

## HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

18.06.2020 nr 2

Algus kell 13.00, lõpp kell 16.20

Juhatas: Alar Irs (Ravimiamet)  
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit, *Skype*)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, *Skype*)  
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Marko Ölluk (Eesti Perearstide Selts, *Skype*)  
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit, *Skype*)  
Kutsutud: Eesti Onkoterapia Ühingu (EOÜ) esindajad  
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Atesolizumabi ja durvalumabi lisamine levinud väikerakk kopsuvähi raviskeemi (Lisa 1. Taotlused meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Kopsuvähi kemoterapiakuur: pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga metastaatilise lamerakk-NSCLC esimese rea raviks täiskasvanutele (Lisa 2. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
3. Raviskeemi pembrolizumab + aksitiniib lisamine ravimiteenusesse 352R „Neerukasvajate kemoterapia“ metastaatilise neerurakk-kartsinoomi esimese rea raviks (Lisa 3. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang ja selle lisa, kulutõhususe hinnang);
4. Raviskeemi nivolumab + ipilimumab lisamine ravimiteenusesse 352R „Neerukasvajate kemoterapia“ keskmise ja halva riskigrupiga metastaatilise neerukartsinoomiga patsientide esimese rea raviks (Lisa 4. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang ja selle lisa, kulutõhususe hinnang);
5. Pembrolizumab monoterapiana või kombinatsioonis platinat ja 5-fluorouratsiili sisaldava kemoterapiaga metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele (Lisa 5. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja tagasiside ja lisaandmed);
6. Kombineeritud immuunravi CTLA4 antikeha ipilimumabi ja PD-1 antikeha nivolumabiga metastaatilise melanoomi raviks esimeses raviliinis (Lisa 6. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
7. Immuunravi atesolizumabiga PD-L1 positiivse ( $\geq 5\%$ ) kauglearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea valikus patsientidele, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi (Lisa 7. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang ja selle lisa, kulutõhususe hinnang);
8. Immuunravi pembrolizumabiga kauglearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea raviks patsientidele, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 kombineeritud positiivse skooriga  $\geq 10$  (Lisa 8. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang ja selle lisa, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja tagasiside).

### 1. ATESOLIZUMAB JA DURVALUMAB

**Taotlus:** Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue ravimikomponendi lisamist väikerakk kopsuvähi raviskeemide hulka teenuse 265R koosseisu. Taotluse menetlemise ajal on haigekassale laekunud Eesti Kliiniliste Onkoloogide Seltsi taotlus lisada atesolizumabiga paralleelselt loetellu selle funktsionaalne analoog, durvalumab.

Atesolizumabi kasutamist taotletakse kombinatsioonis karboplatiini ja etoposiidiga kaugelearenenud staadiumis väikerakk kopsuvähi (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) esmavaliku ravina.

Durvalumabi kasutamist taotletakse kombinatsioonis platinapõhise keemiaravi (karboplatiini või tsisplatiini) ja etoposiidiga kaugelearenenud staadiumis väikerakulise kopsuvähi esmavaliku ravina. Seejuures on durvalumabile vastavat näidustust Euroopa Ravimiametilt oodata 2020. aasta teises pooles.

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

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

Väikerakuline kopsuvähk on kõige agressiivsem kopsuvähi vorm. Haiguse 5-aasta elulemus on haiguse varajases staadiumis 14,7-27,3% ja kaugele levinud staadiumis vaid 2,8%. Eesti Vähiregistri 2015-2017 andmetel haigestub Eestis igal aastal kopsuvähki ligikaudu 838 inimest.

Patsientide hulgaks hindab Eesti Onkoterapia Ühing 50-55 ning Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts 52-64.

#### **Alternatiivne ravi:**

Hetkel on Eestis kaugelearenenud väikerakk kopsukasvaja raviks kättesaadav:

- platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi etoposiidiga 1. rea ravis;
- tsüklofosfamiidi, doksorubiini ja vinkristiini kombinatsioonravi või topotekaani monoravi 2. rea ravis.

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

**Atesolizumab:** 3. faasi topeltprimedas randomiseeritud uuringus IMpower-133 oli atesolizumabi annus uuringurühmas (N=201) 1200 mg manustatuna intravenoosselt iga kolme nädala järel (21-päevane ravitsükkel) kuni haiguse progressioonini või talumatu toksilisuse tekkeni. Sellele lisandus AUC 5 mg/ml/min karboplatiini 21-päevase ravitsükli manustatuna intravenoosselt iga tsükli 1. päeval, kokku 4 tsükli ning 100 mg/m<sup>3</sup> etoposiidi 21-päevase ravitsükli manustatuna intravenoosselt tsükli 1.; 2. ja 3. päeval, kokku 4 tsükli. Võrdlusrühmas (N=202) atesolizumabi ei kasutatud. Lõplik jälgimisperiood oli 22,9 kuud.

#### **Tulemused:**

Atesolizumab + keemiaravi pikendas võrreldes keemiaraviga statistiliselt ja kliiniliselt oluliselt progressioonivaba elulemust ja elulemust. Progressioonivaba perioodi (PFS) mediaan atesolizumabiga ravitud patsientidel oli 5,2 kuud, olles 0,9 kuud pikem (HR = 0,77 (95% CI: 0,62-0,96); p = 0,02) kui võrdlusrühmas. Atesolizumabi rühmas oli elulemuse mediaan 12,3 kuud, olles 2,0 kuud pikem (HR = 0,70 (95% CI: 0,54-0,91); p = 0,0069) kui võrdlusrühmas. ORR (objektiivne ravivastus) saavutati 60,2% atesolizumabi- ja 64,4% kontrollrühmas. DoR (ravivastuse kestus) oli 4,2 kuud atesolizumabi- ja 3,9 kuud võrdlusrühmas (HR=0,70; 95% CI: 0,53-0,92). 6-kuu PFS määr oli 30,9% atesolizumabi- ja 22,4% kontrollrühmas, 12-kuu PFS määr vastavalt 12,6% ja 5,4%. 12-kuu OS määr oli 52% atesolizumabi- ja 39% kontrollrühmas, 18-kuu OS määr vastavalt 34% ja 21%.

3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimeid esines 67,2% atesolizumabi rühmas ning 63,8% kontrollrühmas.

**Durvalumab:** 3. faasi uuringus CASPIAN oli durvalumabi annus 1500 mg manustatuna veenisiseselt 60 minuti jooksul esimese 4 ravitsükli ajal 3 nädala järgselt ja seejärel iga 4 nädala järel kuni haiguse

progressseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Uuringurühmas lisati esimese nelja ravitsükli jooksul durvalumabile etoposiidi + karboplatiini või tsisplatiini. Võrdlusrühmas (EP) said patsiendid 4-6 (mediaan 6) keemiaravi kuuri iga 3 nädala järgselt (21-päevane ravitsükkel), kus manustati intravenoosselt etoposiidi + karboplatiini või tsisplatiini. Esmane tulemusnäitaja oli elulemus. Elulemuse jälgimisperioodi mediaan oli 25,1 kuud, elulemuse andmete küpsus uuringu lõpus oli 82%.

### **Tulemused:**

Durvalumab + keemiaravi pikendas võrreldes keemiaraviga (EP) statistiliselt ja kliiniliselt oluliselt elulemust, kuid progressioonivaba perioodi kestuse mediaan ei paranenud. Progressioonivaba perioodi kestuse mediaan durvalumabiga ravitud patsientidel oli 5,1 kuud (95% CI: 4,7–6,2) ja keemiaravirühmas 5,4 kuud (95% CI: 4,8–6,2). Durvalumabi rühmas oli elulemuse mediaan 13,0 kuud (95% CI: 11,5–14,8), keemiaravi rühmas oli elulemuse mediaan 10,3 kuud (95% CI: 9,3–11,2). Durvalumab vähendas surma riski 27%. ORR oli durvalumab + EP rühmas 68% vs 58% EP rühmas (OR 1,56; 95% CI: 1,10–2,22). 18-kuu OS: elus oli 34% durvalumab + EP rühma patsientidest (95% CI: 26,9–41,0) ja 25% EP rühma patsientidest (95% CI: 18,4–31,6).

3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimeid esines 62.3% durvalumabi rühmas ning 62.8% kontrollrühmas.

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

Atesolizumabi müügiloo hoidja esindaja on haigekassale esitanud kulutõhususe analüüsi mudeli, milles on kasutanud lähteandmeid uuringust IMpower-133. Ajahorisondiks on valitud baasstsenaariumis 20 aastat. Lisanduvaks kliiniliseks kasuks on leitud ... QALY-t, lisakuluks ... € ning ICER ... €/QALY, kui plaatina preparaadina kasutada karboplatiini. Tsisplatiini puhul (mis on Eestis teenuse 265R hinnamudeli arvestuse aluseks) on vastavad väärtused ... QALY, ... € ning ... €/QALY.

Kui lühendada teiste riikide eeskujul ajahorisonti 5 aastale, siis kulutõhusus oluliselt ei muutu. Kui lisaks sellele vahetada sarnaselt Austraalia (PBAC) hinnangule elulemuse ekstrapoleerimismeetod eksponentsiaalse asemel Weibull'i vastu (parim AIC/BIC skoor), on tsisplatiini taustal kliinilise kasu ulatus ... QALY-t ning ICER = ... €/QALY.

Durvalumabi müügiloo hoidjalt pole kulutõhususe hinnangut laekunud. Haigekassa koostas alternatiivina lihtsustatud kulutõhususe hinnangu (et võrrelda durvalumabi ja atesolizumabi võimalikult sarnastel alustel). Täpsemate andmete puudumise tõttu on durvalumabi puhul kasutatud samu elukvaliteedi andmeid, mida on kasutatud atesolizumabi kulutõhususe mudelis. PFS ja OS väärtused on võetud vastava ravimi uuringust.

