

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *Teams*'i vahendusel

08.07.2021 nr 5

Algus kell 13.00, lõpp 16.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Agris Koppel (Sotsiaalministeerium)
Marko Ölluk (Eesti Perearstide Selts)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäates (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kutsutud: Eesti Onkoterapia Ühingu esindaja
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

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

PÄEVAKORD:

1. Immuunravi atesolizumabiga PD-L1 positiivse ($\geq 5\%$) kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi esimese rea valikus, kellele ei sobi tsisplatiini sisaldav keemiaravi, taotlus nr 1420 (Lisa 1. Ravimi müügiloa hoidja esitatud täiendavad tõendus põhise andmed, kulutõhususe hinnang, väljavõte 18.06.2020 haiglaravimite komisjoni koosoleku protokollist);
2. 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 , taotlus nr 1421 (Lisa 2. Kulutõhususe hinnang, väljavõte 18.06.2020 haiglaravimite komisjoni koosoleku protokollist);
3. Atesolizumab kombinatsioonis bevatsizumabiga mitteresetseeritava maksarakulise vähi ravis, taotlus nr 1462 (Lisa 3. Taotlus, lisainfo, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
4. Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur, taotlus nr 1463 (Lisa 4. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang, ravimi müügiloa hoidja tagasiside);
5. Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur (gosereliin ja fulvestrant monoteraapia 4-nädalane ravikuur), taotlus nr 1464 (Lisa 5. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang ja selle lisa, kulutõhususe hinnang, ravimi müügiloa hoidja esitatud täiendavad andmed ja tagasiside);
6. Naha, luude ja pehmete kudede kasvajate kemoterapiakuur- ravimi eribuliin lisamine komplekshinda mitteopereeritavate pehmekoe sarkoomide raviks täiskasvanud patsientidel kes on saanud varem antratsükliini sisaldavat ravi, taotlus nr 1470 (Lisa 6. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
7. EHK memo: Atesolizumabi kasutustingimuste laiendamisest.

1. ATESOLIZUMAB

Jätk 18.06.2020 arutelule, mil komisjon soovitas haigekassa juhatusel taotlust esialgu mitte rahuldada, oodata ära III faasi uuringu tulemused ning arutada seejärel taotlust uuesti komisjonis.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi müügiloa hoidja on esitanud vaheanalüüsi andmed III faasi randomiseeritud kontrollitud uuringust IMvigor130, milles võrreldi atesolizumabi monoterapiat ning atesolizumabi ja platiinapõhise kemoterapiat kombinatsiooni efektiivsust võrreldes vaid platiinapõhise kemoterapiaga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse ravi saanud. Uuringusse värvati 1213 lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsienti (tsiplatiinile sobilikud ja mittesobilikud). Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1:1 kolme ravirühma:

- A: atesolizumab + platiinapõhine keemiaravi (gemtsitabiin + tsisplatiin/karboplatiin) (n=451)
- B: atesolizumabi monoravi (n=362)
- C: platiinapõhine keemiaravi + platseebo (n=400)

Tulemused:

- elulemuse (OS) esmase vaheanalüüsi järgi oli OS mediaan grupis A 16,0 kuud (95% UV 13,9-18,9) ja grupis C 13,4 kuud (95% UV 12,0-15,2), HR 0,83; 95% UV 0,69-1,00, p-väärtus 0,027. Kuna see tulemus ei ületanud eelmääratud statistiliselt olulist OS paranemise piiri (p-väärtus 0,007), ei viidud läbi statistilist testimist gruppide B vs C tulemuste kohta.
- müügiloa hoidja esindaja edastatud, AACR 2021 (aprillis) kongressil avaldatud andmete järgi oli PD-L1 IC2/3 ($\geq 5\%$) patsientidel, kellele ei sobinud tsisplatiin, elulemuse mediaan atesolizumabiga 18,6 kuud vs keemiaraviga 10 kuud (HR 0,60; 95% UV 0,36-1,01). Tegemist polnud ametliku statistilise võrdluse, vaid uurimusliku alarühmade analüüsiga, mistõttu on see sobilik hüpoteeside püstitamiseks, aga mitte kaugeleulatuvate järelduste tegemiseks.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid (puudutab ka järgmist taotlust):

Tegemist on patsientide sihtrühmaga, kellel praegu on kättesaadav ainult keemiaravi. Mujal maailmas on sinna ammu lisandunud ka immuunravi, mis pikendab nii statistiliselt kui ka kliiniliselt oluliselt elulemust. Uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel tekib sageli kasvajast tingitud kuseteede obstruktsioon, mis tekitab neerufunktsiooni langust. Sellistele haigetele on tsütostaatik - tsisplatiini vastunäidustatud. Seedetrakti kasvajate puhul on tsisplatiin-sobimatutel patsientidel kasutusel oksaliplatiin. Uroteliaalse kartsinoomi näidustust oksaliplatiinil ei ole. Kasutusel on ka karboplatiin, mis on neerudele leebem, kuid tsisplatiinist vähem efektiivne.

Komisjoni arutelu:

Komisjon tuletas meelde eelmisel korral arutatut. 2020. a nentis komisjon, et vajadus täiendada ravivõimaluse järele on taotletud sihtrühmas suur. Komisjon arutles ka ravimi efektiivsusandmete üle. Ravivastuse sai uuringu andmetel ainult 22,7% patsientidest ehk ligi 80% patsientidest ravim toimet ei avaldanud. Kuivõrd taotletud ravimiga oli III faasi uuring pooleli, siis oli komisjoni hinnangul veel liiga vara ravimi hüvitamise osas seisukohta võtta.

Ravimi müügiloa hoidja on esitanud kahe konverentsi ettekande andmed, millest ühes tuvastati elulemuse pikenedes statistiliselt piiripealne olulisus ja teises mitte. Komisjon nentis, et esitatud andmed kirjeldavad sihtrühma, kellele ei sobi tsisplatiin, samas kui algses uuringus randomiseeriti patsiendid, kellele pidi tsisplatiin sobima. Usaldusintervall on väga laias vahemikus, mis tähendab, et ilmselt ei olnud tsisplatiin-sobimatute grupis palju patsiente. Komisjon võttis uuringuandmed kokku -

elulemus on uuringurühmades 18 vs 10 kuud, mis sõltuvalt analüüsist on või ei ole statistiliselt oluline. Kuigi komisjon peab katmata ravivajadust antud sihtrühmas mõõdukaks, siis karboplatiini näol on teatud alternatiiv neil patsientidel ikkagi olemas.

