

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

04.06.2018 nr 3

Algus kell 15.30, lõpp kell 17.15

Juhatas: Alar Irs (Ravimiamet)

Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)

Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)

Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, videokonverents)

Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)

Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)

Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)

Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)

Kutsutud: Ott Laius (Ravimiamet)

Kersti Oselin (Põhja-Eesti Regionaalhaigla, telefonikonverents)

Protokollija: Getter Hark (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud, huvide konflikti ei esine.

PÄEVAKORD:

1. Krisotiniib (Lisa 1. Eesti Onkoteraapia Ühingu taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang ja lisaandmed, kulutõhususe hinnang);
2. Alektiniib (Lisa 2. Eesti Onkoteraapia Ühingu taotlus, kulutõhususe hinnang);
3. Pembrolizumab I valiku raviks (Lisa 3. Eesti Kliiniliste Onkoloogide Seltsi taotlus, kulutõhususe hinnang, tervisetehnoloogia hindamise raport TTH28 „Kopsukasvajate kemoterapia kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus);
4. Pembrolizumab II valiku raviks (Lisa 4. Eesti Kliiniliste Onkoloogide Seltsi taotlus, kulutõhususe hinnang, tervisetehnoloogia hindamise raport TTH28 „Kopsukasvajate kemoterapia kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus);
5. Nivolumab (Lisa 5. Eesti Kliiniliste Onkoloogide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
6. Atesolizumab (Lisa 6. Eesti Onkoteraapia Ühingu taotlus, kulutõhususe hinnang).

SISSEJUHATUS

Kopsuvähk on maailmas kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja, olles meestel vähihaigestumuses 1. kohal ja naistel 3. kohal. Kopsuvähk on kõige halvema prognoosiga ja lühima elulemusega pankreasevähi järel. Kaugelearenenud kopsuvähi (IV staadium) 5 aasta elulemus on väga madal – 1,5%, varieerudes veidi histoloogilise tüübi alusel, nt adenokartsinoomi korral on see 4,4%.

Kopsuvähi sümptomid on mittespetsiifilised ja ilmnevad haiguse hilisemas staadiumis – köha, veriköha, valu rindkeres, düspnoe, väsimus, kaalulangus. Seetõttu diagnoositakse suurem osa kopsuvähi juhtudest hilises staadiumis. Kopsuvähil eristatakse kahte peamist tüüpi:

- väikerakuline kopsuvähk (*small-cell lung cancer*, SCLC), mida esineb 10-15% kopsuvähi juhtudest. Tegemist on agressiivse kuluga ja halva prognoosiga haigusega, mille korral on 72% juhtudest juba diagnoosimise hetkel kaugmetastaasidega. Nende haigete 5 aasta elulemus on 3%;
- mitteväikerakuline kopsuvähk (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), mida esineb 85-90% juhtudest. Tegemist on heterogeense haigusega mitme erineva histoloogilise alatüübiga: lamerakuline 30% ja mitte lamerakuline ehk adenokartsinoom 55%.

Eestis diagnoositi 2014. aastal 821 esmast kopsuvähi juhtu. Umbes 70% juhtudest diagnoositakse haigus IV staadiumis.

Tervishoiuteenuse „Kopsukasvajate kemoteraapiakuur 309R“ raames hüvitatav:

- 1. ravirida mitteväikerakk-kopsuvähi korral

1) platiinipõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi (gemtsitabiin, vinorelbiin, etoposiid, paklitakseel või dotsetakseel) kopsuvähi korral perioperatiivselt või koos samaaegse või järjestikuse kiiritusraviga või kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mitteväikerakk-kopsuvähi korral;

2) platiinipõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi pemtrekseediga kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral;

3) pemtrekseedi monoravi kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral säilitusraviks patsiendil, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platiinipõhist kombinatsioonravi;

4) TKI (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib) kaugelearenenud EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi korral;

5) bevatsizumabi kombinatsioonravi paklitakseeli ja karboplatiiniga kaugelearenenud mittelamerakk-kopsuvähi 1. rea ravis heas üldseisundis patsientidel (ECOG 0 või 1) koos järgneva monoraviga, kui haigus ei ole progresseerunud pärast platiinipõhist kombinatsioonravi.

- 2. ravirida mitteväikerakk-kopsuvähi korral

1) dotsetakseeli monoravi;

2) TKI (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib) kaugelearenenud EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi korral;

3) pemtrekseedi monoravi mittelamerakk-kopsuvähi korral, kui seda pole esimeses reas kombinatsioonina kasutatud.

1. KRISOTINIIB

Taotlus: Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb krisotiniibi monoterapia kasutamist mitteväikerakk-kopsuvähi II rea ravi anaplastilise lümfoomkinaas (ALK) positiivsetel patsientidel, kui platiinipreparaati sisaldav ravi osutus ebaefektiivseks. On lisandunud tõendus põhjust kasutamaks ravimit ka I ravireas.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

ALK-positiivset (ALK+) kopsuvähki esineb umbes 5% kaugelearenenud NSCLC kopsuvähi juhtudest, enam noortel ja vähe- või mittediagnostilistel. Kuni 30% ALK+ mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel esinevad kesknärvisüsteemi metastaasid haiguse diagnoosimisel. Eestis puudub praegu märklaudravi ALK-inhibiitoritega ALK-positiivse kopsuvähiga patsientidele.