Analüüsi tulemusel leidis haigekassa, et:

- atesolizumabi lisamisel keemiaravile võidetakse ... QALY-t ning ICER = ... €/QALY;
- durvalumabi lisamisel keemiaravile võidetakse 0,1646 QALY-t ning ICER = 221 926 €/QALY.

### Potentsiaalne lisakulu:

Atesolizumabi lisamisel on ühe patsiendi ravi lisakulu ... €, durvalumabi lisamisel 36 540 €. Seega kaasneks 64 patsiendi puhul lisakulu ... € (atesolizumabiga) kuni 2,3 miljonit € (durvalumabiga).

### Diskussioon

**EOÜ:** Levinud väikerakk kopsuvähi ravivõimalustes ei ole viimase 30 aasta jooksul olulisi muutusi toimunud. Etoposiidi-põhine keemiaravi tuli kasutusele umbes 20 aastat tagasi ja standardiks on see ka jäänud. Kliiniline uuring atesolizumabiga on esimene positiivse tulemusega uuring antud sihtrühmal. Immuunravi efektiivsuse tõendus põhise taset tõstab durvalumabi uuringu olemasolu. Väikerakk

*kopsuvähk on kopsuvähi kõige agressiivsem vorm. Tulenevalt haiguse bioloogiast ei ole suudetud selle haiguse raviks seni efektiivseid toimeaineid kasutusse võtta, mis seletab ka mõnevõrra tagasihoidlikumat kasu võrreldes immuunravi kasutamise teiste kopsuvähi tüüpide korral. Elulemuse kasu 2 kuud mõlema ravimi puhul oli statistiliselt oluline ja võib öelda, et ka kliiniliselt oluline. Väga suurt läbimurret korraga selle haiguse ravis ilmselt ei tule. Kui haiguse keskmine elulemus on 1 aasta, siis NICE väide, et pikaajaline kasu on ebaselge, ei ole asjakohane. Ka enne immuunravi on olnud üksikuid haigeid, kes elavad aastaid. Kui mitteväikerakk kopsuvähi korral on PD-L1 tase väga hea predikatiivne näitaja, siis väikerakk kopsuvähi puhul see nii ei ole.*

Komisjon arutles ravimite efektiivsuse ja ohutuse üle. Ravimid ei ole väga toksilised, aga kasu on nii marginaalne, et see ei pruugi olla patsientidele tajutav. Atesolizumabi puhul on progressioonivaba periood umbes 3,5 nädalat pikem ning durvalumabi puhul on progressioonivaba periood olnud uuringus isegi lühem kui keemiaraviga. Samas on mõlema ravimi puhul näidatud 2 kuud pikemat mediaanelulemust. Komisjon nentis, et tegemist on paikmega, mille puhul ei ole praegu hüvitatud midagi muud peale keemiaravi. Head alternatiivi ei ole, aga kõrvaltoimeid arvestades võib tavaline palliitivravi olla patsientidele parem.

Komisjon arutles, kuidas on suudetud, arvestades väikest kliinilist kasu, näidata nii soodsat kulutõhususe näitajat. Ravimi müügiloa hoidja (MLH) on leidnud, et atesolizumabiga võidetakse ... QALY-t. Komisjon ei pea majandusanalüüs tulemusi kuigi usaldusväärseks, realistlikum on sisendite muutmisel haigekassa poolt leitud ... QALY võit. Sellisel juhul on kulutõhususe näitaja ... eurot.

Komisjon võttis arutelu kokku. Kliiniline kasu on uuringus nähtuna väike ning modelleerituna väga ebakindel, samuti on väga ebakindel kulutõhusus, samas eelarvemõju on märkimisväärne.

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

Komisjon ei soovita haigekassa juhatusel taotlust rahuldada, sest ravimitest saadav kasu on väike, kulutõhusus on ebakindel ning lisakulu märkimisväärne.

## **2. PEMBROLIZUMAB +KARBOPLATIIN+(NAB)PAKLITAKSEEL**

**Taotlus:** Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb kopsukasvaja kemoterapias kasutusel oleva ravimi pembrolizumab kasutuse laiendamist uues kombinatsioonis uuele patsientide segmendile. Eesmärk on pembrolizumabi kasutada kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga metastaatilise lamerakk NSCLC (*non-small cell lung cancer*), esimese rea raviks täiskasvanutele.

Praegu on pembrolizumab monoravina lamerakk NSCLC ravis kättesaadav eelnevalt mitteravitatud metastaatilise mitteväikerakk-kopsukasvajaga patsiendile, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS)  $\geq 50\%$  ja kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

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

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

Kaugelearenenud kopsuvähi (IV staadium) 5-aasta elulemus on 1,5-2%, varieerudes veidi histoloogilise tüübi alusel, lamerakulise NSCLC korral on see 1,6%.

Patsientide hulgaks hindab taotleja TPS $<1\%$  segmendis 48 patsienti ning TPS 1%-49% 47 patsienti, mis teeb iga-aastaseks uute patsientide arvuks umbes 95 patsienti.

#### **Alternatiivne ravi:**

PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  patsientidele on Eestis 1. reas kättesaadav pembrolizumab monoravina. Patsientidele, kes praegustele pembrolizumabi rakendustingimustele ei vasta, on esimeses reas

eelistatult kasutusel tsisplatiin koos kas gemtsitabiini, etoposiidi või paklitakseeliga (nn-kaksikkeemiaravi) ning karboplatiin + paklitakseel, mida kasutatakse pigem oluliste kaasuvate haigustega ning kehvemas üldseisundis haigetel.

Kõigile pembrolizumabi mitte saanud patsientidele on teises reas kättesaadav PD-L1 inhibiitor atesolizumab. Atesolizumabi kõrval on teises reas alternatiivina kättesaadav (pembrolizumabiga ravitud patsientidele) dotsetakseeli monoravi.

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

Pembrolizumabiga läbi viidud uuringus Keynote-407 jagati 559 eelnevalt ravimata lamerakulise NSCLC patsienti kahte rühma. Patsiendid stratifitseeriti PD-L1 ekspressiooni järgi alla vs üle 1%. Uuringurühma patsiendid (N=278) said pembrolizumabi 200 mg ja karboplatiini AUC 6 mg/ml/min iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul ning paklitakseeli 200 mg/m<sup>2</sup> iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul või nab-paklitakseeli 100 mg/m<sup>2</sup> iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval 4 tsükli jooksul, millele järgnes pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkimiseni. Kontrollgrupis (N=281) oli pembrolizumab asendatud platseeboga. Patsiendid olid hea toimetulekustaatusega (ECOG 0-1). Pärast progressiooni läks 31,7% platseeborühma patsientidest üle pembrolizumabi monoravile või said mistahes muud PD-L1 inhibiitorit.

### **Tulemused (7,8 kuu jälgimisaja andmed):**

Elulemuse mediaan: pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 15,9 kuud (95% CI: 13,2-NA); keemiaravi grupis 11,3 kuud (95% CI: 9,5-14,8).

Elulemuse riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) oli 0,64 (95% CI: 0,49-0,85), p-väärtus < 0,0008. Paremat elulemust pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis täheldati kõigis PD-L1 alagruppides. HR oli pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupi kasuks vastavalt:

PD-L1 TPS <1% grupis HR=0,61 (95% CI 0,38-0,98);

PD-L1 TPS ≥1% ja <50% grupis HR=0,57 (95% CI 0,36 - 0,90);

PD-L1 TPS ≥50% grupis HR=0,64 (95% CI 0,37-1,10).

Progressioonivaba perioodi mediaan oli pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 6,4 kuud (95% CI: 6,2-8,3) ja keemiaravi grupis 4,8 kuud (95% CI: 4,3-5,7). Riskitiheduste suhe progressiooni või surma osas oli HR=0,56 (95% CI: 0,45-0,70), p-väärtus < 0,0001.

Objektiivse ravivastuse määr (täielik ja osaline ravivastus) oli 58% (95% CI: 52-64) pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis ja 38% (95% CI: 33-44) keemiaravi grupis.

### **Ohutus:**

Kõiki kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 98,1% ja keemiaravi grupis 97,9%. Raskeid kõrvaltoimeid esines pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 69,8% ja keemiaravi grupis 68,2%. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi kõigi ravimitega 13,3% pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupi patsientidest ning 6,4% keemiaravi grupi patsientidest. Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga grupis 8,3% ja keemiaravi grupis 6,4%.

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

Ravimi müügiloo hoidja esindaja on haigekassale esitanud kulutõhususe analüüsi, mis tugineb farmakoökonomiliseks analüüsiks adapteeritud MSD poolt välja töötatud globaalsel mudelil. Mudelit on kohandatud Eesti oludele (haiguse kulud, ravimikulud, diskonteerimismäär). Taotletud

patsiendipopulatsioonis (metastaatilise lamerakk mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea ravi täiskasvanud patsiendid) on esitatud mudelis leitud diskonteerimata elulemuse kasv 1,96 aastat (3,86 aastat võrrelduna 1,91 aastaga) ning diskonteeritud elukvaliteediga kohandatud eluaastate kasv 1,18 QALY (2,43 QALY võrrelduna 1,25 QALY-ga), ICER/QALY 34,939 € ja ICER/LYG 27,785 €.

EHK sai kordusanalüüsis tulemuseks, et kliiniline kasu on 0,76 QALY-it ning ICER/QALY 53 387 €. EHK tegi mudelis järgmised korrektuurid:

- jättis välja patsiendid, kelle PD-L1 TPS>50%;
- vähendas algset ajahorisonti (20-aastat) 7 aastani (pisut enam kui 5-kordne uuringu elulemuse mediaan);
- baastenaariumis on patsiendi elukvaliteet pandud sõltuma sellest, kui palju on jäänud aega tema surmani. Haigekassa leiab, et selline lähenemine on ebatäpsem võrreldes elukvaliteedi sõltuvusega haiguse progressiooni staatusest (progressioonielne vs progressioonijärgne elukvaliteet).

