

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Neerukasvajate kemoterapia (ravikombinatsioon pembrolizumab+aksitiniib)
Taotluse number	1386
Kuupäev	mai 2020

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

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*, RHK-10 järgi C64) esimese rea raviks.

Neeruvähk on pahaloomuline kasvaja, mis moodustab kõikidest vähijuhtudest ligikaudu 3-5%. Neerurakk-kartsinoom on kõige levinum neeruvähi vorm täiskasvanute hulgas, moodustades kõikidest neeruvähi juhtudest 85%. Enamasti avastatakse haigus juhuslikult teisel eesmärgil tehtud visualiseeriva uuringu kaudu (eelkõige ultraheli või kompuutertomograafia kõhuõõnest), sest haigus ei anna pikka aega patsiendile mingisuguseid kaebusi. Diagnoosimise hetkel on 25 – 30% haigetel RCC metastaseerunud ning sellisel juhul on 5 aasta elulemus 10%¹. Levinud neeruvähiravi on kompleksne, ravi võib kesta mõnest kuust (keskmise/kõrge riski kategooria patsientidel on keskmine elulemus umbes 8 kuud - 1 aasta) mitme aastani (soodsa riski kategooria patsientidel keskmine elulemus kuni 4- 5 aastat). Kaugelearenenud haiguse ravi eesmärgiks on progressiooni edasi lükkamine ja elulemuse pikendamine.

1.2. Taotletav teenus

Pembrolizumab (Keytruda) kombinatsioonis aksitiniibiga (Inlyta) (edaspidi P+A) on näidustatud kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele. Ravikombinatsiooni efektiivsust hinnati randomiseeritud mitmekeskuselises avatud aktiivse kontrolliga III faasi uuringus KEYNOTE-426² heledarakulise komponendiga aRCC-ga 861-l patsiendil (uuritavad randomiseeriti 1:1). Patsiendid jagunesid *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC) riski kategooriatesse järgnevalt: 31% soodne, 56% keskmine ja 13% kõrge. Esmased tulemusnäitajad olid üldise elulemuse määr (OS) ja progressioonivaba elulemuse määr (PFS) (hinnatud tsentraalse sõltumatu hindaja poolt), jälgimisaja mediaan oli 12,8 kuud. Pembrolizumab+aksitiniibiga 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)**. Teisene tulemusnäitaja üldine ravivastuse määr (RR) oli samuti kõrgem P+A rühmas (59% vs 36%; p<0,001). Ravi oli efektiivne sõltumata PD-L1 staatusest ja IMDC riskikategooriast. Raviga seotud kõrvaltoimeid (raskusaste ≥3) ilmnes 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%. 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%.

Rahvusvaheliste ravijuhiste soovitusel

ESMO ravijuhend³ P+A kombinatsiooni veel ei käsitle, kuid veebiversioonis on saadaval uuendatud ravialgoritm⁴ ning ESMO-MCBS skaalal on talle omistatud skoor,⁴“ (märkimisväärne kliiniline kasu). Ravialgoritm on toodud järgmised tugevad (A) või üldised (B) 1. ravirea soovitusel, mis tuginevad vähemalt ühel kvaliteetsel randomiseeritud kontrollitud uuringul (RTC) või metaanalüüsil (tõendatuse tase, LoE I) või väikesemahulisel randomiseeritud uuringul, madalama kvaliteediga RTC-l/metaanalüüsil (LoE II): madala riski korral P+A (IA), alternatiivina kui P+A ei ole kättesaadav või on vastunäidustatud: sunitiniib (IA), pasopaniib (IA), tivosaniib (IIB) ning keskmise ja kõrge riski korral on esmavalikuks P+A (IA) ja nivolumab koos ipilimumabiga (IA, ESMO- MCBS skaalal skoor,⁴“). Alternatiivina soovitatakse kasutada keskmise ja kõrge riski korral sunitiniibi (IA), pasopaniibi (IA) ja kabosantiniibi (IIB).

