

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga kõrge riskiga varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantraviks ja monoterapiana lõikusjärgses adjuvantraviks.
<b>Taotluse number</b>	1502
<b>Kuupäev</b>	2022

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue ravimiteenuse „Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga kõrge riskiga (II ja III staadiumis) varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi (*triple-negative breast cancer*, TNBC) neoadjuvantraviks ja monoterapiana lõikusjärgseks adjuvantraviks“ lisamist loetellu.

Esmastest rinnavähi juhtudest on 12-15% kolmiknegatiivse alatüübiga, mille korral kasvaja ei ekspresseeri histoloogilisel uuringul hormoonretseptoreid (östrogeen- ja progesteronretseptoreid) ja millel puudub HER2-retseptori üleekspressioon. TNBC esineb sagedamini noortel naistel ja diagnoositakse tihti kauglearenenud staadiumis. Kliiniliselt on TNBC agressiivne, ravile halvasti alluv kasvaja ning metastaseerumise korral rinnavähkidest halvima prognoosiga. Nii neoadjuvantravi kui adjuvantravi on suunatud patsiendi tervistumisele: neoadjuvantravi on suunatud kasvaja algkolde ja regionaalsete metastaaside vähendamisele, samuti võimalike levinud mikrometastaaside hävitamisele. Operatsioonijärgne adjuvantravi on suunatud võimalike organismi jäänud mikrometastaaside hävitamisele. TNBC medikamentoosse ravi võimalusteks (neo)adjuvantravis on hetkel keemiaravi. Taotletava immuunravi näol on tegu uue ravivõimalusega lisatuna keemiaravile.

#### 1.2. Taotletav teenus

Pembrolizumab (Keytruda) on ravimi omaduste kokkuvõtte alusel<sup>1</sup> näidustatud järgmiselt: neoadjuvantravi kemoterapia kombinatsiooniga, millele pärast kirurgilist operatsiooni järgneb adjuvantravi monoterapiaga, on näidustatud lokaalselt kauglearenenud või varajases staadiumis kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on suur risk kasvaja retsidiivi tekkeks.

Pembrolizumabi kombinatsioonis keemiaraviga neoadjuvantravi ja sellele järgneva operatsioonijärgse pembrolizumabi monoterapiaga adjuvantravi efektiivsust uuritakse III faasi randomiseeritud topeltpimedas keemiaravi + platseebo-kontrolliga mitmekesuselises kliinilises uuringus Keynote-522<sup>2</sup> lokaalselt kauglearenenud, põletikulise või varajases staadiumis TNBC patsiendil, kellel on suur risk (kasvaja läbimõõt > 1 cm kuni ≤ 2 cm lümfisõlmede haaratuse korral või kasvaja läbimõõt > 2 cm sõltumata lümfisõlmede haaratusest) haiguse retsidiivi tekkeks, sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressioonist. Patsiendid (1174) randomiseeriti (2:1) saama kas pembrolizumabi või platseebot intravenoosse infusioonina. Esmase efektiivsuse kaksiktulemusnäitajad olid täieliku patoloogilise ravivastuse määr (*pathological complete response*, pCR, defineeritud kui invasiivse vähi puudumine rinnanäärmes ja lümfisõlmedes) ja juhvaba elulemus (*event-free survival*, EFS, defineeritud kui aeg randomiseerimisest kuni

lõplikku kirurgilist ravi välistava haiguse progressiooni, lokaalse või kaugmetastaaside tekke, teise primaarse pahaloomuline kasvaja tekkeni või surmani mis tahes põhjusel). Keemiaravile pembrolizumabi lisamisel saavutati vaheanalüüsi (jälgimisperioodi mediaan 37,8 kuud) andmetel<sup>1</sup> statistiliselt oluline erinevus **pCR** määras: **64,0% vs 54,7% erinevus 9,2%** (p-väärtus=0,0021). Samuti näidati 36 kuu statistiliselt olulist **EFS-i** paranemist: **84,5% vs 76,8%** (HR=0,63, 95%CI 0,48-0,82, p-väärtus=0,00031) ehk sündmuse esinemise risk vähenes uuringugrupis 37%, absoluutne risk oli **7,7%** võrra väiksem, mõlemas grupis on mediaanid veel saavutamata. Teise tulemusnäitaja, **üldelulemuse osas statistiliselt olulist erinevust ei ole tõestatud, sest andmed on veel ebaküpsed**, jälgimine veel kestab.<sup>3</sup> Järgmise vaheanalüüsi tulemusi on taotleja hinnangul oodata ESMO 2022 erialakonverentsil septembris 2022. Uuringu lõpetamise tähtajaks on planeeritud 30.09.2025<sup>4</sup>.

