

## HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

18.08.2022 nr 4

Algus kell 13.00, lõpp 17.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)  
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit, *Teamsi* vahendusel)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)  
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium, *Teamsi* vahendusel)  
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)  
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Kutsutud: Eesti Onkoterapia Ühingu esindaja  
Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi esindaja  
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed ja kutsutud osalejad on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Pembrolizumab + kemoterapia, taotlus nr **1502** (Lisa 3. Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus ja lisaandmed, meditsiinilise tõendus põhise hinnang ja lisaandmed, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja tagasiside);
2. Pembrolizumab + kemoterapia, taotlus nr **1506** (Lisa 4. Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus ja lisaandmed, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja tagasiside);
3. Trastuzumabderukstekaan, taotlus nr **1505** (Lisa 5. Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus ja lisaandmed, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
4. Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, taotlus nr 1516 (Lisa 7. Eesti Kliiniliste Onkoloogide Seltsi taotlus, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja tagasiside);
5. Tiksagevimab + tsilgavimab (Lisa 6. Eesti Haigekassa taotlus ravimi **Evusheld** lisamiseks Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu);
6. Lisaküsimus (Memo: Taotlus välisravina ravimi tisageenlekleutseel (**Kymriah**) rahastamiseks retsidiveerunud ägeda lümfoblastse leukeemia korral). \*

\*vormistatud eraldi dokumendina

### 1. PEMBROLIZUMAB + KEMOTERAAPIA

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

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Esmastest rinnavähi juhtudest 12-15% on 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 kaugelearenenud staadiumis. Kliiniliselt on TNBC agressiivne, ravile halvasti alluv kasvaja ning metastaseerumise korral rinnavähkidest halvima prognoosiga.

Eesti Vähiregistri 2019 a. andmetel diagnoositi Eestis 847 uut rinnanäärmevähi esmasjuhtu, kellest taotluse sihtgrupile (lümfiõlmede ja naaberorganite haaratusega patsiendid) vastavaid patsiente on taotleja andmetel 33,8% ehk 287, kellest 10-15% on TNBC ehk 29-43 patsienti aastas.

#### Alternatiivne ravi:

Standardraviks Eestis on keemiaravi kombinatsioonid: antratsükliinid, taksaanid, tsüklofosfamiid.

Keemiaraviks kodeeritakse teenust 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur)“.

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

Pembrolizumabi kombinatsioonis keemiaraviga neoadjuvantravi ja sellele järgneva operatsioonijärgse pembrolizumabi monoterapia adjuvantravi efektiivsust uuritakse III faasi randomiseeritud topeltpimedas keemiaravi + platseebo-kontrolliga mitmekeskuselises kliinilises uuringus Keynote-522 lokaalselt kaugelearenenud, põletikulise või varajases staadiumis TNBC patsiendil, kellel on suur risk 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 lümfiõlmedes) 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).

**Tulemused** (vaheanalüüsi jälgimisperioodi mediaan 37,8 kuud):

- pCR määr 64,0% vs 54,7%, erinevus 9,2% (p-väärtus=0,0021);
- näidati ka 36 kuu statistiliselt olulist EFS-i paranemist: 84,5% vs 76,8% (HR=0,63, 95%UV 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. Järgmise vaheanalüüsi tulemusi on taotleja hinnangul oodata ESMO 2022 erialakonverentsil septembris 2022. Uuringu lõpetamise tähtajaks on planeeritud 30.09.2025.
- neoadjuvantravi faasis esines raviga seotud kõikide raskusastmete kõrvaltoimeid 99% pembrolizumab-kemoterapia grupis ja 99,7% kemoterapia grupis. Raviga seotud  $\geq 3$  raskusastmega kõrvaltoimete esinemissagedus oli vastavalt 76,8% ja 72,2%. Tõsiseid raviga seotud kõrvaltoimeid esines pembrolizumab + kemoterapia grupis 32,5% ja kemoterapia grupis 19,5% patsientidel.

- adjuvantravi faasis esines raviga seotud kõikide raskusastmete kõrvaltoimeid 48,1% pembrolizumab-kemoterapia grupis ja 43,0% kemoterapia grupis. Raviga seotud 3. raskusastmega kõrvaltoimete esinemissagedus oli vastavalt 5,7% ja 1,9%.

St. Gallen International Breast Cancer Consensus Conference konsensusdokumendis (2021) 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. Eksperdid olid seisukohal, et neoadjuvantse standardravi defineerimiseks on vaja robustseid andmeid haiguse taastekke ja elulemuse kohta pikema jälgimisajaga uuringutest.

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

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 ... €, enim mõjutab kulusid pembrolizumabi maksumus. Pembrolizumab-raviga võidetakse 2,42 eluaastat ja 1,91 QALY-t ning kulu täiendava eluaasta kohta on ... eurot ning kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta, ICER/QALY ... eurot.

Tundlikkuse analüüsides jäi pembrolizumabi kulutõhusus vahemikku ... - ... €.

Tulemust mõjutas enim juhvava elulemuse tulemuste ekstrapoleerimine mõlemas grupis tuginedes ebaküpsetele andmetele Keynote-522 uuringust, samuti ajahorisont.

### **EHK tähelepanekud:**

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 immuunravi tulemuslikkuse hindamise surrogaattulemusnäitaja.

Haigekassa hinnangul on tulemus väga ebakindel ning kulutõhususe osas lõplike järelduste tegemiseks on vaja ära oodata pikema jälgimisaja tulemused.

### Potentsiaalne lisakulu:

29 - 43 patsiendi korral jääb ravi maksumus arvestades mediaanset ravikestust vahemikku ... - ... mln €.

MLH tagasiside põhjal: lähtudes aritmeetilisest keskmisest ravimikulust jääb ravi maksumus 29-43 patsiendi korral vahemikku ...-... mln €.

### **MLH tagasiside kokkuvõte:**

- Uuringu Keynote 522 mediaan jälgimisaeg on tänaseks juba 39,1 kuud. Neljanda vaheanalüüsi andmed olid taotluse esitamise ajal konverentsiettekande vormis. Nüüd on need andmed väikeste täpsustustega 2022.a. publitseeritud. Üldelulemuse trendi andmed on järgmised: OS HR 0,72 (95% UV 0,51-1,02).

- Samuti on avaldatud täiendav haigusvaba elulemuse (EFS) analüüs patoloogilise ravivastuse staatuse ja ravigrupi lõikes, mille kohaselt kõige suuremat absoluutväärtuses haigusvaba elulemuse kasu saavad patsiendid kes ei saavutanud neoadjuvantraviga täielikku patoloogilist ravivastust. Seda sellepärast, et selliste, peale neoadjuvantravi täielikku patoloogilist ravivastust mitte saavutanud patsientide prognoos oli eriti halb: 43,2 protsendil sellistest patsientidest platseebogrupis taastekis haigus juba kolme aasta jooksul.
- Lisaks saame täiendavalt peale ESMO 2022 konverentsi 9-13.september 2022.a. esitada seal ettekandeks aktsepteeritud täiendava analüüsi ” #4721; Evaluation of event-free survival as a surrogate for overall survival in early-stage triple-negative breast cancer following neoadjuvant therapy”.