Komisjon arutles esitatud andmete usaldusväärsuse üle. Kättesaadavad on publitseeritud andmed uuringust IMvigor130, mis taotluses käsitletud grupi kohta olulisi andmeid ei anna, sest statistilist testimist gruppide B vs C tulemuste kohta läbi ei viidud. Nüüd on müügiloa hoidja esitanud Wordi dokumendi kontrollimata andmetega konverentsidel esitatud ettekannetest. Komisjon nentis, et konverentsil tehtud ettekandeid saab võtta eelteadetenäol, aga mitte aluseks kompenseerimise otsuste tegemisel. Otsuse langetamiseks peaks olema ajakirjas publitseeritud artikkel.

Komisjoni arvamus (ühehäälneline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel oodata ära poolelioleva uuringu lõplikud publitseeritud andmed ning arutada taotlust seejärel komisjonis uuesti.

2. PEMBROLIZUMAB

Jätk 18.06.2020 arutelule, mil komisjon soovitas haigekassa juhatusel taotlust esialgu mitte rahuldada, oodata ära III faasi uuringu tulemused ning arutada seejärel taotlust uuesti komisjonis.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi müügiloa hoidja on esitanud täiendavad andmed III faasi randomiseeritud, kontrollitud, avatud kliinilisest uuringust KEYNOTE-361, milles hinnatakse pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust kas monoterapiana või koos platiinipõhise keemiaraviga (gemtsitabiin + tsisplatiin/karboplatiin) võrreldes keemiaraviga kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel esimeses ravivärsas.

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.

Arvestades eelnevalt täpsustatud hierarhilist testimise järjekorda ei saanud ametlikes uuringutes hinnata pembrolizumabi statistilist olulisust võrreldes keemiaraviga.

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 .

MLH 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.

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab n = 170	Keemiaravi (gem+karbo) n = 196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n = 84	Keemiaravi (gem+karbo) CPS ≥ 10 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	

Diskussioon

Komisjon tuletas meelde eelmisel korral arutatut. 2020. a nentis komisjon, et vajadus täiendava ravivõimaluse järele on taotletud sihtrühmas suur. Komisjon arutles ka ravimi efektiivsusandmete üle. Ravivastuse sai uuringu andmetel ainult 29% patsientidest ehk 70% patsientidest ravim toimet ei avaldanud. Kuivõrd taotletud ravimiga oli III faasi uuring pooleli, siis oli komisjoni hinnangul veel liiga vara ravimi hüvitamise osas seisukohta võtta.

Komisjon nentis, et vaadates MLH poolt esitatud kaudset võrdlust pembrolizumabi ja keemiaravi vahel, näib keemiaravi pembrolizumabist isegi efektiivsem olevat, kui mitte vaadata kitsamat sihtrühma (CPS ≥ 10). Kitsamas sihtrühmas on keemiaravi rühmas nii objektiivse ravivastuse määr kui ka progressioonivaba periood (PFS) pikemad kui pembrolizumabi rühmas. Elulemus (OS) on numbriliselt küll pembrolizumabi kasuks, kuid see ei ole statistiliselt oluline. Komisjon tõdes, et kuna uuringus KEYNOTE-361 pembrolizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni kasutamisel võrreldes ainult keemiaraviga PFS ja OS osas statistilist olulisust ei saavutatud, siis edasi statistilist olulisust enam ei määratud. Kuna pembrolizumab monoravi ja keemiaravi puhul enam statistilist olulisust ei vaadatud, siis taotluses käsitletud rühma kohta andmeid pole ning seega ei saa taotluse rahuldamist toetada.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest pembrolizumabi efektiivsus taotletud sihtrühmas on marginaalne ning ebakindel.

3. ATE SOLIZUMAB + BEVATSIZUMAB

Taotlus: EOÜ taotleb uue teenuse „Ate solizumab kombinatsioonis bevatsizumabiga mitteresetseeritava maksarakulise vähi ravis“ lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu maksa kaugelearenenud hepatotsellulaarse vähi (*hepatocellular carcinoma*, HCC) raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Maksavähk on kõrge letaalsusega haigus, olles sageduselt 6. kohal kõikidest vähkidest ja vähisurmadest 4. kohal maailmas. Ravimata mitteresetseeritavate HCC patsientide üldise elulemuse mediaan on ~7 kuud.

Eestis on HCC 1 aasta elulemus 22%, mis on madal ja viitab kaugelearenenud juhtude suurele osakaalule, tõsisele maksakahjustusele ja/või halvale üldseisundile haiguse avastamisel, aga ka ravivõimaluste piiratusele. 5 aasta elulemus Eestis selle haiguse puhul on 6%.

Potentsiaalseks HCC süsteemse ravi sihtgrupiks võib hinnata TNM II-IVB staadiumi patsiente, keda on Eestis praegu keskmiselt 50-60 patsienti aastas, neist 70% ehk 35 patsienti sobivad ATE/BEV kombinatsioonravile.

Alternatiivne ravi:

Alternatiiviks on suukaudsed ravimid sorafeniib ja lenvatiniib, mis on kantud Eesti Haigekassa ravimite loetellu 100% soodusmääraga HCC (C22) raviks, ravimi väljakirjutamise õigusega onkoloogil, kuni haiguse progresseerumiseni, kui ravi alustamise sorafeniibi või lenvatiniibiga on hinnanud konsiilium (vähemalt 3 onkoloogil) vastavaks järgmistele kriteeriumidele: diagnoositud kaugelearenenud või opereerimatu hepatotsellulaarne kartsinoom, patsiendi üldseisund on hea (funktsionaalne klass 0-1 ECOG järgi) ning maksa funktsioon ei ole oluliselt häiritud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

ATE/BEV efektiivsust ja ohutust HCC ravis võrrelduna sorafeniibiga on hinnatud suuremahulises pikaajalises randomiseeritud pimendamata kliinilises uuringus IMbrave150, kuhu olid kaasatud nii viraalse kui ka mitteviraalse etioloogiaga patsiendid. Uuringusse randomiseeriti 501 patsienti ATE/BEV ja sorafeniibi raviharusse. Uuringu ajaline kestvus oli 34 kuud. Ravi keskmine pikkus ATE-ga oli 7,4 kuud, BEV-ga 6,9 kuud.

IMbrave150 esmasteks tulemusnäitajateks olid elulemus ja progressioonivaba elulemus (hinnatuna RECIST 1.1 kriteeriumite alusel).