Rahvusvaheliste ravijuhendite soovitus:

**NCCN 2022<sup>5</sup>** - II ja III staadiumis kõrge riskiga TNBC patsientide neoadjuvantraviks soovitatakse pembrolizumabi kombinatsioonis keemiaraviga, millele järgneb monoravi pembrolizumabiga. Tegu on kategooria 2A soovitusel - tugineb madalama tasemega tõendusel, uniformne NCCN konsensus, et sekkumine on asjakohane. Samuti soovitatakse alternatiivsete eelistatud raviskeemidena *dose-dense* AC, mille järgneb paklitakseel, dotsetakseeli ja tsüklofomiidi ning kapetsitabiini.

**ESMO** varajase rinnavähi juhend on aastast 2019<sup>6</sup> ning taotletav raviskeem juhendis seetõttu ei kajastu. ESMO-MCBS hinnanguks\* on pembrolizumabile kuratiivses kategoorias antud kõrgeim hinnang A<sup>7</sup>.

**St. Gallen International Breast Cancer Consensus Conference** konsensusdokumendis (2021)<sup>8</sup> ei soovita ekspertidest koosnev paneel varajase TNBC patsientide ravis immuunkontrollpunkti inhibiitoreid, sest leiti (60% paneelist ning 83% kuulajatest), et pCR ei ole sobilik näitaja varajase rinnavähi puhul hindamiseks (neo)adjuvantse ravi näidustust ning pole kindel, kas pCR korreleerub üldelulemuse ja haigusvaba elulemusega. Ekspertid olid seisukohal, et neoadjuvantse standardravi defineerimiseks on vaja robustseid andmeid haiguse taastekke ja elulemuse kohta pikema jälgimisajaga uuringutest.

### 1.3. Alternatiiv

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

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

TNBC neoadjuvant- ja adjuvantravi korral tuleb patsiente ravida neoadjuvantse pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooniga: 8 korda annusega 200 mg iga 3 nädala järel või 4 korda annusega 400 mg iga 6 nädala järel või kuni lõplikku kirurgilist ravi välistava haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni. Sellele järgneb adjuvantravi pembrolizumabi monoterapiaga, manustades 9 korda annusega 200 mg iga 3 nädala järel või 5 korda annusega

---

\* ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) on Euroopa meditsiinilise onkoloogia ühingu (ESMO) poolt vähiravimitele antud hinnang, mis võtab arvesse ravimiuuringutest leitud tulemusi ja nende kliinilist olulisust. Kuratiivses ravifaasis hinnatakse ravimeid skaalal A-C, millest arvestatavat kliinilist kasu (*substantial magnitude of clinical benefit*) peegeldavad hinnangud A ja B.

400 mg iga 6 nädala järel või kuni haiguse retsidiivi tekkeni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Patsiendid, kellel tekib lõplikku kirurgilist ravi välistav haiguse progressioon või pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooni neoadjuvantraviga seotud vastuvõetamatu toksilisus, ei tohi saada adjuvantravi pembrolizumabi monoterapiaga.