## Diskussioon

### **Eksperti kommentaarid:**

*Rinnavähk jagatakse biomarkerite ja retseptorite alusel alagruppidesse. Kõige suurem alagrupp on hormoonpositiivne grupp - ca 70% Eesti patsientidest. See haigusvorm on aeglaselt kulgev ja vähem agressiivne. Kaks agressiivsemat vormi on HER2-positiivne rinnavähk ning kolmiknegatiivne rinnavähk. Kolmiknegatiivse vormi korral ei ekspresseeri kasvaja hormoonretseptoreid (östrogeen- ja progesteronretseptoreid) ja puudub ka HER2-retseptori üleekspressioon. Tegemist on äärmiselt halva prognoosiga haigusega. II ja III staadium tähendab rinnavähki, kus kasvaja levik piirdub kas rinna või regionaalsete lümfisõlmedega. II ja III staadiumi rinnavähi puhul on eesmärk tervistumine, milleks kasutame valdavalt kõiki kolme vähiravimodaliteeti: süsteemravi, kirurgiat ja kiiritusravi. Kolmiknegatiivse rinnavähi ravis kasutatav keemiaravi on väga intensiivne, sellele vaatamata 30-40% kolmiknegatiivsetest rinnavähkidest retsidiveeruvad pärast radikaalset ravi, neist omakorda rohkem kui pooltel juhtudel on tegemist kaugsiiretega. Selle tõttu on sellel sihtrühmal on suur katmata ravivajadus. Kolmiknegatiivne rinnavähk on võrreldes teiste rinnavähkidega oma kõrge mutatsioonilise koormuse tõttu hea kandidaat immuunravi jaoks.*

*Pembrolizumabi uuringus ühe esmase tulemusnäitajana kasutatud pCR on varajane surrogaatnäitaja, mille kasutus põhineb 2014. a avaldatud CTNeoBC koondatud analüüsil (Cortazar et al. Lancet 2014), alates sellest aastast on pCR olnud nii FDA kui ka EMA poolt aktsepteeritud kui varase rinnavähi uuringute esmane efektiivsus-tulemusnäitaja. Igapäevases kliinilises praktikas kasutame pCR-i, et määrata haiguse tundlikkust ravile. Kui me ei saavuta neoadjuvantse keemiaraviga täielikku ravivastust, siis neil patsientidel on kasvaja bioloogiliselt agressiivsem. Nendele patsientidele on näidustatud operatsioonijärge ravi eskaleerimine, kolmiknegatiivse rinnavähi puhul täiendava keemiaravi ja HER2-positiivse rinnavähi puhul trastuzumabemtansiini näol. Kas pCR on ka immuunravi puhul ennustava väärtusega, on GeparNuevo tulemusi arvestades veel lahtine. Tähtsam näitaja on EFS ja selle paranemine on uuringus märkimisväärne. Antud näidustusel ei ole prediktivset biomarkerit PD-L1 ekspressiooni näol, mille abil ennustada, kellele on mõistlik ravi teha. KETNOTE-522 uuringu disaini tõttu ei ole võimalik vastata, kui palju EFS kasu andis täiendav adjuvantne pembrolizumab.*

### **Komisjoni arutelu:**

Komisjon nentis, et vajadus täiendava ravivõimaluse järele on selles segmendis kindlasti olemas. Tegemist on agressiivse rinnavähi vormiga ning pakutavates ravivõimalustes ei ole aastate jooksul arenguid olnud.

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse üle. Elulemuse andmed on veel ebaküpsed. MLH tagasiside põhjal on elulemuse kohta septembris uut infot laekumas. Risk sündmuse tekkeks vähenes 36. kuul ca 8%, kuigi usaldusvahemik on päris lai, siis on esialgsed andmed efektiivsusest lootustandvad. Mediaanid on siiski saavutamata ning komisjon eelistaks need andmed enne otsustamist ära oodata. Raskeid

kõrvaltoimeid on taotletud raviga märkimisväärselt rohkem. Kui ravi efektiivsus on hea, siis ollakse komisjoni hinnangul tõenäoliselt nõus kõrvaltoimeid taluma.

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 €.

Komisjoni hinnangul on majandusanalüüsi tulemus soodne, kuid ebakindlus selle juures väga suur, mistõttu vajab komisjon taotluse osas seisukoha kujundamiseks kindlamaid andmeid.

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

Komisjon lükkab otsustamise edasi kuniks laekuvad täiendavad andmed käimasolevast uuringust Keynote-522.

## **2. PEMBROLIZUMAB + KEMOTERAAPIA**

**Taotlus:** Eesti Onkoterapia Ühing taotleb teenuse 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur (gosereliin ja fulvestrant monoterapia 4-nädalane ravikuur)“ raames raviskeemi pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga rahastamist lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi ravis PD- L1 positiivsetel patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$  ja kes ei ole saanud eelnevalt kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.

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

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

Rinnavähkidest on 12-15% kolmiknegatiivse (*triple negative breast cancer*, TNBC) 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 kaugelearenenud staadiumis. Kliiniliselt on TNBC agressiivne ning metastaseerumise korral rinnavähkidest halvima prognoosiga.

Taotleja prognoosib patsientide arvuks järgnevatel aastatel 10-15.

Kui TNBC patsientidel hakkaks haigekassa rahastama pembrolizumabi TNBC neoadjuvant- ja adjuvantravis (taotlus 1502), siis taotleja hinnangul oleks antud patsientidel põhjendatud metastaatilise haiguse I ravireas immuunravi (pembrolizumab, atesolizumab) kasutamine kui vahepealne ravivaba aeg on vähemalt 6 kuud. Arvamus tugineb ekperthinnangul analoogsetest ravisituatsioonidest, kliinilised andmed selle väite toetuseks täna puuduvad.

#### **Alternatiivne ravi:**

Haigekassal on käimas hinnaläbirääkimised atesolizumabi kombinatsioonis nab-paklitakseeliga rahastuseks samal näidustusel.

Taotleja hinnangul võib ravimeid nende põhiuuringute (IMpassion 30 ja KEYNOTE-355) tulemuste alusel pidada efektiivsuselt võrdväärseks ning ravist kasu saavate PD-L1 positiivsete patsientide osamäär on samuti võrreldav.

Kahe ravivaliku erinevus seisneb võimalike keemiaravipartnerite osas (atesolizumabi puhul vaid nab-paklitakseel, pembrolizumabi puhul kas paklitakseel, nab-paklitakseel või gemtsitabiini koos karboplatiiniga) ning PD-L1 ekspressiooni määramise tehnikas.

Hetkel rahastatud I rea standardraviks on keemiaravi. Uuringus kasutati võrdlusravina paklitakseeli, nab-paklitakseeli ning gemtsitabiini koos karboplatiiniga.

Arvestades, et nab-paklitakseel ega gemtsitabiin + karboplatiin kumbki ei ole arvestatud rinnavähi keemiaravi teenuse 228R kulumudelisse, võib kohaseimaks standardraviks sarnaselt atesolizumabi menelusele pidada paklitakseeli.

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

Taotletav näidustus põhineb III faasi randomiseeritud platseebo-kontrollitud uuringul KEYNOTE-355, kus pembrolizumab lisati 1. rea lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise TNBC rinnanäärmevähi keemiaravile (paklitakseel, nab-paklitakseel või gemtsitabiin koos karboplatiiniga). Uuringusse kaasati 323 patsienti, kellel PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ : 220 pembrolizumabi gruppi ja 103 kontrollgruppi. Jälgimisaja mediaan uuringus oli ca 44 kuud. 60% patsientidest oli saanud eelnevat (neo)adjuvantravi.

### **Tulemused:**

- pembrolizumab parandas patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$  (38% uuringusse kaastatud patsientidest) progressioonivaba elulemust 4,1 kuud (PFS 9,7 vs 5,6 kuud) ning vähendas progresseerumise suhtelist riski 35% (HR 0,65; 95% UV 0,49-0,86; p-väärtus=0,0012);
- pembrolizumabi lisamine keemiaravile parandas patsientide üldelulemust 6,9 kuud (23,0 vs 16,1 kuud) ning suurendas suhtelist riski 27% (HR 0,73; 95% UV 0,55-0,95; p-väärtus=0,0093);
- 3-4 astme kõrvaltoimeid esines pembrolizumab + keemiaravi vs keemiaravi harus vastavalt 78 vs 74%.

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

MLH on esitanud pembrolizumabi kombinatsioonravi majanduslikuks hindamiseks kulutõhususe analüüsi, mis tugineb peamiselt Keynote-355 uuringule ja otsestele kuludele ravikindlustuse perspektiivist 20-aastases perioodis. Mudelis on ravist saadavat kasu ja kulusid diskonteeritud 5%-ga.

Baasstsenaariumis võrreldi omavahel pembrolizumab + nab-paklitakseeli võrreldes nab-paklitakseeliga ning leiti, et pembrolizumabi lisamisega võidetake 1,16 kvaliteedile kohandatud eluaastat ning ICER/QALY on ... €.

Tundlikkuse analüüsis jäi tulemus vahemikku ... – ... €. Enim mõjutas tulemust üldelulemuse ekstrapoleerimine.