Tulemused:

- jälgimisaja mediaaniga 15,6 kuud ja 280 üldise elulemuse sündmuse alusel hinnati elulemuseks ATE/BEV raviharus 19,2 kuud vs 13,4 kuud sorafeniibi harus (HR, 0,66 [95% UV 0,52 - 0,85]; p=0,0009);
- progressioonivaba periood jälgimisaja mediaaniga 8,6 kuud oli statistiliselt oluliselt pikem ATE/BEV raviharus sorafeniibi haruga võrreldes: mediaan, 6,8 kuud [95% UV 5,7 - 8,3] vs 4,3 kuud [95% UV 4,0 - 5,6]; stratifitseeritud surma või progressiooni riskide suhtega (0,59; 95% UV 0,47 – 0,76; P<0.001).
- teiste tulemusnäitajate osas täheldati peaaegu 30% ravivastust (k.a. 7,7% täielik radioloogilis-hematoloogiline ravivastus) ja 74% haiguse kontrolli määra, mis ületas sorafeniibi vastavad näitajad 3-kordselt ravivastuse osas ja 20% võrra haiguse kontrolli määra osas.

Ohutus:

- erineva raskusega kõrvaltoimeid esines praktiliselt kõikidel patsientidel mõlemas ravigrupis (98,2% vs 98,7%);
- III-IV astme kõrvaltoimeid esines vastavalt 56,5% vs 55,1% juhtudest;
- ühe komponendi ATE/BEV harus lõpetas kõrvaltoimete tõttu 15,3% uuritavatest (mõlemad komponendid lõpetas 7%) vs 10,3% sorafeniibi harus;
- olulisemad III-IV astme kõrvaltoimed ATE/BEV harus olid vererõhu ja maksanäitajate tõus (transaminaasid, bilirubiin), trombotsütopeenia ning raviinfusiooniga seotud reaktsioonid.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

MLH esindaja on esitanud haigekassale Eesti tingimustele kohandatud kuluefektiivsuse analüüsi. Analüüs põhineb Markovi mudelil, on koostatud IMbrave150 uuringu andmete alusel. Võrdlusravina

on käsitletud seni samal näidustusel enimkasutatud sorafeniibi, mille suhtes on läbi viidud ka otsesed pikaajalised võrdlusuuringud. ICERQALY väärtuseks on leitud ... eurot.

Kui arvestada sorafeniibi hinnataseme ligi 30% langusega, seoses geneerilise alternatiivi eeldatava turule jõudmisega 2021. aasta jooksul ning bevatsizumabi hinnataseme ligikaudu 50% langusega, siis kujuneb ICERQALY väärtuseks ... eurot.

Potentsiaalne lisakulu:

Lisakulu haigekassa eelarvele on eeldatavasti ... eurot (arvestades eeldatavat sorafeniibi ja bevatsizumabi hinnalangust).

Diskussioon

Komisjon arutles, millised muutusi on antud valdkonna ravimite hindade osas peatselt oodata. Kuigi tootjad peavad patendivaidlusi, siis sorafeniibi hind on geneeriliste preparaatide turuletulekuga seoses järgmise aasta alguses langemas. Bevatsizumabi osas on sarnaseid arenguid oodata. Komisjon nentis, et elulemuse mediaani 6 kuulist pikenedamist taotletava raviga (13 kuud vs 19 kuud) võib pidada heaks efektiks.

Komisjon tõdes, et kulutõhususe näitaja ... eurot/QALY kohta on kõrgem, kui tavapäraselt antud sihtrühmas maksimaalselt aktsepteeritav ning positiivseks soovitusel peaks kulutõhusus langema 40 000 euronit/QALY. Komisjon oli kokkuvõttes taotluse rahuldamise osas positiivne tingimusel, et haigekassa on ravi kulutõhususes veendunud.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et atesolizumab + bevatsizumab kombinatsioonravi kulutõhusus langeb aktsepteeritavale tasemele ehk ei ületa 40 000 EUR/QALY.

4. NIVOLUMAB

Taotlus: EOÜ taotleb nivolumabi lisamist tervishoiuteenuste loetelu teenusesse 323R „Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur“. Soovitakse nivolumabi hüvitamist mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomi raviks täiskasvanutel pärast eelnevat fluoropürimidiinil ja platinil põhinevat kombineeritud kemoterapiat.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Söögitoruvähk on vähist põhjustatud surmade hulgas 6. kohal ja 8. kõige levinum vähk maailmas. Söögitorukasvaja kaks peamist histoloogilist tüüpi on adenokartsinoom ja lamerakuline kartsinoom.

Taotleja prognoosib raviks sobivate isikute arvuks 20 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

Teenuse 323R „Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur“ raames on rahastatud nii dotsetakseeli kui ka irinotekaani monoterapiat maovähi teise rea palliatiivseks raviks heas üldseisundis haigel platinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud esimese rea ravi järel.

Taotluse järgi kasutatakse neid raviskeeme käesolevalt ka kaugelearenenud, retsidiiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kasvaja teises ravireas.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Nivolumabi efektiivsust ja ohutust mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomi ravis on uuritud III faasi avatud randomiseeritud uuringus ATTRACTION-3 (CheckMate-473).

Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid (20-aastased või vanemad), kes olid refraktaarsed või esines talumatus vähemalt ühe fluoropürimidiinil ja plaatinal põhineva kombinatsioonravi skeemi suhtes. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni tasemest.

419 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas

- nivolumabi 240 mg i.v iga 2 nädala järel (n=210) või

- taksaanipõhist kemoterapiat: dotsetakseel 75 mg/m² i.v iga 3 nädala järel (n=65) või paklitakseel 100 mg/m² i.v üks kord nädalas 6 nädala jooksul, millele järgnes 1 ravivaba nädal (n=144).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS), põhilised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid uurija hinnatud objektiivse ravivastuse määr (ORR) ja progressioonivaba periood (PFS).

Tulemused:

- kolmeaastase jälgimisajaga andmete järgi oli OS mediaan vastavalt 10,9 kuud (95% UV 9,2-13,3) vs 8,5 kuud (95% UV 7,3-9,9), erinevus 2,4 kuud, surma riskitiheduste suhe (HR) 0,79 (95% UV 0,64-0,97), p-väärtus 0,0264;
- PFS erinevus (1,7 vs 3,4 kuud) ei olnud statistiliselt oluline (HR 1,07; 95% UV 0,87-1,33);
- ORR oli vastavalt 19,3% vs 21,5%;
- esimese 2,5 kuu jooksul oli protsentuaalne suremus nivolumabi rühmas suurem (15,2%) kui kemoterapia rühmas (7,2%);
- ravivastuse kestuse mediaan oli nivolumabi rühmas 6,9 kuud, keemiaravi saanud patsientidel 3,9 kuud;
- 3. või 4. astme kõrvaltoimeid esines 18% patsientidest nivolumabi grupis ja 63% patsientidest keemiaravi grupis. Ravi nivolumabiga parandas võrreldes keemiaraviga märkimisväärselt patsientide elukvaliteeti.

ESMO kliinilise kasu suuruse skaalal on nivolumabile omistatud taotletaval näidustusel skoor 4.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale MS Excel tarkvaral põhineva farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud nivolumabi kuluefektiivsust võrreldes dotsetakseeliga mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomi ravis.