EAU⁵ ravijuhis annab järgmised tugevad soovitusel 1. ravirea osas: kõigi IMDC riski kategooriate puhul kasutada esmavalikuna P+A, kuid kui patsient ei saa/talu immuunravi, siis on soovitatud veel sunitiniib ja pasopaniib (kõigi 3 ravimi tõendatuse tase 1b – baseerub ühel III faasi RTC-l). Keskmise ja kõrge riskiga RCC puhul soovitatakse veel esmavalikuna ipilimumabi koos nivolumabiga (1b) ning täiendava alternatiivina kabosantiniibi (2a- baseerub ühel II faasi randomiseeritud uuringul).

NCCN⁶: P+A on soovitatud 1 liini raviks kõigi IMDC riski kategooriate puhul, kategooria 2A soovitus madala riski korral ja kategooria 1 soovitus keskmise/kõrge riski korral. Samaväärselt soovitakse madala riski korral pasopaniibi ja sunitiniibi (2A) ning keskmise ja kõrge riski korral ipilimumabi koos nivolumabiga (kategooria 1). Keskmise ja kõrge riski korral soovitatakse veel kabosantiniibi (2A). Täpsem info tabelis 1.

Tabel 1.

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful under certain circumstances
Favorable ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + pembrolizumab • Pazopanib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab + nivolumab • Cabozantinib (category 2B) • Axitinib + avelumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Active surveillance^b • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2^c
Poor/intermediate ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab + nivolumab (category 1) • Axitinib + pembrolizumab (category 1) • Cabozantinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib • Sunitinib • Axitinib + avelumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2^c • Temsirolimus^d

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Siiski tuleb silmas pidada, et antud ravijuhendid lähtuvad soovitude andmisel vaid kliinilisest efektiivsusest, kuid ei arvesta majanduslikku mõju.

1.3. Alternatiiv

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 ravi

ebaõnnestumist ning aksitiniib või kabosantiniib 2. rea ravina pärast 1. rea sunitiniib- või pasopaniibravi. Lisaks on teenuse 352R kaudu 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. Seejuures ei või nivolumabile eelneeda ega järgneda ravi aksitiniibiga, v.a juhul, kui aksitiniibi või nivolumabi kasutamisel ei saada kolme ravikuu jooksul täielikku või osalist ravivastust või kolme ravikuuga toimub haiguse progressioon või ravi katkestatakse kõrvaltoimete tõttu esimese kaheksa nädala jooksul. Nii soodusravimid (erandiks interferoon alfa-2a) kui teenus 352R on rahastatud ainult kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi raviks.

Erialaekspertide selgituste kohaselt⁷ on 1. ravireas on kasutuses valdavalt sunitiib või pasopaniib (sõltuvalt toksilisusprofiilist); 2. ravireas aksitiniib, nivolumab või kabosantiniib. Käesoleva taotluse aluseks olevas põhiuuringus oli võrdlusravimiks sunitiib (50 mg 1 x päevas 4 nädala jooksul, seejärel 2 ravivaba nädalat ehk kokku 42 päevane tsükkel), ravikestuse mediaan oli 7,8 kuud ehk ca 237 päeva, mis teeb ravi kogumaksumuseks raviminfo.ee andmetele tuginedes ■■■■■ eurot. Pasopaniibi peetakse sunitiniibiga COMPARZ uuringule tuginedes efektiivsuselt samaväärseks⁸.