Täiendavas analüüsis leiti veel, pembrolizumab + keemiaravi vs keemiaraviga võidetakse 0,598 QALY-t (2,08 vs 1,482) ning ravimi kulutõhusus on ICER/QALY= 72 894 €.

### **EHK:**

- kohaseimaks standardraviks võib pidada paklitakseeli;
- ajahorisondina oleks põhjendatud kasutada 15 aastat. Antud lähenemist soovitasid alternatiivse atesolizumabi meneluses lisaks Eestile ka teised rahvusvahelised eksperdid (nt SMC, TLV);
- kuna ravimi näidustus ei sätesta pembrolizumabile maksimumkordade arvu, siis ei ole põhjendatud ka majandusanalüüsis taolise piirangu kasutamine. Piirang tulenes põhiuuringust, kus jätkati ravi pembrolizumabiga maksimaalselt 24 kuud.

Arvestades, et põhiuuringus Keynote-355 hinnati pembrolizumab + keemiaravi vs keemiaravi ning kõik muud võrdlused peegeldavad väikeste valimitega ebakindlaid (*underpowered*) alagrupi analüüside

tulemusi, siis on tõenäoline, et ka majandusanalüüsid annab antud stsenaariumis kõige usutavamana tulemuse: 0,581 QALY-t (2,04 vs 1,459) ning ICER/QALY= ... €.

Kordusanalüüsi tulemusel võidetakse pembrolizumabi lisamisel taksaanile (nab-paklitakseel, paklitakseel) võrreldes taksaaniga 15-aastasest ajahorisondis ilma ravikordade piiranguta 1,4 LYG ning 1,1 QALY-t ning kulutõhusus ICER/QALY = ... €.

Tundlikkuse analüüsis jäi tulemus vahemikku ...– ... €. Enim mõjutas tulemust üldelulemuse ekstrapoleerimine, mis lisab baasstsenaariumisse olulist ebakindlust.

Majandusanalüüsis leitakse, et pembrolizumabiga võidetakse 17 täiendavat elukuud (1,4 LYG). Tulemus on oluliselt soodsam KEYNOTE-355 tulemusest, mis oli 6,9 kuud (23,0 vs 16,1 kuud).

Võidetud kvaliteetsete eluaastate hulk on märkimisväärselt suurem võrreldes atesolizumabi kulutõhususe analüüsi tulemustega nii Eestis, Iirimaa kui Rootsis, kus atesolizumab-raviga kaasnes 1,58-1,753 QALY-t ning taksaaniga 1,2 QALY-t ehk immuunraviga võideti 0,5- 0,57 QALY-t. Kahe sarnase efektiivsusega immuunravi niivõrd erinevad tulemused seavad kahtluse alla analüüsi usaldusväärsuse.

### **MLH tagasiside kokkuvõte:**

**Võrdlusest atesolizumabiga:** Eri uuringute otsesel kõrvutamisel on see puudus, et jäetakse arvestamata võimalikud erisused patsiendipopulatsioonis või ravivalikutes.

- 1) Uuringute Impassion 130 ja Keynote 355 puhul oli üheks oluliseks täiendavaks erisuseks veel asjaolu, et uuringusse Keynote 355 hõlmati patsiendid kelle haigusvaba periood oli vähemalt 6 kuud samal ajal kui Impassion 130 korral oli see vähemalt 12 kuud. Kiire lõikusjärgse progressiooniga patsientide prognoos on halvem ja uuringu Keynote 355 tulemused kajastavad seega tulemusi keskmiselt raskemal patsiendipopulatsioonil selles osas.
- 2) Samuti, uuringus Keynote 355 kasutati keemiaravipartnerina taksaanides nii paklitakseeli kui nab-paklitakseeli. Samal ajal atezolizumab uuring Impassion 131 ei näidanud efektiivsust kombinatsioonis paklitakseeliga.

**Kulutõhususe analüüsis:** Oleme nõus, et siin on keeruline leida sobivat lahendust.

- 1) On õige, et uuringu Keynote 355 üksikud alagrupid peegeldavad väikeste valimitega ebakindlaid (*underpowered*) alagruppide analüüside tulemusi.
- 2) Samas ei ole uuringul Keynote 355 tervikuna kõikide keemiaravipartneritega nõutud kuluefektiivsus saavutatav. Samuti on näiteks hindamisasutus UK NICE koos Suurbritannia ekspertidega hinnanud olevat asjakohaseks siiski keemiaravipartneritena eelistada paklitakseeli ja nab-paklitakseeli. Paneme ette, et ka Eesti Haigekassa hindaks taotletud ravi kuluefektiivsust juhul kui keemiaravipartneriks on taksaanid (kas paklitakseel või nab-paklitakseel). Kombineeritud taksaanide grupi suurus oli uuringus Keynote 355 kolm korda suurem kui üksi paklitakseeli alagrupil.

### Potentsiaalne lisakulu:

Kombinatsioonravi kogumaksumus patsiendi kohta jääb vahemikku ... - ... €.

10-15 patsiendi pembrolizumab-raviga kaasneks lisakulu eelarvele ... - ... €.

Arvestades, et metastaatilisi TNBC patsiente on aastas ca 35, lisandub PD-L1 staatuse määramisest lisakulu 1299 eurot.

### Diskussioon

### **Eksperti kommentaarid:**

*Selle taotluse eesmärk on kasutada pembrolizumabi IV staadiumi kolmiknegatiivse rinnavähi I rea raviks, kus eesmärgiks ei ole enam tervistumine vaid elu pikendamine. Varasemalt oleme samal sihtrühmal taotlenud atesolizumabi hüvitamist. Atesolizumabi ja pembrolizumabi uuringute ülesehitused ja ka tulemused on väga sarnased. Erinevuseks on PD-L1 biomarkeri määramine, milleks kasutatakse erinevaid antikehasid ning ka keemiaravipartneri valik. Atesolizumabi puhul on partneriks nab-paklitakseel, mis ei ole praegu rinnavähi raviks rahastatud. Pembrolizumabi puhul on võimalike keemiaravipartnerite valik laiem. Taksaanid on kasutusel neoadjuvantravis ning kui retsidiveerumise aeg on alla aasta, ei soovi me taksaane uuesti kasutada. Kui peale radikaalset ravi on haigusevaba aeg alla 12 kuu, siis prognoos on oluliselt kehvem. Üks põhjus, miks gemtsitabiini ja karboplatiini subgrupis olid tulemused nii kehvad, on see, et me kasutame neid ravimeid siis, kui haigus retsidiveerub lühikese haigusvaba intervalliga (alla 12 kuu). Atesolizumabi uuringus oli lubatud haigusevaba aeg 12 kuud ning pembrolizumabi uuringus 6 kuud. See seletab absoluutnumbrites OS-i vahet, aga riskisuhtena olid tulemused sarnased ning seetõttu saab neid uuringutulemusi samaväärseteks pidada. Sellel sihtrühmal on suur katmata ravivajadus.*

### **Komisjoni arutelu:**

Komisjon nentis, et katmata ravivajadus selles segmendis on suur. Komisjoni hinnangul on ravimiga uuringus näidatud arvestatav elulemuse kasu – 7 kuud. Eksperti selgituste kohaselt on atesolizumab ja pembrolizumab selles segmendis samaväärsed.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Nab-paklitakseelil ja paklitakseelil on küll suur hinnavahe, kuid majandusanalüüsi tulemusi see eriti ei mõjuta, sest nab-paklitakseel on samuti nüüdseks geneerilisena saadaval ning hind seetõttu oluliselt langenud. Komisjonile jäävad arusaamatuks MLH tagasisides toodud selgitused, milles põhjendatakse oluliselt suuremat võidetud kvaliteetsete eluaastate hulka (võrreldes atesolizumabiga) sellega, et uuringus olid raskemad patsiendid. Raskematel patsientidel peaksid tulemused olema pigem tagasihoidlikumad.

Kokkuvõttes peab komisjon kõige usaldusväärsemaks võrdlust kogu keemiaravi grupiga ning peab ravimi hüvitamist taotletud segmendis põhjendatuks, kui kulutõhusus langeb keemiaraviga võrreldes 40 000 euronit/QALY kohta.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et võrreldes keemiaraviga langeb kulutõhusus 40 000 euronit/QALY kohta.