Kasutatud on 20-aastast ajahorisonti, maksimaalne ravi kestus nivolumabiga on piiratud 24 kuuga. Lisaks ravimikuludele on mudelis arvestatud ka ravimite manustamise, ravi ja haiguse jälgimise, järgnevate raviridade ning kõrvaltoimetest tingitud ravikuludega. Tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga.

Analüüsi järgi võidetakse nivolumabiga 0,37 QALY (1,23 vs 0,85) ja kulutõhususe näitaja on 57 127 eurot/QALY.

EHK tähelepanekud:

- mudelis on kasutatud dotsetakseeli kuluna teenuse 323R kogukulu 310,67 eurot. Haigekassa hinnangul on õigem kasutada dotsetakseeli ravikuuri kulu, mille maksumus on alates aprillist 2021 25,88 eurot. Dotsetakseeli maksumuse muutmisel tõuseb kulutõhususe näitaja väärtuseni 62 805 eurot/QALY;
- mudeli ajahorisont võib antud sihtgrupi elulemust (pärast kolme aastat oli elus 15,3% nivolumabi grupi patsientidest) arvestades olla liialt pikk. Ka NICE on märkinud, et neile esitatud mudeli 40-aastane ajahorisont on liialt pikk, kuna olemasoleva raviga on Ühendkuningriigi patsientide elulemus < 12 kuud. Kui lisaks eelnevale korrektureile lühendada mudeli ajahorisonti 10 aastale (kasutatud ka NICE`ile esitatud tundlikkusanalüüsis), langeb võidetud QALY-de arv 0,34-ni ja kulutõhususe näitaja on 67 395 eurot/QALY.

Potentsiaalne lisakulu:

Hüvitamisega kaasneb ravikindlustuse eelarvele lisakulu ca 178 000 eurot aastas.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid:

Söögitoruvähi taotlus on koostatud enam kui aasta tagas, vähiravis on see pikk aeg. Täna on immuunravi näidustus nii esimeses kui ka teises ravireas ja kahel erineval preparaadil – nivolumab ja pembrolizumab.

Mao- ja söögitoruvähi uuringute tulemusi (Keynote-061; Keynote-181; Keynote-062) analüüsisid teame nüüdseks, et esimese paari kuu jooksul on keemiaravi justkui parema efektiga. See tuleneb sellest, et immuunravi vastus avaldub aeglasemalt kui keemiaravi. Täna teame, et nende haigete puhul, kellel diagnoosifaasis tegemist ulatusliku kasvaja levikuga ja /või agressiivse alavormiga, tuleb alustada kas keemiaraviga või veel parem – keemia- ja immuunravi kombinatsiooniga. Immuunravi puhul esineb ravivastus saabub hiljem. Hilisemates uuringutes on olnud kolm haru, st kombinatsioon keemia- ja immuunraviga (Checkmate-649; Attraction-4) vs ainult keemiaravi või ainult immuunravi ja seal ei ole harude lahknemist enam nähtud, kombineeritud ravi on tõestanud ohutust ning efektiivsust. Söögitoru korral PD-L1 testimine on oluline, sest uuringute põhjal lamerakulise vähiga patsientide rühmas, kellel PD-L1 on $\geq 1\%$ (mõnes uurinus ka $\geq 5\%$), pikeneb elulemus 2 kuu asemel 8-9 kuud. Need patsiendid moodustavad ca 50% kogu sihtrühmast. Sellest taotlusest jäid need andmed veel välja, aga tegemist on väga olulise lisainformatsiooniga.

Komisjoni arutelu:

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse üle. Elulemus paranes uuringu andmetel mõned kuud, kuid ülejäänud tulemusnäitajad olid pigem nivolumabi kahjuks. ESMO kliinilise kasu skoor on nivolumabil 4. Vähistrateegias on öeldud, et kui ravimit on ESMO skaalal hinnatud hindega 4-5, siis oleks oluline see ravim patsientidele kättesaadavaks teha, ehkki jätkuvalt tuleb tagada kulutõhusus.

Komisjon arutles müügiloa hoidja esitatud tagasiside üle. Nimelt on MLH lisaks pikema ajahorisondi kasutamisele teinud ettepaneku lähtuda kulutõhususe arvutamisel EHK tervishoiuteenuste loetelus olevast piirhinnast mitte konkreetse alternatiivi hinnast. Haigekassa esindaja selgitas, et kuigi haigekassa tasub TTL teenuse piirhinda, siis tuleb mõista, kuidas teenuse piirhind kujuneb. See ei peegelda täpselt mitte ühegi ravimi hinda, vaid on läbilõige kõikidest patsientidest, kellest osad saavad odavamalt ravi ja osad saavad kallimat ravi. Süsteemi lihtsustamiseks kujundati kunagi komplekshinnad ning sõltumata patsiendist makstakse ühte komplekshinda. Kui me tahame teada, mis on ühe ravi kulutõhusus võrreldes teise raviga (mida uus ravi asendama hakkab), siis on korrektne kasutada siiski selle konkreetse võrdlusravi hinda.

Komisjon võttis arutelu kokku. Taotletud sihtrühmal on efekt tagasihoidlik. Vastavalt komisjoni nõustanud eksperdi tagasisidele on andmeid, et efekt võib PD-L1 \geq 1% patsientide sihtrühmas olla oluliselt parem. Olemasolevate andmete põhjal on kulutõhusus ebasoodne. Komisjon soovib ära oodata seltsi poolt esitatavad täiendavad andmed ning lähtuvalt andmetest küsida müügiloo hoidjalt sobivale sihtrühmale vastavat majandusanalüüsi. Seejärel arutab komisjon taotlust uuesti.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel paluda eksperdil edastada täiendavad efektiivsusandmed, seejärel paluda müügiloo hoidjal taotlust täiendada vastava majandusanalüüsiga ning arutada seejärel taotlust uuesti komisjonis.

5. RIBOTSIKLIIB + FULVESTRANT

Taotlus: EOÜ taotleb tervishoiuteenuste loetelu teenuses 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur)“ sisalduva fulvestrandi hüvitamist esimese rea ravina kombinatsioonis ribotsikliibiga hormoonretseptor (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Metastaatilise rinnavähiga ravi saavate patsientide elulemuse mediaan on 24 kuud, see on aeglaselt paranemas.

Taotleja prognoosib patsientide arvuks esimesel aastal 32 ja edaspidi 40 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

EHK ravimite loetelu kaudu kompenseeritakse rinnavähi diagnoosi (C50) korral 100% soodsumääraga mittesteroidseid aromataasi inhibiitoreid (AI) anastrosool ja letrosool, steroidset AI-d eksemestaan ja SERM-i tamoksifeen.

