

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Immuunravi (PD-L1-inhibiitorid) kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi ravis
Taotluse number	1291
Kuupäev	juuni 2018

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue teenuse „Immuunravi (PD-L1-inhibiitorid) kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi ravis“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Uue teenuse raames soovitakse hakata kasutama kolme toimeainet: atesolizumabi (Tecentriq), pembrolizumabi (Keytruda) ja nivolumabi (Opdivo).

Ravimi omaduste kokkuvõtete alusel on ravimpreparaadid Tecentriq (atesolizumab) ja Keytruda (pembrolizumab) näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi monoterapiaks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud eelnevat platiinapreparaati sisaldavat kemoterapiat või kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu.^{1,2} Opdivo (nivolumab) on näidustatud lokaalselt levinud mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi monoterapiaks täiskasvanud patsientidel, kellel eelnev platiinapreparaati sisaldav ravi on ebaõnnestunud.³ Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb teenuse lisamist loetellu näidustustel, mis on kooskõlas ravimite ametlike näidustustega.

1.2. Taotletav teenus

1.2.1. Atesolizumab

Atesolizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub programmeeritud rakusurm-ligand 1-ga (PD-L1), reaktiveerides kasvajakasvatuse immuunsuse.¹ Atesolizumabi efektiivsust ja ohutust on hinnatud uuringutes IMvigor 210 ja IMvigor 211.

Mitmekeskuselises ühe uuringurühmaga II faasi uuringus (IMvigor 210)^{4,5,6} hinnati atesolizumabi efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel. Patsiente värvati kahte kohorti: kohort 1 – ravinaivsed patsiendid, kellele ravi tsisplatiiniga oli sobimatu; kohort 2 – patsiendid, kelle haigus oli progresseerunud platiinapõhise kemoterapia ajal või pärast seda. Patsiendid said 1200 mg atesolizumabi kolmenädalase intervalliga kuni haiguse progresseerumise või ravimi talumatu toksilisuseni.

Kohordis 1 oli esmane tulemusnäitaja objektiivse ravivastuse määr (RECIST versiooni 1.1 järgi). Uuringusse kaasati 123 patsienti, kellest 119 patsienti said ühe või enama doosi atesolizumabi. Jälgimisperioodi mediaani 17,2 kuud korral oli ITT populatsioonis objektiivse ravivastuse määr **23%** (95% UI 16-31%). Peamised teised tulemusnäitajad olid ravivastuse kestvus, progressioonivaba ja üldine elulemus. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli ITT populatsioonis **2,7 kuud** (95% UI 2,1-4,2) ja üldise elulemuse mediaan oli **15,9 kuud** (95% UI 10,4 kuni mittehinnatav).

Kohordis 2 olid kombineeritud esmased tulemusnäitajad objektiivse ravivastuse määr RECIST versiooni 1.1 ja immuunmodifitseeritud RECIST järgi (imRECIST). imRECISTi kasutati eesmärgiga hinnata paremini immuunteraapiaga kaasnevat atüüpilist ravivastuse kinetikat. Uuringusse kaasati 315 patsienti, kellest 310 patsienti said ühe või enama doosi atesolizumabi.

Objektiivse ravivastuse määr RECIST versiooni 1.1 järgi oli ITT populatsioonis **15%** (95% UI 11-20%, p-väärtus 0,0058, võrreldes ajaloolise kontrolli objektiivse ravivastuse määraga 10%). imRECISTi alusel saadud tulemused olid sarnased RECIST versiooni 1.1 järgi saadud tulemustele. Progressioonivaba elulemuse mediaan RECIST versiooni 1.1 järgi oli ITT populatsioonis **2,1 kuud** (95% UI 2,1-2,1). Progressioonivaba elulemuse mediaan imRECIST järgi oli ITT populatsioonis **2,7 kuud** (95% UI 2,1-3,9). Üldelulemuse mediaan oli kogu kohordis **7,9 kuud** (95% UI 6,6-9,3).

Mitmekeskuselises avatud disainiga randomiseeritud võrdlusgrupiga III faasi uuringus (IMvigor211)^{7,8} hinnati atesolizumabi efektiivsust ja ohutust võrreldes kemoterapiaga lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud platiinapõhise kemoterapia ajal või järel. Uuringusse kaasati 931 patsienti, kes randomiseeriti suhtes 1:1 saama atesolizumabi 1200 mg või kemoterapiat (arsti valikul kas vinfluniin 320 mg/m², paklitakseel 175 mg/m² või dotsetakseel 75 mg/m²) intravenoosselt iga 3 nädala tagant kuni vastuvõetamatu toksilisuse, haiguse progressiooni või ravist loobumiseni. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus, objektiivse ravivastuse määr RECIST versiooni 1.1 järgi ja ravivastuse kestvus. IC2/3 populatsioonis (PD-L1 positiivseid rakke $\geq 5\%$) ei erinenud üldine elulemus märkimisväärselt atesolizumabi ja kemoterapia grupis (mediaan **11,1 kuud vs 10,6 kuud**; HR 0,87; 95% UI 0,63-1,21; p-väärtus 0,41). Selle tulemusena ei teostatud üldise elulemuse kohta statistilise olulisuse vormikohaseid teste IC1/2/3 (PD-L1 positiivseid rakke $\geq 1\%$) või kõigi osalejate populatsioonis ning nende analüüside tulemused loetakse uurimuslikeks. Ka objektiivse ravivastuse määr IC2/3 populatsiooni erinevates ravigruppides oli sarnane: **23%** (95% UI 15,6-31,9%) atesolizumabi grupis ja **21,6%** (95% UI 14,5-30,2%) kemoterapia grupis. Objektiivse ravivastuse määr nii atesolizumabi kui kemoterapiaga oli ITT populatsioonis madalam kui IC2/3 populatsioonis. Progressioonivaba elulemus oli pikem kemoterapiat saanud patsientidel (IC2/3 populatsioonis **4,2 vs 2,4 kuud**; ITT populatsioonis **4,0 vs 2,1 kuud**), kuigi atesolizumabiga ravitud patsientidel oli vähem raviga seotud kõrvaltoimeid.

Hetkel on käimas III faasi randomiseeritud uuring IMvigor130⁹, milles võrreldakse atesolizumabi monoterapiat ning atesolizumabi ja platiinapõhise kemoterapiat kombinatsiooni efektiivsust võrreldes vaid platiinapõhise kemoterapiaga ravinaiivsetel kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel. Uuringu tulemusi on oodata 2020. aastal.

1.2.2. Pembrolizumab

Pembrolizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub programmeeritud rakusurma 1. tüüpi (PD-1) retseptoriga ja blokeerib selle koostoime ligandidega PD-L1 ja PD-L2, potentseerides seeläbi T-raku vastuseid, sh kasvajakasvustuste vastuseid.² Ravimi efektiivsust ja ohutust on hinnatud uuringutes KEYNOTE-045 ja KEYNOTE-052.