## **3. TRASTUZUMABDERUKSTEEKAAN**

**Taotlus:** Eesti Onkoterapia Ühing taotleb teenuse 229R kasutuse laiendamist.

Taotletakse preparaadi trastuzumabderukstekaan (edaspidi T-DXd) kasutamist monoterapiiana mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt kaks raviliini HER2-positiivse rinnavähiga ehk metastaatilise haiguse III või hilisemas ravireas (sh II reas patsientidele, kel on tekkinud haiguse progressioon HER2-vastase adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu).

Lisaks soovib taotleja kaaluda soodustuse laiendamist ka kaugele arenenud haiguse II rea raviks (sh I rea raviks patsientidele, kelle haigus on progresseerunud HER2-vastase adjuvantravi ajal või kuue kuu



jooksul pärast selle lõppu), tuginedes DESTINY-Breast03 tulemustele, kuigi ametlikku näidustust selleks taotluse hetkel ravimil ei olnud.

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

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

Ligikaudu 15-20% rinnakasvajatest esineb HER2 geeni amplifikatsioon, mis tõstab kasvaja agressiivsust, sellega kaasneb kõrgem haiguse retsidiiverumise risk ning suurem suremus. Kolmanda või hilisema ravirea HER2+ metastaatilise rinnavähi patsientide elulemus on ca 15-22 kuud.

Prognoositav patsientide arv III ravireas on 21 patsienti aastas. Taotleja prognoosib patsientide arvuks arvestades ravi jätkajatega järgnevatel aastatel vastavalt 21, 34, 40 ja 42.

II ravirea patsientide arvu prognoosi taotleja otseselt esitanud ei ole. Arvestades, et ca 30 patsiendi haigus metastaseerub, siis jääb patsientide arv tõenäoliselt vahemikku 22-30.

#### **Alternatiivne ravi:**

Teenus 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, kolmenädalane ravikuur“:

- HER2+ metastaatilise rinnavähi I rea standardraviks on pertuzumab + trastuzumab + dotsetakseel (rahastatud heas üldseisundis vistseraalsete metastaaside korral).
- II rea valikuks on trastuzumabemtansiin (T-DM1) monoterapiana kuni haiguse progresseerumiseni patsiendil, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas eraldi või kombineeritult. Patsient peab olema saanud eelnevat ravi lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse tõttu või patsiendil peab olema tekkinud haiguse retsidiiv trastuzumab-adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu, seejuures ei tohi patsient olla saanud eelnevat ravi pertuzumabiga. Patsientidele, kes on I ravireas saanud pertuzumabi, on II ravireas kättesaadavad nt trastuzumab ja/või keemiaravi.
- III ravireas on kättesaadav trastuzumab+/-keemiaravi või (mono)keemiaravi teenuse 228R raames (vinorelbiin, eribuliin, kapetsitabiin). Eribuliini monoravi on rahastatud sõltumata HER2 staatusest III rea keemiaravina paikselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsiendile, kelle haigus on progresseerunud pärast vähemalt kaht kaugelearenenud haiguse keemiaraviskeemi kuni järgneva progresseerumiseni. Varasem ravi peab olema sisaldanud mõnda antratsükliini ja taksaani, välja arvatud juhud, kui need on vastunäidustatud.

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

T-DXd on esmalt uuritud II faasi võrdlusgrupita avatud uuringus DESTINY-Breast01, kus hinnati ravimi efektiivsust ja ohutust HER2+ metastaatilise rinnavähiga patsientidel (184 pt), keda oli eelnevalt ravitud vähemalt kahe HER2-vastase ravirežiimidega.

III ravireas sai uuringus ravi siiski vaid 9% patsientidest, 91% patsientidest said ravi IV ravireas (sh arvestamata hormoonravi) ning keskmiselt olid patsiendid saanud 6 ravirida; trastuzumabemtansiini ja trastuzumabi oli saanud 100% patsientidest ja pertuzumabi 66%.

Avaldatud on 3 vaheanalüüsi tulemused (mediaan jälgimisaeg 26,5 kuud), jälgimine kestab.

Uuringu I osa koosnes farmakokineetika ja annuse täpsustamise etapist, mille põhjal valiti parimaks sobivaks annuseks 5,4 mg/kg, mille efektiivsust ja ohutust hinnati uuringu II osas.

#### **Tulemused:**

- esmane tulemusnäitaja, üldine ravivastuse määr (ORR) oli 62%;

- ravivastuse mediaankestvus (DOR) oli 18,2 (15,0-NE) kuud;
- patsientidel saavutati progressiooniavaba elulemus (PFS) 19,4 kuud ja üldine elulemus (OS) 29,1 kuud.

Kuna tegu on võrdlusgrupita uuringuga, on raske öelda, kuivõrd erinevad ravitulemused alternatiivsete raviviisidega.

Lisaks on käimas III faasi randomiseeritud avatud uuring DESTINY-Breast02, milles T-DXd võrreldakse uurija valikul trastuzumab + kapetsitabiini või lapatiniib + kapetsitabiiniga mHER2+patsientidel (kokku on plaanitud kaasata ca 600 pt), kes on varasemalt saanud ravi T-DM1-ga.

III faasi randomiseeritud mitmekeskuselises avatud kontrollitud efektiivsuse ja ohutusuuringus DESTINY-Breast03 olid patsiendid saanud varem metastaatilise haiguse ravi trastuzumabi ja taksaaniga (sh pertuzumabi oli saanud 61%) või kellel oli haigus tagasi tulnud adjuvantravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist.

T-DXd gruppi kaasati 261 patsienti ja trastuzumabemtansiini (T-DM1) gruppi 263 patsienti.

48% patsientidest olid saanud metastaaside korral ühe varasema süsteemse ravikuuri ehk said ravi uuringus metastaatilise haiguse II ravireas, seejuures varasemate metastaatilise haiguse raviridade mediaanarv oli T-DXd grupis 1 ning T-DM1 grupis 2 ehk võrdlusgrupi patsiendid olid mõnevõrra suurema varasema ravikoormusega.

#### **Tulemused:**

- T-DXd parandas võrreldes T-DM1-ga statistiliselt oluliselt PFS-i (esmane tulemusnäitaja): NR (18,5;NE) vs 6,8 kuud (5,6; 8,2), HR=0,28;  $p < 0,000001$ );
- T-DXd parandas ka objektiivse ravivastuse määra (79,7% vs 34,2%);
- OS andmed oli vaheanalüüsi ajal ebaküpsed st mediaanid kummaski uuringuhaaras saavutamata.
- alagrupianalüüsis patsientidel, kes olid saanud 0-1 ravirida, oli PFS T-DXd grupis 22,4 (17,9-NE) kuud vs 8,0 (5,7-9,7) kuud, HR=0,33 (95% UV 0,23 – 0,48) ehk T-DXd ravi pikendas progressioonivaba perioodi 14,4 kuud.

Väärrib märkimist, et tulemuste stratifitseerimisel raviridade järgi leiti, et PFS mediaan oli neil T-DM1 patsientidel pikem, kes olid saanud 0-1 varasemat ravirida vs rohkem kui 2 ravirida saanutega (8 vs 5,6 kuud), seega peegeldab analüüs tulemusi T-DM1 grupi jaoks ebasoodsamas suunas.

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

##### **Mitteresetseeritava või metastaatilise HER2+ rinnavähi III reas:**

Aluseks on kulutõhususe mudel, mis on välja töötatud USA tervishoiusüsteemi jaoks ning kohandatud Eesti oludele. Arvutused on esitatud 30 aastases ajaperspektiivis ja diskonteerimise määraga 5% Võrdlusravimiteks on vinorelbiin, kapetsitabiin, eribuliin ja trastuzumab. Mudel kasutab ravimi T-DXd jaoks andmeid uuringust DESTINY-Breast01. Kuluefektiivsuse hindamisel võrreldakse ravimi efektiivsust kaudsete võrdluste abil.

