

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Immuunravi pembrolizumabiga kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea ravis, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (<i>combined positive score, CPS</i>) ≥ 10
Taotluse number	1421
Kuupäev	19. mai 2021

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse „Immuunravi pembrolizumabiga kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea ravis, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (*combined positive score, CPS*) ≥ 10 “ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Taotletav näidustus on kooskõlas ravimi Keytruda (pembrolizumab) müügiloajärgse näidustusega lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi esimeses ravireas¹.

Taotluse järgi lokaliseerub uroteliaalne kartsinoom põies (90-97%), neeruvaagnas (8%), kusejuhas või kusitis (2%). Kusepõievähk on kõige sagedasem kuseelundkonda haarav pahaloomuline kasvaja. Uroteliaalne (ehk transitoorakuline) kartsinoom on selle peamine histoloogiline tüüp nii Ameerika Ühendriikides kui ka Euroopas, kus see moodustab 90% kõigist põievähkidest. Mitteopereeritava lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kasvaja standardravi on süsteemne kemoterapia. Elulemuse mediaan mitmest toimeainest koosneva kemoterapiaga on ca 15 kuud². Tsisplatiin-sobimatutel patsientidel on karboplatiin + gemtsitabiin raviskeemiga elulemuse mediaan meta-analüüsi järgi 8,39 kuud³.

1.2. Taotletav teenus

Pembrolizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub programmeeritud rakusurma 1. tüüpi (PD-1) retseptoriga ja blokeerib selle koostoime ligandidega PD-L1 ja PD-L2, potentseerides seeläbi T-raku vastuseid, sh kasvajakavastaseid vastuseid¹.

Mitmekeskuselises ühe uuringurühmaga II faasi uuringus KEYNOTE-052⁴ hinnati pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust lokaalselt kaugelearenenud ja opereerimatu või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kes ei olnud varasemalt kaugelearenenud haiguse raviks süsteemset keemiaravi saanud ja kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi. Patsientidele manustati iga 3 nädala tagant intravenoosselt 200 mg pembrolizumabi. Esmane tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse määr, milleks loeti täielikku või osalist ravivastust (RECIST versiooni 1.1 järgi), ITT populatsioonis ja PD-L1 ekspressiooni staatuse järgi. Peamised teised tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus, üldine elulemus ja progressioonivaba elulemus (RECIST versiooni 1.1 järgi). Uuringusse kaasati 374 patsienti, kellest 370 patsienti said vähemalt ühe doosi pembrolizumabi. Jälgimisperioodi mediaaniga 11,4 kuud oli objektiivse ravivastuse määr ITT populatsioonis 29% (95% UI 24-34%), PD-L1 CPS-ga ≥ 10 patsientidel 47% (95% UI 38-57%). Üldise elulemuse (OS) mediaan oli ITT populatsioonis 11,3 kuud (95% UI 9,7-13,1 kuud)¹ ja CPS-ga ≥ 10 patsientidel 18,5

kuud (95% UI 12,2-28,5 kuud)⁵. Progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan oli üldpopulatsioonis 2,2 kuud (95% UI 2,1-3,4 kuud)¹, PD-L1 CPS-ga ≥ 10 patsientidel 4,9 kuud (95% UI 3,8-10,8 kuud)⁵.

Müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale kaudse võrdluse pembrolizumabi ja karboplatiin + gemtsitabiini efektiivsuse kohta. Analüüsi järgi parandab pembrolizumab nii üldpopulatsioonis kui ka PD-L1 CPS ≥ 10 patsientidel üldist elulemust. Kuna analüüs tugineb üheharulistele uuringutele, tuleb selle tulemusi tõlgendada ettevaatusega. Lisaks pole karboplatiini + gemtsitabiini efektiivsust uuritud eraldi PD-L1 CPS ≥ 10 patsientidel.