Kokku manustatakse pembrolizumabi neoadjuvant ja adjuvantravi vältel maksimaalselt 17 korda ühe patsiendi kohta. Põhiuuringus oli pembrolizumab+keemiaravi kestvus 51,1 nädalat ehk sarnaselt 17 3-nädalast tsüklit. Arvestades müügiloahoidja esindaja (MLH) 200 mg pembrolizumabi hinnapaksumist haiglaapteegile koos käibemaksuga **xxxx €**, maksab ühe patsiendi ravi pembrolizumabiga **xx xxx €**

Keynote-522 uuringus manustati operatsiooni eelselt pembrolizumabi või platseebot kombinatsioonis karboplatiini (AUC 5 mg/mL/min või AUC 1,5 mg/mL/min) ja paklitakseliiga (80 mg/m<sup>2</sup>) iga tsükli 1., 8., ja 15. päeval, kokku 4 tsüklit. Seejärel jätkati ravi kombinatsioonis doksorubiitsiini (60 mg/m<sup>2</sup>) või epirubiitsiiniga (90 mg/m<sup>2</sup>) ja tsüklofosfamiidiga (600 mg/m<sup>2</sup>) samuti 4 tsüklit iga 3 nädala järel. Kuna mõlemas uuringugrupis kasutatav keemiaravi on ka praktikas taotleja selgituste kohaselt sama ning samade tsüklite arvuga, siis nende maksumus eelarvemõju ei oma ning hinnangus välja toodud ei ole.

### 3. Kulutõhususe analüüs

#### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Haigekassale teadaolevalt ei ole veel taotletaval näidustusel avaldatud rahvusvahelisi hinnanguid. Kanadas (CADTH)<sup>9</sup> on taotlus hindamisel.

#### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi MLH on esitanud Markovi mudelil baseeruva kulutõhususe analüüsi, milles võrreldakse pembrolizumabi kombinatsioonis kemoterapiaga kõrge riskiga varajase TNBC neoadjuvantravis ja monoterapiana lõikusjärgses adjuvantravis võrreldes neoadjuvantravis keemiaraviga. Analüüs tugineb peamiselt Keynote-522 uuringule ja otsestele kuludele ravikindlustuse perspektiivist eluea horisondis (s.o 51 aastat, hõlmamaks keskmiselt 49-aastase patsiendi kogu elukaart). Mudelis on ravist saadavat kasu ja kulusid diskonteeritud 5%-ga. Kulutõhususe analüüsi tulemusel kaasneb pembrolizumabi lisamisega raviskeemi täiendkulu **xx xxx €** (xx xxx € vs 11 010 €), enim mõjutab kulusid pembrolizumabi maksumus. Pembrolizumab-raviga võidetakse **2,42 eluaastat** (13,88 vs 11,47) ja **1,91 QALY-t** (10,94 vs 9,03) ning kulu täiendava eluaasta kohta on **xx xxx eurot** ning kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta, ICER/QALY **xx xxx eurot**. Tundlikkuse analüüsides jäi pembrolizumabi kulutõhusus vahemikku **xx xxx – xx xxx €**. Tulemust mõjutas enim juhvava elulemuse (EFS) tulemuste ekstrapoleerimine mõlemas grupis tuginedes ebaküpsetele andmetele Keynote-522 uuringust, samuti ajahorisont. MLH on majandusanalüüsi piiranguga välja toonud ka ebakindluse tõenäosuste osas, mis puudutab kaugmetastaasidega haiguse staadiumist surma staadiumisse üleminekut, sest jäeti arvestamata järgmiste raviridade ravi võimalik mõju.

Rakendades analüüsis klauslit, et peale 5. aastat on patsiendid mõlemas uuringugrupis remissioonis, tõuseb kulutõhusus **xx xxx €-ni** (+1,2 QALY-t).

Haigekassa on varases staadiumis rinnakasvaja ravi kulutõhusust hinnanud HER2+ rinnavähi kontekstis<sup>10</sup>. HER2+ on sarnaselt TNBC-le agressiivne rinnavähi vorm ning ka selle taotluse puhul oli sihtgrupiks kõrge riskiga - lokaalselt levinud, põletikulise või suure retsidiveerumise riskiga - haiged. NeoSphere uuringus täheldati kolmikravi saanud patsientidel pCR määra statistiliselt olulist paranemist, kuid uuringu 5 aasta analüüsi andmetel ei olnud progressioonivaba elulemuse