Käimas on läbirääkimised kabosantiniibi ning nivolumab kombinatsioonis ipilimumabiga hüvitamiseks keskmise või kõrge riskiga patsientidel 1. ravireas. Meditsiinilise eksperdi hinnangul võib uuringute KEYNOTE-426 ja CheckMate 214 kaudse võrdluse alusel ja rahvusvaheliste ravijuhiste soovitude kohaselt pidada P+A ja nivolumab+aksitiniibi võrreldava efektiivsusega raviviisideks 1. ravireas keskmise/halva prognoosiga patsientidel.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Pembrolizumabi soovitatav annus kombinatsioonravi osana on 200 mg iga 3 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Soovitatav aksitiniibi annus on 5 mg kaks korda ööpäevas. Müügiloa hoidja (MLH) hinnapakumise kohaselt maksab 200 mg pembrolizumabi ■■■■■ eurot ja aksitiniibi (5 mg N56) maksumus on raviminfo.ee andmetel ■■■■■ eurot. Uuringus KEYNOTE-426 oli ravikestuse mediaan pembrolizumabiga 9,2 kuud ehk ligikaudu 13,33 ravikuuri (maksimaalselt oli lubatud kuni 35 tsükli ehk 24 kuud) ning aksitiniibiga 9,6 kuud mis teeb patsiendi ravi arvestuslikuks kogumaksumuseks ■■■■■ – ■■■■■ eurot.

Nii NICE kui CADTH on hinnangutes tähelepanu juhtinud KEYNOTE-426 protokollile, mille kohaselt oli kordusravi pembrolizumabiga (kuni 17 tsükli ehk ca 1 aasta vältel) relapseerumise korral lubatud juhul, kui patsiendi ravi oli eelnevalt lõpetatud maksimaalselt lubatud 35 tsükli saamisel ilma haiguse progresseerumiseta või oli ravi peatatud täieliku ravivastuse saavutamisel. Arvestades uuringu lühikest jälgimisaega, ei ole teada, kui palju patsiente saaksid ravi 35 tsükli ning kui paljud neist vajaksid kordusravi ning milline oleks kordusravi efektiivsus. 17 täiendava tsükli maksumus on ■■■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)⁹: lõplik hinnang on koostamisel, esialgse hinnangu kavandi põhjal P+A hüvitamist 1. ravireas ei soovitata. Kliinilise uuringu andmetel on P+A sunitiniibist efektiivsem PFS ja OS osas, kuid andmed on ebaküpsed ning pikaajane kasu (sh ravivastuse kestus) on

teadmata, mis muudab ka kulutõhususe tulemuse ebakindlaks. Kuna ebakindlust ei aitaks vähendada täiendav andmete kogumine vähiravi fondi (*Cancer Drugs Fund*) raames, siis ei soovitata P+A hüvitamist selle vahendusel. Taotletav ravikombinatsioon ei vastanud elu pikendava elulõpuravi kriteeriumidele, sest oodatav eluiga on standardraviga üle 24 kuu. Arvestades andmetega seotud ebakindlust, peab aktsepteeritav kulutõhususe tase (täiendkulu tõhususe määr kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta, $ICER_{QALY}$) jääma £20,000/QALY juurde. Ekspertid leidsid, et ravikombinatsioon ei ole kulutõhus ($ICER_{QALY} >£30,000$).

Kanada (**CADTH**)¹⁰: P+A hüvitamist soovitatakse järgmistel tingimustel: 1. rea raviks heas üldseisundis patsientidele (seejuures ravi pembrolizumabiga võib kesta maksimaalselt 35 tsükli), eeldusel, et ravikombinatsiooni kulutõhusus paraneb aktsepteeritavale tasemele ja et eelarveriskid on maandatud. Sarnaselt NICE-le leiti, et P+A raviga kaasneb kliiniline kasu võrreldes sunitiniibiga OS ja PFS osas, kuid tõdeti et OS andmed on ebaküpsed ning ravist saadav pikaajaline kasu, ravivastuse kestus ning kulu ebaselged. Majandusanalüüsis peeti kohaseks arvestada ajas raviefekti vähenemisega ning kasutada haiguse staadiumite põhiseid tervisekasu väärtuseid. Ekspertide baasstsenaariumis jäi $ICER_{QALY}$ vahemikku \$255 001- \$273 557 (s.o 168 674 – 180 948 eurot Eesti Panga 08.05.2020 päevakursi järgi). Saavutamaks kulutõhususe taset \$100 000/QALY on vajalik vähemalt 75% hinnalangus pembrolizumabi maksumuse osas.