Mudel ei selgita mil määral on arvestatud 2. rea atesolizumabi kliinilise efektiga patsientidel, keda pembrolizumabiga 1. reas ei ravita, mis on haigekassa hinnangul analüüsis oluline nõrk koht võrdlusravi efektiivsuse mudeldamisel. Samuti arvestab mudel atesolizumabi kasutamise osadel patsientidel teise rea ravis pärast pembrolizumabi, mis pole kooskõlas NCCN-i ravijuhisega.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Kui haigus progresseerub 1. reas pembrolizumabi kasutamise foonil, ei tohiks NCCNi juhise järgi teises reas enam atesolizumabi kasutada. Seega säästaks pembrolizumabi kasutamine atesolizumabi kulusid.

95 patsiendi korral on lisakulu 3,1 miljonit €. Kui samavõrra väheneks senine atesolizumabi patsientide arv 2. reas, oleks otsene lisakulu haigekassa eelarvele ... € võrra väiksem.

#### **Diskussioon**

**EOÜ:** *Kõnealuse taotluse puhul ei ole patsientide sihtrühm PD-L1 ekspressiooni järgi piiritletud, sest lamerakk kopsuvähiga patsientide prognoos, progressioonivaba elulemus ja elulemus on olnud oluliselt madalamad, kui adenokartsinoomiga patsientidel. Nende haigete prognoos on halvem ning meie andmed näitavad, et lamerakk kopsuvähiga patsientide prognoos on võrreldav väikerakk kopsuvähi patsientidega. Uuringus on üldpopulatsioonis kasu olemas, kuid ravi efektiivsus (PFS) on kõrgem, mida kõrgem on PD-L1 tase. Kui tuleb patsientide sihtrühma eelarvelistel põhjustel kitsendada, siis tuleks seega eelkõige tagada ravi patsientidele, kelle PD-L1 tase on 1-49%. See korrelatsioon tuleb välja kõikides uuringutes, et mida kõrgem on PD-L1 tase, seda paremad on immuunravi tulemused. Kliinilises praktikas lõpetame me ravi ära nii radioloogilise hinnangu kui ka kliinilise staatuse põhjal. Antud haiguse puhul peaks rakendama kohe alguses nii head ravi kui võimalik, sest teise rea ravini ei pruugitagi jõuda. 30-40% haigetest II rea ravi ei saagi. Patsientidele, kes esimeses reas saavad ravi pemrolizumabiga, jääks teises reas kasutada dotsetakseel. Kui progressioon tekib väga kiiresti, siis ei ole üldse mõtet raviga enam jätkata.*

Komisjon arutles vajaduse ning efektiivsuse ja ohutuse üle. Taotlus hõlmab ka patsientide sihtrühma (PD-L1  $\geq$  50%), kellel on pembrolizumabi monoravi juba kättesaadav. ESMO juhise järgi on nendele patsientidele monoravi ka tugevama soovitusasemega, kui taotletav kombinatsioonravi (MCBS skoor 5 vs 4). Taotletud sihtrühmas on praegu alternatiiviks kemoterapia ja teises reas on kättesaadav immuunravi. Elulemuse kasu on näidatud 4,5 kuud, mis on metastaseerunud vähi kohta hea tulemus. Elulemus on pikenenud rohkem kui aeg progressioonini. 31,7% patsientidest said uuringus progresseerumisel ravi pembrolizumabi või mistahes muu PD-L1 inhibiitoriga. Ehk uuringu

võrdlusrühma patsientide ravi on võrreldav meil praegu rahastatava raviga. Kõrvaltoimete osas ei olnud rühmade vahel suuri erinevusi.

Komisjon arutles haigekassa muudetud sisendite üle majandusanalüüsis. Haigekassa lähenemine, kus elukvaliteet on pandud sõltuma progressiooni staatusest, ei pruugi komisjoni hinnangul olla täpsem, kui elukvaliteedi sõltumine sellest, kui palju on jäänud aega patsiendi surmani. Kuna ilmselt hinnatakse radioloogilist progressiooni, ei pruugi patsient seda elukvaliteedi muutusena täheldada.

Ravimi hüvitamisega kaasnev lisakulu on väga suur. Kui I reas immuunravi saanud patsientidel teises reas immuunravi kasutamine keelata, siis on lisakulu mõnevõrra väiksem ja võib olla aktsepteeritav. Komisjon toetab taotluse rahuldamist, kui konservatiivsetel eeldustel jääb kulutõhusus 40 000 euro juurde.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et kulutõhususe näitaja jääb konservatiivsetel eeldustel 40 000 euro piiresse.

## **3. PEMBROLIZUMAB+AKSITINIIB**

**Taotlus:** Eesti Onkoterapia Ühing taotleb immuunravi pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga lisamist ravimiteenusesse 352R „Neerukasvajate kemoterapia, 2-nädalane ravikuur“ metastaatilise/kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi (*metastatic/advanced Renal Cell Carcinoma, m/aRCC*) esimese rea raviks.

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

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

Neerurakk-kartsinoom on kõige levinum neeruvähi vorm täiskasvanute hulgas, moodustades kõikidest neeruvähi juhtudest 85%. Diagnoosimise hetkel on 25 – 30% haigetel RCC metastaseerunud ning sellisel juhul on 5 aasta elulemus 10%.

Taotleja prognoosib patsientide arvuks esimesel aastal 80, seejärel 100.

#### **Alternatiivne ravi:**

Soodusravimite loetelu kaudu on 100% soodusmääraga rahastatud interferoon alfa-2a ning patsientidele, kelle 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, kättesaadavad sunitiniib ja pasopaniib 1. rea ravina, sunitiniib, pasopaniib või sorafeniib 2. rea ravina pärast interferooni sisaldava raviebaõnnestumist ning aksitiniib või kabosantiniib 2. rea ravina pärast 1. rea sunitiniib- või pasopaniibravi.

Teenuse 352R kaudu on kättesaadavad 1. reas bevatsizumab kombinatsioonis interferoon alfaga (madala ja keskmise riskiga patsiendil) ning temsiroliimus, (kõrge riskiga patsiendil) ning 2. reas nivolumabi monoravi: heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendil kuni haiguse progressioonini tingimusel, et mitte enam kui kolme ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus või haigus püsib stabiilsena.

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

Pembrolizumabi kombinatsioonis aksitiniibiga (edaspidi P+A) efektiivsust hinnati randomiseeritud mitmekeskuselises avatud aktiivse kontrolliga III faasi uuringus (KEYNOTE-426) 861-l heledarakulise komponendiga aRCC-ga patsiendil (uuritavad randomiseeriti 1:1). Võrdlusravimiks oli 50 mg sunitiniibi suukaudselt üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul ning seejärel 2 ravivaba nädalat. Esmased

tulemusnäitajad olid elulemus (OS) ja progressioonivaba periood (PFS) (hinnatud tsentraalse sõltumatu hindaja poolt), jälgimisaja mediaan oli 12,8 kuud.

#### **Tulemused:**

P+A ravitud patsientidel oli võrreldes sunitiniibiga suremuse risk 47% madalam (HR=0,53; 95% CI: 0,38–0,74;  $p < 0,0001$ ), mediaan OS ei olnud uuringugruppides veel saavutatud. PFS oli P+A grupis 4 kuud pikem (15,1 vs 11,1 kuud) ning progressiooni risk 31% madalam (HR=0,69; 95% CI: 0,57–0,84;  $p < 0,001$ ). Üldine ravivastuse määr (RR) oli samuti kõrgem P+A rühmas (59% vs 36%;  $p < 0,001$ ).

Uuendatud OS analüüsis (patsientide jälgimisperioodi mediaan 16,6 kuud) oli riskitiheduste suhe HR=0,59 (95% CI: 0,45-0,78). Elulemuse andmed on veel ebaküpsed: P+A grupis oli 19,4% surmajuhtu ja sunitiniibi grupis 28,4%.

*International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC) soodsa riski kategooriasse kuulunud patsientidel ei olnud P+A kombinatsioonravi efektiivsem kui sunitiniib: OS riskitiheduste suhe HR=0,94 (95% CI 0,43-2,07).

**Ohutus:** Raviga seotud kõrvaltoimeid (raskusaste  $\geq 3$ ) ilmnis P+A grupis 76% vs sunitiniibiga 71%, sh raskeid immuunreaktsioone 10,7% vs 1,9%. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi mistahes uuritava ravimiga vastavalt 26% vs 10% patsientidest.

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

Ravimi MLH esitas haigekassale MS Excel tarkvaral põhineva kulukasulikkuse analüüsi. Tegu on globaalse mudeli NICE-le kohandatud versiooniga, mis on omakorda kohandatud Eesti oludele (kohalikud kulud ning tulude ja kulude diskonteerimismäär 5%). Analüüsis hinnati P+A kulutõhusust eluea (39 a) perspektiivis 1. ravireas võrdluses sunitiniibiga rahastaja perspektiivist lähtuvalt.

Analüüsi baasstsenaariumi tulemusel leiti, et taotletava ravimikombinatsiooniga võrreldes sunitiniibiga võidetakse 2,5 eluaastat (LYG), ICER võidetud eluaasta kohta on 33 595 eurot ning võidetakse 2,1 QALY-t ja kulutõhusus ICER/QALY on 40 582 eurot.