Esimeses ravireas on kompenseeritud ka CDK4/6 inhibiitor palbotsikliib kombinatsioonis AI-ga HR-positiivse, HER2-negatiivse lokaalselt kauglearenenud või metastaatilise rinnavähi raviks kuni haiguse progresseerumiseni. Ribotsikliibi ja AI kombinatsioon on samal näidustusel kompenseeritud vaid patsientidele, kelle ravi ribotsikliibi sisaldava ravimpreparaadiga on välja kirjutatud enne 01.01.2021. a.

Fulvestrant on käesolevalt rahastatud nii monoravina kui ka kombinatsioonis palbotsikliibiga teises ravireas pärast tamoksifeeni või aromataasi inhibiitorit.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ribotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsioonravi efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo ja fulvestrandiga HR+/HER2- kauglearenenud rinnavähiga postmenopausis naistel võrreldi III faasi randomiseeritud topeltpimedas uuringus MONALEESA-3, kuhu kaasati patsiendid, kes ei olnud eelnevalt saanud ühtegi või olid saanud ainult ühte hormoonravi.

Esimese ravirea alarühma kuulusid vast diagnoositud (*de novo*) kauglearenenud rinnakasvajaga patsiendid ning patsiendid, kelle haigus oli progresseerunud >12 kuud pärast (neo)adjuvantset hormoonravi ja kes polnud kauglearenenud või metastaatilise haiguse ravi saanud.

Tulemused:

- PFS mediaanid olid vastavalt 33,6 kuud vs 19,2 kuud, erinevus 14,4 kuud, HR 0,546 (95% UV 0,415-0,718);
- hinnanguline elulemuse määr Kaplan-Meyeri järgi 42. kuul oli selles alarühmas 66,9% (95% UV 58,7-73,9) ribotsikliibi rühmas ja 56,3% (95% UV 44,2-66,8) platseebo rühmas, surma HR 0,70 (95% UV 0,48-1,02).

Kõige värskemad (andmed on esitatud pressiteatena, ettekanne toimus 4.06.2021 ASCO-1) elulemuse andmed uuringust MONALEESA – 3:

- elulemuse mediaan (jälgimisaja mediaan oli 56,3 kuud) oli 53,7 kuud vs 41,5 kuud (HR=0,73; 95% UV: 0,59-0,90 (1,04)).

Arvestades käesolevalt hüvitatavaid ravivõimalusi, võib ribotsikliibi + fulvestrandi peamiseks alternatiiviks esimeses ravireas lugeda palbotsikliibi kombinatsioonis AI-ga. Nende raviskeemide efektiivsust pole omavahel otseselt võrreldud, küll aga on uuringus PARSIFAL võrreldud palbotsikliibi efektiivsust kombinatsioonis letrosooli või fulvestrandiga HR+/HER2- lokaalselt kaugelearenud või metastaatilise endokriintundliku rinnavähi esimese rea ravis.

Tulemused:

- PFS mediaan oli palbotsikliibi + fulvestrandiga 27,9 kuud vs 32,8 kuud palbotsikliibi + letrosooliga (HR 1,1; 95% UV 0,9-1,5; p-väärtus 0,321);
- nelja aasta OS määr oli vastavalt 67,6% vs 67,5% (HR 1; 95% UV 0,7-1,5; p-väärtus 0,986).

Petrelli, F. *et al.* (2019) uuringule tuginedes on kaudse kohandatud analüüsi järgi CDK4/6 inhibiitorid palbotsikliib, ribotsikliib ja abematsikliib koos hormoonraviga nii esimeses kui ka teises ravireas võrdselt efektiivsed nii progressioonivaba elulemuse pikendamise kui ka ravivastuse määra vaatest.

Seda arvestades võib PARSIFAL uuringul tugineva mitteparemuse järelduse tõenäoliselt üle kanda ka ribotsikliib + fulvestrant vs palbotsikliib + letrosool PFS võrdlusele esimeses ravireas.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud ribotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsioonravi kuluefektiivsust võrreldes palbotsikliib + AI-ga kaugelearenenud HR+/HER2- rinnavähiga postmenopausaalsete naiste esimese rea ravis. Tegemist on mittehomoogeense semi-Markov rühmapõhise mudeliga.

Mudelisse on kaasatud ravimite ja nende manustamise, patsientide jälgimise, täiendavate raviridade, akuutse ja palliatiivse ravi ning kõrvaltoimete ravikulud. Tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga. Mudeli ajahorisont on 7 aastat.

Analüüsi järgi võidetakse ribotsikliib + fulvestrandiga võrreldes palbotsikliib + AI-ga 0,26 eluaastat (LY) ja 0,17 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY). Kulude erinevus on ... eurot ja kulutõhususe näitaja on ... eurot/QALY.

EHK tähelepanekud:

- haigekassa muutis analüüsis fulvestrandi kulu vastavalt selle maksumusele tervishoiuteenuste loetelu järgi ning eksemestaani maksumust. Muudatuste tulemusel tõusis kulutõhususe näitaja väärtuseni ... eurot/QALY;
- palbotsikliibi + AI progressioonivaba elulemuse andmed on saadud fulvestrandi andmetele HR 0,71 kohaldamisel, viimane väärtus tugineb kaudsele võrdlusele. Progressioonijärgselt on kasutatud HR väärtust 1 ehk võrreldavate ravimite efektiivsus on eeldatud samaväärseks.

Haigekassa hinnangul, tuginedes ka rahvusvaheliste ekspertide seisukohtadele, on kaudse võrdluse ja eelduste kasutamisega seotud märkimisväärne ebakindlus;

- mudelis on progressioonivaba elulemuse modelleerimisel kasutatud eksponentsiaalset jaotust, mis oli müügiloa hoidja esindaja selgituste järgi hindamiskriteeriumite alusel parima sobivusega. Mudelis oleva informatsiooni järgi on alarühmale A sobilik lognormaalne piiratud jaotus, mis kuulub samuti viie sobivaima jaotuse hulka. Viimase rakendamisel tõuseb kulutõhususe näitaja väärtuseni ... eurot/QALY.

Haigekassa peab Austraalia ekspertide eeskujul taotletavas sihtgrupis kohaseks kuluminimeerimise analüüsi ribotsikliibi + fulvestrandi ja palbotsikliibi + letrosooli vahel. Seega peab ribotsikliibi + fulvestrandi hüvitamiseks esimeses ravireas olema selle kombinatsiooni kulu võrdne palbotsikliib + letrosool kuluga, milleks on vajalik ribotsikliibi hinna langus 18% võrra.