Avatud disainiga mitmekeskuselises randomiseeritud kontrollitud III faasi uuringus KEYNOTE-045¹⁰ uuriti, kas pembrolizumab pikendab üldelulemust ja progressioonivaba elulemust võrreldes paklitakseeli, dotsetakseeli või vinfluniiniga metastaatilise või lokaalselt levinud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus on taastekinud või progresseerunud platiinat sisaldava keemiaravi ajal või järel. Uuringu esmased tulemusnäitajad olid üldine ja progressioonivaba elulemus (RECIST versiooni 1.1 järgi), mida hinnati eraldi ITT populatsioonis ja patsientidel, kellel oli PD-L1 ekspresseerivate rakkude hulk kasvajas $\geq 10\%$. 542 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 saama intravenoosselt pembrolizumabi (n = 270) annuses 200 mg või kemoterapiat (n = 272; uurija valikul kas vinfluniin 320 mg/m² (n = 87), paklitakseel 175 mg/m² (n = 84) või dotsetakseel 75 mg/m² (n = 84)) iga kolme nädala järel. Üldise elulemuse mediaan pembrolizumabiga oli **10,3 kuud** (95% UI 8,0-11,8) vs **7,4 kuud**

(95% UI 6,1-8,3) kemoterapiaga (surma HR 0,73; 95% UI 0,59-0,91; p-väärtus 0,002), sh oli PD-L1 \geq 10% grupis üldine elulemus pembrolizumabiga 8 kuud (95% UI 5,0-12,3) vs kemoterapiaga 5,2 kuud (95% UI 4,0-7,4); HR 0,57; 95% UI 0,37-0,88; p-väärtus 0,005. Progressioonivaba elulemuse erinevus pembrolizumabi vs kemoterapiaga ei olnud statistiliselt oluline ei ITT populatsioonis (vastavalt **2,1 kuud vs 3,3 kuud**; haiguse progressiooni HR 0,98; 95% UI 0,81-1,19; p-väärtus 0,42) ega ka PD-L1 \geq 10% grupis (HR 0,89; 95% UI 0,61-1,28; p-väärtus 0,24). Objektiivse ravivastuse määr pembrolizumabiga oli **21,1%** (95% UI 16,4-26,5%), mis oli märkimisväärselt suurem kui kemoterapiaga (**11,4%**; 95% UI 7,9-15,8, p-väärtus 0,001).

Mitmekeskuselises ühe uuringurühmaga II faasi uuringus KEYNOTE-052¹¹ hinnati pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud ja opereerimatu või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi. Patsientidele manustati iga 3 nädala tagant intravenoosselt 200 mg pembrolizumabi. Esmane tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse määr (RECIST versiooni 1.1 järgi) ITT populatsioonis ja PD-L1 ekspressiooni staatuse järgi. Peamised teised tulemusnäitajad olid ravivastuse kestvus, üldine elulemus ja progressioonivaba elulemus (RECIST versiooni 1.1 järgi). Uuringusse kaasati 374 patsienti, kellest 370 patsienti said vähemalt ühe doosi pembrolizumabi. Objektiivse ravivastuse määr ITT populatsioonis oli **29%** (95% UI 25-34%). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli **2,3 kuud** (95% UI 2-3) ja üldise elulemuse mediaan **11,0 kuud** (95% UI 10,0-13,6).²

Hetkel on käimas III faasi uuring KEYNOTE-361, milles hinnatakse pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust kas monoterapiana või koos kemoterapiaga võrreldes ainult kemoterapiaga nii tsisplatiin-sobilikel kui ka -sobimatutel patsientidel.¹²

1.2.3. Nivolumab

Nivolumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub programmeeritud rakusurma 1. tüüpi (PD-1) retseptoriga ja blokeerib selle ühinemise PD-L1 ja PD-L2-ga, potentseerides seeläbi T-rakulist immuunvastust, sh kasvajakasvustaseid reaktsioone.³ Ravimi efektiivsust ja ohutust on hinnatud uuringutes CheckMate 275¹³ ja CheckMate 032¹⁴.

CheckMate 275 oli mitmekeskuseline ühe uuringurühmaga II faasi uuring, milles hinnati nivolumabi efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud vaatamata eelnevale ravile vähemalt ühe platiinipõhise kemoterapia kuuriga. Uuringusse kaasati 270 patsienti, kellest 265-l mõõdeti ravi aktiivsust. Esmane tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse määr. Peamised teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba ja üldine elulemus. Objektiivse ravivastuse määr oli **20,0%** (95% UI 15,4-25,3%). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli **2 kuud** (95% UI 1,9-2,6) ja üldise elulemuse mediaan **8,6 kuud** (95% UI 6,05-11,27).^{3,13}

I/II faasi avatud multikohortuuringus CheckMate 032 hinnati nivolumabi ja nivolumab + ipilimumabi efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus progresseerus pärast platiinipõhist kemoterapiat. Nivolumabi monoterapiat saanud patsiendid võisid haiguse progressiooni korral minna üle nivolumab + ipilimumab ravile. Nivolumabi monoterapiat sai 78 patsienti. 2-aastase kärelkontrolli kestuse puhul oli objektiivse ravivastuse määr nivolumabiga **25,6%** (95% UI 16,4-36,8%). Üldise elulemuse mediaan oli **10,0 kuud** (95% UI 7,3-18,6 kuud) ning progressioonivaba elulemuse mediaan oli **2,8 kuud** (95% UI 1,5-5,5 kuud).^{14,15}

Tabel 1. Atesolizumabi, pembrolizumabi ja nivolumabiga kauglearenenud uroteliaalse kartsinoomi näidustusel läbi viidud kliiniliste uuringute tulemused.

	ATESOLIZUMAB				PEMBROLIZUMAB			NIVOLUMAB	
Uuring	Invigor 210		Invigor 211		KEYNOTE-045		KEYNOTE-052	CheckMate 275	CheckMate 032
Uuringu faas	II		III		III		II	II	I/II
Uuritav ravim	atesolizumab		atesolizumab		pembrolizumab		pembrolizumab	nivolumab	nivolumab
Võrdlusravim	N/A		vinfluniin, paklitakseel või dotsetakseel		vinfluniin, paklitakseel või dotsetakseel		N/A	N/A	N/A
Patsiendigrupp	kohort 1 - I ravirida (tsisplatiin-sobimatud); kohort 2 - II ravirida		II ravirida		II ravirida		I ravirida	II ravirida	II ravirida
Tulemused ITT populatsioonis (sulgudes muud populatsioonid)									
	Atesolizumab (kohort 1)	Atesolizumab (kohort 2)	Atesolizumab	Keemiaravi	Pembrolizumab	Keemiaravi	Pembrolizumab	Nivolumab	Nivolumab
Objektiivse ravivastuse määr (RECIST v 1.1 järgi)	23%	15%	13,4% (IC2/3 23%)	13,4% (IC2/3 21,6%)	21,1%	11,4%	29%	20,0%	25,6%
Progressioonivaba elulemus, kuud	2,7	2,1	2,1 (IC2/3 2,4)	4,0 (IC2/3 4,2)	2,1	3,3	2,3	2,0	2,8
Üldine elulemus, kuud	15,9	7,9	8,6 (IC2/3 11,1)	8 (IC2/3 10,6)	10,3 (PD-L1≥10% - 8)	7,4 (PD-L1≥10% - 5,2)	11,0	8,6	10,0