EHK tähelepanekud:

- arvestades, et uuringu jälgimisaja mediaan oli 16,6 kuud, aRCC 5 aasta elulemus 10%, on kohasem lähtuda sarnaselt Kanada hinnangule 15-aastasest ajahorisondist;
- MLH on eeldanud, et raviefekt ajas ei vähene. Seda lähenemist on kriitiliselt hinnanud nii UK kui Kanada eksperdid ning mõlemad on pidanud usutavamaks stsenaariumi, mille korral raviefekt hakkab 2. ravivaasta lõpust vähenema ja kaob 5. aastal. Eeldust, et 3. ravivaastast hakkab raviefekt vähenema kasutas ka haigekassa;
- MLH on peamiselt kasutanud põhiuuringus kogutud EQ-5D-3L andmeid, elukvaliteet sõltus ajast surmani. Nii UK kui Kanada eksperdid ei pidanud kohaseks arvestada põhiuuringu tervisekasu andmetega, vaid haiguse staadiumi (progressioonivaba PF, progresseerunud PD) põhiste väärtustega teaduskirjandusest eristamata uuringugruppe (sest uuringugruppide vahel ei leitud uuringus kliiniliselt olulist erinevust elukvaliteedis. Haigekassa kasutas kordusanalüüsis haiguse staadiumite põhiseid tervisekasu väärtuseid tuginedes NICE'i sunitiniibi hinnangule (PF 0,78 ja PD 0,7);
- OS tulemusi ekstrapoleeriti baasstsenaariumi P+A grupis *log-logistic* ning sunitiniibi *exponential* funktsiooniga, sest kliiniliste ekspertide hinnangul andis see kõige usutavama tulemuse. NICE oli seisukohal, et mõlemas võrdlusgrupis tuleks kasutada ühesugust modelleerimise meetodit. Usutav elulemuse tulemus jäi NICE ekspertide hinnangul *log-logistic* ja *Weibull* jaotuse vahele.



Haigekassa kordusanalüüsis jääb kulutõhusus vahemikku 116 560 - 145 617 eurot QALY kohta (võidetud QALYde arv 0,52 – 0,66).

#### Potentsiaalne lisakulu:

Arvestades uuringus KEYNOTE-426 ravi mediaankestuseid, tähendaks P+A hüvitamine lisakulu ühe patsiendi kohta 50 926 eurot. 80 - 100 patsiendi ravi rahastamine tähendaks aastas lisakulu 4,1 - 5,1 mln eurot.

#### Diskussioon

**EOÜ** (kommentaariid puudutavad ka järgmist taotlust): *Jälgimisperioodid on uuringutes olnud suhteliselt lühikesed, aga kombineeritud ravi on näidanud paremaid tulemusi. See sõltub paljuski haiguse bioloogiast, miks ühel patsiendil tuleb immuunraviga hea efekt ja teisel mitte. Senine standardravi on I reas olnud sunitiniib või pasopaniib. Aksitiniib on II reas kättesaadav, kui see muutuks kättesaadavaks I reas, siis II reas seda enam uuesti ei kasutataks. 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 subgruppid, kes praegu I liini raviga on katmata. Neeruvähi ravi vajaks komplekssemat ülevaatamist.*

Komisjon arutles ravimi efektiivsusandmete üle. Pembrolizumab + aksitiniibi kliinilised andmed on ebaküpsamad, kui samal näidustusel taotletud nivolumab + ipilimumab andmed. Ravi katkestamisi esines kombinatsioonraviga rohkem. Komisjon nentis, et hinnang kasule on väga ebakindel ning seetõttu on ka kulutõhususe analüüs ebakindel.

Kokkuvõttes pole komisjoni hinnangul ravi toime suurus veel täpselt teada ning seega ei saa taotluse rahuldamist soovitada.

#### Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest pembrolizumab + aksitiniibi efektiivsusandmed on väga ebakindlad ning sellest tulenevalt on ka kulutõhususe näitaja väga ebakindel.

## 4. NIVOLUMAB + IPILIMUMAB

**Taotlus:** Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb immuunravi nivolumab kombinatsioonis ipilimumabiga lisamist ravimiteenusesse 352R „Neerukasvajate kemoterapia, 2-nädalane ravikuur“ metastaatilise/kauglearenenud neerurakk-kartsinoomi (*advanced/metastatic Renal Cell Carcinoma, a/mRCC*) esimese rea raviks keskmise ja halva riskigrupiga patsientidele.

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Neerurakk-kartsinoom on kõige levinum neeruvähi vorm täiskasvanute hulgas, moodustades kõikidest neeruvähi juhtudest 85%. Diagnoosimise hetkel on 25 – 30% haigetel RCC metastaseerunud ning sellisel juhul on 5 aasta elulemus 10%.

Taotleja prognoosib patsientide arvuks esimesel aastal 80, seejärel 100.

#### Alternatiivne ravi:

Soodusravimite loetelu kaudu on 100% soodsmääruga rahastatud interferoon alfa-2a ning patsientidele, kelle 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, kättesaadavad sunitiniib ja pasopaniib 1. rea ravina, sunitiniib, pasopaniib või sorafeniib 2. rea ravina pärast interferooni sisaldava ravi ebaõnnestumist ning aksitiniib või kabosantiniib 2. rea ravina pärast 1. rea sunitiniib- või pasopaniibravi.

Teenuse 352R kaudu on kättesaadavad 1. reas bevatsizumab kombinatsioonis interferoon alfaga (madala ja keskmise riskiga patsiendil) ning temsiroliimus, (kõrge riskiga patsiendil) ning 2. reas nivolumabi monoravi: heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendil kuni haiguse progressioonini tingimusel, et mitte enam kui kolme ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus või haigus püsib stabiilsena.

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

Nivolumab kombinatsioonis ipilimumabiga (edaspidi N+I) efektiivsus- ja ohutusandmed tuginevad peamiselt ühele randomiseeritud III faasi avatud uuringule CheckMate214/CA209214, milles hinnati nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust a/mRCC korral võrdluses sunitiniibiga. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata nende tuumori PD-L1 staatusest. Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad keskmise/halva riskitasemega patsientidel (847 pt randomiseeriti suhtega 1:1) olid elulemus (OS), objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja progressioonivaba periood (PFS), mis põhinesid sõltumatul tsentraalsel pimehindamisel.

**Tulemused:** Esmase analüüsi tulemustel (jälgimisaja mediaan 25,2 kuud) vähenes N+I grupi patsientidel surma risk 37% (HR=0,63; 99,8% CI: 0,44-0,89,  $p < 0,0001$ ), elulemuse mediaanini kombinatsioonravi osas polnud jõutud (28-NE), sunitiniibil 26 kuud (22,1 – NE). PFS osas gruppide vahel statistiliselt olulist erinevust ei leitud (11,6 vs. 8,4 kuud; HR=0,82; 99,1% CI: 0,64-1,05;  $p = 0,033$  (eeldefineeritud  $p$  väärtus 0,009)). ORR oli vastavalt 42% vs. 27% ( $p < 0,0001$ ).

Uuringu jätkuanalüüsi (jälgimisaja mediaan 32,4 kuud) andmetel vähenes N+I grupi patsientidel surma risk 34% (HR=0,66; 95% CI: 0,54–0,80;  $p < 0,0001$ ). Elulemuse mediaanini kombinatsioonravi osas polnud endiselt jõutud (35,6-NE), sunitiniibil 26,6 kuud (22,1–33,4). PFS mediaan (hinnatud uurija poolt) oli N+I grupis 8,2 vs sunitiniibiga 8,3 kuud (HR=0,77; 95% CI: 0,65–0,90;  $p = 0,0014$ ) ning ORR saavutas N+I grupis 42% vs sunitiniibiga 29% ( $p = 0,0001$ ).

42-kuu vahekokkuvõtte tulemustel (presenteeritud ASCO *Genitourinary Cancers Symposium-1* 15.02.2020) vähenes N+I grupi patsientidel surma risk 34% (HR=0,66 95% CI: 0,55–0,80;  $p < 0,0001$ ) ja mediaanelulemused uuringugruppides olid vastavalt N+I 47,0 kuud (35,6-NE; tulemus võib olla ebastabiilne tulenevalt andmete tsenseerimisest) vs sunitiniib 26,6 kuud (22,1–33,5). ORR saavutas N+I grupis 42% vs sunitiniibiga 26% ( $p < 0,0001$ ).

**Ohutus:** Raviga seotud kõrvaltoimeid esines N+I grupis 93% ja sunitiniibiga 97%, sh raskeid kõrvaltoimeid (3-4 aste) 46% vs 63% patsientidest, samas ravikatkestamisi oli enam N+I grupis (22% vs 12%). Tulemused olid sarnased ka pikendatud jälgimisuuringu andmetel: kõrvaltoimeid N+I grupis 94% vs 97% ning vähem 3.-4. astme kõrvaltoimeid: 47% vs 64% patsientidest.

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

MLH esitas haigekassale MS Excel tarkvaral põhineva kulukasulikkuse analüüsi, milles hinnati N+I kulutõhusust eluea (40 aastat) perspektiivis. Efektiivsusandmed võrdluses sunitiniibiga põhinevad peamiselt otsesel võrdlusuuringul CheckMate 214. Teiste võrdlusravimite (pasopaniib, bevatsizumab+interferoon, temsiroliimus) andmed tuginevad metanalüüsile. Analüüsis on kulusid ja tulusid diskonteeritud 5% määraga. Analüüsi baasstsenaariumis leiti, et N+I-ga võrreldes sunitiniibiga

võidetakse 1,1 eluaastat (LY), ICER võidetud eluaasta kohta 52 627 eurot ning võidetakse 1,08 QALY-t ja kulutõhusus ICER/QALY on 53 281 eurot. N+I raviga võrreldes pasopaniibiga võidetakse 0,58 LY, ICER/LYG=108 383 eurot ning võidetakse 0,68 QALY-t, ICER/QALY=91 464 eurot.