Potentsiaalne lisakulu:

Aasta	II			III			IV		
	I	Uued	Jätkavad 2. aasta	Uued	Jätkavad 2. aasta	Jätkavad 3. aasta	Uued	Jätkavad 2. aasta	Jätkavad 3. aasta
Patsiente	35	43	35	43	43	35	43	43	43
4n ravikuure Kisqali + fulv	13	13	13	13	13	10,29	13	13	10,29
Letrosooli kaduvad kuurid	12	12	12	12	12	3,60	12	12	3,60
Palbotsikliibi kaduvad kuurid	13	13	13	13	13	3,86	13	13	3,86

KOKKU (€)

Haigekassat konsulteerinud onkoloog on teinud ettepaneku piiritleda CDK4/6 inhibiitori ja fulvestrandi kombinatsioonravi hüvitamine esimeses ravireas endokriinresistentsete patsientidega, kes on progresseerunud adjuvantse/neoadjuvantse AI foonil või 12 kuud pärast selle lõpetamist.

Onkoloog ei pea esmatahtsaks CDK4/6 inhibiitor + fulvestrandi hüvitamist I ravireas teistele taotletud sihtgruppidele. Seisukoht võtab arvesse uuringu PARSIFAL tulemusi, mille järgi ei näidanud palbotsikliib + fulvestrandi kombinatsioonravi esimeses ravireas endokriinresistentsetel patsientidel PFS paremust võrreldes palbotsikliib + letrosool raviga. Lisaks on arvestatud, et fulvestrant nõuab regulaarseid arstivisiite vastavalt süstimisgraafikule, mistõttu on mõistlikum ja mugavam partner I rea CDK4/6 ravi juures hormoonpreparaatidest suukaudne aromataasi inhibiitor (letrosool, anastrosool).

Haigekassa hinnangul on ribotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsioonravi hinna langusel võrreldes palbotsikliib + letrosooliga kuluneutraalsele tasemele põhjendatud selle hüvitamine kogu esimese ravireas sihtgrupile.

Kui vajalikku hinnalangust ei saavutata, võib kaaluda CDK4/6 inhibiitori + fulvestrandi hüvitamist I ravireas vaid endokriinresistentsetele patsientidele. Antud sihtgrupil esineb katmata ravivajadus, kuna neile ei ole meditsiiniliselt näidustatud hetkel hüvitatav esimese rea kombinatsioonravi AI-ga, kuid nad saaksid parima ravitulemuse saavutamiseks kasutada kohe esimeses ravireas CDK4/6 inhibiitorit kombinatsioonis fulvestrandiga. Ribotsikliibi puhul on endokriinresistentsetele patsientidele fulvestrandiga kombinatsioonravi hüvitamise eeldus ravimi hinna langus palbotsikliibiga samale tasemele.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid:

Spetsialistide nägemuses võiks see kombinatsioon olla kättesaadav väga kitsale alagrupile – metastaatilise haigusega I rea patsientidele, kes progresseeruvad kohe läbi aromataasi inhibiitori. Selliseid patsiente ei ole palju. ESMO kliinilise kasu skoor 3 ei ole halb näitaja. Lisaks ESMO skoorile tuleks kõrvale vaadata ka kulusid.

Komisjoni arutelu:

Komisjon arutles ESMO skooride üle ning tõdes, et skoor ei saa olla tugevaim argument, tuleks siiski vaadata uuringu andmeid. Skoori tulemus on pigem indikaator - kui ESMO skoor on 1-2, siis ei ole ka onkoloogid seda ravi oluliseks pidanud. Kui skoor on 4-5, siis tuleks koos ravimi müügiloahoidjaga pingutada, et ravim kättesaadavaks teha. Mure skooride arvestamisel on ka see, et me ei oska hinnata, kui palju on parem skoori tulemus rahaliselt väärt. Müügiloa hoidja on selgitanud, et ribotsikliib + fulvestrant kombinatsioonravi on saanud ESMO kliinilise kasu skooriks 4 ja ribotsikliib + AI on saanud hindeks 3. Samas tõdes komisjon, et ei ole põhjust arvata, et need ravid oleksid efektiivsusest erinevad.

Katmata ravivajadus on eelkõige endokriinresistentsete patsientide sihtrühmas. Kuigi palbotsikliib + fulvestrant kombinatsioonravil I reas näidustust ei ole, siis kaudse võrdluse abil võib ribotsikliibi ja palbotsikliibi pidada samaväärseteks. Lisaks on uuring, mis võrdleb palbotsikliib + fulvestrant kombinatsiooni I reas palbotsikliib + letrosooliga ning efektiivsuses erinevust ei nähtud. Seda arvesse võttes soovib komisjon endokriinresistentsete patsientide sihtrühmas teha kombinatsioonis fulvestrandiga kättesaadavaks soodsam CDK4/6 preparaat. Kui ribotsikliibi hind langeb palbotsikliibiga samale tasemele, siis soovib komisjon laiendada ka ribotsikliibi hüvitamist kombinatsioonis fulvestrandiga endokriinresistentsetele patsientidele. Tootja on viidanud ribotsikliibi ja palbotsikliibi annustamise erinevusele ning väitnud, et tegelikku kasutust arvestades ei ole ribotsikliibi maksumus palbotsikliibi omast kõrgem. Kuna konkreetset Eesti andmete põhjal koostatud analüüsi esitatud ei ole, siis ei pea komisjon neid väiteid piisavalt tõendatuks.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust täies ulatuses mitte rahuldada, kuid soovib endokriinresistentsete patsientide sihtrühmas teha I reas kättesaadavaks kombinatsioonis fulvestrandiga soodsam CDK4/6 inhibiitor.

6. ERIBULIIN

Taotlus: Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts taotleb uue ravimikomponendi (eribuliin) lisamist juba olemasolevale naha, luude ja pehmete kudede kasvajate kemoterapiakuurile (teenus 313R) mitteopereeritavate pehmekoe sarkoomide raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud varem antratsükliini sisaldavat ravi.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Täiskasvanute pehmekoe sarkoomid on väga heterogeenne agressiivsete kasvajate rühm, mis pärinevad sidekoest, sealhulgas lihastest, närvidest, rasvast, veresoontest ja fibrooskudedest. WHO klassifikatsiooni alusel on ligi 70 erinevat histoloogilist alatüüpi.

Pehmekoe sarkoomid (STS) moodustavad ainult 1% kõigist täiskasvanute pahaloomulistest kasvajatest, seega on oletuslik esmaste haigusjuhtude arv Eestis 60-65 juht aastas. Täpsem statistika haiguse levikuulatust vaadeldes Eestis puudub.

STS patsientide hulgaks, kes vajaks II reas eribuliini, hindab taotleja igal aastal umbes 20. Tootja hindab, et neist kuni 18% (4 patsienti) on liposarkoomiga patsiendid.