1.3. Alternatiiv

Euroopa uroloogide ravijuhend¹⁶ soovib metastaatilise põievähi esmavaliku raviks tsisplatiini sisaldavat keemiaravi kombinatsiooni (tõendus põhise aste 1b). Enam kui 50%-le uroteliaalse kartsinoomiga patsientidest ei sobi tsisplatiinil põhinev kemoterapia. Sellel patsiendigrupil standardne keemiaravi puudub, soovitatakse kasutada karboplatiinil põhinevat keemiaravi kombinatsiooni (2a) või kontrollpunkti inhibiitoreid: pembrolizumabi või atesolizumabi (2a). Teise ravivalikuna soovitatakse patsientidel, kelle haigus progresseerub plaatinapõhise keemiaravi ajal või järel, kasutada pembrolizumabi (1b), atesolizumabi või nivolumabi (2a) või alternatiivina ravi kliinilise uuringu raames.

ESMO põievähi ravijuhend¹⁷ soovib kauglearenenud ja metastaatilise haiguse esmavaliku raviks tsisplatiini sisaldavat kemoterapia kombinatsiooni. Patsientidele, kellele tsisplatiin ei sobi, soovitatakse esmavalikuna ravi karboplatiini sisaldava kemoterapiaga (I, A) või monoterapiat taksaani või gemtsitabiiniga. Kui haigus progresseerub vähem kui 12 kuud pärast keemiaravi, soovitatakse teise ravivalikuna vinfluniini (I, B), taksaanil põhinevad kemoterapiat või ravi kliinilise uuringu raames. Kui haigus progresseerub rohkem kui 12 kuud pärast keemiaravi, soovitatakse korrata ravi plaatinapõhise keemiaraviga. Kuna ravijuhend pärineb 2014. aastast, pole selles kajastatud uusi immuunravi võimalusi.

NCCN põievähi ravijuhend¹⁸ soovib esimese ravivalikuna tsisplatiin-sobilikele patsientidele keemiaravi tsisplatiin + gemtsitabiiniga või ddMVAC (doositihe metotreksaat + vinblastiin + doksorubiin + tsisplatiin) + kasvufaktoriga (mõlemad soovitud kategoria 1). Esimene valik patsientidele, kellele tsisplatiin ei sobi, on gemtsitabiin + karboplatiin, atesolizumab või pembrolizumab (kõik nimetatud kategoria 2A). Teises ravireas soovitatakse kasutada kontrollpunkti inhibiitoreid: pembrolizumabi (kategoria 1), atesolizumabi, nivolumabi,

durvalumabi ja avelumabi (viimased neli ravimit kategooria 2A) ning keemiaravi (paklitakseel, dotsetakseel, gemtsitabiin või premetekseed monoterapiiana jm valikud; kategooria 2A).

Tervishoiuteenuste loetelu kaudu on tsisplatiin-sobilikele patsientidele kättesaadav ravimiteenus 351R „Kusepõie ja kuseteede kasvajate kemoterapiakuur“, mille raames on võimalik kasutada ravijuhendites esmavalikuna nimetatud raviskeeme gemtsitabiin + tsisplatiin ja tsisplatiin + doksorubitsiin + vinblastiin + metotreksaat. Teenus 351R ei sisalda II ravireas ning tsisplatiin-sobimatutel patsientidel kasutatavaid keemiaravimeid.

Taotlejalt ja meditsiiniliselt eksperdilt saadud informatsiooni kohaselt kasutatakse Eestis II ravireas taksaanipõhist keemiaravi, enamasti dotsetakseeli. Meditsiinilise eksperdi informatsiooni alusel on I raviliinis tsisplatiin-sobimatutel patsientidel kasutusel keemiaravi karboplatiini + gemtsitabiiniga.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Atesolizumabi soovitatav annus on 1200 mg intravenoosselt iga kolme nädala järel. Müügiloahoidja on teinud ravimi Tecentriq (atesolizumab) infusioonilahuse kontsentraat 1200 mg/20 ml 20 ml N1 kohta konfidentsiaalse hinnapakkumise [redacted] eurot (hind haiglaapteegile püsiallahindlusega), millele vastab ühe nädala ravi maksumus [redacted] eurot.

Pembrolizumabi soovitatav annus on 200 mg intravenoosse infusioonina iga kolme nädala järel. Müügiloahoidja on teatanud Keytruda (pembrolizumab) 100 mg konfidentsiaalseks CIP-hinnaks [redacted] eurot, mis teeks hinnaks raviasutusele [redacted] eurot ja ühe ravikuuri maksumuseks [redacted] eurot, ühe nädala ravi maksab [redacted] eurot.

Nivolumabi manustatakse uroteliaalse kartsinoomi näidustusel 240 mg iga 2 nädala järel. Opdivo (nivolumab) infusioonilahuse kontsentraat 10 mg/ 1 ml 4 ml hind on [redacted] eurot ja Opdivo (nivolumab) infusioonilahuse kontsentraat 10 mg/ 1 ml 10 ml hind on [redacted] eurot. Ühe ravikuuri hind on [redacted] eurot, ühe nädala ravi maksumus on [redacted] eurot.

IMvigor 210 uuringus oli ravi kestvuse mediaan atesolizumabiga kohordis 1 15 nädalat ja kohordis 2 12 nädalat, IMvigor211 uuringus oli vastav näitaja 2,8 kuud (12 nädalat). Uuringus Keynote 045 oli ravi kestvuse mediaan pembrolizumabiga 3,5 kuud (15 nädalat) ja Keynote 052 uuringus 3 kuud (12,86 nädalat). Uuringus CheckMate 032 oli ravi kestvuse mediaan nivolumabiga 3,5 kuud (15 nädalat)¹⁹ ja uuringus CheckMate 275 3,3 kuud (14,1 nädalat).²⁰ Seega on ravimitega läbi viidud uuringute alusel ravi kestvuse mediaan vahemikus 12-15 nädalat.