EHK tähelepanekud:

- arvestades, et uuringu jälgimisaja mediaan oli 42 kuud, aRCC 5 aasta elulemus 10%, on kohasem lähtuda sarnaselt Kanada hinnangule 15-aastasest ajahorisondist;
- MLH on eeldanud, et ravi 1. ravireas kestab maksimaalselt 5 aastat, kuid sellist piirangut ei olnud uuringus, samas eeldati, et raviefekt jätkuvalt püsib. NICE pidas eeldust põhjendamatuks, sest eeldus on uuringuga kontrollimata ja mõju ravitulemustele teadmata. Haigekassa eemaldas samuti 5 raviaasta piirangu mõlemast ravihaarast ja kasutas ravikulude prognoosimisel PFS andmeid;
- taotleja lähtus analüüsis CheckMate 214 uuringu tulemustest hinnatuna EQ-5D küsimustiku põhjal. Šotimaa, Austraalia ja Kanada ekspertide hinnangul olid analüüsis kasutatud terviskasu väärtused ülehinnatud. Haigekassa pidas kohaseks mõlemas grupis kasutada ühesuguseid tervisekasu väärtuseid tuginedes sarnaselt Kanadale NICE-i sunitiniibi hinnangu andmetele (PF „0,78“ ja PD „0,7“).

Kordusanalüüsis leidis haigekassa, et N+I kombinatsiooniga võrreldes sunitiniibiga võidetakse 0,68 QALY-t ja ICER/QALY on ... eurot (arvestab MLH pakutud allahindlust ... %).

Potentsiaalne lisakulu:

Arvestades uuringus CheckMate214 ravi mediaankestuseid, tähendaks N+I hüvitamine lisakulu patsiendi kohta sõltuvalt ipilimumabi kogusest ... - ... eurot. 80 - 100 patsiendi ravi rahastamine tähendaks aastas lisakulu ... - ... eurot.

**Diskussioon**

**EOÜ:** *Osadele haigetele annab immuunravi väga pikaajalise ja sisuliselt kuratiivse ravitulemuse, mistõttu oleks vajalik kasutada immuunravi I reas. Praegu on veel vastamata küsimus, kas nivolumab monoravina annaks ehk sama hea efekti kui kombinatsioonravi.*

Komisjon nentis, et kliinilised andmed on küpsemad kui eelmise taotluse (pembrolizumab + aksitiniib) puhul. Eestis on kohaseks võrdluseks pasopaniib, millega taotletud kombinatsiooni võrreldud ei ole. Uuringus oli võrdlusravimiks sunitiniib. Pasopaniibi peetakse sunitiniibist veidi efektiivsemaks, seega on kasu suurus võrreldes pasopaniibiga veidi väiksem. Ravi katkestamisi esines kombinatsioonraviga rohkem. Samas 3.-4. astme kõrvaltoimeid esines rohkem sunitiniibiga. Elulemuse mediaanid olid rühmiti 47 vs 26,6 kuud, mis on märkimisväärne erinevus.

Haigekassa esindaja tõi välja, et NICE on soovitanud nivolumab + ipilimumab kombinatsioonravi hüvitada vähiravi fondi kaudu. Viidatud on ka konfidentsiaalsele allahindlusele. Võrreldes sunitiniibi ja pasopaniibiga on NICE saanud kulutõhususe näitaja 35 000 - 40 000 £ ja arvestades täiendavat hinnapakumist 20 000-30 000 £, seega on suudetud saavutada tavapäraselt vastuvõetav kulutõhususe tase. Seega peaks olema aktsepteeritava kulutõhususe saavutamine võimalik ka Eestis.

Komisjon toetab taotluse rahuldamist tingimusel, et kulutõhususe tase jääb konservatiivsetel eeldustel (st haigekassa tähelepanekuid arvestades) 40 000 euro juurde.

**Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel rahuldada taotlus tingimusel, et kulutõhususe näitaja jääb konservatiivsetel eeldustel 40 000 euro juurde.

## 5. PEMBROLIZUMAB

**Taotlus:** Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse „Pembrolizumab monoterapiana või kombinatsioonis plaatinat ja 5-fluorouratsiili sisaldava kemoterapiaga esimese rea raviks metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (*combined positive score*, CPS)  $\geq 20$ “ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

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

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

Eestis registreeritakse aastas ca 300 pea- ja kaelapiirkonna vähi esmasjuhtu. Korduva või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomiga patsientide prognoos on kehv, elulemuse mediaan on 6-15 kuud.

Taotleja prognoosib, et Eestis võib olla taotletavaks raviks sobivaid patsiente aastas ca 25. Meditsiinilise eksperdi analüüsi järgi on tõenäoline patsientide arv 15-17.

#### **Alternatiivne ravi:**

315R „Pea- ja kaelapiirkonna kasvajate kemoterapiakuur“, mille raames on rahastatud tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi retsidiveeruva või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna vähi palliativseks keemiaraviks.

263R „Pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi nivolumabiga, 2-nädalane ravikuur“ lokaalselt retsidiveerunud või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi II ravireas, kui haigus on progresseerunud plaatinapõhise tsütostaatilise ravi ajal või kuue kuu jooksul peale plaatinapõhise keemiaravi lõppemist.

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

Pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust mitteresetseeritava korduva või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna (suuõõne, neelu või kõri) lamerakulise vähi esimese rea raviks on uuritud III faasi avatud randomiseeritud uuringus KEYNOTE-048. Uuringusse kaasati patsiendid, kes ei olnud varem korduva või metastaatilise haiguse süsteemset ravi saanud ning kelle haigust ei peetud paiksele ravile alluvaks. PD-L1 positiivsus ei olnud uuringusse kaasamise eeltingimuseks, 43% patsientidest oli PD-L1 CPS  $\geq 20$ . 882 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1:1 saama kas:

- pembrolizumabi iga 3 nädala järel (n=301) või
- pembrolizumabi + keemiaravi karboplatiini/tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (5-FU) iga 3 nädala järel (n=281) või
- tsetuksimabi + keemiaravi karboplatiini/tsisplatiini ja 5-FU-ga iga 3 nädala järel (n=300).

Esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid elulemus (OS) ja progressioonivaba periood (PFS).

#### **Tulemused:**

Pembrolizumabi monoterapiaga parandas PD-L1 CPS  $\geq 20$  patsientide populatsioonis elulemust võrreldes tsetuksimabi + keemiaraviga: OS mediaan vastavalt 14,8 kuud (95% CI: 11,5-20,6) vs 10,7 kuud (95% CI: 8,8-12,8), erinevus 4,1 kuud, riskitiheduste suhe (HR) 0,58 (95% CI: 0,44-0,78), p-väärtus 0,00010. Progressioonivaba perioodi pikkuse mediaani erinevus (3,4 kuud vs 5,3 kuud) ei olnud statistiliselt oluline.

Ka pembrolizumab koos keemiaraviga parandas PD-L1 CPS  $\geq 20$  patsientide populatsioonis võrreldes tsetuksimab + keemiaraviga elulemust: OS mediaan vastavalt 14,7 kuud (95% CI: 10,3-19,3) vs 11,0 kuud (95% CI: 9,2-13,0), erinevus 3,7 kuud, HR 0,60 (95% CI: 0,45-0,82), p-väärtus 0,00044. Progressioonivaba perioodi pikkuse mediaani erinevus (5,8 kuud vs 5,3 kuud) ei olnud statistiliselt oluline.

MLH on esitanud haigekassale kaudse võrdluse (võrgustik meta-analüüsi) taotletava teenuse ja hetkel sel näidustusel hüvitatava raviskeemi tsisplatiin + 5-FU efektiivsuse kohta.

Analüüsi järgi parandab pembrolizumabi monoterapia PD-L1 CPS  $\geq 20$  patsientide populatsioonis võrreldes plaatinapreparaadi ja 5-FU-ga statistiliselt oluliselt nii elulemust (HR 0,54; 95% CI: 0,39-0,76) kui ka progressioonivaba perioodi pikkust (HR 0,55; 95% CI: 0,39-0,76).

Ka pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga parandab PD-L1 CPS  $\geq 20$  patsientide populatsioonis võrreldes plaatinapreparaadi ja 5-FU-ga statistiliselt oluliselt nii elulemust (HR 0,53; 95% CI: 0,37-0,75) kui ka progressioonivaba perioodi pikkust (HR 0,42; 95% CI: 0,30-0,59).

**Ohutus:** Mistahes kõrvaltoime tõttu ravi katkestanud patsientide osakaal oli 12% (36 patsienti) monoterapia rühmas, 33% (90 patsienti) pembrolizumab + keemiaravi ning 28% (79 patsienti) keemiaravi rühmas. Raskeid kõrvaltoimeid esines pembrolizumab monoterapia grupis 55%, pembrolizumab + kemoterapia grupis 85% ja tsetuksimab + kemoterapia grupis 83% patsientidest. Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines pembrolizumab monoterapia grupis 1%, pembrolizumab + kemoterapia grupis 4% ja tsetuksimab + kemoterapia grupis 3% patsientidest.

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

MLH esindaja on esitanud haigekassale MS Excel tarkvaral põhineva farmaköökonomilise analüüsi, milles on hinnatud pembrolizumabi monoterapia ning pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooni kuluefektiivsust võrreldes plaatinapreparaati (tsisplatiin või karboplatiin) ja 5-FU-d sisaldava keemiaraviga metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea ravis täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga  $\geq 20$ . Mudeli ajahorisont on 20 aastat. Mudelis on maksimaalne ravi kestus pembrolizumabiga piiratud kahe aastaga. Tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga.

Analüüsi järgi võidetakse pembrolizumabi monoterapiaga 1,13 QALY (1,99 vs 0,86) ja kulutõhususe näitaja on 25 444 eurot/QALY. Kombinatsioonraviga võidetakse 1,80 QALY (2,60 vs 0,79) ja kulutõhususe näitaja on 20 694 eurot/QALY.

EHK tähelepanekud:

- haigekassa korrigeeris teenuste hindasid vastavalt 01.04.2020 kehtima hakanud tervishoiuteenuste loetelule;
- haigekassa korrigeeris mudelis nivolumabi maksumust (järgnev ravirida võrdlusravi puhul);
- mudelis on üldise elulemuse modelleerimisel kasutatud monoterapia puhul log-logistilist distributsiooni ja kombinatsioonravi korral log-normaalset distributsiooni. NICE on enda esialgses hinnangus pidanud kõige kohasemaks kasutada Weibulli distributsiooni;
- mudeli ajahorisont võib antud sihtgrupi üldise elulemuse mediaani arvestades olla liialt pikk.