Baastsenaariumi analüüsi tulemusel võidetakse T-DXd kasutamisel võrreldes võrdlusraviga 1,91-2,1 täiendavat eluaastat ja 1,44-1,57 täiendavat kvaliteetset eluaastat ning ravimi täiendkulu tõhususe määr kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta ICER/QALY on vahemikus 61 079 - 71 376 eurot. Enim mõjutab tulemusi T-DXd maksumus ning T-DXd tulemuste ekstrapoleerimise statistiline funktsioon.

#### **EHK:**

## Stsenaariumi analüüside tulemused võrdluses eribuliiniga:

#	Scenario Name	T-DXd		Selected: Eribulin		Inc. costs	Inc. QALYs	ICER
		Total costs	Total QALYs	Total costs	Total QALYs			
1	0% discounting	579 231 €	2,64	258 712 €	0,90	320 518 €	1,73	185 075 €
2	6% discounting	493 098 €	2,15	244 854 €	0,86	248 244 €	1,29	192 491 €
3	5 year time horizon	453 683 €	1,86	250 151 €	0,88	203 532 €	0,99	206 360 €
4	10 year time horizon	501 448 €	2,17	251 438 €	0,88	250 010 €	1,29	193 772 €
5	20 year time horizon	523 979 €	2,32	251 492 €	0,88	272 487 €	1,44	189 543 €
6	Pre-progression resource use assumed 0	322 364 €	2,36	204 916 €	0,88	117 447 €	1,48	79 598 €
7	Gen. gamma distribution, T-DXd OS	462 823 €	1,94	248 675 €	0,87	214 148 €	1,07	200 101 €
8	Log-logistic distribution, T-DXd PFS	528 133 €	2,37	250 641 €	0,88	277 493 €	1,49	186 414 €
9	Log-normal distribution, T-DXd TTD	558 184 €	2,38	251 493 €	0,88	306 691 €	1,50	204 517 €

Tulemustest nähtub, et analüüs on üsna tundlik lühemate ajahorisontide ning T- DXd progressiooni vaba perioodi, üldelulemuse kui ka ravi katkestamise aja (TTD) ekstrapoleerimiseks kasutatud funktsiooni osas. Mudel ei võimaldanud haigekassal läbi viia kordusanalüüse teiste raviviisidega (tekis tehniline viga).

Haigekassa hinnangul on T-DXd kulutõhusus sõltumata võrdlusravist ebasoodne ning äärmiselt ebakindel.

### Mitteresetseeritava või metastaatilise HER2+ rinnavähi II reas:

Aluseks on kulutõhususe mudel, mis on välja töötatud USA tervishoiusüsteemi jaoks ning kohandatud Eesti oludele. Arvutused on esitatud eluaegses (41 aastases) ajaperspektiivis ja diskonteerimise määraga 3,5%, võrdlusravimina kasutati T-DM1. Mudel kasutab efektiivsuse ja ohutuse andmeid peamiselt uuringust DESTINY-Breast03 ning üldise elulemuse korral T-DM1 uuringu EMILIA andmeid.

Taotleja baasstsenaariumis T-DXd võidetakse võrreldes T-DM1-ga 2,41 täiendavat eluaastat ja 1,84 QALY-t ning kulutõhusus ICER/LYG on 46 353 € ning ICER/QALY on 60 665 €.

Tundlikkuse analüüsis jäävad kulutõhususe näitajad vahemikku 36 889 – 89 270 €. Tulemusi mõjutavad enim efektiivsusnäitajate ekstrapoleerimise funktsiooni valikud.

### EHK:

- haigekassa hinnangul on kohane vastavalt Balti juhisele kasutada 5% diskonteerimise määra;
- kohane on kasutada maksimaalselt 15-aastast ajahorisonti, sest tegu on kaugelearenenud haiguse raviga, mille korral on elulemus teadaolevatel andmetel ca 3 aastat (sh üldelulemuse andmed uuringust on veel ebaküpsed);
- lisaks pidas haigekassa kohaseks arvestada ravimkaoga (*nn waste*) mõlemas võrdlusgrupis.

Kordusanalüüsi tulemusel võidetakse T-DXD-ga võrreldes T-DM1-ga 1,53 täiendavat eluaastat ja 1,33 QALY-t ning kulutõhusus ICER/LYG on 63 822 € ning ICER/QALY on 73 534 €. Stsenaariumi analüüsid jäi kulutõhusus vahemikku 43 648 – 107 886 €/QALY.

Pole teada, milline on T-DXd kulutõhusus võrreldes II reas trastuzumabi ja/või keemiaravi kasutamisega.

### Potentsiaalne lisakulu:

Lisakulu III ravireas jääb 1. ja 2. aastal vahemikku 2,08-3,44 mln €. Lisakulu II ravireas jääb 1. ja 2. aastal vahemikku 1,9-3,13 mln €.

### Diskussioon

#### Eksperti kommentaarid:

*HER2-positiivne rinnavähk on tänu trastuzumabi tulekule oluliselt parema prognoosiga kui varem. Trastuzumabi edasiarendusi tuleb kogu aeg juurde. Trastuzumabderukste kaan on uue põlvkonna*

antikeha-keemiaravi konjugaat, mis on oma olemuselt sihitud keemiaravi. Põhiuuring DESTINY-Breast01 oli küll II faasi võrdlusgrupita uuring, kuid tulemused olid niivõrd paljulubavad, et Ameerikas registreeriti see ravim kohe (aastal 2019) ja Euroopas aastal 2021. Uuringus osalenud patsiendid olid hilise liini patsiendid, nad olid enne keskmiselt 6 ravirida saanud. Tulemused olid väga head- PFS 19,4 kuud, keskmine ravikestus 18 kuud, üldine ravivastuse määr 62% ja üldelulemus 29 kuud. 5-6 raviliinis näeme me üldjuhul marginaalseid ravivastuseid. Nende andmete põhjal taotlesime ravimi kasutamist III raviliinis. Kui me taotlust kirjutasime, siis avaldati ka III faasi uuring, kus võrreldi trastuzumabderukstekaani II raviliinis trastuzumabemtansiiniga ning tulemused olid taaskord väga head. Ravimitootja avaldatud uudise alusel oli positiivse PFS ja OS tulemusega ka III faasi randomiseeritud uuring DESTINY-Breast02, kus patsientide rühm oli analoogne DESTINY-Breast01 uuringuga, täpsemad tulemused avaldatakse lähitulevikus kongressil.

Antud näidustusel on raviread veidi segased võrreldes sellega, kuidas mujal maailmas ravi tehakse. Meil on mitu piiravat faktorit. I liini standardravi on CLEOPATRA uuringu alusel kolmikravi trastuzumab + pertuzumab + taksaan, aga meil on kasutus piiratud ainult nende patsientidega, kellel on vistseraalsed metastaasid. Kui kolmikravi ei saa kasutada (patsiendil esinevad luumetastaasid), siis me kasutame trastuzumab + taksaani ja neil patsientidel saame II reas kasutada EMILIA uuringu alusel trastuzumabemtansiini. Neil patsientidel, kes I reas saavad kolmikravi, II reas trastuzumabemtansiini kasutada ei saa. Piirangutest tulenevalt sai taotluses trastuzumabderukstekaani rakendustingimusi modifitseeritud. Vastavalt näidustusele peaks trastuzumabderukstekaani kasutamisele eelnema kaks HER2 vastast preparaati, kuid hüvitamist on taotletud kahe süsteemravi kasutamise järgselt. Kõige suurem katmata ravivajadus on II raviliinis. Selle tõttu oleks patsientide huvides eelistatud variant trastuzumabderukstekaani kasutamine II raviliinis vastavalt Destiniy-Breast03 uuringu tulemustele, millel on nüüdseks olemas ka ametlik EMA ja FDA näidustus. Päris paljud patsiendid siiski saavad meil II reas trastuzumabemtansiini, seega on majandusanalüüsis kasutatud võrdlusravi adekvaatne. Milliste osakaaludega jagunevad praegu patsiendid II liini ravivõimaluste vahel, ma öelda ei oska. Nende patsientide puhul, kes ei saa II reas trastuzumabemtansiini, peaks trastuzumabderukstekaani kulutõhusus olema soodsam.