Alternatiivne ravi:

Kaugelearenenud juhtudel on STS ravivõimalused piiratud palliatiivse süsteemraviga. Palliatiivses ravis on Eesti patsientidele kättesaadav ainult I liini palliatiivne keemiaravi doksorubitsiini ja ifosfamiidiga, edasised ravivõimalused haigekassa tervishoiuteenuste loetelus puuduvad.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Eribuliini on STS patsientide ravis pärast antratsükliini uuritud ühes III faasi uuringus (Study 309). Uuringusse kaasati 454 eelnevalt vähemalt kahe keemiaraviskeemiga (millest üks pidi olema antratsükliin) ravitud kaugelearenenud STS patsienti. Patsientide haigus pidi olema progresseerunud 6 kuu jooksul pärast viimast keemiaravi skeemi. 228 patsienti alustasid ravi eribuliiniga ning 224 patsienti dakarbasiiniga 850 -1200 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1. päeval.

Esmane tulemusnäitaja oli elulemus (OS). Teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba periood (PFS), progressioonivabade patsientide arv 12 nädalat pärast ravi alustamist ning patsientide arv, kes olid saanud ravist kliinilist kasu (täielik ja osaline ravivastus ja püsiv stabiilne haigus), ning ohutus ja talutavus.

Tulemused:

- PFS rühmades ei erinenud (mediaan 2,6 kuud mõlemas rühmas). Olulist erinevust ei olnud ka 12 nädalaks progressioonivabade patsientide arvus (76 [33%, 95% UV 27,2-39,9] eribuliini rühmas ning 64 [29%, 95% UV 22,8-35,0] dakarbasiini rühmas; OR 1,3; 95% UV 0,8-1,9);
- liposarkoomiga patsientide (34% uuringupopulatsioonist) segmendis oli PFS eribuliiniga 2,9 kuud ning dakarbasiiniga 1,7 kuud (HR 0,521; 95% UV 0,346-0,784). Leiomüosarkoomi patsientidel (66% uuringupopulatsioonist) PFS erinevust ei esinenud;
- OS oli eribuliini patsientidel 2 kuud pikem kui dakarbasiini patsientidel (mediaanid vastavalt 13,5 vs 11,5 kuud; HR 0,77; 95% UV 0,62-0,95; p=0,0169);
- liposarkoomiga patsientide OS erinevus oli 7,2 kuud (mediaanid vastavalt 15,6 kuud [95% UV 10,2-18,6] vs 8,4 kuud [95% UV 5,2-10,1] . Leiomüosarkoomiga patsientidel OS ei erinenud (mediaanid vastavalt 12,7 vs 13,0 kuud).

ESMO ravijuhis soovib ka eribuliini ravivõimalusena kaugelearenenud/metastaatilise haiguse korral pärast antratsükliini IIA (tugevalt soovitatavate) tõenditega ja MCBS skooriga 4 (oluline kliiniline kasu).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Eribuliini müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale kulutõhususe analüüsi mudeli, mille sihtgrupp on liposarkoomiga eelnevalt ravitud patsiendid.

Tootja on kasutanud lähteandmeid uuringust Study 309. Ajahorisondiks on valitud 5 aastat. Lisanduvaks kliiniliseks kasuks on leitud 0,61 QALY-t (võrdluses primaarse toetava raviga) ning lisakuluks ... €. Arvestades, et pärast ravi lõppemist eribuliiniga liiguvad patsiendid primaarse toetavale ravile. ICER/QALY väärtuseks leidis tootja ... €.

EHK:

Haigekassa lisas mudelis esitatud ravimi hinnale käibemaksu, ümardas ühe manustatava ravimikoguse täisväärtuseks ning sai ühe patsiendi lisakuluks eribuliiniga ... €. Kulutõhususeks kujunes ... €/QALY. Terve STS populatsiooni kohta ei võimalda esitatud mudel eribuliini kulutõhusust hinnata.

Potentsiaalne lisakulu:

Liposarkoomiga patsientide ravikulu ... €. Kõigi taotletud STS patsientide eribuliiniga ravimise kulu oleks ... € aastas.

Diskussioon

Eksperdi kommentaarid:

Kättesaadavat alternatiivi Eestis neile patsientidele ei ole ning teise rea ravi on väheefektiivne. Sarkoomide puhul tuleb kitsamalt vaadata alatüüpi ja vormi.

Komisjoni arutelu:

Komisjon nentis efektiivsusandmeid vaadates, et kõikide nimetatud sarkoomide puhul ei ole eribuliin efekti andnud, aga liposarkoomide puhul on ravimist selgelt kasu olemas. Katmata ravivajadus on ka teiste sarkoomide puhul, aga seal ei ole eribuliin efekti näidanud. Liposarkoomiga patsiente on ca 4. Majandusanalüüsi on samuti hõlmatud vaid liposarkoomiga patsiendid ning selles sihtrühmas on ravimi kulutõhusus soodne. Teiste sarkoomide puhul ei olekulutõhusus teada.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus osaliselt rahuldada ning kompenseerida eribuliini liposarkoomiga patsientidel.

7. ATESOLIZUMAB

Taotlus: Roche Eesti OÜ on esitanud haigekassale sooviavalduse atesolizumabi kasutuselevõtuks sarnastel tingimustel, kui on Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus teenuses 254R raames kättesaadav toimeaine pembrolizumab.

Pembrolizumabi kasutamine on teenuses 254R lubatud monoravina eelnevalt mitteravitud metastaatilise mitteväikerakk-kopsukasvajaga patsiendil, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ ja kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Pembrolizumabi on 2020. aastal diagnoosikoodidega C34-C39 kasutatud 52 patsiendil.

Alternatiivne ravi:

Taotletud sihtrühmale on esmavaliku raviks kättesaadav pembrolizumab. Samuti on neile kättesaadavad gemtsitabiin + tsisplatiin, tsisplatiin + etoposiid, tsisplatiin + vinorelbiin, tsisplatiin + taksaan, bevatsizumab + paklitakseel + karboplatiin või platinapreparaat + pemetrekseed raviskeemid.

Teises reas on kõikidele mitteväikerakk kopsukasvajaga patsientidele kättesaadavad dotsetakseeli monoravi ning atesolizumabi monoravi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Atesolizumabi pole üheski uuringus otseselt pembrolizumabiga võrreldud.

MLH toetub uuringule IMpower-110. Uuringusse kaasati varem ravimata metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid (n=572), kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1.

Võrdlusrühma patsiendid, kelle kasvaja oli mittelamerakk histoloogiaga, said tsisplatiini või karboplatiini kombinatsioonis pemetrekseediga ja lamerakulise histoloogiaga patsiendid said tsisplatiini või karboplatiini kombinatsioonis gemtsitabiiniga.