Kui lisaks eelnevatele korrektuuridele lühendada mudeli ajahorisonti 10 aastale, on kulutõhususe näitaja monoterapia korral 39 988 eurot/QALY ja kombinatsioonraviga 34 699 eurot/QALY, 5-aastase horisondi korral vastavalt 58 543 eurot/QALY ja 59 313 eurot/QALY.

Lisaks võivad haigekassa hinnangul olla elukvaliteedi väärtused analüüsis ülehinnatud.

Potentsiaalne lisakulu:

Haigekassa tugineb taotleja prognoosile, et aastas vajab ravi 25 patsienti. Täpsemate andmete puudumise tõttu arvestab haigekassa eelarvemõju analüüsis monoterapiat saavate patsientide arvuks 12 ja kombinatsioonravi patsientide arvuks 13.

25 patsiendi ravi maksumus taotletava teenusega on 682 254 eurot. Ära jääb kulu alternatiivsele ravile (kemoterapia tsisplatiini + 5-FU-ga), seega lisakulu on ca 604 000 eurot aastas.

### **Diskussioon**

**EOÜ:** Tegemist on väga kehva prognoosiga haigusega. Ametlikult on Euroopa Liidus pembrolizumabi ja keemiaravi kombinatsioon näidustatud patsientidele, kellel PD-L1 CPS-iga => 1, aga taotluses piirasime sihtrühma patsientidega, kellel PD-L1 CP-iga  $\geq 20$ . Pembrolizumabi monoterapia oleks vajalik nendele, kes keemiaravi ei talu. Uuringus on võrdlusraviks EXTREME skeem, mida Eestis kasutada ei saa. Patsientidel, kes saaksid immuunravi I reas, seda II reas enam uuesti ei kasutataks. Nagu ka kopsuvähi puhul on immuunravi tõstmisel varasemasse raviliini kasusajate arv suurem. Tegelikult jääb järele käputäis inimesi, kes sobivad II liinis immuunravi saama.

Komisjon nentis, et tegemist on halva prognoosiga haigusega. Praegu on 1. reas kättesaadav kemoterapia ning 2. reas nivolumab. Uuringu andmetel annab pembrolizumab keskmiselt 4,1 kuud elulemuse kasu. Pembrolizumabi + keemiaravi efekt on olnud väiksem (3,7 kuud). Komisjon tõdes, et arvestades elulemuse mediaani selle haigusega (6-15 kuud) on 4 kuune elulemuse kasu oluline efekt. Kuna uuringus võrdlusraviks olnud skeem on efektiivsem, kui Eestis kasutatav ravi, siis ei ole ravi efekt võrreldes meil kättesaadavate skeemidega väiksem.

Komisjon tõdes, et kulutõhususe analüüs on siiski selle võrra ebakindlam, et otsest võrdlust Eestis kasutatava alternatiiviga ei ole. Arvestades elulemuse mediaani on komisjoni hinnangul sobivaim kasutada majandusanalüüsis 5-aastast ajahorisonti.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel rahuldada taotlus tingimusel, et konservatiivsetel eeldustel jääb kulutõhususe näitaja 40 000 euro piiresse.

## **6. IPILIMUMAB + NIVOLUMAB**

**Taotlus:** Eesti Onkoterapia Ühing taotleb ravimiteenusesse 237R „Kaugelearenenud melanoomi ravi PD-1 vastase antikehaga, üks ravinädal“ uue ravimikomponendi lisamist, et see võimaldaks kasutada toimeainete nivolumab ja ipilimumab kombinatsiooni esimeses raviliinis lokaalselt levinud mitteresetseeritava (staadium IIIC ja IIID) või metastaatilise (staadium IV) melanoomi ravis (sõltumata BRAF V600 mutatsiooni olemasolust).

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

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

Eesti Vähiregistri andmeil oli 2017. a nahamelanoomi esmasjuhte Eestis 225. Haigestunutest 23% moodustavad noored täiskasvanud (vanuses 20-45a).

Taotleja hinnangul võiks oodatav patsientide arv aastas olla 20-25.

#### **Alternatiivne ravi:**

Melanoomi raviks on Eestis kättesaadavad alljärgnevad ravimid:

- dakarbasiini sisaldavad skeemid teenuse 313R raames;

- pembrolizumab monoterapia teenuse 254R raames - kuni haiguse progresseerumiseni mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoomiga haigetele, kelle sooritusvõime on 0-1 (ECOG skaalal);
- nivolumab monoterapia teenuse 255R raames - kuni haiguse progresseerumiseni mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoomiga haigetele, kelle sooritusvõime on 0-1 (ECOG skaalal);
- BRAF V600 mutatsiooni esinemise korral ravimite loetelu kaudu 100% soodustusega toimeained dabrafeniib ja trametiniib.

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

Taotleja on esitanud III-faasi randomiseeritud topeltpimedada uuringu (Checkmate067), kus hinnati nivolumab + ipilimumab kombineeritud ravi tõhusust varasemalt ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidel, kellel oli mitteresetseeritav (III) või metastaatiline (IV) melanoom (ECOG staatus 0-1) sõltumatult BRAF mutatsioonist.

Viidatud kliinilise uuringu eesmärgiks oli näidata, et võrreldes ipilimumabiga pikendab a) nivolumabi monoravi ja b) nivolumab + ipilimumab kombinatsioonravi progressioonivaba ja üldist elulemust. Esitatud uuring ei olnud disainitud võrdlemaks kombinatsioonravi nivolumab monoterapiaga, võrdlused on esitatud uuringus kirjeldavana. Kokku randomiseeriti 945 patsienti (1:1:1) saama kas: 1) nivolumab + ipilimumab kombinatsiooni või 2) nivolumab monoterapiat või 3) ipilimumab monoterapiat. Kombinatsioonravi rühm ning nivolumabi rühm jätkasid peale 12 nädalast induktsioonperioodi säilitusravi (nivolumabiga).

### **Tulemused:**

5-aastase jälgimisaja tulemused:

Progressioonivaba periood (PFS): PFS mediaan 11,5 kuud (nivolumab + ipilimumab) vs 6,9 kuud (nivolumab), riskitiheduse suhe HR=0,79 (95% CI: 0,64-0,96).

Alagrupiti: BRAFneg 11,2 kuud kombinatsioonravi grupis ja 8,2 kuud nivolumab grupis, riskitiheduse suhe HR=0,89 (95% CI: 0,70-1,13); BRAFpos 16,8 kuud kombinatsioonravi grupis ja 5,6-kuud nivolumab grupis, riskitiheduse suhe HR=0,60 (95% CI: 0,43-0,86).

Elulemus (OS): OS mediaan ei ole nivolumab + ipilimumab grupis saavutatud (seega >60 kuu), nivolumabi grupis 36,9 kuud, riskitiheduse suhe HR=0,83 (95% CI: 0,66-1,03).

Alagrupiti: BRAFneg kombinatsioonravi (39,1 kuud) vs nivolumab (34,4 kuud), HR=0,89 (95% CI: 0,69-1,15) ja BRAFpos kombinatsioonravi (>60 kuu) vs nivolumab (45,5 kuud) HR=0,70 (95% CI: 0,46-1,05).

Kombinatsioonravi saavatest haigetest saavad raviefekti (ORR) 58% ning täieliku ravivastuse (CR) 22% patsientidest (nivolumab monoterapia grupis olid vastavad arvud 45% ja 19%).

### **Ohutus:**

Raviga seotuks loetud kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines 95,5% kombinatsioonravi rühmas ja 82,1% nivolumabi rühmas, neist tõsised oli vastavalt 55% ja 16,3%. Kõrvaltoime tõttu katkestas ravi 29,4% patsientidest, võrrelduna 5,1% nivolumab rühmas.

3. ja 4. astme kõrvaltoimetest esines diarröa, koliit, aminotransferaaside (alaniin, aspartaat) tõus, lipaasi ja amülaasi tõus, väsimus, iiveldus ja nahalööbed. Esines ka ravimi toksilisusest tulenevaid surmajuhte, kombinatsioonravigrupis 2 (kardiomiopaatia ning maksa nekroos), nivolumabravi grupis 1 (neutropeenia).

## Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

MLH on esitanud kulukasulikkuse analüüsi. Tegemist on jaotatud-elulemuse mudeliga (ajahorisont 30a), mis on esitatud haigekassa kuluperspektiivist (diskonteerimismäär 5%). Mudelis võrreldakse taotletavat kombinatsioonravi: nivolumab monoterapiat, pembrolizumab monoterapiat, dakarbasiini, dabrafeniibi, dabrafeniibi + trametiniibi kombinatsiooni ning ipilimumab monoterapiaga (pole Eestis rahastatud).