Hinnanguliselt vajab Eestis ravi krisotiniibiga 3 kuni 6 patsienti aastas.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

III faasi randomiseeritud uuring PROFILE 1007 võrdles krisotiniibi keemiaraviga (pemtrekseedi või dotsetakseeli) 347-l ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC patsientidel, kes olid varasemalt saanud ühte platiinipõhist raviskeemi ja kelle haigus oli progresseerunud.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba perioodi mediaan, mis krisotiniibi grupis oli keskmiselt 7,7 kuud ja kemoterapia grupis 3 kuud (HR 0,49; 95% UV 0,37 kuni 0,64), $p < 0,0001$. Ravivastuse määr oli vastavalt 65% ja 20%. Otsene üldise elulemuse analüüs ei näidanud krisotiniibi eeliseid kemoterapia ees, 21,7 kuud vs 21,9 kuud (HR 0,85; 95% UV 0,66 kuni 1,10), $p = 0,1145$. Uuringus oli lubatud patsientide *cross-over* pärast progressiooni ning 64% võrdlusrühma patsientidest jätkasid pärast progressiooni ravi krisotiniibiga.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid nägemishäired, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, maksa aminotransferaaside sisalduse suurenemine veres, turse, ülemiste hingamisteede infektsioon, düsgeusia ja peapööritus. Kõige sagedasem 3. ja 4. raskusastmega kõrvaltoime oli maksa aminotransferaaside sisalduse suurenemine (16%).

III faasi randomiseeritud uuring PROFILE 1014 võrdles krisotiniibi efektiivsust kemoterapiaga (pemetrekseid + tsisplatiin või karboplatiin) 343-l kaugelearenenud ALK-positiivse mitteskvamoose NSCLC patsientidel, kes ei olnud varem saanud kaugelearenenud haiguse süsteemset ravi.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba perioodi mediaan. Progressioonivaba perioodi mediaan oli 10,9 kuud krisotiniibravi ja 7,0 kuud keemiaravi rühmas (HR 0,45; 95% UV 0,35 kuni 0,60), $p < 0,001$. Objektivse ravivastuse määr oli ravirühmades vastavalt 74% ja 45% ($p < 0,001$). Üldises elulemuses statistiliselt olulist erinevust ei esinenud (HR 0,82; 95% UV 0,54 kuni 1,26), $p = 0,36$. 70% keemiaravirühma haigetest jätkas haiguse progresseerumisel krisotiniibravi ja 12% krisotiniibi rühma patsientidest jätkas platiinipõhise keemiaraviga.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid nägemishäired (71%), diarröa (61%), ödeem (49%), kemoterapia grupis esines rohkem väsimust (38%), aneemiat (32%) ja neutropeeniat (30%). Kõige sagedasem 3. ja 4. raskusastmega kõrvaltoime oli maksa aminotransferaaside sisalduse suurenemine, mis esines 14% krisotiniibi patsientidest ja 2% keemiaravi saanud patsientidest.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Tartu Ülikoolilt tellitud Tervisetehnoloogia hindamise raportis TTH 28¹ sedastati, et krisotiniibi kasutamine ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga haigetel nii esimese kui teise rea ravina pärast platiinipõhist keemiaravi pikendab võrreldes standardraviga progressioonivaba elulemust kuni 3 kuu võrra.

Müügiloahoidja esindaja on esitanud kulutõhususe analüüsi, milles on kasutanud NICE poolt väidetavalt aktsepteeritud (pole avalikes allikates kättesaadav) kliinilist kasu ning saadud kulutõhususe näitaja on ...eurot kvaliteeselt elatud eluaasta (QALY) kohta.

Kui asendada müügiloahoidja esitatud kalkulatsioonis välja pakutud kliinilise kasu ulatus sellega, mida kasutati Irimaal koostatud hinnangus (0,252 QALY), on ICER/QALY ...eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Kuni 10 patsiendi korral aastal ...eurot, millele lisandub ALK fusiooni geenitestiga seotud kulu.

2. ALEKTINIIB

Taotlus: Eesti Onkoteraapia Ühing on esitanud taotluse ravimi alektiniib (Alecensa) lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu ALK-positiivsetel kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

¹ http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6765/4/TTH28_Kopsukasvaja_ravi.pdf

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

ALK+ metastaseerunud kopsuvähi ravi üks eesmärk on parandada patsientide elukvaliteeti, hoides ära või lükates edasi haiguse võimaliku metastaseerumise kesknärvisüsteemi. Umbes 50% ALK+ kopsuvähiga patsientidest haigus progresseerub 1 aasta jooksul pärast krisotiniibravi alustamist ja 60% neist leitakse kesknärvisüsteemi metastaasid.

Taotleja prognoosib ravi vajavate patsientide arvuks 5 kuni 10 patsienti aastas.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

ALEX uuring on III faasi randomiseeritud mitmekeskuseline avatud uuring, kus võrreldi alektiniibi krisotiniibiga 303-l ALK-positiivsel kaugelearenenud NSCLC patsientidel **esimese rea** ravis. Uuringusse kaasatud patsientidest olid KNS metastaasid 42% alektiniibi ja 38% krisotiniibi grupi patsientidest. Esmane tulemusnäitaja oli uurija poolt hinnatud progressioonivaba perioodi mediaan.

