiini kombinatsioon tsisplatiiniga: pankrease kartsinoomi palliatiivne ravi haigel, kellel on tõestatud haigusseoseline mutatsioon BRCA1/2 geenis ja kelle seisund võimaldab kombineeritud ravi. Kolangiokartsinoomi ja papilla Vater'i vähi palliatiivne ravi haigel, kellele on näidustatud kombineeritud ravi;
- 5) gemtsitabiini kombinatsioon oksaliplatiiniga: pankrease kartsinoomi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellele on näidustatud kombineeritud ravi, kuid tsisplatiin on vastunäidustatud;
- 6) FOLFOX-i, CAPOX-i ja FOLFIRI raviskeemid: pankrease kartsinoomi ja kolangiokartsinoomi 2. rea palliatiivne ravi patsientidel, kelle üldseisund lubab kombineeritud ravi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi efektiivsust ja ohutust hinnati TOPAZ-1 randomiseeritud topeltpimedas 3. faasi uuringus, mis hindas durvalumab + gemtsitabiin + tsisplatiin kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust esimese rea ravina progresseerunud sapiteedevähiga patsientidel võrreldes platseebo + gemtsitabiin + tsisplatiin raviga. Uuringusse kaasati 914 patsienti 105 keskusest 17 riigis. 685 patsienti randomiseeriti 2 rühma:

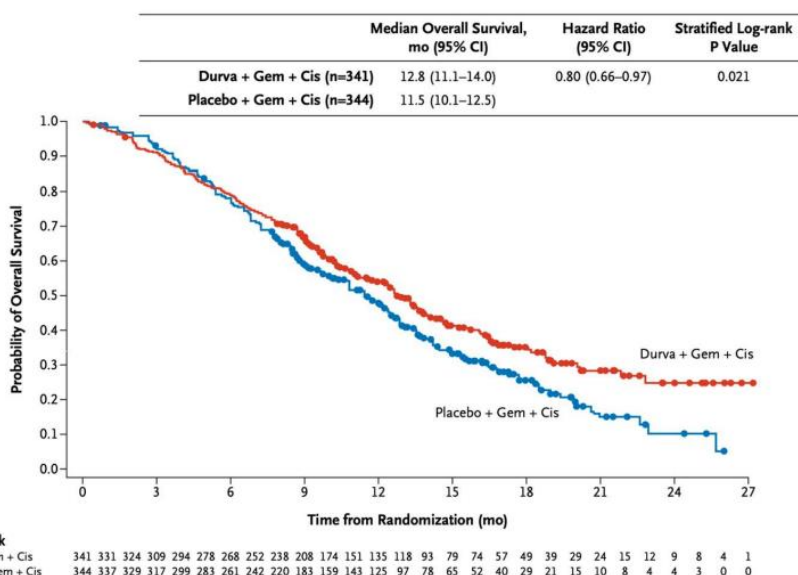
- Durvalumab n=341
- Platseebo n=344.

Vaheanalüüsi jälgimisaja pikkuse mediaan oli 16,8 kuud (95%UV 14,8 kuni 17,7) durvalumabi rühmas ja 15,9 kuud (95%UV 14,9 kuni 16,9) platseebo rühmas. Esmane tulemusenäitaja oli üldine elulemus (OS), teisene tulemusnäitaja oli progressioonivaba periood (PFS).

Tulemused:

- OS oli durvalumabi puhul platseeboga võrreldes oluliselt pikem, kuigi mediaani usalduspiirid kahe rühma vahel osaliselt kattuvad (riskisuhe 0,80; 95%UV, 0,66–0,97; p=0,021). Mediaan OS oli durvalumabi rühmas 12,8 kuud (95%UV, 11,1–14,0) ja platseebo rühmas 11,5 kuud (95%UV, 10,1–12,5) (joonis 4);

- mediaan PFS oli durvalumabi puhul 7,2 kuud (95%UV, 6,7 kuni 7,4) ja platseebo puhul 5,7 kuud (95%UV, 5,6 kuni 6,7) (HR 0,75; 95%UV 0,63–0,89; p=0,001);
- TOPAZ-1 uuringus esines raviga seotud raskeid kõrvaltoimeid 15,7% patsientidel durvalumabi rühmas ja 17,3% patsientidel platseeborühmas. Kõrvaltoimetest tingitud surmajuhtumite arv oli durvalumabi rühmas 2 (0,6%) ja platseeborühmas 1 (0,3%); Sagedasemad rasked kõrvaltoimed olid kolangiit (7,4% vs 5,0%), pürektsia (3,8% vs 2,3%), sepsis (3,3% vs 2,6%) ja aneemia (3,6% vs 1,2%).