Šotimaal (SMC)¹¹ on taotlus on hindamisel ning Iirimaa (NCPE)¹² on hinnatud, et vajalik on ravimi täismahus menetlemine.

3.2. Kulutõhusus Eestis

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. Analüüsis kasutatud kliinilised andmed põhinevad peamiselt uuringul KEYNOTE-426. Analüüsi baasstsenaariumi tulemusel leiti, et taotletava ravimikombinatsiooniga võrreldes sunitiniibiga võidetakse 2,5 eluaastat (LYG), $ICER$ võidetud eluaasta kohta 33 595 eurot ning võidetakse **2,1 QALY-t** ja kulutõhusus $ICER_{QALY}$ on **40 582** eurot. Madala riskitasemega patsientide alagrupid oli tulemus ebasoodsam: 1,75 LYG; 1,45 QALY-t; $ICER_{QALY}$ 62 461 eurot. Keskmise/kõrge riskiga patsientide alagrupid oli tulemus pigem sarnane kogupopulatsioonile: 2,5 LYG; 2,08 QALY-t, $ICER_{QALY}$ 40 775 eurot. Ravi kogukulud mõjutas enim 1. ravirea kulu, mis oli suurem P+A grupis ning mõnevõrra ka ravikulud, mis oli P+A grupis suuremad tulenevalt pikenenud elueast. Analüüsis saadud tervisekasu mõjutas enim OS kasu ekstrapoleerimine, samuti ravi pikkus, tervisekasu väärtused (peamiselt tervisekasu väärtus „ ≥ 360 päeva surmani“).

Haigekassal on majandusanalüüsi osas järgmised tähelepanekud:

- arvestades, et uuringu jälgimisaja mediaan oli 12,8 kuud, aRCC 5 aasta elulemus 10%, on kohasem lähtuda sarnaselt Kanada hinnangule 15-aastasest ajahorisondist;
- raviefekti kestus. Taotleja 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. ravirea lõpust vähenema ja kaob 5. aastal. Eeldust, et 3. ravireast hakkab raviefekt vähenema kasutas ka haigekassa.
- elukvaliteet. Taotleja on peamiselt kasutanud põhiuuringus kogutud EQ-5D-3L andmeid, elukvaliteet sõltus ajast surmani (*time to death*). 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)¹³.

- üldelulemuse ekstrapoleerimiseks kasutatud funktsioon. OS tulemusi ekstrapoleeriti baastsenaariumi P+A grupis *log-logistic* ning sunitiniibi *exponential* funktsiooniga, sest kliiniliste ekspertide hinnangul andis see kõige usutavama tulemuse. Grupiti erinevate funktsioonide kasutamist põhjendati raviviiside erinevate toimemehhanismidega. Siiski ei pidanud NICE seda lähenemist piisvalt põhjendatuks ja oli seisukohal, et mõlemas võrdlusgrupis tuleks kasutada ühesugust modelleerimise meetodit¹⁴. Usutav elulemuse tulemus jäi NICE ekspertide hinnangul *log-logistic* ja *Weibull* jaotuse vahele. Tabelis 2 on toodud kulutõhususe analüüsi tulemused kasutades eelkirjeldatud eeldusi ning erinevaid elulemuse ekstrapoleerimisel kasutatud funktsioone. Kokkuvõttes jääb kulutõhusus kordusanalüüsid vahemikku **116 560 - 145 617 eurot QALY kohta** (võidetud QALYde arv 0,52 – 0,66). Arvestades andmete ebaküpsust ning asjaolu, et erinevad parameetrid mõjutavad tulemust oluliselt, on P+A kulutõhusus võrdluses sunitiniibiga väga ebakindel ja ebasoodne.