Ravim	LY	ICER <sub>LY</sub> (€)	QALY	ICER <sub>QALY</sub> (€)
nivo+ipi	6,361		4,432	
<b>nivolumab</b>	<b>5,255</b>	<b>22 923</b>	<b>3,686</b>	<b>33 985</b>
dakarbaasiin	2,031	17 768	1,398	25 355
dabrafeniib	2,364	15 761	1,630	22 478
<b>pembrolizumab</b>	<b>3,680</b>	<b>17 697</b>	<b>2,568</b>	<b>25 355</b>
dabrafeniib+trametiniib	2,733	11 260	1,881	16 013

### EHK tähelepanekud:

- kombinatsioonravi grupis ei ole elulemuse mediaan saavutatud, ning riskitiheduse suhe ei olnud võrreldes nivolumab monoterapiaga statistiliselt oluline;
- mudel kirjeldab laiema populatsiooni (mitteresetseeritava III staadium ja metastaatilise IV staadium) tulemusi kui taotletakse (IIC, IIID ja metastaatilisele IV-staadium), mis lisab tulemusse veelgi ebakindlust;
- võrdlus pembrolizumabiga, mis on käesoleval hetkel üks peamistest arvestatavatest alternatiividest, põhineb kaudsetel tõenditel;
- mudelis on kasutatud 30-aastast ajahorisonti (EHK peab kohasemaks 10-aastast) ning patsiendi keskmise kehakaaluna 72,3kg (Checkmate067 uuringus 82kg);
- mudelis on kasutatud nivolumabi, pembrolizumabi ja dabrafeniibi/trametiniibi avalikke hindu (konfidentsiaalsed hinnalepped);
- mudelis on eeldatud, et ravi pikkus nii kombinatsioonravi (ipi+nivo), pembrolizumab monoterapiat kui ka nivolumab monoterapiat puhul kestab kokku 156 nädalat (ehk 36 kuud). Checkmate067 uuringud PFS mediaan kombinatsioonravi rühmas oli 11,5 kuud ja nivolumab rühmas 6,9 kuud; pembrolizumabi puhul on PFS mediaan 4,1 kuud;
- elukvaliteedi väärtused võivad mudelise olla ebakindlad (kombinatsioonravi rühmas oli küsitluse lõpetanud isikute osakaal (5nädalal-19 nädalal) mõlema küsimustiku puhul >13% madalam kui nivolumab monoterapiat rühmas (13 nädalal vastavalt 52,7% ja 77,5%);
- vastavalt Checkmate067 uuringu andmetele vajab 83% patsientidest immuunmoduleerivat ravi, millega mudelis ei ole arvestatud.

Muutes ajahorisonti esitatud mudelis lühemaks (10 aastale), korrigeerides patsientide kaalu (80kg), muutes hindu pembrolizumabi ja nivolumabi monoterapiat korral ning lähtudes ravi pikkuse puhul progressioonivaba elulemuse andmetest, on haigekassa leidnud, et ICER/QALY jääb vahemikku 64 143 - 177 742 eurot (võidetakse 0,28-0,75 QALY-t).

### Potentsiaalne lisakulu:

Fikseeritud pikkusega kombinatsioonravi I faas (induktsioon) maksab patsiendi kohta ... eurot. Arvestades aga, et ravile lisandub ka II faas (säilitusravi), siis oleks kulu ühe patsiendi kohta kokku (I+II faas) hinnanguliselt (võttes aluseks PFS andmed Checkmate067 uuringus) ... eurot.



25 patsiendi korral jääb lisakulu vahemikku ... - ... eurot (arvestades PFS andmeid).

### **Diskussioon**

**EOÜ:** *Metastaatilise melanoomi haiged on Eestis tegelikult üsnagi hästi ravitud, st kasutada on mitmeid ravialternatiive. Ipilimumab + nivolumab kombinatsioon on üsna toksiline kuid tõhus ravi. Need patsiendid, kes praegu saavad monoterapiat või dabrafeniib + trametiniib kombinatsiooni, ei läheks üle taotletud ravile, sest taotletakse vaid esimesse raviliini, praegu ravil olevad haiged jätkavad ravi ning selts ei ole käesolevalt taotlenud kombinatsioonravi II raviliini. 60% haigetest saavad tõsiseid kõrvaltoimeid, neist kuni 30% lõpetavad ravi enneaegselt. Need patsiendid, kes kõrvaltoimete tõttu ravi katkestasid elavad sama kaua, kui need, kes vaatamata kõrvaltoimetele ravi jätkasid. Kombinatsioonraviga ei ole 60 kuu jälgimisaja jooksul saavutatud keskmist elulemust. 52% patsientidest elavad siiani ning elusolevatest patsientidest 75% ei ole seni järgmist ravi saanud. Täieliku ravivastuse saavutavad 22% patsientidest, mis on väga hea ja püsiv tulemus. On tõstatunud küsimused, kas kõik patsiendid vajavad kombinatsioonravi ning kas kõik patsiendid vajavad 4 kuuri kombinatsioonravi. Võib juhtuda, et onkoloogid piirduksid palju lühema raviga kui pembrolizumabi või nivolumabi monoterapiaga puhul (koosolekul refereeriti paar päeva enne avaldatud ASCO tulemusi, mis vajavad veel edasist analüüsi). PD-L1 tase melanoomi puhul ravi tulemuslikkust ei määra ning seda üldiselt ei määratagi melanoomi puhul. Immuunravi toimib I liinis, BRAF pos ja asümptomaatiliste ajumetastaasidega haigetel paremini.*

Komisjon nentis, et kliinilise uuringu disainist (ei olnud ette nähtud võrdlema kombinatsioonravi nivolumab monoterapiaga) tulenevalt ei ole leitud tulemused statistiliselt olulised. OS mediaanide erinevust (üle 60 kuu ja ligi 47 kuud) arvestades on usutav, et nivolumab + ipilimumab pigem pikendab elulemust. 60 kuu elulemus ainult nivolumabiga on 44% ja kombinatsiooniga 52%. 3-aasta elulemuses on erinevus umbes 10%.

Komisjoni hinnangul on raviga saadav kasu väga ebakindel, mis tähendab, et majandusanalüüsis tuleks lähtuda kõige konservatiivsematest eeldustest.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et kulutõhususe näitaja jääb konservatiivsetel eeldustel 40 000 euro juurde.

## **7. ATESOLIZUMAB**

**Taotlus:** Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue teenuse „Immuunravi atesolizumabiga PD-L1 positiivse ( $\geq 5\%$ ) kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea valikus, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

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

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

Uroteliaalne kartsinoom lokaliseerub põies (90-97%), neeruvaagnas (8%), kusejuhas või kusitis (2%). Uroteliaalne (ehk transitoorakuline) kartsinoom moodustab 90% kõigist põievähkidest.

Esimese ravirea patsientide arvuks on aastas prognoositud 11-15.

#### **Alternatiivne ravi:**

Kusepõie- ja kuseeteede kasvaja kemoterapiakuuri (kood 351R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

- gemtsitabiini ja tsisplatiini kombinatsioonravi: kusepõievähi neoadjuvantne, adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsiendile ei ole näidustatud ravi M-VAC skeemi järgi;

- kombinatsioonravi M-VAC skeemi järgi: kusepõievähi neoadjuvantne, adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsiendi seisund võimaldab läbi viia toksilisemat keemiaravi.

Tsisplatiin-sobimatutel patsientidel kasutatavaid raviskeeme (gemtsitabiini ja karboplatiini sisaldav keemiaravi) hüvitatud ei ole.

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

Atesolizumabi efektiivsust ja ohutust eelnevalt ravimata lokaalselt levinud ja opereerimatu või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu, on hinnatud mitmekeskuselises ühe uuringuharuga II faasi kliinilises uuringus IMvigor210. Uuringu tsisplatiin sobimatute patsientide kohorti kaasati 123 patsienti, kellest 119 patsienti said ühe või enama doosi atesolizumabi, mida manustati annuses 1200 mg kolmenädalase intervalliga kuni haiguse progresseerumise või ravimi talumatu toksilisuseni. Esmane tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse määr (ORR), milleks loeti täielikku või osalist ravivastust (RECIST versiooni 1.1 järgi), hinnatuna sõltumatu hindamiskogu poolt.

### **Tulemused (jälgimisaja mediaan 17,2 kuud):**

ORR ITT populatsioonis 22,7% (95% CI: 15,5-31,3%) ja PD-L1  $\geq 5\%$  patsientidel 28,1% (95% CI: 13,8-46,8%).

Elulemuse mediaan oli ITT populatsioonis 15,9 kuud (95% CI: 10,4-mittehinnatav) ja PD-L1  $\geq 5\%$  patsientidel 12,3 kuud (95% CI: 6,0-mittehinnatav).

Progressioonivaba perioodi mediaan oli ITT populatsioonis 2,7 kuud (95% CI: 2,1-4,2) ja PD-L1  $\geq 5\%$  patsientidel 4,1 kuud (95% CI: 2,3-11,8 kuud).

Käimasolevas III faasi randomiseeritud uuringus IMvigor130 võrreldakse atesolizumabi monoterapia ning atesolizumabi ja platinapõhise kemoterapia kombinatsiooni efektiivsust võrreldes vaid platinapõhise kemoterapiaga patsientidel, kes ei ole eelnevalt lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse ravi saanud. Uuringusse värvati 1213 lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsienti (tsiplatiinile sobilikud ja mittesobilikud). Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1:1 kolme ravirühma:

A: atesolizumab + platinapõhine keemiaravi (gemtsitabiin + tsisplatiin/karboplatiin) (n=451);

B: atesolizumabi monoravi (n=362);

C: platinapõhine keemiaravi + platseebo (n=400).

Pärast elulemuse andmete esmast läbivaatamist peatati sõltumatu andmejärelvalve komitee soovitusel ravi atesolizumabi monoterapiaga madala PD-L1 ekspressiooniga (<5%) patsientide alarühmas nende vähenenud elulemuse tõttu.

Uuringu esmased tulemused publitseeriti 2019. aastal ESMO kongressil:

Atesolizumabi monoravi rühmas (B) oli elulemus ITT populatsioonis 15,7 kuud, keemiaravi rühmas (C) 13,1 kuud, riskitiheduste suhe (HR) 1,02 (95% CI: 0,83-1,24). PD-L1 ekspressiooniga  $\geq 5\%$  patsientidel ei olnud atesolizumabi monoravi rühmas elulemuse mediaani veel saavutatud ja keemiaravi rühmas oli see 17,8 kuud, HR 0,68 (95% CI: 0,43-1,08).