Ühe patsiendi ravi taotletavate ravimitega maksaks olenevalt valitud ravimist ja ravinädalate arvust (12-15) [redacted]-[redacted] eurot. Arvestades, et atesolizumabi ja nivolumabi võib ravimi omaduste kokkuvõtte järgi kasutada kliinilise toime kadumiseni ning pembrolizumabi korral on soovitatav progresseerumise tunnuste korral jätkata ravi, kuni haiguse progresseerumine on kinnitatud, on tõenäoline, et ravi kestus reaalses kliinilises praktikas kujuneb pikemaks ning ravikulu veelgi suuremaks. Rahvusvahelistes kulutõhususe hinnangutes on ka märgitud, et pole standardset määratlust, mille alusel hinnata progressioonijärgselt ravi jätkuvat kliinilist efektiivsust, mis võib samuti pikendada ravi kestust.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

3.1.1. Atesolizumab

NICE²¹ soovib atesolizumabi hüvitamist lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidele, kes on eelnevalt saanud platinapõhist kemoterapiat, kui on täidetud järgmised tingimused:

- ravi atesolizumabiga lõpetatakse pärast 2-aastast katkematut ravi või haiguse progressiooni korral varem;
- ravimitootja tagab ravimi kättesaadavuse kokkulepitud allahindlusega.

Kuigi atesolizumabi kulutõhusus antud näidustuse ja patsiendipopulatsiooni korral on ebakindel, jääb kõige tõenäolisem ICER_{QALY} väärtus võrreldes taksaanidega vahemikku, mida saab lugeda kulutõhusaks.

NICE²² (Inglismaa) soovib atesolizumabi hüvitamist vähiravifondi (*Cancer Drugs Fund*) raames ravinaiivsetel lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi kemoterapia tsisplatiiniga, aga vaid juhul, kui järgitakse ravimitootjaga sõlmitud lepingu (*managed access agreement*) tingimusi.²³ NICE'i hinnangul vastab atesolizumab elu pikendava elulõpuravi kriteeriumidele, pikendades tõenäoliselt elu rohkem kui 3 kuu võrra, kuid kliinilise kasu suurus on ebakindel, sest tõendid atesolizumabi efektiivsuse kohta tsisplatiin-sobimatutel patsientidel pärinevad vaid ühest II faasi ühe uuringurühmaga uuringust (IMvigor210) ning puuduvad andmed atesolizumabi efektiivsuse kohta sellel patsiendigrupil võrreldes teiste ravivõimalustega. Eelnevast tulenevalt on ka kulutõhususe hinnangud väga ebakindlad, seejuures ületab kõige usutavam ICER_{QALY} väärtus märkimisväärselt piiri, mida loetakse NHS (*National Health Service*) vahendite kulutõhusaks kasutamiseks. Seetõttu soovib NICE kasutada ravimit vähiravifondi raames, kuni osana ravimitootjaga sõlmitud lepingust kogutakse täiendavat informatsiooni ravimi efektiivsuse kohta võrreldes alternatiivsete ravivõimalustega.

SMC²⁴ (Šotimaa) ei soovita atesolizumabi hüvitamist monoterapiana lokaalselt levinud või metastaseerunud uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidele, kelle haigus on progresseerunud tsisplatiini sisaldava kemoterapia järel või kellele tsisplatiin on sobimatu. SMC leidis, et ravimitootja pole piisavalt põhjendanud atesolizumabi suuri ravikulusid võrrelduna ravist saadava kasuga. Baasjuhtumi korral saadi ICER_{QALY} väärtuseks 65 159 £ (arvestamata patsientide juurdepääsuskeemi (*Patient Access Scheme*) hinda).

Austraalia (PBAC) ja Kanada (pCODR) pole veel hinnanud atesolizumabi kulutõhusust kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi raviks.

ESMO (*European Society of Medical Oncology*) kliinilise kasu suuruse skaalal (*Magnitude of Clinical Benefit Scale*; ESMO-MCBS), mis võtab arvesse ravist saadavat kliinilist kasu ja ravi maksumust, on atesolizumabi skoor 3 (5-palli skaala, skoorid 5 ja 4 tähistavad kõrgel tasemel tõestatud kliinilist kasu).

3.1.2. Pembrolizumab

NICE^{25,26} soovib pembrolizumabi hüvitamist vähiravifondi raames lokaalselt levinud või metastaseerunud uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kes on saanud platiinipõhist keemiaravi või kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu, järgmistel tingimustel:

- ravi pembrolizumabiga lõpetatakse pärast 2-aastast katkematut ravi või haiguse progressiooni korral varem;
- järgitakse ravimitootjaga sõlmitud lepingu tingimusi.

NICE'i hinnangul vastab pembrolizumab elu pikendava elulõpuravi kriteeriumidele. Kõige tõenäolisem kulutõhususe näitaja II ravireas on ebakindel, kuna pole selge, missugust üldise elulemuse ekstrapoleerimist on kõige sobivam farmakoökonomilisel modelleerimisel kasutada, kuid leiti, et ICER_{QALY} väärtus on tõenäoliselt vahemikus 44 504 kuni 46 447 £. Saadud tulemus on kooskõlas NICE'i aktsepteeritava hinnatasemega elulõpuravi korral (<50 000 £/QALY).

Pembrolizumabi kliiniline efektiivsus tsisplatiin-sobimatutel patsientidel on ebakindel, kuna seda on uuritud vaid võrdlusrühmata uuringus ning on raske hinnata kliinilise kasu suurust võrreldes teiste ravivõimalustega. Kuna KEYNOTE-052 uuring on veel käimas, on ebakindel

ka pembrolizumabi pikaajaline kasu. Eelnevalt tulenevalt on ka kulutõhusus väga ebakindel. Täiendava informatsiooni (uuringu KEYNOTE-052 pikaajalised tulemused ja uuring KEYNOTE-361) kogumise ajal soovitatakse pembrolizumabi kasutamist I ravireas vähiravifondi raames.

SMC²⁷ soovib pembrolizumabi hüvitamist monoterapiana lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidele, kes on saanud eelnevalt platinapõhist keemiaravi, tingimusel, et ravi kestab maksimaalselt 2 aastat ja patsientide juurdepääsuskeem (*Patient Access Scheme* (PAS)) on jätkuvalt kättesaadav või turuhind ei ületa PAS-i hinda. Baasjuhtumi korral oli ICER_{QALY} väärtus 45 833 £ (arvestades PAS-i). SMC on kujundamas hinnangut pembrolizumabi kulutõhususe kohta tsisplatiin-sobimatutel patsientidel.²⁸

PBAC²⁹ ei soovita pembrolizumabi hüvitamist lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidele, kellel eelnev platinapõhine kemoterapia on ebaõnnestunud, kuna ravimi lisakulu tõhususe määr võrreldes standardraviga (paklitakseel või dotsetakseel) on väga ebakindel (baasjuhtumi puhul ICER_{QALY} 45 000 – 75 000 \$) ja tõenäoliselt on ICER_{QALY} väärtus hinnatust suurem, lisaks on ravimi kasutamise finantsmõjud märkimisväärsed ja ebakindlad.