Tabel 2

Raviviis	P+A	S	P+A	S	P+A	S
OS ekstrapoleerimise funktsioon	log-logistic	exponential	log-logistic	log-logistic	Weibull	Weibull
Kogukulud (€)	142 383	66 238	143 636	67 262	141 760	65 700
QALY-d kokku	3,17	2,61	3,70	3,05	2,92	2,40
Eluaastad kokku	4,36	3,60	5,12	4,22	4,00	3,29
Incremental costs (€)		76 145		76 374		76 060
Incremental QALYs		0,56		0,66		0,52
Incremental LYs		0,76		0,90		0,71
ICER _{QALY} (€)		136 273		116 560		145 617
ICER _{LYG} (€)		100 499		85 249		107 750

P+A – pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga, S-sunitiniib

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja prognoosib patsientide arvuks esimesel aastal 80, seejärel 100. Uus teenus asendaks sunitiniibi ja pasopaniibi kasutust 1. ravireas ja eeldatavasti vähendab nivolumabi kasutust 2. reas. 2019. a hüvitas haigekassa neerukasvaja (C64) raviks soodusravimeid 172-le isikule (sh peamiselt 1. ravireas kasutatavaid sunitiniibi ja pasopaniibi kokku 150 isikule), kulu ravimieelarvele oli 3,95 mln eurot. Teenust 352R kasutas 43 isikut, kulu eelarvele oli 1,06 mln eurot. Kuni 2017. aastani (k.a) sisaldas teenus 352R ainult 1. rea raviskeeme (bevatsisumab, temsiroliimus) ning teenust kasutas 2016-2017. a 19-18 patsienti aastas. Kui eeldada, et enam-vähem sama suurusjärg kasutab endiselt 1. ravirea ravimeid, oleks nivolumabi kasutajaid 25. Arvestades lisaks aksitiniibi ja kabosantiniibi kasutusstatistikaga (kokku 38 pt 2019. a), võiks 2. ravirea ravimite kasutajaid kokku olla 63. NICE hinnangus on kliinilised eksperdid leidnud, et vähemalt 50% 1. ravireas ravi saanud patsientidest jätkaksid ravi 2. ravireas. Sellele hinnangule tuginedes võiks 1. ravireas patsiente olla 63/0,5=126. Kui arvestada meditsiinilise eksperdi selgitusega, et hea prognoosi grupi patsientide kohta puuduvad andmed, mis tõestaksid, et kombineeritud ravi esimeses ravireas on efektiivsem kui türosiinkinaasi inhibiitori (TKI) monoteeraapia, jääks tõenäoliselt osa patsiente 1. ravireas endiselt kasutama pasopaniibi ja sunitiniibi. Kanada ekspertide hinnangul on moodustavad

keskmise või kõrge riskiga patsiendid 75% mRCC patsientidest. Kui samasugune jaotus oleks ka Eestis, oleks keskmise ja kõrge riskiga patsiente ca 95. Seega võib kokkuvõttes taotleja prognoosi pidada realistlikuks. Arvestades uuringus KEYNOTE-426 ravi mediaankestuseid, tähendaks P+A hüvitamine lisakulu patsiendi kohta ■■■■■ eurot, 80 - 100 patsiendi ravi rahastamine tähendaks aastas lisakulu ■■■ - ■■■ mln eurot.