III faasi randomiseeritud, kontrollitud, avatud kliinilises uuringus KEYNOTE-361 hinnatakse pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust kas monoteerapiana või koos plaatinapõhise keemiaraviga (gemtsitabiin + tsisplatiin/karboplatiin) võrreldes keemiaraviga kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel esimeses ravireas⁶. Uuringu tulemused ei näidanud statistiliselt olulist PFS (HR 0,78; 95% UI 0,65-0,93; p-väärtus 0,0033; p-väärtuse statistilise olulisuse piir $\leq 0,0019$) ega OS (HR 0,86; 95% UI 0,72-1,02; p-väärtus 0,0407; p-väärtuse statistilise olulisuse piir $\leq 0,0142$) paranemist pembrolizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni kasutamisel võrreldes ainult keemiaraviga ITT populatsioonis^{1,7}. Arvestades eelnevalt täpsustatud hierarhilist uuringu järjekorda ei saanud ametlikes uuringutes hinnata pembrolizumabi statistilist olulisust võrreldes keemiaraviga. Pembrolizumabi monoteerapia efektiivsuse põhitulemusnäitajad patsientidel, kellele uurija eelistas keemiaraviks pigem karboplatiini kui tsisplatiini, olid kooskõlas uuringu KEYNOTE-052 tulemustega ning tulemused kogu selles populatsioonis olid sarnased võrrelduna patsientide alagrupiga, kellele valiti keemiaravi eelistuseks karboplatiin ja kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 10 (vt tabelist 1)¹.

Tabel 1. Tulemusnäitajad uuringus KEYNOTE-361 pembrolizumabi vs gemtsitabiin + karboplatiini kasutamisel ja patsientide alarühmas, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 10 . Tabel kohandatud kujul Keytruda ravimi omaduste kokkuvõttest¹.

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab	Keemiaravi (gem+karbo)	Pembrolizumab CPS ≥ 10	Keemiaravi (gem+karbo) CPS ≥ 10
	n = 170	n = 196	n = 84	n = 89
Objektiivse ravivastuse määr % (95% UI)	28% (21,1-35,0)	42% (34,8-49,1)	30% (20,3-40,7)	46% (35,4-57,0)
PFS mediaan kuudes (95% UI)	3,2 (2,2-5,5)	6,7 (6,2-8,1)	3,9 (2,2-6,8)	7,9 (6,1-9,3)
12 kuu PFS määr	25%	24%	26%	31%
OS mediaan kuudes (95% UI)	14,6 (10,2-17,9)	12,3 (10,0-15,5)	15,6 (8,6-19,7)	13,5 (9,5-21,0)
12 kuu OS määr	54%	51%	57%	54%
24 kuu OS määr	36%	29%	39%	35%
OS HR (95% UI), p-väärtus	0,83 (0,65-1,06); 0,0693		0,82 (0,57-1,17); 0,1324	

1.3. Alternatiiv

Kuni 50% kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidest ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi neerupuudulikkuse, kehva üldseisundi või kaasnevate haiguste tõttu. Neile patsientidele on eelistatuim gemtsitabiini ja karboplatiini sisaldav keemiaravi⁸. Alternatiiviks on eelmiste kombinatsioon paklitakseeliga või plaatinavaba kombinatsioon (nt paklitakseel + gemtsitabiin) või monokemoteerapia².

Tervishoiuteenuste loetellu kuulub ravimiteenus 351R „Kusepõie- ja kuseteede kasvajate kemoterapiakuur“, mis aga ei sisalda tsisplatiin-sobimatutel patsientidel kasutatavaid raviskeeme.

Euroopa Uroloogide Ühingu (*European Association of Urology*, EAU) ravijuhend⁹ soovib metastaatilise põievähiga tsisplatiin-sobimatutele PD-L1 positiivsetele patsientidele esimeses ravireas kontrollpunkti inhibiitoreid pembrolizumabi või atesolizumabi (tõenduspõhisuse aste 2a, nõrk soovitus).

ESMO (*European Society of Medical Oncology*) põievähi ravijuhendi¹⁰ 2020. aasta elektroonilises uuenduses¹¹ soovitatakse kaugelearenenud või metastaatilise haiguse esmavaliku raviks PD-L1-positiivsetele patsientidele, kellele tsisplatiin ei sobi, ravi karboplatiin + gemtsitabiiniga (II, B), millele järgneb säilitusravi avelumabiga (I, A), või pembrolizumabi (III, B) või atesolizumabi (III, B).

NCCN-i (*National Comprehensive Cancer Network*) põievähi ravijuhend¹² soovib patsientidele, kellele tsisplatiin ei sobi, esimeses ravireas keemiaravi gemtsitabiin + karboplatiiniga, millele järgneb säilitusravi avelumabiga (kategooria 1). Kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 või sõltumata PD-L1 ekspressioonist, kui ükski platiinat sisaldav keemiaravi ei sobi, soovitatakse atesolizumabi või pembrolizumabi (kategooria 2A).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Pembrolizumabi soovitatav annus monoterapiana on kas

- 200 mg iga kolme nädala järel või
- 400 mg iga kuue nädala järel¹.