Alektiniibiga oli uurija hinnangul 12-kuu järel sündmusvaba elulemus (*event free survival*, EFS) 68,4% ja krisotiniibiga 48,7% ravitud patsientidest (HR 0,47; 95% UV 0,34 kuni 0,65), $p < 0,001$, haiguse progressiooni või surma risk vähenes alektiniibiga 53%. Alektiniibi rühmas pikenes progressioonivaba perioodi mediaan nii neil patsientidel, kellel olid uuringusse värbamise hetkel kesknärvisüsteemi metastaasid kui neil, kellel ei olnud. Alektiniib läbib hematoentsefaalbarjääri. KNS metastaasid tekkisid 12% patsientidest alektiniibi rühmas ja 45% patsientidest krisotiniibi rühmas. Uuring ei ole jõudnud alektiniibi progressioonivaba perioodi mediaani ega üldise elulemuse mediaanini. Krisotiniibi progressioonivaba perioodi mediaan oli 11,1 kuud (95% UV, 9,1 kuni 13,1).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed alektiniibiga (vs kirsotiniib) on aneemia (20% vs 5%), müalgia (16% vs 2%), plasma bilirubiini taseme tõus (15% vs 1%), kaalutõus (10% vs 0%), lihas-liigesvalu (7% vs 2%) ja fotosensitiivsus (5% vs 0%). Krisotiniibiga esines enam iiveldust (48% vs 14%), kõhulahtisust (45% vs 12%) ja oksendamist (38% vs 7%). Tõsiseid, 3. kuni 5. astme kõrvaltoimeid esines alektiniibi rühmas veidi vähem kui krisotiniibiga (41% vs 50%). Ravi tuli kõrvaltoimete tõttu lõpetada võrdse sagedusega: alektiniibi rühmas 11% ja krisotiniibi rühmas 13% patsientidest.

ALUR on III faasi randomiseeritud mitmekeskuseline avatud uuring 107-l metastaseerunud ALK+ mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendil, keda on varem ravitud plaatinapõhise keemiaravi ja krisotiniibiga [peale haiguse progressiooni krisotiniibiga (≥ 2 rea ravina)]. Uuringus võrreldi alektiniibi efektiivsust ja ohutust standardravi dotsetakseeli või pemetrekseediga. Esmane tulemusnäitaja oli uurija poolt hinnatud progressioonivaba perioodi mediaan.

Vaheanalüüsi ajaks oli jälgimisaja mediaan 6.5 kuud alektiniibi (ALC) ja 5.8 kuud keemiaravi (CT, pemetrekseed või dotsetakseel) rühmas, ravikestuse mediaan oli 20.1 nädalat ALC ja 6.0 nädalat CT rühmas. Progressioonivaba perioodi mediaan alektiniibi rühmas oli 9,6 kuud ja keemiaravi rühmas 1,4 kuud (HR 0,15; 95% UV 0,08 kuni 0,29), $p < 0,001$. Progressioonivaba perioodi mediaan sõltumatu uurija hinnangul oli 7,1 kuud ALC vs 1,6 kuud CT rühmas (HR 0,32, 95% UV 0,17 kuni 0,59), $p < 0,001$. Üldine ravivastuse määr sõltumatu uurija hinnangul oli 36,1% ALC, 11,4% CT rühmas (erinevus 24,7%, 95% UV 0,05 kuni 0,43);

Tõsiseid, 3. kuni 5. raskusastme kõrvaltoimeid esines alektiniibi rühmas 27,1% patsientidest ja keemiaraviga 41,2%. Sagedasemad neist alektiniibi ja keemiaravi rühmades vastavalt – neutropeenia (0% vs 11,8%), väsimus (0% vs 8,8%), aneemia (1,4% vs 5,9%), kõhukinnisus (0% vs 2,9%), iiveldus (0% vs 2,9%). Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid alektiniibiga ei esinenud, keemiaraviga oli nende sagedus 2,9%. Kõrvaltoimeid, mis tingisid ravi katkestamise või annuse vähendamise, esines 10% ALC ja 20,6% CT rühmas.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloahoidja esindaja on esitanud 30 aastase ajahorisondiga mudelanalüüsi, milles on ekstrapoleeritud puuduolevad andmed sarnaselt EUNETHTA² analüüsis viidatule. Mudel põhineb peamiselt otsesest võrdlusuuringutel krisotiniibiga, kuid võimaldab kaudselt kasutada võrdlusena ka kemoterapiat (pemetrekseed + platiinapreparaadid). Alektiniibi kulutõhusus võrdluses krisotiniibiga on ...eurot kvaliteetselt elatud eluaasta (QALY) kohta, võrdluses keemiaraviga ...eurot QALY kohta.

Kui asendada mudelis krisotiniibi hind sellega, mida haigekassa peab krisotiniibi puhul kulutõhusaks, kujuneb alektiniibi kulutõhususeks ...eurot QALY kohta.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

5-10 patsiendi ravi ...eurot aastas, mis ei arvesta hetkel potentsiaalse krisotiniibi rahastamisega.