PBAC ei ole hinnanud pembrolizumabi kulutõhusust tsisplatiin-sobimatutel patsientidel.

pCODR³⁰ soovib pembrolizumabi hüvitamist tingimusel, et kulutõhusust parandatakse vastuvõetava tasemeni. Ravimi hüvitamist soovitatakse lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga heas üldseisundis patsientidele, kelle haigus progresseerub platinapõhise kemoterapia ajal või järel või 12 kuu jooksul pärast neoadjuvantse või adjuvantse kemoterapia lõppu, sealjuures peaks ravi kestma haiguse progressiooni või ravimi talumatu toksilisuseni või maksimaalselt 2 aastat (kumb saabub enne). Eksperdid leidsid, et pembrolizumabil on võrreldes kemoterapiaga kliiniline kasu ja aktsepteeritav kõrvaltoimete profiil, kuid esitatud hinna juures ei ole pembrolizumab võrreldes kemoterapiaga kulutõhus. Lisaks leiti, et ravimi mõju eelarvele võib olla alahinnatud ja see võib olla märkimisväärne. pCODR ei ole hinnanud pembrolizumabi kulutõhusust tsisplatiin-sobimatutel patsientidel.

3.1.3. Nivolumab

NICE on hetkel hindamas nivolumabi kulutõhusust kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud platinapõhist kemoterapiat. Lõplik hinnang peaks valmima 04. juuliks 2018. Publitseeritud vaheporti³¹ järgi ei soovitata nivolumabi hüvitamist nimetatud patsiendigrupile, kuna pole selge, kui efektiivne on nivolumab võrreldes praeguse kliinilise praktikaga (paklitakseel, dotsetakseel ja parim toetav ravi), ning ravimit ei saa pidada kulutõhusaks (tõenäoliselt ICER_{QALY}>50 000 £), lisaks pole sellel patsiendipopulatsioonil planeeritud edasisi uuringuid, mis ebakindlust vähendaks.

SMC³² ei soovita nivolumabi hüvitamist lokaalselt levinud mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks pärast platinapõhise kemoterapia ebaõnnestumist, kuna ravimitootja ei esitanud piisavalt tugevat ökonoomilist ja kliinilist analüüsi.

Austraalia (PBAC) ja Kanada (pCODR) ei ole hinnanud nivolumabi kulutõhusust kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi raviks.

Tabel 2. Kokkuvõtte rahvusvaheliste kulutõhususe hinnangute soovitudest atesolizumabi, pembrolizumabi ja nivolumabi hüvitamise kohta I ja II raviliinis.

Tähise „-“ korral pole antud ravimi/ravirea osas kulutõhususe hinnangut koostatud.

Ravim	ATESOLIZUMAB		PEMBROLIZUMAB		NIVOLUMAB
Ravirida	I	II	I	II	II
NICE	Soovitab vähiravifondi raames	Soovitab	Soovitab vähiravifondi raames	Soovitab vähiravifondi raames	Hindamine pooleli
SMC	Ei soovita	Ei soovita	Hindamine pooleli	Soovitab	Ei soovita
PBAC	-	-	-	Ei soovita	-
pCODR	-	-	-	Soovitab hinnalanguse korral	-

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi Keytruda (pembrolizumab) müügiloahoidja esitas haigekassale MS Excel tarkvaral põhineva kulukasulikkuse analüüsi, milles hinnati pembrolizumabi kulutõhusust teises ravireas 15 aasta perspektiivis võrreldes paklitakseeli + dotsetakseeliga. Mudelis kasutatud ravimite efektiivsus- ja ohutusandmed ning elukvaliteedi näitajad pärinevad uuringust KEYNOTE-045. Ravi kestvus pembrolizumabiga on analüüsis maksimaalselt 2 aastat (35 ravikuuri). Analüüsis on kasutatud jaotatud elulemusanalüüsi. Tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga. Analüüsis on kasutatud pembrolizumabi [redacted] hinda (CIP [redacted] eurot, hind haiglaapteegile [redacted] euro) ning dotsetakseeli ja paklitakseeli ravikuuri hindu teenusest 228R 2017. aasta seisuga. Võrdlusravi hinnaks on arvatud paklitakseeli ja dotsetakseeli ravikuuri kaalutud keskmine hind, ravimite osakaalud vastavad nende kasutamise osakaalule uuringus KEYNOTE-045 (vastavalt 48,9% ja 51,1%). Analüüsi tulemusena leiti, et pembrolizumabi kulutõhusus võrreldes paklitakseeli + dotsetakseeliga (ICER_{QALY}) on [redacted] eurot/QALY, kliinilise kasu suuruseks on leitud keemiaraviga võrreldes 0,77 QALY. Sensitiivsusanalüüsi järgi mõjutab saadud tulemust peamiselt ebakindlus seoses progressioonivaba ja üldise elulemuse ekstrapoleerimisega üle uuringu kestuse, pembrolizumabi annuse intensiivsus, samuti ka elukvaliteedi väärtused ning kulude ja tervisetulemite diskonteerimine. Sensitiivsusanalüüsis oli maksimaalne ICER_{QALY} väärtus [redacted] eurot/QALY. NICE hindas, et pembrolizumabi kasutamisel teises ravireas võidetakse võrreldes paklitakseeli + dotsetakseeliga 0,81 kvaliteedile kohandatud eluaastat³³, mis on sarnane müügiloahoidja analüüsis leitud väärtusele. Haigekassa hinnangul võib müügiloahoidja analüüsi pidada usaldusväärseks.

Haigekassa korrigeeris analüüsi sisendandmetes pembrolizumabi maksumuse vastavaks müügiloahoidja esindaja konfidentsiaalsele hinnapakumisele ning dotsetakseeli ja paklitakseeli maksumuse vastavaks ravimite (mitte kogu ravikuuri) maksumusele 2018. aastal (kehapindala 1,8 m², paklitakseeli annus 315 mg – 22,03 eurot, dotsetakseeli annus 135 mg – 21,89 eurot). Hindade korrigeerimisel kujunes kulutõhususeks [redacted] eurot/QALY. Pembrolizumabi ei saa praegusel hinnatasemel pidada teises ravireas kulutõhusaks. Selleks, et tootja mudeli alusel kujuneks pembrolizumabi kasutamise kulutõhusus uroteliaalse kartsinoomi näidustusel teises ravireas maksimaalselt 40 000 eurot/QALY, peaks 100 mg annus maksma haiglale mitte üle [redacted] euro ehk ravimi hind peaks olema praeguse pakkumisega võrreldes [redacted] soodsam.