Joonis 4. Üldine elulemus

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloahoidja esindaja on esitanud Tervisekassale Eesti oludele kohandatud kulukasulikkuse analüüsi, mille tulemusel leiti, et durvalumabi skeemiga ravitud patsiendid võitsid 0,592 eluaastat ja 0,493 QALYt võrreldes gemtsitabiin + tsisplatiiniga ravitud patsientidega. Durvalumabi ICER on 166 201 eurot QALY kohta.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on ennustanud keskmiseks manustamiskordade arvuks patsiendi kohta 12 (62 826 €). Patsientide hulgaks ennustatakse kuni 31 patsienti aastas, seega läbilõikeline lisakulu oleks kuni 1,95 miljonit €.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid

Sapiteedevähk on harvaesinev haigus, tuginedes Euroopa Liidu harvaesinevate haiguste definitsioonile (1/2000). Biliopankreatilises vähis on suur katmata ravivajadus, enamus patsiente jõuab meieni kaugele levinud haigusega ning elulemus selles faasis on masendav. Selles paikmes puudub siiani bioloogilise ravi komponent, durvalumab on esimene, mis sai heakskiidu ning kuigi tema efektiivsus on tagasihoidlik, oleks see midagigi, millega patsientidele lootust anda.

Komisjon ja ekspert arutlesid harvikaiguste definitsiooni üle ning komisjon selgitas, et EU definitsiooni kohaselt võib Eestis olla 500+ patsienti, kuigi haigus vastab harvikaiguse definitsioonile (1/2000). Harvikaigus ravimikomisjoni käsitluses on olnud 1-2 patsienti ning komisjoni hinnangul ei saa 30 patsiendiga pidada Eesti tingimustes kolangiokartsinoomi väga harva esinevaks haiguseks. Komisjon

möönab, et ollakse hädas selle nõu piiri tõmbamisega, kust patsientide arv ühel või teisel juhul jookseb, ent sama probleemi ees on ka teised riigid, kus on loodud riigiti kitsamad definitsioonid harvikaiguste ja ultraharvikaiguste kohta ning komisjon mõtiskleb selle üle, kas peaks sama lahendust kaaluma.

Ekspert nõustub, et antud taotlust esitatud tingimustel ei ole võimalik rahuldada, arvestades meie võimalusi. Selleks, et teha Eestis erisusi, käsitlemaks harvikaiguste definitsiooni erinevalt Euroopa Liidust, peab olema selge põhjendus, nt rahalised võimalused. Ühe mõttena pakun jätkata otsinguid sub-grupi määramisel, kellel ravimist kõige enam kasu oleks, on see siis haigete üldseisund, teatud kliinilised näitajad vereanalüüsides, vanus vms. Neid haigeid on umbes 30 aastas, võttes kokku kõik vanuserühmad. Kindlasti nad kõik ei ole suutelised seda ravi saama, vaadates tsisplatiini ja gemtsitabiini kombinatsiooni, mõningad patsiendid langevad välja toksiliste kõrvaltoimete tõttu, samuti eakamad, neeruprobleemidega haiged ning ka logistilised põhjused võivad saada takistuseks. Näeme täna juba ka 40-aastaste patsiente, kui varasemalt oli see pigem 65 aastat ja enam. Samuti on väga karm näha 28-29 aastaseid patsiente, kellele ei ole täna midagi anda.

Komisjoni arutelu

Komisjon nõustus eksperdiga, et vajadus uute ravivõimaluste järele sapiteedevähis on suur. Haigus on raske, elulemus lühike ja praegune alternatiiv on keemiaravi. Komisjon arutles uuringutulemuste üle. Täheledatakse, et mediaanelulemuse usaldusvahemikud ei ole väga laiad ja kattuvad osaliselt, samas riskitiheduste suhte usaldusvahemik on suhteliselt lai ja p-väärtus alla 0,05, siis see väga vähene efekt elulemuskasus, mida näeme, on tõendatud. Teisalt, arvestades tagasihoidliku kliinilise kasu ulatusega (OS pikenemine 1,3 kuud), on kulutõhususe analüüsiga leitud 0,493 lisanduvat kvaliteedile kohandatud eluaastat, tekitades küsimuse, kust see tuleb. Arutleti, et selgituseks võib olla keemiaravi toksilisus või taandub see uuringute tulemuste tõlgendamise ja vastava kulutõhususe mudeli ülesehitamisele.