Diskussioon

Põhja-Eesti Regionaalhaigla onkoloogia- ja hematoloogiakliiniku onkoloog Kersti Oselin tutvus materjalidega ning kommenteeris telekonverentsi teel hetkeolukorda kopsuvähi ravis ja vastas komisjoni küsimustele. Dr Oselin selgitas, et viimase paari aasta jooksul on kopsuvähiravis toimunud murrangulised arengud, on avaldatud mitmeid teadusuuringuid ja kliinilisi andmeid, mille valguses on Eesti kopsuvähiravimite kättesaadavus mitmete teiste paikmetega võrreldes halvem. Ta tõi näiteid viimastel aastatel teiste vähipaikmete korral lisandunud kaasaegsetest ravivõimalustest, nt nivolumab neerukasvajate raviskeemis, PD-L1 inhibiitorid melanoomi ravis ja trastuzumab ning pertuzumab rinnavähi ravis.

ALK-inhibiitoritest taotletakse kahe ravimi, krisotiniibi ja alektiniibi lisamist haigekassa tervishoiuteenuste loetellu, lisaks on tootja esitanud hiljuti taotluse ravimi tseritiniib lisamiseks soodusravimite loetellu. ALK-inhibiitorite näol on tegemist märklaudraviga, mis toimib üksnes patsientidel, kellel esineb spetsiifiline ALK-translokatsioon, mille määramiseks tuleb kasvajakoes teha immuunohistokeemiline analüüs ja/või FISH test. Kui võrrelda ALK-inhibiitorite kliinilisi andmeid, siis ideaalis võiksid nad dr Oselini sõnul olla kõik patsientidele kättesaadavad, sest kõrvaltoimete profiil on erinev. ALK+ kopsuvähki haigestuvad patsiendid on keskmisest kopsuvähi patsiendist umbes 20 aastat nooremad, ravi üks olulistest eesmärkidest on parandada patsientide elukvaliteeti.

Komisjon tänas eksperti ning jätkas arutelu. Kaaluti ravimite kulutõhususe analüüsi andmeid, eelarvemõju ja ravikindlustuse võimalusi. Komisjoni hinnangul tuleb ALK-inhibiitorite kulutõhususe analüüsis mõlemat ravimit võrrelda hetkel hüvitatava keemiaraviga. Juhiti tähelepanu, et krisotiniibi kliinilise kasu väärtused varieeruvad märkimisväärselt erinevate riikide hinnangutes, tingituna ravimiga läbi viidud uuringu disainist (Iirimaal leiti kliinilise kasu suuruseks 0,252 QALY, Šotimaal aga 0,97 QALY). Alektiniibi uuringute elulemustulemuste osas on andmed samuti ebaküpsed, mis muudab kulutõhususe hinnangu ebakindlaks ning selle riski maandamiseks tuleb leida meetmed koostöös ravimitootjaga.

Eelarvemõju on suur, 10 patsiendi korral oleks lisakulu ravikindlustuse eelarvele sõltuvalt ravimist ...kuni ...eurot.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et vajadus ALK-inhibiitori järele on olemas, sest nende patsientide märklaudravi ei ole praegu Eestis kättesaadav.

Mõlema ravimi korral on tõendatud nende hea efektiivsus ja ohutus, esitatud uuringute põhjal järeldati, et alektiniib tundub olevat efektiivsem ja toimib ka teises reas pärast krisotiniibravi.

² http://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/PTJA03_Alectinib_Final_Assessment_Report-revised_version_Feb_2018.pdf

Võttes arvesse ravikindlustuse rahalisi võimalusi ja katmata ravivajadust, on komisjoni hinnangul põhjendatud vähemalt ühe ravimi kättesaadavaks tegemine I. ravireas.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassal pidada läbirääkimisi ravimitootjatega eesmärgiga soodustada vähemalt üks ALK-inhibiitor ALK-positiivsete kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide raviks I ravireas, pidades silmas ravimite kulutõhusust ja ravikindlustushüvitiste rahalisi võimalusi.

3. PEMBROLIZUMAB I RAVIRIDA

Taotlus: Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts taotleb ravimi pembrolizumab lisamist tervishoiuteenuste loetellu monoterapiiana I ravireas patsientidel, kellel esineb metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk, kus kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal on $\geq 50\%$ ning ei esine EGFR-mutatsiooni ega ALK-translokatsiooni.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Lähtudes kopsuvähi haigestumise statistikast ja mutatsioonide ning PD-L1 ekspressiooni osakaaludest, prognoosib taotleja hinnanguliseks patsientide arvuks 34 patsienti aastas.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Avatud III faasi uuring KEYNOTE-024 võrdles pembrolizumabi uurija poolt valitud plaatinat sisaldavat kemoterapiaga 305-l varasemalt ravimata metastaatilise NSCLC patsiendil, kellel esines PD-L1 ekspressioon kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ ning ei esinenud EGFR-mutatsiooni ega ALK-translokatsiooni. Keemiaravi rühma haigetest 43,7% läks haiguse progresseerudes üle pembrolizumabile. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba perioodi mediaan.