ega haigusvaba elulemuse määra grupiti statistiliselt olulist erinevust<sup>†</sup>. Kulutõhususe analüüsis võideti kolmikraviga kokkuvõttes 0,22 QALY-t. Tulemus erineb märkimisväärselt käesolevas analüüsis leitud tulemusest (1,91 QALY-t), kuigi mõlema ravistrateegiate tulemuste puhul on mitmeid sarnasusi: kõrge riskiga haigetel varajase raviga tõendatud pCR kasu, ebaselge elulemuskasu. Seejuures on pembrolizumabi kohta avaldatud oluliselt lühema jälgimisaja andmed (3 aastat vs 5 aastat). Arvestades, et Keynote-522 uuringutulemused on veel ebaküpsed (EFS ja OS mediaanid on uuringuhaarades veel saavutamata, elulemuskasu tõendamata), siis kuigi pembrolizumabiga saavutatakse kõrgem ravivastuse määr, ei ole selge, milline on ravi mõju kaugtulemusnäitajatele arvestades, et pCR ei pruugi olla kõige kohasem immunravi tulemuslikkuse hindamise surrogaattulemusnäitaja<sup>11,8</sup>. Kuigi MLH on püüdnud analüüsis leitud elulemuse tulemusi valideerida väliste allikate toel, on tulemus haigekassa hinnangul siiski väga ebakindel ning kulutõhususe osas lõplike järelduste tegemiseks on vaja ära oodata pikema jälgimisaja tulemused. Seejuures on oluline silmas pidada, et kuna taotletava ravi näol ei ole tegu elulõpuraviga ning patsientidele on kättesaadav alternatiivne ravijuhendites soovitatud ravi nii antud kui ka vajadusel järgmises ravireas, saab kulutõhusaks pidada raviskeemi tingimusel, et ICER/QALY ei ületa 20 000 €.

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

##### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Eesti Vähiregistri 2019 a. andmetel diagnoositi Eestis 847 uut rinnanäärmevähi esmasjuhtu, kellest taotluse sihtgrupile (lümfisõlmede ja naaberorganite haaratusega patsiendid) vastavaid patsiente on taotleja andmetel 33,8% ehk 287, kellest 10-15% on TNBC ehk **29-43** patsienti aastas. Ravi maksumus jääb seega vahemikku **xx - xx xxx €**.

Hoidmaks ära ühe patsiendi sündmus (haiguse progressiooni, lokaalsete või kaugmetastaaside teket, teise primaarse pahaloomuline kasvaja teket või surma) on Keynote-522 andmetele tuginedes vaja pembrolizumabiga ravida 13 patsienti. 29-43 patsiendi ravimisel võrreldes keemiaraviga hoitaks potentsiaalselt ära seega täiendavalt 3-4 patsiendi sündmus 36 kuu jooksul.

##### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole kohaldatav

##### 4.3. Teenuse vääri- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline

##### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks:

Taotleja on teinud ettepaneku järgmiste rakendustingimuste sõnastamiseks: *II ja III staadiumis kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi patsientide operatsioonieelses neoadjuvantravis pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja taksaani keemiaraviga, millele järgneb pembrolizumab kombinatsioonis tsüklofosfamiidi ja doksorubiitsiini või epirubiitsiiniga, millele järgneb operatsioonijärgne adjuvantravi pembrolizumabiga.*

Arvestas keemiaravi maksumust on haigekassa hinnangul aktsepteeritav ka mõnevõrra üldisem sõnastus: *pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga kõrge riskiga II ja III staadiumi kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantraviks ja monoterapiana lõikusjärgseks adjuvantraviks.*

---

<sup>†</sup> NeoSphere uuringu tulemused detailsemalt: uuringus täheldati kolmikravi pertuzumab + trastuzumab + keemiaravi saanud patsientidel pCR määra statistiliselt olulist paranemist 17,8% võrra võrreldes trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidega (39,3% vs 21,5%) ning uuringu 5-aasta analüüsi andmetel oli progressioonivaba elulemuse, PFS määr kolmikraviga 86% vs kaksikraviga 81% ning haigusvaba elulemus, DFS vastavalt 84% vs 81%, tulemused erinevates uuringurühmades ei olnud statistiliselt oluliselt erinevad.