Ravimi Tecentriq (atesolizumab) müügiloahoidja esitas haigekassale lihtsustatud kulutõhususe analüüsi atesolizumabi kasutamise kohta II ravireas võrreldes paklitakseeli ja dotsetakseeliga. Analüüsis on kasutatud võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate arvu NICE'i kulutõhususe

raportist ($\Delta QALY=0,4$) ja atesolizumabi keskmist ravipikkust 12,3 kuud (17 nädalat), mis on saadud IMvigor 211 uuringu tulemuste ekstrapoleerimisel. Ravi pikkus dotsetakseeli ja paklitakseeliga pärineb samuti uuringust IMvigor 211 ning andmed keemiaravimite hindade kohta on võetud haigekassa tervishoiuteenuste loetelu lisast 15.³⁴ Müügilohoidja esindaja analüüsi tulemused on toodud tabelis 3. Müügilohoidja esindaja on saanud atesolizumabi kulutõhususeks võrreldes nii dotsetakseeli kui ka paklitakseeliga ca [redacted] eurot/QALY. Arvestades, et uuringus IMvigor 211 oli üldise elulemuse mediaan IC2/3 populatsioonis (PD-L1 positiivseid rakke $\geq 5\%$) 11,1 kuud ja üldpopulatsioonis 8,6 kuud, võib analüüsis kasutatud 12,3 kuu pikkune ravi kestvus olla ülehinnatud. Kuna võrreldes pembrolizumabiga on atesolizumabi hind kõrgem (1 nädala ravi [redacted] eurot kallim) ja võidetud kvaliteetsete eluaastate arv väiksem (NICE'i järgi $\Delta QALY=0,81$ vs $\Delta QALY=0,4$), siis on atesolizumabi $ICER_{QALY}$ väärtus tõenäoliselt ebasoodsam kui pembrolizumabil, kuid on ebaselge, mis on kõige tõenäolisem $ICER_{QALY}$ väärtus.

Tabel 3. Atesolizumabi kulutõhususe analüüsi tulemused.

	Kulud kokku, eurot	QALYd kokku	Lisakulu, eurot	Lisandunud QALYd	$ICER_{QALY}$, eurot/QALY
Atesolizumab	[redacted]	0,97			
Dotsetakseel	50,35	0,57	[redacted]	0,4	[redacted]
Paklitakseel	66,09	0,57	[redacted]	0,4	[redacted]

Ravimi Opdivo (nivolumab) müügilohoidja esindaja esitas haigekassale MS Excel tarkvaral põhineva kulukasulikkuse analüüsi, milles hinnati nivolumabi kulutõhusust teises ravireas 30 aasta perspektiivis võrreldes dotsetakseeliga, täiendava võrdlusena on esitatud tulemused võrreldes paklitakseeliga. Mudelis on tulused ja kulusid diskonteeritud 5% määraga. Nivolumabi efektiivsusandmed ja andmed kõigi ravimite tervisekasu (*utility*) kohta pärinevad uuringust CheckMate 275, andmed paklitakseeli ja dotsetakseeli üldise ja progressioonivaba elulemuse kohta pärinevad kolmest uuringust.^{35,36,37} Võrdlusravimite efektiivsuse hindamiseks olemasolevate andmete põhjal kasutati prognostilist progressioonivaba ja üldise elulemuse mudelit. Mudelis on kasutatud progressiooneelset tervisekasu väärtust 0,84 ja progressioonijärgset väärtust 0,77, mis on märkimisväärselt optimistlikumad väärtused kui tootja poolt SMC-le esitatud analüüsis (vastavalt 0,713 ja 0,652). Mudelis on kasutatud võrdlusravimite hindu ravimimüügi statistikast, mille põhjal arvatud 1 mg ravimi hind erineb vähesel määral haiglate hankehindadest. Lisaks on paklitakseeli puhul kasutatud annust 80 mg/m² kohta, mis erineb atesolizumabi ja pembrolizumabiga läbi viidud III faasi uuringutes kasutatud paklitakseeli annusest (175 mg/m²). Müügilohoidja analüüsi tulemused on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Nivolumabi kulutõhususe analüüsi tulemused.

Võrdlusravim	Täiendkulu, eurot	Täiendavad QALYd	$ICER_{QALY}$, eurot/QALY
Nivolumab vs dotsetakseel	[redacted]	0.635	[redacted]
Nivolumab vs paklitakseel	[redacted]	1.154	[redacted]

Analüüsi järgi on nivolumabi kulutõhusus võrreldes dotsetakseeliga [redacted] eurot/QALY ning võrreldes paklitakseeliga [redacted] eurot/QALY. Sensitiivsusanalüüsi järgi mõjutavad saadud tulemust enim ravimite üldise ja progressioonivaba elulemuse modelleerimise tulemused ning kasutatud tervisekasu väärtused. Tervisekasu väärtuste korrigeerimisel vastavaks SMC-le esitatud analüüsi väärtustega suureneb nivolumabi kulutõhususe väärtus võrreldes

dotsetakseeliga [redacted] euron/QALY ja paklitakseeliga [redacted] euron/QALY. Progressioonivaba ja üldist elulemust modelleerivate mudelite muutmisel suureneb nivolumabi kulutõhususe väärtus võrreldes dotsetakseeliga maksimaalselt [redacted] euron/QALY ja paklitakseeliga [redacted] euron/QALY.

Esitatud analüüsi võrdlemisel pembrolizumabi ja atesolizumabi kohta esitatud analüüsidega nähtub, et ravil nivolumabiga on kvaliteedile kohandatud eluaastate arv (QALY) 1,91 (vrd pembrolizumabiga 1,68 ja atesolizumabiga 0,97) ja võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate arv (Δ QALY) võrreldes dotsetakseeliga 0,635 ja paklitakseeliga 1,154 (vrd pembrolizumabil 0,77 ja atesolizumabil 0,4). Nivolumabi ravikuludeks on arvestatud [redacted] eurot (vrd pembrolizumabiga [redacted] eurot ja atesolizumabiga [redacted] eurot). Nivolumabiga saavutati II ravireas (uuring CheckMate 275) üldine elulemus 8,6 kuud ja progressioonivaba elulemus 2 kuud (pembrolizumabiga vastavalt 10,3 kuud ja 2,1 kuud, atesolizumabiga 8,6 kuud ja 2,1 kuud). Võttes arvesse ravimitega läbi viidud uuringute tulemusi ning esitatud analüüsides leitud ravikulusid ja võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate hulka, on ebaselge, kuidas on nivolumabi analüüsis saadud tulemuseks atesolizumabist ja pembrolizumabist oluliselt soodsam kulutõhususe väärtus, kui nivolumabiga uuringus CheckMate 275 saadud ravitulemused on pigem sarnased atesolizumabiga saadud tulemustele ning nivolumabi ühe nädala ravi maksumus on [redacted] kui pembrolizumabil ja atesolizumabil. Arvestades mainitud küsitavusi, ei saa esitatud analüüsi tulemusi pidada usaldusväärseteks.