Uuringurühma patsiendid said atesolizumab monoravi. Patsiendid randomiseeriti 1:1. Uuringusse kaasatud patsientide ECOG PS oli 0-1, keskmine vanus 63-66 aastat, maksametastaasidega patsiente oli 17%.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus PD-L1 selekteeritud patsientide alarühmades – TC3/IC3, TC2/3 ja IC2/3, TC1/2/3 ja IC1/2/3. Teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba periood (PFS), objektiivse ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestvus (DoR) ja ohutus.

Tulemused:

- kõrge PD-L1 ekspressiooniga patsientidel pikenes elulemuse mediaan 7,1 kuud võrreldes keemiaraviga – 20,2 vs 13,1 kuud (HR=0,59; 95% UV 0,40-0,89; p=0,0106);
- Progressioonivaba perioodi mediaan oli atesolizumabiga 8,1 vs 5,0 kuud (HR=0,63; 95% UV 0,45-0,88; p=0,007);
- objektiivse ravivastuse määr atesolizumabiga saavutati 38% (95% UV 29,1-48,2) patsientidest ja keemiaravi rühmas 29% (95% UV 19,9-38,6) patsientidest;
- atesolizumabiga pole lõplik ravivastuse kestvus veel saavutatud (95% UV 11,8-NE), keemiaraviga on see 6,7 kuud (95% UV 5,5-17,3). Keskmine ravi kestus atesolizumabiga oli 5,3 kuud, keemiaraviga vastavalt – pemetrekseediga 3,5 kuud, tsisplatiiniga 2,1 kuud, karboplatiiniga 2,3 kuud ja gemtsitabiiniga 2,6 kuud;
- atesolizumabi talusid patsiendid paremini – 3.-4. aste kõrvaltoimeid esines kõrge PD-L1 ekspressiooniga patsientide rühmas 30,1% patsientidest, keemiaravi rühmas 52,5% patsientidest.

Sarnasel sihtrühmal on viidud läbi uuring KN 024, milles võrreldi pembrolizumabi efektiivsust platiinapõhise keemiaraviga seni keemiaravi mitte-saanud kaugelearenenud või metastaatilise mitte-väikerakk kopsuvähi korral.

Peamised võrreldavad tulemused on esitatud järgnevas tabelis:

	IMpower-110	KEYNOTE-024
OS	20,2 vs 13,1 kuud HR=0.59 (0.4-0.89), p=0.0106	30 vs 14,2 kuud HR=0.63 (0.47-0.86) p=0.002
PFS	8,1 vs 5,0 kuud HR=0.63 (0.45-0.88), p=0.007	10,3 vs 6 kuud HR=0.50 (0.37-0.68), p<0.001
ORR	38,3% vs 28,6%	45,5% vs 29,8%
≥3. astme kõrvaltoimed	37,4% vs 52%	27% vs 53%

MLH on seisukohal, et ülaltoodud andmete põhjal võib atesolizumabi taotletud näidustusel pidada pembrolizumabiga samaväärseks.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Hetkel kasutusel oleva alternatiivi pembrolizumabi maksumus haigekassale on ... € 3-nädalase ravitsükli kohta. MLH on valmis 1. reas atesolizumabile pakkuma pembrolizumabiga võrreldes pisut soodsamat hinda (kolme nädala tsükli maksumus ... €).

Teises reas on atesolizumab praegu kasutusel maksumusega ... € 3-nädalase ravitsükli kohta. Seega soovib MLH koos kasutustingimuste laiendamise ravimi hinda tõsta.

Atesolizumabi kasutamine samadel tingimustel võib vähendada mõnevõrra haigekassa eelarvekoormust. Ühelt poolt võib atesolizumabi ravi kestus olla pembrolizumabiga võrreldes lühem (erinevatest uuringutest 5,3 kuud atesolizumabiga vs 7,9 kuud pembrolizumabiga; s.o. ligikaudu 3,5 ravitsükli lühem ravi; arvestades ka tsükli ligi ... € võrra madalamat hinda, kokku esimeses reas ... € võrra väiksem ravimikulu.

NICE on ühelt poolt leidnud, et kaudne võrdlus atesolizumabi ja pembrolizumabi vahel ei näita, et nende tulemusnäitajad oleks oluliselt erinevad. Teisalt, nende kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis leiti, et atesolizumab toob kaasa kulude kokkuhoiu ning QALY-de kaotuse ning need on omavahel sellises tasakaalus, et atesolizumabi soovitati kasutada. Eesti Haigekassale pole vastaval kaudsel võrdlusel tuginevat kulutõhususe mudelit esitatud.

Potentsiaalne lisakulu:

Sääst ühe patsiendi kohta võib olla ligikaudu ... € (52 patsiendi korral ... €).

Diskussioon

Eksperti kommentaarid:

Mitmete haiguste puhul, on immuunravi efektiivsus tõestatud mitme erineva immuunravi preparaadi puhul. Võiks kaaluda kodeerimisel terminit – immuunravi (mitte preparaadipõhist kodeerimist) vähendamaks eksimise võimalusi arвете kodeerimisel ning kohustusega seotud koormust. Kui on kaks efektiivsusest ja ohutusest võrdset preparaati, siis järgmiseks vaatame ravi valikul kõrvaltoimete profiili – milline on patsiendi taust ja kaasuvad haigused ning seejärel ka ravimi hinda. Kui haigus progresseerub läbi immuunravi, siis hetkel puuduvad tõendus põhised soovitused järgnevas reas jätkata immuunraviga.

Komisjoni arutelu:

Komisjon arutles selle üle, kas aktsepteerida ravimi hinna olulist tõusu võrreldes praegu II ravireas samale preparaadile kehtiva hinnaga. Kuna ravimi hinnastamisel on õige võtta arvesse ka ravimi väärtust antud näidustusel, siis võib hinnaerinevus olla vastuvõetav. Kuna ravimi väärtus on I reas kõrgem ning ka alternatiivse preparaadi eest tasub haigekassa sarnast hinda, siis sellest lähtuvalt on tootja oma pakkumise teinud. Kuigi üldjuhul on ravimid hilisemates ridades pigem kallimad kui varasemates ridades, sest oodatav elukestus on lühem. Vastavalt eksperdi tagasisidele peavad onkoloogid atesolizumabi ja pembrolizumabi samaväärseteks. Kui atesolizumab liigub I ritta, siis II reas jääb neil patsientidel kättesaadavaks keemiaravi.

Nenditi, et kuna NICE on oma hinnangus leidnud, et atesolizumabi kasutamine pembrolizumabi asemel toob kaasa teatud QALY-de kaotuse ning katmata ravivajadus puudub, siis peab komisjon ravimi hüvitamist I reas põhjendatuks, kui selle hinnatase on pembrolizumabist vähemalt ...% madalam.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et atesolizumabi maksumus on vähemalt ...% madalam pembrolizumabi hinnast.