Komisjon leidis kokkuvõttes, et vajadus ravimi järele on arvestatav, samuti mõistab komisjon arsti seisukohta, kus patsiendid on raskes seisus ning neile ei ole efektiivset ravi pakkuda. Ravimi kliinilise kasu ulatus on tagasihoidlik. Komisjoni hinnangul ei saa 30 patsienti Eestis võrrelda sellega, et meil on 1-2 patsienti ning tuleb lähtuda tavapärasest raske haiguse kulutõhususe lävendist, mis on 40 000 eur/QALY kohta. Komisjon ei vaidle vastu kehtestatud harvikaiguste definitsioonile Euroopa Liidus, aga Eesti tingimustes ei saa me käsitleda kõiki selliseid haiguseid eristaatuses.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse durvalumabi hüvitamiseks kombinatsioonis gemtsitabiini ja tsisplatiiniga mitteopereeritava või metastaatilise sapiteedekasvaja esimese rea raviks täiskasvanud patsientidel rahuldada tingimusel, et kulutõhusus langeb 40 000 EUR/QALY piiresse.

9. MOSUNETUZUMAB

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts taotleb kasvajarakkude hävitamiseks organismi enda T-rakke kaasava CD20/CD3-vastase bispetsiifilise antikeha mosunetuzumabi lisamist tervishoiuteenuste loetellu uue teenusena retsidiveerunud või ravirefraktarse follikulaarse lümfoomi (edaspidi r/r FL) raviks.

Haiglaravimite komisjon arutas taotlust 12.06.2023 aastal

Komisjoni hinnangul täiesti katmata ravivajadust antud näidustusel ei ole, sest kättesaadaval on mitmed erinevad ravivõimalused. Komisjon nentis, et efektiivsusandmed pärinevad alles pooleliolevast II faasi uuringust ehk on väga ebakindlad. Võrdlevaid andmeid mosunetuzumabi efektiivsusest ei ole. Majandusanalüüsis on seejuures kasutatud aga väga pikka ajahorisonti. Komisjon pidas 60-a asemel sobivamaks 10- või 20-aaastast ajahorisonti. Kuna eksperdi sõnul korratakse retsidiveerunud või

ravirefraktaarse haiguse korral mõnda varasemat ravi uuesti, siis võib majandusanalüüsis kasutatud võrdlusravi pidada adekvaatseks. Komisjon soovib teada, millised on majandusanalüüsi tulemused kasutades 5-, 10- ja 20-a ajahorisonti ning seejärel taotlust uuesti arutada.

Komisjoni lükkas otsustamise mosunetuzumabi rahastamise osas r/r FL patsientidele edasi kuniks ravimi müügiloa hoidja esitab majandusanalüüsi andmed kasutades 5-a, 10-a ja 20-a ajahorisonti.

Müügiloahoidja tagasiside komisjoni otsusele:

Ajahorisondi mõju ICER/QALY väärtusele					
		Mosu vs OB		Mosu vs RB	
ajahorisont	diskontomäär	LYG (EUR)	QALY (EUR)	LYG (EUR)	QALY (EUR)
60 a	5%				
	3,5%				
20 a	5%				
	3,5%				
10 a	5%				
	3,5%				
5 a	5%				
	3,5%				

Diskussioon

Komisjon tuletas meelde 12. juuni arutelu. Täna on Tervisekassa poolt rahastatud mitmeid alternatiive (CD20-vastaste antikehade monoteeraapia ja immuunkemoteeraapia), eksperdi sõnul on esimese valiku ravi reeglina rituksimab + bendamustiin, teise rea ravina obinutuzumab + bendamustiin. Kui üksikud patsiendid jõuavad kolmandasse raviritta, siis seal väga midagi valida ei ole, noorematel patsientidel kaalutakse autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist või korratakse mõnd varasemat ravi.

Komisjon nentis, et efektiivsusandmed pärinevad alles pooleliolevast II faasi uuringust, kus puudus ka võrdlusgrupp, st kliinilised andmed on väga ebakindlad. Arutleti, kas on põhjust oodata III faasi uuringut, ent tõdeti, et sageli hematoloogilised uuringuvad kipuvad II faasiga piirduma, siiski lõplikult komisjon seda siinkohal ei tea.

Komisjon arutles müügiloahoidja saadetud ICER/QALY väärtuste üle, sõltuvalt kasutatavast ajahorisondist ning tõdeti, et uute andmete valguses on selgesti näha, kui suur on erinevus sõltuvalt sellest, millist ajahorisonti kasutada. Kliiniliste andmete ebakindluse valguses on komisjoni hinnangul kohane vaadelda 10 aastast ajahorisonti (võrreldes obinutuzumabiga), kuivõrd mida kaugemale projektsiooniga minna, seda enam ebakindlus võimendub.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse mosunetuzumabi rahastamiseks retsidiveerunud või ravirefraktaarse follikulaarse lümfoomi raviks rahuldada tingimusel, et 10-a ajahorisonti kasutades langeb kulutõhusus 40 000 EUR/QALY piiresse.

Ott Lais
Juhataja

Getter Hark
Protokollija