### **Komisjoni arutelu:**

Komisjon nentis, et vastavalt eksperdi tagasisidele on suurem vajadus taotletud ravi järele II ravireas. III ja edasistes raviridades kasutamise kohta ei ole ka häid kliinilisi andmeid, sest efektiivsust on uuritud võrdlusrühmata uuringus. II ravireas on ravim näidanud head efekti.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Majandusanalüüs T-DXd II reas kasutamiseks on üles ehitatud võrdlusele trastuzumabemtansiiniga. Kuna kõik patsiendid II ravireas trastuzumabemtansiini ei saa, siis ei kata majandusanalüüs kogu taotletud sihtrühma. Kõige korrektsem oleks esitada kombineeritud majandusanalüüs, mis võtaks arvesse ka neid patsiente, kes II reas trastuzumabemtansiini ei saa. Selleks oleks vaja teada II raviliinis kasutatavate ravimite osakaale ning ka võrdlusandmeid efektiivsuse osas.

Komisjon soovib taotluse rahuldada II ravireas kasutamiseks, kui haigekassa sisendeid kasutades jääb kulutõhusus võrdluses trastuzumabemtansiiniga 40 000 euro/QALY piiresse või esitab MLH täiendatud analüüsi, milles on kulutõhusust võrreldud ka teiste II liinis kasutatavate ravivõimalustega ning tulemus jääb aktsepteeritava piiresse. Komisjon ei soovita ravimi hüvitamist III ravireas kasutamiseks, sest vajadus selles sihtrühmas on väiksem ning võrdlevad efektiivsusandmed puuduvad.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust ravimi III ja edasistes raviridades kasutamiseks mitte rahuldada ning soovib rahuldada taotlus II ravireas kasutamiseks tingimusel, et haigekassa sisendeid

kasutades jääb kulutõhusus võrdluses trastuzumabemtansiiniga 40 000 euro/QALY piiresse või esitab MLH täiendatud analüüsi, milles on kulutõhusust võrreldud ka teiste II liinis kasutatavate ravivõimalustega ning tulemus jääb aktsepteeritava piiresse.

#### 4. TEENUSE 229R HINNAKUJUNDUS

**Taotlus:** Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts taotleb teenuse 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur“ hinnakujunduse aluste muutmist. Selts soovib, et ravimkombinatsiooni „pertuzumab i.v.+ trastuzumab i.v.+ dotsetakseel i.v.“, mis on arvestatud teenusesse 20% osakaaluga, muudetak arvestades ravimite erinevat manustamisviisi järgmiselt:

- 25% ehk 5% teenusest 229R jääks „dotsetakseel i.v.+ pertuzumab i.v.+ trastuzumab i.v.“
- 75% ehk 15% teenusest 229R asendatakse subkutaanse kombinatsioonravimiga pertuzumab + trastuzumab (Phesgo).

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

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

Subkutaanse ravimvormi kasutamine:

- võimaldaks lühendada toimeainete pertuzumab ja trastuzumab manustamis- ja jälgimisaega oluliselt ning seeläbi väheneks keemiaravitoolide hõivatuse aeg ning nii patsiendi- kui meditsiinipersonali (onkoloog, apteeker, meditsiiniõde) ajaline kulu;
- subkutaanse ravimvormi korral ei ole vaja (korduvalt) punkteerida veene, mis on mugavam patsientidele, eriti raskesti punkteeritavate veenide korral, ei ole vaja pordi olemasolu;
- tekiks teatav kokkuhoid veenisistest ravimite ettevalmistamiseks, lahustamiseks ja manustamiseks vajalike meditsiinitarvikute arvelt ning väheneks ka utiliseerimist vajavate jätmete hulk.

##### Manustamise kestus:

###### Phesgo

ravimit ei ole vaja lahustada, lahjendada ega annust kohandada kaalu järgi. Küllastusannuse süste kestus on 8 minutit ja jälgimine 30 minutit; säilitusannuse korral vastavalt 5 minutit ja 15 minutit.

###### Pertuzumab

soovitav esialgne küllastusannus manustatakse 60 minutit kestva veeniinfusiooni teel, millele järgneb säilitusannuse manustamine 30-60 minuti jooksul. Pärast iga infusiooni lõpetamist on soovitatav patsienti 30-60 minutit jälgida.

###### Trastuzumab

intravenoosse ravimvormi kasutamisel manustamise kestus esimesel korral 90 minutit ja jälgimisaeg 6 tundi, hea taluvuse korral võib järgmised infusioonid manustada 30 minuti jooksul koos 2-tunnise jälgimisajaga.

##### Alternatiivne ravi:

Alternatiiviks on sama toimeainega ravimite manustamine intravenoosselt.

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

Subkutaanse kombinatsioonravimi näidustuse aluseks on III faasi avatud mitmekeskuseline randomiseeritud uuring FeDeriCa, milles hinnati fikseeritud annusega subkutaanse kombinatsioonravimi efektiivsust ja ohutust neoadjuvant- ja adjuvantravis võrreldes intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi samaaegse manustamisega 500-l HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsiendil.

Neoadjuvantravi tulemuste analüüsis leiti, et fikseeritud ravimikombinatsioon on mittehavam, st ravimite seerumikonsentratsioon, täielik patoloogiline ravivastuse määr ja ohutusprofiil olid uuringugrupiti sarnased.

Kuigi adjuvantravi faas uuringust veel kestab, eeldatakse, et järeldused raviviiside samaväärsusest ei muutu.

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

Kuigi teenuse 229R hinna arvutamise aluseks olevas kulumudelil on lähtutud intravenoosete ravimite kogustest ja hindadest, ei sätesta teenuse rakendustingimused, milliseid ravimvorme raviskeemis kasutada.

Seega võivad raviasutused ka täna rinnavähi raviks kasutada endale meelepäraseid ravimvorme.

Eeldades, et raviridade osakaal, patsientide arv ning ravikestvus on subkutaanse raviviisi puhul sarnased, kujuneks subkutaanse ravi maksumuseks teenuses ... € ehk subkutaanse ravi maksumus oleks ... € kallim.

### Potentsiaalne lisakulu:

Tehes taotleja poolt soovitud muudatused teenuse 229R kulumudelil, tõuseks teenuse piirhind 883,20 eurolt ... eurole ehk teenuse hind tõuseks ... € võrra. Arvestades teenuse kasutust 2021.aastal (377 isikut, 3412 teenuse osutamise korda), tähendaks see lisakulu haigekassale teenuse 229R hinnatõusust ... €.

Kui ravi osutada päevaravi asemel ambulatoorse vastuvõtu raames, kaasneks sellega ühe manustamiskorra kohta sääst ... €. Tuginedes taotleja nägemusele, et 15% teenuse 229R kordadest osutatakse tänase päevaravi asemel ambulatoorse vastuvõtu raames, kaasneks sellega haigekassale kokkuvõtte ... €.

Seega tooks muudatus kokkuvõttes lisakulu ... €.

### Diskussioon

#### **Eksperti kommentaarid:**

*Kliiniliselt on subkutaanne vorm samaväärne intravenoosse ravimvormiga. Tegemist on mugavama ravimvormiga, mida me igapäevapraktikas juba ka kasutame. Enamik patsiente eelistavad subkutaanset manustamist. Ka uuringust tuli välja, et 80-90% patsientidest eelistavad 5-minutilist subkutaanset süsti.*

*Nii subkutaanset trastuzumabi ja pertuzumabi kui ka intravenooset trastuzumabi ja pertuzumabi manustatakse ilma keemiravipartnerita (säilitusravis) ambulatoorselt, st päevaravi koodi 3075 ei kasutata.\* Plussiks on veel see, et seda teenust saab pakkuda kodulähedase ravina, ka nt Hiiumaal ja Saaremaal.*

*\*täpsustas ekspert protokollil valmimise ajaks.*

#### **Komisjoni arutelu:**

Haigekassa esindaja selgitas, et kuigi esialgu arvutas haigekassa, et muudatusest tekib kokkuvõtte, siis selgus kalkulatsioonides viga – ei arvestatud trastuzumabi hiljutise olulise hinnalangusega, mistõttu

tegelikult kokkuhoidu siiski ei teki. Komisjon arutles, kas subkutaanset ravi saaks teha ambulatoorse vastuvõtu raames, kuid kuna patsiendi peab pool tundi jälgima, siis arvati, et see siiski võimalik pole. Kui ravi ambulatoorse vastuvõtu raames pakkuda ei saa, siis tuleks see ka haigekassa kalkulatsioonidest välja võtta, mis tähendaks muudatusega kaasneva lisakulu kasvu.