Avaldatud uuringu andmete alusel oli jälgimisperioodi pikkuse mediaan 11,2 kuud. Uuringu ravi said antud ajahetkel veel 48,1% haigetest pembrolizumabi monoterapiat ning 10,0% standardse keemiaravi grupis. Progressioonivaba perioodi mediaan (*intention to treat* grupis) oli 10,3 kuud pembrolizumabi grupis ja 6,0 kuud kemoterapiat grupis (HR 0,50, 95% UV 0,37 kuni 0,68), $p < 0,001$. Elulemuse mediaan ei olnud uuringu vaheanalüüsi avaldamise hetkeks veel kätte jõudnud. Kuue kuu elulemus oli vastavalt 80% ja 72% ning surma riskisuhe 0,60 (95% UV 0,41 kuni 0,89), $p = 0,005$.

Kõrvaltoimetest esines pembrolizumabi grupis rohkem diarröad (14,3% vs 13,3%) ja palavikku (10,4% vs 5,3%), kemoterapiat grupis esines rohkem iiveldust (43,3% vs 9,7%), aneemiat (44% vs 5,2%), väsimust (28,7% vs 10,4%), söögiisu langust (26% vs 9,1%), neutropeeniat (22,7% vs 0,6%), oksendamist (20% vs 2,6%), kõhukinnisust (11,3% vs 3,9%). Immuunreaktsioone esines 29,2% pembrolizumabi ja 4,7% keemiaravi patsientidest, raskeid immuunreaktsioone esines vastavalt 9,7% vs 0,7% patsientidest. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 7,1% patsientidest pembrolizumabi grupis ning 10,7% patsientidest keemiaravi grupis.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloahoidja esindaja on esitanud haigekassale omapoolse kulutõhususe analüüsi mudeli, kasutades uuringu lähteandmeid ja valinud ajahorisondiks 20 aastat. Mudelis piirati maksimaalne ravikestus kahe aastani. Mudel võtab arvesse kõrvalkulusid (sh PD-L1 testimine arvestusega, et iga kolmas testitu jõuab pembrolizumab ravile). Kliinilise kasu suuruseks on leitud keemiaraviga võrreldes 1,43 kvaliteedile kohandatud eluaastat ning saadud kulutõhusus on ...eurot QALY kohta.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

34 kuni 38 patsiendi korral 1,37 kuni 1,53 miljonit eurot.

4. PEMBROLIZUMAB II RAVIRIDA

Taotlus: Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts taotleb ravimi pembrolizumab lisamist tervishoiuteenuste loetellu monoterapiana II ravireas metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks patsientidel, kelle kasvajakoe PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ ning EGFR-mutatsiooni ja ALK-translokatsiooni olemasolul on patsient saanud vastavat mutatsioonispetsiifilist ravi.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Lähtudes kopsuvähi haigestumise statistikast ja mutatsioonide ning PD-L1 ekspressiooni osakaaludest, prognoosib taotleja hinnanguliseks patsientide arvuks 43 patsienti aastas.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Randomiseeritud II-III faasi avatud uuringus võrreldi pembrolizumabi ja dotsetakseeli monoterapiat efektiivsust kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi korral. Uuringusse kaasati 1034 patsienti, kellel esines metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk ning kes olid varem saanud keemiaravi plaatinat sisaldava raviskeemi järgi.

Avaldatud uuringu andmete alusel oli jälgimisperioodi mediaan 13,1 kuud. Esmased tulemusnäitajad olid progressioonivaba perioodi kestus ning elulemus nii kogu uuritavate grupis (PD-L1 ekspressiooni osakaal $\geq 1\%$) kui ka patsientide grupis, kelle kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal oli $\geq 50\%$.

Elulemuse mediaan pembrolizumabi 2 mg/kg rühmas oli 10,4 (95% UV 9,4 kuni 11,9), pembrolizumab 10 mg/kg rühmas 12,7 kuud (95% UV 10,0 kuni 17,3) ja dotsetakseeli rühmas 8,5 kuud (95% UV 7,5 kuni 9,8). Ühe aasta elulemus oli vastavalt 43%, 52% ja 35%. Surma riskisuhe pembrolizumab 2 mg/kg vs dotsetakseel oli 0,71 (95% UV 0,58 kuni 0,88), $p < 0,0008$ ja pembrolizumab 10 mg/kg vs dotsetakseel korral 0,61 (95% UV 0,49 kuni 0,75), $p < 0,0001$. Progressioonivaba perioodi mediaan oli kõigis kolmes rühmas 4,0 kuud.

Efektiivsustulemused olid pembrolizumabi 2 mg/kg ja 10 mg/kg rühmades sarnased. Uuritavate rühmas PD-L1 ekspressiooniga enam kui 50%-s kasvajakarudest (42% haigetest) oli elulemuse mediaan pembrolizumab 2 mg/kg rühmas 14,9 ja dotsetakseeli rühmas 8,2 kuud (HR 0,54; 95% UV 0,38 kuni 0,77).