Pembrolizumabi efektiivsusandmed I ravireas (tsisplatiin-sobimatutel patsientidel) põhinevad II faasi võrdlusgrupita uuringul KEYNOTE-052, otsesed võrdlusuuringud palliatiivse keemiaraviga puuduvad. Ka atesolizumabi efektiivsusandmed I ravireas tuginevad II faasi võrdlusgrupita uuringul (IMvigor 210). Madala tõenduspõhisusega uuringute kaudne võrdlemine ei ole haigekassa hinnangul kohane. Eeltoodust lähtuvalt ei ole võimalik läbi viia usaldusväärset kulutõhususe analüüsi pembrolizumabi ja atesolizumabi kasutamise kohta I ravireas.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on prognoosinud, et ravi PD-(L)1 inhibiitoriga vajab aastas 40 patsienti (17 patsienti I ravireas ja 23 patsienti II ravireas), seejuures on prognoositud, et esimesel aastal vajab ravi 30 ja teisel aastal 35 patsienti, 40 patsiendini aastas jõutakse prognoosi järgi 3. aastal. Patsientide prognoos tugineb Eesti Vähiregistri andmetele kusepõie ja kuseteede kasvaja esmasjuhtude kohta, haigekassa statistikale koodi 351R kasutuse kohta ja SA Põhja-Eesti Regionaalhaiglas 2016. aastal uroteliaalse kartsinoomiga ravi saanud IV staadiumi patsientide osakaalule. Haigekassal puuduvad täpsemad andmed patsientide arvu prognoosimiseks.

Mõju ravikindlustuse eelarvele ravimite atesolizumab, pembrolizumab ja nivolumab kasutamisel on toodud tabelis 5. Eelarvemõju on hinnatud eraldi I ja II ravireas ning mõlemas ravireas kokku (v.a nivolumab). Analüüsis on kasutatud taotleja patsientide prognoosi, arvestades, et patsientide osakaal I ravireas on 42,5% ja II ravireas 57,5%. Analüüsi aluseks on võetud käesoleva hinnangu punktis 2 kirjeldatud ravinädalate arv (12-15) ja ühe nädala ravi maksumused taotletavate ravimitega. Eelarvemõju arvutamisel on lähtuvalt meditsiinilise eksperdi informatsioonist kasutatud I ravireas võrdlusravimina gemtsitabiin + karboplatiini ja II ravireas dotsetakseeli. Gemtsitabiini + karboplatiini hind pärineb teenuse 325R („Munasarja kasvaja kemoterapiakuur“) kulumudelist ning ravi kestus (4 ravikuuri) uroteliaalse kartsinoomi näidustusel I ravireas tugineb De Santis, M. et al uuringule.³⁸ Dotsetakseeli ühe ravikuuri hind pärineb teenuse 228R kulumudelist („Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur“) (dotsetakseel mono), kuid 180 mg asemel on arvestatud 135 mg dotsetakseeli hind, mille korral on dotsetakseeli ravikuuri maksumus

29,29 eurot. Uuringus KEYNOTE-045 oli ravi kestus dotsetakseeliga 2,12 kuud, uuringus IMvigor 211 oli vastav näitaja 1,6 kuud. Seega on ravi kestus dotsetakseeliga keskmiselt 1,86 kuud (7,97 nädalat), millele vastab 3 ravikuuri.

Lisakulu tervishoiuteenuste eelarvele 1.-4. aastal uroteliaalse kartsinoomi näidustusel ravimite atesolizumab, pembrolizumab ja nivolumab hüvitamisel on sõltuvalt valitud ravimist, ravinädalate ja patsientide arvust **I ravireas** [redacted]-[redacted] eurot ja **II ravireas** [redacted]-[redacted] eurot.

Tabel 5. Atesolizumabi, pembrolizumabi ja nivolumabi eelarvemõju

I ravirida						
Aasta	I aasta		II aasta		al III aastast	
Patsientide arv	12,75		14,88		17,00	
Ravinädalate arv	12	15	12	15	12	15
Atesolizumab, eurot	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pembrolizumab, eurot	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
II ravirida						
Aasta	I aasta		II aasta		al III aastast	
Patsientide arv	17,25		20,13		23,00	
Ravinädalate arv	12	15	12	15	12	15
Atesolizumab, eurot	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pembrolizumab, eurot	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nivolumab, eurot	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
KOKKU						
Aasta	I aasta		II aasta		al III aastast	
Patsientide arv	30		35		40	
Ravinädalate arv	12	15	12	15	12	15
Atesolizumab, eurot	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pembrolizumab, eurot	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nivolumab (ainult II ravirida), eurot	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine võib olla tõenäoline, kui ravi jätkatakse pärast haiguse progresseerumist või kliinilise kasu kadumist.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohaldamise tingimuste väljatöötamisel tuleb arvesse võtta, et atesolizumab, pembrolizumab ja nivolumab on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi (diagnoosikoodid C65, C66 ja C67) monoterapiaks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud eelnevat platinapreparaati sisaldavat kemoterapiat, lisaks on atesolizumab ja pembrolizumab näidustatud patsientidele, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu.

Uuringutesse olid peamiselt kaasatud patsiendid ECOG skooriga 0 ja 1 või ≤ 2 . Uuringutes võis ravi jätkata ka pärast haiguse progresseerumist kui ravi jätkamine oli patsiendile kliiniliselt kasulik. Uuringutes KEYNOTE-045 ja KEYNOTE-052 kestis ravi pembrolizumabiga maksimaalselt 2 aastat, täieliku ravivastuse saanud patsiendid võisid lõpetada ravi, kui nad olid

saanud ravi pembrolizumabiga vähemalt 24 nädalat või KEYNOTE 045 uuringus ka vähemalt 2 doosi pärast esialgset täielikku ravivastust. Täpsed kohaldamise tingimused, sh ravi lõpetamise kriteeriumid, on vaja välja töötada koostöös Eesti Onkoterapia Ühinguga.

1. juunil 2018 avaldatud pressiteate³⁹ järgi soovib Euroopa Raviamet uuringute KEYNOTE-361 ja IMvigor 130 esialgsetele tulemustele tuginedes piirata ravimite Keytruda (pembrolizumab) ja Tecentriq (atesolizumab) kasutamist kaugelarenenud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel esimeses ravireas. Kasutamist soovitatakse vaid patsientidel, kel on kasvajas kõrge PD-L1 ekspressiooni tase: Keytruda puhul PD-L1 ekspressiooni kombineeritud positiivne skoor ≥ 10 , Tecentriquga PD-L1 ekspressiooni tase $\geq 5\%$. Eelnevalt lähtuvalt tuleb teenuse lisamisel loetellu kaaluda esimeses ravireas teenuse osutamise lubamist vaid patsientidele, kel on kõrge PD-L1 ekspressiooni tase kasvajas.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Immuunravi (PD-L1-inhibiitorid) kaugelarenenud uroteliaalse kartsinoomi ravis.	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	jah	I ravireas gemtsitabiin + karboplatiin; II ravireas tsisplatiinravi (dotsetakseel); kumbki ravikuur ei kuulu hetkel teenusesse 351R („Kusepõie ja kuseteede kasvaja kemoterapiakuur“).
Kulutõhusus	Atesolizumab – I ravireas ei ole võimalik hinnata; II ravireas ████████ eurot/QALY (ebakindel väärtus) Pembrolizumab – I ravireas ei ole võimalik hinnata; II ravireas ████████ eurot/QALY Nivolumab – ████████	
Omaosalus	ei	
Vajadus	1.a – 30 2.a – 35 3.a – 40 4.a – 40	
	12-15 ravinädalat patsiendi kohta	