Komisjoni hinnangul ei ole vajadus taotletud hinnakujunduse muutmiseks väga suur. Toimeained on juba kättesaadavad ning ka praegu on võimalik kasutada subkutaanset ravimvormi. Kuna ravimkombinatsiooni üks komponent on paari aasta jooksul muutumas geneeriliseks, siis hinna fikseerimisel vastavalt ettepanekule tekiks mõne aasta pärast väga oluline lisakulu. Komisjon nentis, et ka i.v keemiaravi liigub patsiendile lähemale ning järjest enam on lisaks suurtele keskustele võimalik ravi saada kodu lähedal (Ida-Virumaal, Pärnus, Kuressaares).

Kokkuvõttes nentis komisjon, et ravi on ka praegu kättesaadav (sh subkutaanne). Arvestades paari aasta perspektiivis olulist teenuse hinna langemist, ei soovita komisjon subkutaanse ravi arvestamist teenuse hinnakujundamisel.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada.

## **5. TIKSAGEVIMAB + TSILGAVIMAB**

**Taotlus:** Eesti Hematoloogide Selts, Eesti Reumatoloogide Selts, Eesti Infektsioonhaiguste Selts, Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Selts ning Eesti Nefroloogide Selts on pöördunud Eesti Haigekassa poole sooviga teha Eestis kättesaadavaks tiksagevimab + tsilgavimab (Evusheld) süstelahus 150mg +0/0 +150mg 1,5ml COVID infektsiooniga kokkupuute eelseks profülaktikaks patsientidele, kellel ei teki pärast korduvaid vaksineerimisi piisavat kaitset ning Paxlovidi kasutamine on vastunäidustatud.

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

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

**Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Evusheldi uuritakse käimasolevas kolmanda faasi uuringus PROVENT, milles jälgiti kokku 5197 patsienti (2:1, Evusheld vs platseebo) kuni 183 päeva.

Uuringusse kaasati osalejad, kellel hinnati olevat suurenenud risk ebapiisava vastuse tekkeks aktiivsele immuniseerimisele (vanus  $\geq 60$  aastat, kaasuv haigus, olemasolev krooniline haigus, immuunkomprimeeritus või vaksineerimise talumatus) või suurenenud SARS-CoV-2 infektsiooni risk (asukoha või tingimuste tõttu uuringusse kaasamise ajal, näiteks tervishoiutöötajad, sealhulgas hooldekodude töötajad, töötamine suure riskiga tööstusharudes või suure asustustihedusega elukoht, sh ühiselamutes elavad õpilased ja sõjaväekasarmute elanikud).

**Tulemused:**

- esimesel vaheanalüüsil (jälgimisaja mediaan 83 päeva) registreeriti sümptomaatilist COVID-19 kaheksal 3441-st Evusheldi patsiendist (0,2%) ja platseeborühmas 17 patsiendil 1731-st (1,0%) (suhtelise riski vähenemine 76,7%; 95% UV, 46,0 – 90,0;  $P < 0,001$ );
- kuue kuuni pikendatud jälgimisaja jooksul oli SARS-CoV-2 RT-PCR-positiivse sümptomaatilise haiguse suhtelise riski vähenemine 83% (95% UV 66 – 91), 11 juhtu 3441-st (0,3%) leidis aset Evusheldi rühmas ja 31 juhtu 1731-st (1,8%) platseeborühmas;
- Evusheldi saanud osalejate seas ei esinenud raskeid/kriitilisi COVID-19 juhte võrreldes viie juhuga platseebot saanud osalejate seas;
- kõrvaltoimete esinemise sagedus oli mõlemas grupis sarnane – vähemalt üks mistahes raskusastmega kõrvaltoime esines 35,3% Evusheldi ja 34,2% platseebo rühma patsientidel.

## **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Tootja esindaja on analüüsinud Evusheldi kulusid võrdluses Paxlovidi (nirmatrelvir + ritonavir) kuludega. Võrdluse muudab keerukaks asjaolu, et Evusheldi tuleb kasutada iga 6 kuu järel kõikidel sihtrühma inimestel, kui Paxlovidi kasutatakse ühekordse kuurina vaid diagnoositud nakatunutel. Seega sõltub Evusheldi kulu kokkuleppelise patsiendipopulatsiooni suurusest aga Paxlovidi kulu haiguse levimusest.

Tootja esindaja on püüdnud koostöös erialaseltsidega defineerida Evusheldi peamiseks sihtrühmaks patsiendid, kellele Paxlovid on vastunäidustatud ning primaarse immuunpuudulikkusega patsiendid (kokku 1871 isikut).

Tootja koostatud kuluminimeerimise mudel võtab arvesse mõlema ravimi kohta avaldatud efektiivsusandmeid ning lähtub COVID-19 nakatumise riskist 2022 aasta jaanuari seisuga (6,3% kuu aja jooksul), mil viimane koroonalaine oli oma tippu saavutamas. Samuti arvestatakse, et puuduliku immuunvastusega patsientide nakatumisrisk on ca 3 korda kõrgem üldpopulatsioonist.

Tootja arvutuskäik näitab valitud sihtrühmal Evusheldi kasutamisel tervel sihtrühmal kogukuluks koos haiglaravi (s.h. intensiivravi) kuludega ... eurot ühe 6-kuulise ravitsükli kohta.

Samal ajal oleks Paxlovidiga kaasnevad kulud samas populatsioonis ... € ning enne hospitaliseerimist mitte ravimisel 2,6 miljonit €.

Kuna aga patsiendipopulatsiooniks on valitud inimesed, kellele Paxlovid on vastunäidustatud, siis ei ole võrdlus Paxlovidiga asjakohane. Kui hospitaliseerimise korral rakendatakse Evusheldi patsientidele sarnast ravi nagu kõigile teistele, on Eesti tingimustes kohane Evusheldi võrrelda platseeboga.

## **EHK:**

Haigekassa parandas lähtuvalt Terviseameti igapälasest statistikast COVID-19 nakatumise riski Eesti tavapopulatsioonis võttes arvesse viimast 6 kuud (15,8%).

Samuti parandas haigekassa arvutuskäiku tulenevalt eeldusest, et intensiivravi keskmise maksumusena kasutatud 18 000 € on intensiivravi vajava patsiendi keskmine haiglaravi kogumaksumus (koos intensiivile eelneva ja järgneva hospitaliseerimise perioodiga) ning seetõttu ei tohi kogukuludesse arvestada lisaks eraldi tegurina toodud hospitaliseeritud patsientide keskmist kogukulu.

Selle tulemusel näitab Evusheldi kasutamine vs mitte kasutamine haigekassale säästu 3,3 miljonit € 6 kuu jooksul.

Kasutatud lähteandmete põhjal oleks Evusheldi kasutamine rahaliselt kahjumlik, kui COVID-19 haigestumuse risk 6 kuu jooksul üldpopulatsioonis oleks alla 6,61% (vastab keskmiselt 508,5 nakatunule 100 000 elaniku kohta keskmiselt 14 päeva kohta poole aasta vältel). Lühiajaliselt on nakatumuse punktväärtus püsinud alla selle taseme alates käesoleva aasta aprillist.

Et Evusheldi kasutamine oleks kulusäästev ka neil patsientidel, kellel saaks Paxlovidi kasutada, peaks haiguse poole aasta keskmine nakatumisrisk üldpopulatsioonis olema üle 24,86% (vastab keskmiselt 1912,3 nakatunule 100 000 elaniku kohta keskmiselt 14 päeva kohta poole aasta vältel).

Kirjeldatud tasuvusarvutuse nõrkuseks tuleb lugeda peamiselt lähteandmete ebakindlust.

- Evusheldiga raskete/kriitiliste juhtude määr (vs platseebo) uuringust on punktväärtusena kasutamiseks ebakindel (0 vs 5 juhtu);
- teadmata on tegelikud haiglaravikulud spetsiifiliselt immunokomprimeeritud patsientide seas. Võime oletada, et need on võrreldes üldpopulatsiooniga kõrgemad, mis muudaks Evusheldi kasutamise soodsamaks;



- täiesti ebakindel on ravimi efektiivsus võimalike uute viirusetüvede vastu;
- raske on ennustada, kui pikaks ja intensiivseks kujuneb haiguse leviku järgmine laine.