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines pembrolizumab 2 mg/kg ja 10 mg/kg ravirühmades vastavalt 13%-l ja 16%-l ning dotsetakseeli rühmas 35%-l haigetest. Sagedasemad kõrvaltoimed pembrolizumabi ravirühmas olid väsimus (14%), langenus söögiisu (14%) ja iiveldus (11%) ning dotsetakseeli rühmas alopeetsia (33%), väsimus (25%) ja diarröa (18%).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloahoidja esindaja on esitanud Haigekassale kulutõhususe analüüsi mudeli, milles on kasutanud sarnaseid lähteandmeid nagu NICE-le esitatud mudelis, aga haigekassale esitatud mudelis ei ole tehtud võrdlusravimi grupis andmete korrigeerimist (*cross-over adjustment*). Mudelis on hinnatud loodetavaks tervisekasuks pembrolizumabiga 0,78 aastat ning kliinilise kasu suuruseks 0,68 QALY. Selles lähtuvalt on täiendkulu tõhususe määr ...eurot QALY kohta.

TTH 28 raportis on leitud, et modelleerimisel saadud kasu on maksimaalne võimalik, selle kõrval on tehtud lihtsustatud kulutõhususe arvutus ka uuringus KEYNOTE-010 tõendatud tervisekasuga (0,16 LYG ehk 0,11 QALY), mille tulemusel jääb tõenäoline täiendkulu tõhususe määr vahemikku 42 708 kuni 236 840 eurot QALY kohta.

Haigekassa koostas lihtsustatud kulutõhususe kalkulatsiooni, saades kliiniliseks kasuks 0,13 QALY ning kulutõhususeks 110 451 eurot QALY kohta.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

682 000 – 745 000 eurot aastas

5. NIVOLUMAB

Taotlus: Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts taotleb ravimi nivolumab lisamist tervishoiuteenuste loetellu lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutel patsientidel eelneva kemoterapia järgselt.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotleja prognoosib patsientide arvuks 64 inimest aastas. Kui taotletavat ravimit rakendada vaid heas üldseisundis patsientidele (ECOG 0 ja 1), siis võiks eeldatav ravi vajavate patsientide arv olla ligikaudu 30.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotluse aluseks on kaks juhuslikustatud III faasi avatud uuringut, milles võrreldakse nivolumabi monoravi dotsetakseeli monoraviga NSCLC patsientidel, kelle haigus oli pärast plaatina-kaksikkeemiaravi progresseerunud. CheckMate 017 uuris nivolumabi mõju lamerakk mitteväikerakk-kopsuvähi korral ning CheckMate 057 mittelamerakk mitteväikerakk-kopsuvähi korral. ECOG sooritusvõime indeks oli 0 või 1.

Uuringutes osales vastavalt 272 ja 582 patsienti, esmane tulemusnäitaja oli mõlemas uuringus elulemus.

Lamerakuline NSCLC Elulemuse mediaan oli nivolumabi saanud patsientidel 9,2 kuud (95% UV 7,3 kuni 13,3) versus 6,0 kuud (95% UV 5,1 kuni 7,3) dotsetakseeli saanutel. Võrreldes dotsetakseeli saanud patsientidega oli surma risk nivolumabi saanutel 41% madalam (HR 0,59; 95% UV 0,44 kuni 0,79), $p < 0,001$. Ühe aasta elulemus oli nivolumabi grupis 42% ning dotsetakseeli grupis 24%. Ravivastuse määr oli 20% nivolumabi ja 9% dotsetakseeli grupis, $p = 0,008$. Progressioonivaba perioodi mediaan oli 3,5 kuud nivolumabi saanute hulgas ning 2,8 kuud dotsetakseeli saanute hulgas (surma või haiguse progressiooni risk 0,62; 95% UV 0,47 kuni 0,81), $p < 0,001$.

Mittelamerakuline NSCLC: Elulemuse mediaan oli nivolumabi saanud patsientidel 12,2 kuud (95% UV 9,7 kuni 15,0) versus 9,4 kuud (95% UV 8,1 kuni 10,7) dotsetakseeli saanutel. Võrreldes dotsetakseeli saanud patsientidega oli surma risk nivolumabi saanutel 27% madalam (HR 0,73; 95% UV 0,59 kuni 0,89), $p = 0,002$. Progressioonivaba perioodi mediaan oli 2,3 kuud nivolumabi rühmas ning 4,2 kuud dotsetakseeli rühmas. Ühe aasta elulemus oli nivolumabi grupis 51% ning dotsetakseeli grupis 39%.

Täiendava jälgimisperioodi jooksul oli 18 kuu elulemuse määr nivolumabi grupis 39% (95% UV 34 kuni 45) ning dotsetakseeli grupis 23% (95% UV 19 kuni 28). Ravivastuse määr oli 19% nivolumabi ja 12% dotsetakseeli grupis, $p = 0,02$. Kõikides PD-L1 ekspressiooni taseme alagruppides ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$ ja $\geq 10\%$) oli nivolumab efektiivsem kui dotsetakseel. Tõsiseid kõrvaltoimeid (raskusaste 3 ja 4) esines nivolumabi grupis 10% haigetest ning dotsetakseeli grupis 54% haigetest.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Nivolumabi müügiloo hoidja esitas haigekassale lihtsustatud kulutõhususe analüüsi, mille järgi kujuneb viimase hinnapakumise tulemusel täiendkulu tõhususe määraks võidetud eluaasta kohta (ICER/LYG) ...eurot lamerakulise ning ...eurot mittelamerakulise NSCLC raviks.