Pembrolizumabi (PD-1 inhibiitor) kombinatsioonis aksitiniibiga (TKI) rahastamine mõjutaks järgnevate raviridade kasutust. Kanada eksperdid tõdesid, et optimaalne ravijärjestus hilisemate raviridade osas on teadmata. NICE ekspertide hinnangul ei saaks need patsiendid enam järgnevas ravireas nivolumabi (PD-1 inhibiitor) ega aksitiniibi, samas Kanada eksperdid leidsid, et järgneva PD-1 inhibiitori kasutamine võib olla põhjendatud, kui P+A ravi lõpetamise ja haiguse progressiooni vahele jääb rohkem kui 6 kuud. EAU ravijuhis⁵ annab nõrga soovitusena P+A järgselt VEGFR TKI kasutamiseks. Seega võib teises ravireas küll väheneda nivolumabi ja aksitiniibi kasutus, kuid kabosantiniibi kasutus tõenäoliselt kasvaks.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused - ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi liig- ega väärkasutamine ei ole tõenäoline, kui peetakse kinni rakendustingimustest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Positiivse hüvitamisotsuse korral peaks ravi kättesaadav olema kaugemalearenenud neerurakk-kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele. Arvestades uuringuandmete puudumist kordusravi efektiivsuse osas ja sellega kaasnevat arvestatavat lisakulu, ei peaks see lubatud olema. Suukaudne aksitiniib võiks jätkuvalt kättesaadav olla soodusravimina mitte teenuse osana. Võttes arvesse meditsiinilise eksperdi hinnangut, et hea prognoosi grupi patsientide kohta puuduvad andmed, mis tõestaksid, et kombineeritud ravi 1. ravireas on efektiivsem kui TKI monoterapia ning alagrupi veelgi ebasoodsamat kulutõhusust, tuleks kaaluda ravi piiramist keskmise ja kõrge riskiga patsientidega.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Neerukasvajate kemoterapia (ravikombinatsioon pembrolizumab+aksitiniib)	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Sunitiniib, pasopaniib, bevatsizumab kombinatsioonis interferoon alfaga (madal/keskmise risk), temsiroliimus (kõrge risk)	
Kulutõhusus	Taotleja baasstsenaariumis 40 582 eurot /QALY. Haigekassa kordusanalüüsis 116 560 - 145 617 eurot/ QALY.	
Omaosalus	ei	
Vajadus	80 - 100 pt	
Teenuse piirhind	■■■■■ € (pembrolizumabi 3-nädalase ravi maksumus)	
Kohaldamise tingimused	Jah (vt punkt 4.4).	

Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	■■■■-■■■■ mln €	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb teenusesse 352R pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga (P+A) lisamist 1. rea raviks. P+A efektiivsusandmed tuginevad III faasi võrdlusuuringule sunitiniibiga. P+A parandab statistiliselt oluliselt nii progressioonivaba (4 kuud) kui üldelulemust, kuid üldelulemuse kasu suurus on veel teadmata (andmed on ebaküpsed). Kombinatsioonravi ei ole taotletud hinna juures kulutõhus jäädes vahemikku 116 560 - 145 617 eurot QALY kohta. Tulemus on väga ebakindel ja ebasoodne. P+A hüvitamine 80-100 patsiendile aastas võib kaasa tuua lisakulu ■■■■ – ■■■■ mln eurot aastas.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4464/nivolumab-opdivo-final-may-2019-amended-030619-for-website.pdf>

² Rini BI et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2019; 380:1116-1127

³ Escudier B et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2019); 30: 706-720.

<https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma>

⁴ <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm>

⁵ Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. Eur Urol 2019; 76; 151-156. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Albiges-L-et-al.-Eur-Urol-2019-762151-156.-Updated-European-Association-of-Urology-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-Immune-Checkpoint.pdf>

⁶ NCCN Guidelines: Kidney Cancer v.2.2020

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf

⁷ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimikomisjon_04.06.2018.pdf

⁸ Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013;369(8):722-731.

⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10331/documents/129>

¹⁰ <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-keytruda-renal-cell-carcinoma-details;>

https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10185PembrolizumabRCC_fnEGR_NORED_ACT-ABBREV_Post02Apr2020_final.pdf

¹¹ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2247/>

¹² <http://www.ncpe.ie/drugs/pembrolizumab-keytruda-in-combination-with-axitinib-in-lyta-for-11-rcc/>

¹³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta169/resources/sunitinib-for-the-firstline-treatment-of-advanced-andor-metastatic-renal-cell-carcinoma-pdf-82598383607749>

¹⁴ Nice Dsu Technical Support Document 14: Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation With Patient-Level Data <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>