### Potentsiaalne lisakulu:

Et Evusheldi kasutamine on preventiivne, et sõltu selle müügi maht oluliselt nakatumusest. Soovitud patsiendipopulatsiooni katmine Evusheldiga tähendaks otsesest ravimikulu ... € aastas.

Haigekassa tutvus esitatud Evusheldi sihtrühmaga, kellele on taotleja hinnangul Paxlovid vastunäidustatud. Paxlovidi SPC järgi on vaid üks konkreetne ja ühemõtteline vastunäidustus: Lõppstaadiumis neeruhaigusega hemodialüüsi saavad patsiendid.

Seega oleks Evusheldile patsiente 52, ravimi müügi maht ... € ja netosääst (kõiki tulusid-kulusid kokku lüües) 93 132 €.

### Diskussioon

#### **Eksperti kommentaarid:**

*Nakatumise osas on täpseid prognoose raske teha. Kui mõnes haiglas on puhang, siis see annab patsientide arvule kohe juurde. Raskete haigusjuhtude hulk on püsinud 25-30% juures kõikidest haiglaravi vajavatest patsientidest. Eriaralsete pöördumise tegime nende patsientide tõttu, kelle puhul me teame, et vaksineerimise järgselt nad ei saavuta piisavat immuunvastust ehk neil ei teki antikehasid ning nende patsientide tõttu, keda me kaasuvate haiguste või kasutatavate ravimite tõttu vaksineerida ei saa. Üsna suur hulk patsiente on immuunpuudulikkusega, mistõttu nad saavad spetsiifilist ravi või on nad immuunpuudulikud saadava ravi tõttu. Paxlovidil on päris palju olulisi koostoimeid erinevate ravimitega. Mõnel juhul on võimalik põhiravi katkestamine ja mõnel juhul mitte. Me jõudsime erialaarstidega tulemuseni, et ca 1800 on neid patsientide, kes võiksid saada ennetavalt Evusheldi, kellele suure tõenäosusega Paxlovid ei sobi kasutamiseks. Kogu sihtrühm, kes võiksid Evusheldi kasutada, tuli esialgu 6500 patsiendi juurde. Jaotasime patsiendid kategooriatesse (A,B,C) vastavalt sellele, kui suur on vajadus Evusheldi järele (A rühmas kõige suurem vajadus). Selles kategoorias on organsiiratud patsiendid, reumatoloogilised patsiendid, kes saavad rituksimabi (rituksimabi kasutamisel on näidatud, et nendel patsientidel ei pruugigi peale vaksineerimist antikehi tekkida), immuunpuudulikkusega patsiendid, HIV patsiendid. Immuunpuudulikkusega patsientidel võib haiguse kulg olla oluliselt erinev tavapatsientidest, 5-päevane ajaaken, mille jooksul tuleb Paxlovidi tarvitamist alustada, võib neil patsientidel olla juba möödunud, enne kui tulenevalt immuunsüsteemi eripärast haigus avalduma hakkab. Päris palju probleeme on ka patsientidega, kes on haiguse ära põdenud, aga neil püsib viirus organismis, mõnel juhul isegi pool aastat ning see raskendab nt hematoloogilistel patsientidel oma raviga jätkata. Monoklonaalsed antikehad, mis on praegu haigestumise korral kättesaadavad, sageli ei toimi. See on oht uute mutatsioonide tekkeks. Remdesiviiri saab teha 5-10 päeva ja see ei suru viirust piisavalt alla. Sama pruugib juhtuda Paxlovidiga. Organsiiratud patsientide osas on ka oma kogemus olemas, et oleme peale vaksineerimist antikehasid määranud ja neid ei ole tekkinud. See ei kehti siiski 100% kõigi 1800 patsiendi kohta (et antikehad puuduvad). Võib-olla 4-6 doosiga hakkavad antikehad tulema, aga täielikku ülevaadet meil selle kohta pole. Üks eeldus enne Evusheldi kasutamist võib olla see, et antikehade puudumine peab olema kontrollitud. Kanada kaalus samuti antikehade määramist, aga nad loobusid sellest, sest see võib halvendada ravi kättesaadavust ning venitada ravile saamise aega pikemaks. Eestis võiks see siiski kõne alla tulla. Vaksineerimine jääb esimeseks valikuks, aga Evusheld võiks olla kättesaadav nendele patsientidele, kellel vaksineerimine ühel või teisel põhjusel tulemust ei anna. Prognoositud 1800st patsiendist suurel hulgal võivad antikehad täielikult puududa.*

## **Komisjoni arutelu:**

Haigekassa esindaja selgitas, et esialgu tegi müügiloa hoidja taotluse, milles prognoositi Evusheldi vajavate patsientide arvuks 8000 patsienti, millisel juhul oleks aastane kulu üle 10 000 000 euro. Haigekassa andis müügiloa hoidjale tagasisidet, et selline kulu ei ole Eestile jõukohane. Seejärel sihiti patsiente, kellele Paxlovid mingil põhjusel ei sobi. Ekspertide abiga piirati sihtrühm 1871 patsiendiga, mis on endiselt väga suur hulk patsiente.

Komisjon arutles antikehade määramise üle. Võib eeldada, et välja toodud patsientidel määratakse peale vaktsineerimist antikehi, kuna neil on risk antikehade puudumiseks. Samas ei ole teadaolevalt praegu antikehade määramine tavapraktika ning ühtlasi ei ole sätestatud antikehade piiri, mis haiguse eest kaitseb. Rituksimab on tõesti selline ravim, mis immuunvastuse ära kustutab, aga see ei pruugi tähendada, et Paxlovid sellel patsiendil ei toimi. Eksperti kommentaaride põhjal eelistatakse Evusheldi teatud juhtudel ka selle tõttu, et taotletud sihtrühma patsientidel ei pruugi jõuda Paxlovidi raviga õigeaegselt alustada.

Komisjon nentis, et riigihankega ravimi ostmisel on risk, et tellitakse kogus, mida tegelikult erinevatel põhjustel ära ei kasutata. Kui omikroni tüvi hakkas levima, siis tehti kindlaks, et Evusheld küll toimib selle tüve puhul, aga tuleb manustada kahekordne annus. Uute tüvede korral võib siiski juhtuda, et ravim ei toimi. Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Kui haigust on piisavalt palju, siis on tegemist kulusäästva sekkumisega. Andmed on siiski väga ebakindlad ning seda enam peab tagama, et õiged patsiendid ravi saavad (kellel Paxlovidi kasutada ei saa), sest kulu on väga suur.

Komisjon võttis arutelu kokku. Vajadus Evusheldi järele on olemas sellisel sihtrühmal, kellel antikehi pärast vaktsineerimist ei teki ja muud ravi ei saa kasutada, sest muu raviga võrreldes ei ole Evusheld kulutõhus sekkumine. Antikehade määramine võiks olla ravi saamise eeldus, kui ei ole teadmist, et antud patsiendil kindlasti antikehi ei teki (nagu rituksimabi saavad patsiendid). Patsient peab olema vaktsineeritud ja antikehad määratud ja antikehade arv peab olema alla määramispiiri ning suukaudset Paxlovidi kasutada ei saa ning see peab olema dokumenteeritud. Vajalik on ka konsiiliumi otsus. Enne hangitavate koguste üle otsustamist peaks haigekassa veelkord rääkima erialaekspertidega, kas kõik väljatoodud sihtrühmad, kellel Paxlovidi ei saa kasutada, on põhjendatud ja kas neil esinev seisund (või kaasuv ravi) on absoluutne vastunäidustus või saaks ehk põhiravimi annust vähendada või ajutiselt ravi katkestada (5 päevaks).

## **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassal taotlus rahuldada ning hankida Evusheldi patsientidele, kellel antikehi pärast vaktsineerimist ei teki ja muud ravi ei saa kasutada.

Ott Laius  
Juhataja

Marta Danilov  
Protokollija