Haigekassa koostas lihtsustatud analüüsi, võttes lisaks eelnevale arvesse progressioonivaba perioodi mediaani ning progressioonijärgsete elulemuste perioodide pikkuseid ning NICE hindajate poolt kasutatud elukvaliteedi koefitsiente (QoL PFS 0,713; progressioonijärgselt 0,476). Selle tulemusel

kujunes nivolumabi ICER väärtuseks lamerakulise kopsukasvaja ravi ...eurot QALY kohta ning mittelamerakulise kasvaja puhul ...eurot QALY kohta.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

30 patsiendi ravi tooks aastas kaasa lisakulu sõltuvalt lamerakulise ja mittelamerakulise NSCLC osatähtsusest ...eurot.

6. ATESOLIZUMAB

Taotlus: Eesti Onkoterapia Ühing taotleb ravimi atesolizumab lisamist tervishoiuteenuste loetellu II ravireas lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi monoteraapias täiskasvanud patsientidel pärast eelnevat keemiaravi. EGFR-mutatsiooniga või ALK-positiivse kasvajaga patsiendid peaksid enne atesolizumabiga ravi alustamist saama suunatud märklaudravi.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotleja hinnangul 80 patsienti aastas.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi efektiivsuse ja ohutuse kohta on esitatud kolm II faasi uuringut FIR, POPLAR ja BIRCH ning üks III faasi randomiseeritud uuring OAK.

Randomiseeritud III faasi uuringusse OAK kaasati 1225 metastaseerunud või lokaalselt levinud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kes olid varem saanud kuni 2 ravivalikut keemiaravi, millest vähemalt 1 sisaldas platiinapreparaati. Patsiendid stratifitseeriti PD-L1 ekspressiooni (54% patsientidest PD-L1 positiivsed, 45% PD-L1 negatiivsed), histoloogia (lamerakuline vs mitte-lamerakuline) ja varasema ravivalikute arvu (1 ravirida või 2 ravirida enne uuringusse värbamist) alusel. Patsiendid said kas atesolizumabi või dotsetakseeli. Esmane tulemusnäitaja oli elulemus ravikavatsuslikus valimis (*intention to treat*, ITT) ja PD-L1 ekspressiooni alusel alagruppides.

Elulemuse mediaan atesolizumabi rühmas oli 13,8 kuud, dotsetakseeli rühmas 9,6 kuud, HR 0,73 (95% UV 0,62 kuni 0,87), $p=0,0003$.

Ühe aasta elulemus oli vastavalt 55% ja 41%. Progressioonivaba perioodi mediaan oli atesolizumabi rühmas 2,8 kuud ning dotsetakseeli rühmas 4,0 kuud (HR 0,95, 95% UV 0,82 kuni 1,10), $p=0,49$.

Väga sagedased kõrvaltoimed atesolizumabiga olid väsimus (26,8%), isu langus (23,5%), köha (23,2%), düspnoe 19,4%), asteenia (19%), iiveldus (17,7%), püreeksia (17,7%), kõhukinnisus (17,6%), diarröa (15,4%), oksendamine (12,2%), artralgia (12%), aneemia (11,5%), seljavalu (11%) ja lihas-luukonna valu (10,5%)

Keemiaraviga esinenud kõrvaltoimed olid väsimus (35,5%), alopeetsia (34,9%), diarröa (24,4%), aneemia (23,5%), isu langus (23,5%), iiveldus (22,7%), asteenia (19,7%), düspnoe (19,4%), köha (18,2%), müalgia (15,7%), neutropeenia (15,6%), kõhukinnisus (14,2%), perifeersed tursed (14,2%), püreeksia (13,1%), perifeerne neuropaatia (11,2%), stomatiit (10,9%), oksendamine (10,7%), febrilne neutropeenia (10,7%), artralgia (10%) ja düsgeusia (10%)

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloahoidja esindaja esitas kulutõhususe analüüsi kokkuvõtte, viidates Inglismaal läbi viidud täismahus hindamisele. Taotleja on esitanud mudelanalüüsi tulemused, mille järgi on ITT populatsiooni kliinilise kasu suurus ...QALY ja leidnud ICER/QALY väärtuseks ...eurot.

Haigekassa koostas võrdluseks lihtsustatud kulutõhususe kalkulatsiooni, kasutades OAK uuringu peamisi mediaan-tulemusnäitajaid (elulemus, progressioonivaba perioodi mediaan) NICE poolt nivolumabi (samuti kopsukasvaja 2. rea ravis) hindamisel kasutatud elukvaliteedikoeffitsiente progressioonieelselt ja -järgselt (vastavalt 0,713 ja 0,476) ja leidis kliiniliseks kasuks ITT populatsioonil 0,1429 QALY ning kulutõhususeks müügiloahoidja pakutud konfidentsiaalse hinnaga ...eurot QALY kohta.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

80 patsiendi korral ...eurot.