Müügiloa hoidja esindaja on teinud hinnapakkumise, mille järgi maksab pembrolizumabi annus 200 mg haigekassale ■■■■ eurot. Sellele vastab ühe nädala ravi maksumus ■■■■ eurot. Uuringus KEYNOTE-052 oli PD-L1 CPS-ga ≥ 10 patsientide progressioonivaba elulemus 4,9 kuud ehk ca 21 nädalat, mis teeb ühe patsiendi ravi maksumuseks, kui ravi kestab progressioonini, ■■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)¹³ hüvitas mõned aastad pembrolizumabi lokaalselt levinud või metastaseerunud uroteliaalse kartsinoomi raviks tsisplatiin-sobimatutele täiskasvanud patsientidele PD-L1 ekspressiooni CPS ≥ 10 korral vähiravifondi (*Cancer Drugs Fund*) raames. Selle aja jooksul koguti täiendavaid andmeid kliinilise efektiivsuse kohta (uuringu KEYNOTE-052 pikaajalised tulemused ja uuring KEYNOTE-361). Ravimi müügiloa hoidja ei esitanud uut hüvitamise taotlust, sest leidis, et kogutud informatsioon ei näita, et ravim toimiks piisavalt hästi, et olla selles patsiendipopulatsioonis kulutõhus. Eelnevast tulenevalt ei ole NICE'il võimalik hüvitamise osas soovitus anda.

Šotimaa (SMC)¹⁴ ei soovita pembrolizumabi kasutamist monoterapiana lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kellele keemiaravi tsisplatiiniga on sobimatu ja kelle kasvaja PD-L1 ekspressiooni CPS ≥ 10 . Põhistsenaariumi korral oli kulutõhususe näitaja 36 147 £/QALY, kuid analüüsis oli mitmeid puuduseid ja ebakindlusi. SMC leidis, et ravimitootja pole piisavalt põhjendanud pembrolizumabi suuri ravikuluseid võrrelduna ravist saadava kasuga ega esitanud piisavalt tugevat kliinilist ja majanduslikku analüüsi.

Kanada (pCODR)¹⁵ ei soovita pembrolizumabi hüvitamist lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi tsisplatiini

Analüüsi suurimaks puuduseks võib aga lugeda asjaolu, et see tugineb kaudsele võrdlusele. Seetõttu on esitatud analüüsiga seotud märkimisväärne ebakindlus.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja selgituse järgi sureb Eesti surma põhjuste registri andmetele tuginedes igal aastal uroteliaalvähki 110 patsienti. Sellele tuginedes on IV staadiumi uroteliaalvähiga patsientide arvuks aastas prognoositud 100, kellest tsisplatiin-sobimatuid on ca 50% ja üldseisundi tõttu sobivad neist raviks 40-45 patsienti. Nendest ca 30% on kasvaja PD-L1 ekspressiooni CPS ≥ 10 , seega on esimese ravirea patsientide arvuks aastas prognoositud 11-15.

Taotletava teenuse kasutamiseks tuleb ka laboratoorselt kinnitada kasvaja PD-L1 ekspressioon CPS-ga ≥ 10 , teostades järgmised tervishoiuteenuste loetellu kuuluvad uuringud:

- Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 plokk), kood 66823 – 16,79 €;
- Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804 – 35,29 €.

PD-L1 testimine on vajalik teha kõigile immuunraviks potentsiaalselt sobivatele patsientidele (ca 45).

Võrdlusravi (gemtsitabiin + karboplatiin) ühe kuuri maksumus pärineb teenuse 325R („Munasarjakasvajate kemoterapiakuur“) kulumudelist ja ravi kestus keemiaraviga (4 ravikuuri) uroteliaalse kartsinoomi näidustusel I ravireas tugineb De Santis, M. *et al* uuringule¹⁶.