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

MLH on esitanud haigekassale farmakoökonomilise analüüsi atesolizumabi vs gemtsitabiin + karboplatiini kohta lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi I ravireas tsisplatiin-sobimatutel patsientidel, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon on  $\geq 5\%$ . Mudeli ajahorisont on 20 aastat,

tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga. Analüüsi järgi võidetakse atesolizumabiga võrreldes gemtsitabiin + karboplatiiniga ... eluaastat (LY) ja ... kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY), kulutõhususe näitaja on ... eurot/QALY.

EHK tähelepanekud:

- Šotimaale esitatud analüüsis olid algstsenaariumis võidetud eluaastate ja kvaliteedile kohandatud eluaastate arvud märkimisväärselt madalamad, vastavalt ... ja ...;
- üldise ja progressioonivaba elulemuse modelleerimisel kasutas EHK *generalised gamma* funktsiooni asemel Kaplan-Meieri kõverat ja saba ekstrapoleerimist vastavalt eksponentsiaalse ja Weibulli funktsiooniga. Atesolizumabi ravi kestuse modelleerimiseks kasutas EHK eksponentsiaalse asemel Weibulli funktsiooni (sarnaselt teistele riikidele);
- EHK korrigeeris mudelis karboplatiini hinda;
- mudelis on arvestatud vaid ravimite kuludega, kuid mitte ravimite manustamise, kõrvaltoimete ja toetava ravi kuludega ega kuludega pärast haiguse progresseerumist;
- elulemuse mediaani arvestades võib mudeli 20-aastane ajahorisont olla liialt pikk;
- puuduvad otsesed võrdlusandmed atesolizumabi ja karboplatiin + gemtsitabiini efektiivsuse erinevuse kohta, tugineb analüüs kaudsetele võrdlustele ja mitmetele eeldustele.

Haigekassa kordusanalüüsil langes võidetud eluaastate arv ...-ni ja kvaliteedile kohandatud eluaastate arv ...-ni. Kulutõhususe näitaja tõusis ... euronit/QALY.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotletava teenuse hüvitamine 15 patsiendile aastas tooks ravikindlustuse eelarvele kaasa lisakulu ca ... eurot.

### **Diskussioon**

**EOÜ** (kommentaariid puudutavad ka järgmist taotlust): *Tegemist on väga kurva sihtrühmaga, sest ravivõimalusi nendel patsientidel praktiliselt ei ole. Tulenevalt haigusest ja lokaliseerimisest on hulk patsiente, kelle neerufunktsioon ei võimalda rakendada praegust standardravi ehk tsisplatiinil põhinevat keemiaravi. Toimivat ravi nendele patsientidele täna ei olegi. Langenud neerufunktsioon on plaatinaravi takistuseks ning kõik ravimid, mida on ravijuhendites võimalustena välja toodud, efektiivse ravi mõistet välja ei kanna. Patsiendid ei ole vaatamata sellele, et plaatinaravi neil halva neerufunktsiooni tõttu kasutada ei saa, üldse halvas üldseisundis. Patsientide arv on väike ja me suudame neid selekteerida PD-L1 ekspressiooni põhjal. Mõlemad ravimid (atesolizumab ja pembrolizumab) on registreeritud uuringutega, kus võrdlusgrupp on parim toetav ravi, samas on käimas mõlema preparaadi III faasi uuringud. Atesolizumabi puhul lubati subgrupi tulemusi esitleda sügisesel ASCO konverentsil. Atesolizumabiga käimasolevasse uuringusse on kaasatud ka need patsiendid, kellel ei saa plaatinapõhist ravi neerufunktsiooni languse tõttu kasutada.*

Komisjon nentis, et vajadus täiendava ravivõimaluse järele on taotletud sihtrühmas suur.

Komisjon arutles ravimi efektiivsusandmete üle. Ravivastuse sai uuringu andmetel ainult 22,7% patsientidest ehk ligi 80% patsientidest ravim toimet ei avaldanud. Kuivõrd taotletud ravimiga on III faasi uuring pooleli, siis on komisjoni hinnangul veel liiga vara ravimi hüvitamise osas seisukohta võtta.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust esialgu mitte rahuldada, oodata ära III faasi uuringu tulemusi ning arutada seejärel taotlust uuesti komisjonis.

## 8. PEMBROLIZUMAB

**Taotlus:** Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse „Immuunravi pembrolizumabiga kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea ravis, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (*combined positive score*, CPS)  $\geq 10$ “ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

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

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

Esimese ravirea patsientide arvuks on aastas prognoositud 11-15.

#### **Alternatiivne ravi:**

Kusepõie- ja kuseteede kasvajate kemoterapiakuuri (kood 351R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

- gemtsitabiini ja tsisplatiini kombinatsioonravi: kusepõievähi neoadjuvantne, adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsiendile ei ole näidustatud ravi M-VAC skeemi järgi;
- kombinatsioonravi M-VAC skeemi järgi: kusepõievähi neoadjuvantne, adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsiendi seisund võimaldab läbi viia toksilisemat keemiaravi.

Tsisplatiin-sobimatutel patsientidel kasutatavaid raviskeeme (gemtsitabiini ja karboplatiini sisaldav keemiaravi) hüvitatud ei ole.

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

Mitmekeskuselises ühe uuringurühmaga II faasi uuringus KEYNOTE-052 hinnati pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust lokaalselt kaugelearenenud ja opereerimatu või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes ei olnud varasemalt kaugelearenenud haiguse raviks süsteemset keemiaravi saanud ja kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi. Esmane tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse määr, milleks loeti täielikku või osalist ravivastust (RECIST versiooni 1.1 järgi), ITT populatsioonis ja PD-L1 ekspressiooni staatuse järgi. Uuringusse kaasati 374 patsienti, kellest 370 patsienti said vähemalt ühe doosi pembrolizumabi.

#### **Tulemused (jälgimisaja mediaan 11,4 kuud):**

Objektiivse ravivastuse määr ITT populatsioonis oli 29% (95% CI: 24-34%), PD-L1 CPS-ga  $\geq 10$  patsientidel 47% (95% CI: 38-57%);

Elulemuse mediaan oli ITT populatsioonis 11,3 kuud (95% CI: 9,7-13,1 kuud) ja CPS-ga  $\geq 10$  patsientidel 18,5 kuud (95% CI: 12,2-28,5 kuud);

Progressioonivaba perioodi mediaan oli üldpopulatsioonis 2,2 kuud (95% CI: 2,1-3,4 kuud), PD-L1 CPS-ga  $\geq 10$  patsientidel 4,9 kuud (95% CI: 3,8-10,8 kuud).

Käimas on III faasi uuring KEYNOTE-361, milles hinnatakse pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust kas monoterapiana või koos platinapõhise keemiaraviga (gemtsitabiin + tsisplatiin/karboplatiin) võrreldes esimese rea keemiaraviga kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel.

Andmejärelvalve komitee soovitude alusel peatati uuritavate määramine pembrolizumabi monoterapiara ravirühma, kui patsiendi kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-ga  $< 10$ , kuna esialgsed andmed näitasid neil patsientidel vähenenud elulemust võrreldes standardse keemiaraviga.

MLH on esitanud haigekassale kaudse võrdluse pembrolizumabi ja karboplatiin + gemtsitabiini efektiivsuse kohta. Analüüsi järgi parandab pembrolizumab nii üldpopulatsioonis kui ka PD-L1 CPS  $\geq$

10 patsientidel üldist elulemust. Kuna analüüs tugineb üheharulistele uuringutele, tuleb selle tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

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

MLH on esitanud haigekassale farmakoökonomilise analüüsi pembrolizumabi vs gemtsitabiin + karboplatiini kombinatsiooni ja gemtsitabiini monoterapiaga kohta lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi I ravireas tsisplatiin-sobimatutel patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga  $\geq 10$ . Mudeli ajahorisont on 15 aastat, tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga.

Analüüsi järgi võidetakse pembrolizumabiga võrreldes gemtsitabiin + karboplatiiniga 1,92 ja võrreldes gemtsitabiiniga 1,97 eluaastat (LY) ning vastavalt 1,55 ja 1,59 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY), kulutõhususe näitajad on vastavalt 31 077 eurot/QALY ja 30 525 eurot/QALY.

EHK tähelepanekud:

- Eestile esitatud analüüsis on kasutatud pikemat ajahorisonti, kui võrdlusriigid on kohaseks pidanud (Šotimaa 10 aastat, Kanada 5 aastat);
- esitatud analüüsis on kasutatud kõrgeid tervisekasu (utility) väärtuseid: 0,842 progressioonivabas ja 0,800 progresseerunud staadiumis (Šotimaa ja Inglismaa on kasutanud vastavalt 0,678 ja 0,614);
- analüüsis on ravi pembrolizumabiga piiratud 2-aastase perioodiga, kuid on eeldatud, et pembrolizumabi raviefekt seejärel ajas ei vähene;

Kordusanalüüsil langes võidetud QALY-de arv võrreldes gemtsitabiin + karboplatiiniga 0,70-ni ja võrreldes gemtsitabiini monoterapiaga 0,73-ni, kulutõhususe näitaja tõusis vastavalt kuni 67 402 euroni/QALY ja 65 065 euroni/QALY.

### Potentsiaalne lisakulu:

Taotletava teenuse hüvitamine 15 patsiendile aastas tooks ravikindlustuse eelarvele kaasa lisakulu ca 340 000 eurot.

### **Diskussioon**

Komisjon nentis, et vajadus täiendava ravivõimaluse järele on taotletud sihtrühmas suur.

Komisjon arutles ravimi efektiivsusandmete üle. Ravivastuse sai uuringu andmetel ainult 29% patsientidest ehk 70% patsientidest ravim toimet ei avaldanud. Kuivõrd taotletud ravimiga on III faasi uuring pooleli, siis on komisjoni hinnangul veel liiga vara ravimi hüvitamise osas seisukohta võtta.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust esialgu mitte rahuldada, oodata ära III faasi uuringu tulemused ning arutada seejärel taotlust uuesti komisjonis.

Alar Irs  
Juhataja

Marta Danilov  
Protokollija