Diskussioon

Dr Kersti Oselin selgitas komisjonile viimaseid uuringutulemusi ravimi pembrolizumab kasutamisest 1. ravireas. Uuringu KEYNOTE-042 viimaste avaldatud uuringuandmete³ kohaselt pikendab ravim elulemust 7,8 kuu võrra (vs keemiaravi) patsientidel, kellel esines PD-L1 ekspressioon kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$. Patsientidel, kellel TPS oli $\geq 20\%$, pikenes elulemus 4,7 kuu võrra ja patsientidel, kelle TPS oli $\geq 1\%$, oli elulemus 4,6 kuud pikem võrreldes keemiaraviga. Kokkuvõttes järeldati, et kliiniline kasu on kõige suurem 1. ravireas patsientidel, kellel PD-L1 on $\geq 50\%$. Tuleb silmas pidada, et immuunravi (sh pembrolizumab) ei ole näidustatud patsientidele, kes on EGFR-positiivsed või ALK-positiivsed, see tähendab, et ALK-inhibiitori loetellu lisamisel on katmata ravivajadus patsientidel, kellel ei esine vastavaid mutatsioone.

Komisjon arutles immuunravi vajavate patsientide arvu üle. Kliinilistes uuringutes on PD-L1 $\geq 50\%$ osakaal kõigist NSCLC patsientidest 30-35% (KEYNOTE-025, KEYNOTE-021, KEYNOTE-189). Põhja-Eesti Regionaalhaiglas on dr Oselini saadetud andmete kohaselt 13.06.2018 seisuga tehtud 196 patsiendi koeproovis PD-L1 määramine, kellest 76 patsiendil oli PD-L1 $\geq 50\%$ ehk 39%. Esmaseid patsiente (metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähiga) on erinevatele andmekogudele tuginedes 200-300 patsienti aastas ja PD-L1 $\geq 50\%$ patsiente 60 kuni 100 aastas ehk kaks-kolm korda rohkem kui esialgselt taotlusega prognoositud pembrolizumabile 1. ravireas. Ravile reageerib umbes 40% patsientidest (PD-L1 ekspressiooniga $\geq 50\%$) ja nende keskmine ravikestus on 2 aastat. Ravivastus saabub keskmiselt 2,2 kuu jooksul ja ravi efektiivsust hinnatakse esimese kompuutertomograafilise uuringuga peale ravi algust.

2. ravireas on arutlusel 3 ravimit – pembrolizumab, nivolumab ja atesolizumab. Dr Oselini sõnul on 3 ravimit efektiivsusest ligikaudu võrdsed, tootjad on valinud erinevad ravimiarenduse meetodid. Kõigi kolme ravimi uuringutest ilmneb, et mida kõrgem on kasvajakasv PD-L1 ekspressioon, seda suurem on saadav kliiniline kasu. Efektiivsuse osas on ravimitel tõendatud elulemuse kasu 3-4 kuud. Nivolumabi ravimiuuringutes ei hinnatud eraldi ravimi mõju sõltuvalt PD-L1 ekspressiooni osakaalust.

Pembrolizumabi soodustamisel 1. ravireas (PD-L1 $\geq 50\%$) 60 kuni 100 patsiendi korral on eelarvemõju 2,4 kuni 4 miljonit eurot, mis on märkimisväärne lisakulu ravikindlustushüvitiste eelarvele. II ravirea prognoositav kulu esialgsete patsientide hinnangulise arvu järele oleks veel ligi 3 miljonit eurot. Arvestades, et immuunravi kliiniline efekt I ravireas on mitu korda suurem kui II ravireas ja kulutõhusus lähedane teistele sarnastele (vähi)paikmetele, soovib komisjon kaaluda pembrolizumabi loetellu lisamist I ravireas patsientidele, kelle PD-L1 ekspressioon on $\geq 50\%$. Kuna tekkinud lisakulu on suur, on komisjoni hinnangul põhjendatud ravimi hüvitamine vaid patsientidel, kellel on tõendatud ravimi positiivne efekt esimese kompuutertomograafilise uuringu järel.

II ravireas on taotletavate ravimite kasu mõõdukas, ent kulutõhusus väga ebasoodne ning eelarvemõju väga suur, seetõttu komisjon ei soovita ravimite soodustamist II ravireas: Komisjon ootab

³ http://abstracts.asco.org/214/AbstView_214_226263.html

müügiloahoidjate ettepanekuid eelarvemõju vähendamiseks, kuna vajadus ravimite järele on ka selles ravireas suur.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassal kaaluda võimalusi hüvitada patsientidele pembrolizumab I ravireas. Ravimi kulutõhusus ei tohi ületada 40 000 eurot kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta ja, arvestades patsientide arvu prognoosi mitmekordset suurenemist võrreldes esialgselt taotletuga, soovib komisjon arutada ravimitootjaga võimalusi eelarvemõju vähendamiseks. Peeti õigeks lükata otsustamine edasi ja arutada soodustamist komisjonis uuesti peale ravimitootjaga kohtumist.

Ravimite nivolumab, pembrolizumab ja atesolizumab lisamist tervishoiuteenuste loetellu mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel II ravireas komisjon ei soovita.

Alar Irs
Juhataja

Getter Hark
Protokollija