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

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

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

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohaldamise tingimuste väljatöötamisel tuleb arvesse võtta pembrolizumabi müügiloajärgset näidustust uroteliaalse kartsinoomi I ravireas ning asjaolu, et uuringusse KEYNOTE-052 olid kaasatud patsiendid, kelle toimetuleku staatus oli ECOG ≤ 2 , ja ravi võis kesta maksimaalselt 2 aastat. Lisaks peab haigekassa hinnangul piirama ravi kestuse kuni haiguse progressioonini. Täpsed kohaldamise tingimused, sh ravi lõpetamise kriteeriumid, on vaja välja töötada koostöös onkoloogide erialaseltsidega.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Immuunravi pembrolizumabiga kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea ravis, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga ≥ 10	

Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Jah	gemtsitabiin + karboplatiin
Kulutõhusus	Ebaselge	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	ca 15 patsienti	
	Keskmiselt 21 ravinädalat patsiendi kohta	
Teenuse piirhind	███ eurot (3-nädalane ravikuur)	
Kohaldamise tingimused	Jah	Lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga heas või rahuldavas üldseisundis (ECOG 0-2) patsiendile, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 10 ning kes pole kaugelearenenud/metastaatilise haiguse ravi saanud. Ravi võib kesta haiguse progressioonini või maksimaalselt 2 aastat.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Ca ███ eurot	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse “Immuunravi pembrolizumabiga kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea ravis, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi ja kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ” lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Uuringus KEYNOTE-052 oli tsisplatiin-sobimatutel PD-L1 CPS-iga ≥ 10 patsientidel üldise elulemuse mediaan 18,5 kuud, tegemist oli sekundaarse tulemusnäitajaga. Tsisplatiin-sobimatutel patsientidel on karboplatiin + gemtsitabiin raviskeemiga elulemuse mediaan De Santis <i>et al.</i> uuringu järgi 9,3 kuud ja meta-analüüsi järgi 8,39 kuud. Uuringus KEYNOTE-361 ei näidanud pembrolizumabi ja keemiaravi kombinatsioon võrreldes keemiaraviga ITT populatsioonis statistiliselt olulist üldise ega progressioonivaba elulemuse paranemist, mistõttu ei hinnatud ametlikult pembrolizumabi monoravi ja karboplatiin + gemtsitabiini efektiivsuse erinevuse statistilist olulisust. Pembrolizumabi monoterapia efektiivsuse põhitulemusnäitajad patsientidel, kellele uurija eelistas keemiaraviks pigem karboplatiini kui tsisplatiini, olid kooskõlas uuringu KEYNOTE-052 tulemustega ning tulemused kogu selles populatsioonis olid sarnased võrrelduna patsientide alagrupiga, kellele valiti keemiaravi eelistuseks karboplatiin ja kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 10 . Arvestades taotletava ravi kesist tervisekasu, ebakindlat kuluefektiivsuse analüüsi ja teiste riikide hinnanguid, ei saa haigekassa toetada teenuse hüvitamist.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf

² Bellmunt, Joaquim. (2020, veebruar 19). *Treatment of metastatic urothelial cancer of the bladder and urinary tract*. UpToDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-urothelial-cancer-of-the-bladder-and-urinary-tract>

-
- ³ Freshwater, T. *et al.* (2019). Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Response to First-Line Therapies for Advanced/Metastatic Urothelial Cancer Patients Who Are Cisplatin Ineligible. *American Journal of Clinical Oncology*, 42(10), 802-809.
- ⁴ Balar, A. V. *et al.* (2017). First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncology*, 18(11), 1483-1492.
- ⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02335424?term=keynote-052&draw=2&rank=1>
- ⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02853305>
- ⁷ <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2020/bladder-cancer/124537-esmo-virtual-congress-2020-pembrolizumab-combined-with-chemotherapy-vs-chemotherapy-alone-as-first-line-therapy-for-advanced-urothelial-carcinoma-keynote-361.html>
- ⁸ Giridhar, K. V. & Kohli, M. (2017). Management of Muscle-Invasive Urothelial Cancer and the Emerging Role of Immunotherapy in Advanced Urothelial Cancer. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(10), 1564-1582.
- ⁹ Witjes, J. A. *et al.* Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. URL: https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#7_7
- ¹⁰ Bellmunt, J. *et al.* (2014). Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 25(Supplement 3), iii40–iii48
- ¹¹ Esmo Guidelines Committee. (2020, July 16). eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations4>
- ¹² Flaig, T. W. *et al.* Bladder Cancer, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
- ¹³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta674/chapter/Advice>
- ¹⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3692/pembrolizumab-keytruda-final-august-2018-for-website.pdf>
- ¹⁵ https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10177PembrolizumabMUC%28firstline%29_FnRec_RED_ACT_Post_03Oct2019_final.pdf
- ¹⁶ De Santis, M. *et al.* (2012). Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *Journal of Clinical Oncology*, 30(2), 191-199.