Teenuse piirhind	1 ravikuuri maksumus, 1 nädal – ██████ - ██████ eurot	
Kohaldamise tingimused	jah	<p>Atesolizumab, pembrolizumab ja nivolumab on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi (diagnosikoodid C65, C66 ja C67) monoterapiaks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud eelnevat platinapreparaati sisaldavat kemoterapiat, lisaks on atesolizumab ja pembrolizumab näidustatud patsientidele, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu.</p> <p>Uuringutesse olid peamiselt kaasatud patsiendid ECOG skooriga 0 ja 1 või ≤ 2 ning ravi võis jätkata ka pärast haiguse progresseerumist, kui ravi jätkamine oli patsiendile kliiniliselt kasulik. Täpsed kohaldamise tingimused, sh ravi lõpetamise kriteeriumid, on vaja välja töötada koostöös Eesti Onkoteraapia Ühinguga.</p>
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	I ravireas ██████ - ██████ eurot; II ravireas ██████ - ██████ eurot.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue teenuse “Immuunravi (PD-L1-inhibiitorid) kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi ravis“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Teenus on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidele, kes on saanud eelnevat platinapreparaati sisaldavat kemoterapiat (teine ravirida) või kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu (esmane ravirida, va nivolumab).</p> <p>Taotleja hinnangul vajaks ravi I ja II raviliinis kokku kuni 40 patsienti aastas. Atesolizumabi ja pembrolizumabi efektiivsusandmed II ravireas tuginevad III faasi kontrollitud uuringutele. Pembrolizumab parandas üldist elulemus 2,9 kuud; atesolizumab ei parandanud üldist elulemust võrreldes kemoterapiaga. Müügiloahoidja konfidentsiaalse hinnapakumiseega on pembrolizumabi kulutõhusus II ravireas ██████ eurot/QALY.</p> <p>Atesolizumabi kulutõhusus II ravireas on müügiloahoidja esitatud analüüsi alusel II ravireas ██████ eurot/QALY, tegemist on ebakindla väärtusega.</p> <p>Atesolizumabi ja pembrolizumabi efektiivsusandmed I ravireas (tsisplatiin-sobimatutel patsientidel) ja nivolumabi efektiivsusandmed II ravireas tuginevad II faasi kontrollgrupita uuringutel ja otsesed võrdlusuuringud palliatiivse keemiaraviga puuduvad. Avaldatud andmete alusel ei ole haigekassa hinnangul võimalik läbi viia usaldusväärset kulutõhususe analüüsi. Müügiloahoidja esindaja esitatud kulutõhususe analüüsi nivolumabi kohta II ravireas ei saa haigekassa hinnangul pidada usaldusväärseks. Lisakulu tervishoiuteenuste eelarvele 1.-4. aastal ravimite</p>	

rahastamisel uroteliaalse kartsinoomi näidustusel on I ravireas -
- eurot ja II ravireas - - eurot.

6. Kasutatud kirjandus

¹ [http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR -
Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf)

² [http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR -
Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf)

³ [http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR -
Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)

⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02951767?term=NCT02951767&rank=1>

⁵ Balar, A. V. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2017, Jan; 389(10064), 67-76.

⁶ Rosenberg, J. E. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2016, May; 387(10031), 1909-1920.

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02302807?term=NCT02302807&rank=1>

⁸ Powles, T. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2018, Feb; 391(10122), 748-757.

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02807636>

¹⁰ Bellmunt, J. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 2017, March; 376(11), 1015-1026.

¹¹ Balar, A. V. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncology*, 2017, Nov; 18(11), 1483-1492.

¹² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02853305>

¹³ Padmanee, S. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicenter, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncology*, 2017; 18, 312-322.

¹⁴ Padmanee, S. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicenter, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncology*, 2016; 17, 1590-1598.

¹⁵ Sharma, P. et al. Nivolumab Monotherapy in Metastatic Urothelial Carcinoma: Longer-Term Efficacy and Safety Results From the CheckMate 032 Study. *The 2018 Genitourinary Cancers Symposium*; February 8–10, 2018; San Francisco, USA

¹⁶ http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#7_8

¹⁷ Bellmunt, J. et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2014; 25(Supplement 3), iii40–iii48

¹⁸ Spiess, P. E. et al. Bladder Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017, Oct; 15(10), 1240-1267.

¹⁹ Sharma, P. et al. Nivolumab Monotherapy in Metastatic Urothelial Carcinoma: Longer-Term Efficacy and Safety Results From the CheckMate 032 Study. Poster presented at the 2018 Genitourinary Cancers Symposium; February 8–10, 2018; San Francisco, CA, USA

²⁰ <http://www.ascopost.com/issues/april-25-2017/nivolumab-in-urothelial-carcinoma-after-platinum-therapy/>

²¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta525/resources/atezolizumab-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma-after-platinum-containing-chemotherapy-pdf-82606842153925>

²² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta492/resources/atezolizumab-for-untreated-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-when-cisplatin-is-unsuitable-pdf-82605083595973>

²³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta492/resources/managed-access-agreement-december-2017-pdf-4669574797>

²⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3134/atezolizumab-tecentriq-for-uc-final-feb-2018-for-website.pdf>

²⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta519/resources/pembrolizumab-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma-after-platinum-containing-chemotherapy-pdf-82606788406213>

-
- ²⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta522/resources/pembrolizumab-for-untreated-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-when-cisplatin-is-unsuitable-pdf-82606837115077>
- ²⁷ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-uc-fullsubmission-129118/>
- ²⁸ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-urothelial-carcinoma-fullsubmission-133918/>
- ²⁹ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/pembrolizumab-psd-november-2017.pdf>
- ³⁰ https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_muc_fn_rec.pdf
- ³¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10163/documents/final-appraisal-determination-document>
- ³² https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3114/nivolumab_opvido_final_dec_2017_for_website.pdf
- ³³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta519/documents/committee-papers-3>
- ³⁴ https://www.riigiteataja.ee/aktilisa/1291/2201/7054/SOM_m67_lisa3.pdf#
- ³⁵ Choueiri, T. K. et al. Double-blind, randomized trial of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel plus placebo in platinum-pretreated metastatic urothelial cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2012; 30(5): 507-512.
- ³⁶ Kim, Y. S. et al. A Phase II Study of Weekly Docetaxel as Second-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer* 2016; 14(1), 76-81.
- ³⁷ Petrylak, D. P. et al. Docetaxel As Monotherapy or Combined With Ramucirumab or Icrucumab in Second-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: An Open-Label, Three-Arm, Randomized Controlled Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2016; 34(13), 1500-1509.
- ³⁸ De Santis, M. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *Journal of Clinical Oncology*, 2012; 30(2), 191-199.
- ³⁹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/05/WC500249798.pdf