## 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga kõrge riskiga varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantraviks ja monoterapiana lõikusjärgses adjuvantraviks.	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoterapia Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	228R	
<b>Kulutõhusus</b>	Taotleja analüüs: ICER/QALY xx xxx eurot, tundlikkuse analüüsid vahemikus xx xxx – xx xxx €. Tulemus on haigekassa hinnangul väga ebakindel, lõplike järelduste tegemiseks on vaja ära oodata pikema jälgimisaja tulemused.	
<b>Omaosalus</b>	Ei	
<b>Vajadus</b>	29 - 43 pt	
<b>Teenuse piirhind</b>	Pembrolizumabi maksumus. Tuleks kaaluda, kas keemiaravi lisada uue teenuse koosseisu või kodeeritaks lisaks teenust 228R.	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Jah, vt punkt 4.4	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	xxx -xxx xxx€.	
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	<p>Eesti Onkoterapia Ühing taotleb pembrolizumabi rahastust kombinatsioonis kemoterapiaga kõrge riskiga varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantraviks ja monoterapiana lõikusjärgses adjuvantraviks. Keynote-522 uuringu andmetel saavutati keemiaravile pembrolizumabi lisamisel statistiliselt oluline täieliku patoloogilise ravivastuse, pCR-i määra paranemine: 64,0% vs 54,7% erinevus 9,2% (p-väärtus=0,0021). Samuti näidati 36 kuu statistiliselt olulist juhvaba elulemuse, EFS-i paranemist: 84,5% vs 76,8% (HR=0,63, 95%CI 0,48-0,82, p-väärtus=0,00031) Teise tulemusnäitaja, üldelulemuses statistiliselt olulist erinevust ei ole tõestatud (andmed ebaküpsed), jälgimine veel kestab.</p> <p>Kulutõhususe analüüsi tulemusel võidetakse ravile pembrolizumabi lisamisega 2,42 eluaastat ja 1,91 QALY-t ning kulu täiendava eluaasta kohta on xx xxx eurot ning kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta, ICER/QALY xx xxx eurot. Tundlikkuse analüüsid jäi pembrolizumabi kulutõhusus vahemikku xx xxx – xx xxx €. Tulemust mõjutas enim juhvaba elulemuse tulemuste ekstrapoleerimine mõlemas grupis tuginedes ebaküpsetele andmetele Keynote-522 uuringust, samuti ajahorisont. Kulutõhuse analüüsi tulemus on haigekassa hinnangul väga ebakindel ning kulutõhususe osas lõplike järelduste tegemiseks on vaja ära oodata pikema jälgimisaja tulemused. Ravimi hüvitamisega kaasneks maksimaalne eelarvemõju 29-43 patsiendi korral xx -xx xxx € aastas.</p>	

## 6. Kasutatud kirjandus

---

<sup>1</sup>[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf)

<sup>2</sup> Schmid P, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1910549>

<sup>3</sup> Schmid P, et al. KEYNOTE-522: phase III study of neoadjuvant pembrolizumab +chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. ESMO Virtual Plenary; 2021, Virtual, 2021. <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2902063-9>

Kommentaar : uuring Keynote 522, IA4 (data cutoff 23.3.2021)

<sup>4</sup> <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03036488?term=keynote-522&draw=2&rank=1>

<sup>5</sup> NCCN Guidelines Invasive Breast Cancer, Version 3.2022

<sup>6</sup> Cardoso F et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30: 1194–1220, 2019

<sup>7</sup> <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-285-1>

<sup>8</sup> Burstein H.J, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol* 2021 Oct;32(10):1216-1235. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.023 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34242744/>

<sup>9</sup> <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-3>

<sup>10</sup> [https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2018/KTH/1217\\_KTH\\_2018\\_avalik.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2018/KTH/1217_KTH_2018_avalik.pdf)

<sup>11</sup> <https://www.esmo.org/oncology-news/in-neotrip-atezolizumab-with-neoadjuvant-carboplatin-nab-paclitaxel-was-feasible-in-tnbc-but-led-to-non-significant-pcr-increase#:~:text=Atezolizumab%20with%20neoadjuvant%20carboplatin%20Fna%20paclitaxel%20was%20feasible%20in%20patients,PD%20DL1%20negative%20tumours.>