

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Neerukasvajate kemoteraapia, kahenädalane ravikuur, tervishoiuteenuse kood 352R
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1524
<b>Kuupäev</b>	16 aprill 2023

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluse sisuks on uue ravikombinatsiooni lisamine levinud neeruvähi ravis.

Taotluse aluseks on selle ravikombinatsiooni – kabosantiniib koos nivolumabiga levinud neeruvähi esimeses ravireas, heakskiit Euroopa Ravimiameti poolt samal näidustusel 2021 aasta kevadel.

Uue taotletava teenuse sõnastus on järgmine: Kabosantiniib kombinatsioonis nivolumabiga esimese rea ravina kaugelearenenud neerurakkkartsinoomi (ingl k *renal cell carcinoma*, RCC) raviks täiskasvanud patsientidel.

Taotletakse raviskeemi nivolumab + kabosantiniib (NIVO + CABO) lisamist ravimiteenusesse 352R „Neerukasvajate kemoteraapia“ kaugelearenenud neerurakkkartsinoomiga patsientide esmavaliku raviks.

Peamised rahvusvahelised ravijuhised soovivad kaugelearenenud RCC esimese rea ravina immuunravi sisaldavaid kombinatsioone.

Levinud RCC ravis on kaks efektiivset ravimite gruppi:

- 1) ajalooliselt esimese ravimite grupina kliinilisse kasutusse jõudnud suukaudne ravi türosiinkinaasi inhibiitoritega (TKI) – sunitiniib, pasopaniib, aksitiniib, kabosantiniib, lenvatiniib.
- 2) intravenoosselt manustatav immuunravi – nivolumab, pembrolizumab, avelumab, ipilimumab.

Euroopa Ravimiameti näidustus immuunravi kasutamiseks levinud RCC ravis esimeses ravireas on ainult kombinatsioonravil.

Haigekassale on esitatud kolm taotlust kombinatsioonravi lisamiseks:

- 1) käesolev taotlus nr 1524 NIVO+CABO
- 2) taotlus nr 1386 pembrolizumab + aksitiniib
- 3) taotlus nr 1387 nivolumab + ipilimumab

Kulutõhususe hinnangu andmiseks on Haigekassa tellinud Tervisetehnoloogia hindamise raporti (raport nr TTH55) - Kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi immuunravi kulutõhusus.

Meditsiinilise tõenduspõhise hinnangu andmisel käesoleva taotluse (nr 1524) menetlemisel, kahe varasema taotluse (nr 1386 ja 1387) puhul ja ka TTH55 raportis on peamine küsimus – **kas**

**kombinatsioonravi levinud RCC esimese rea ravis on efektiivsem kui ravimid järjestikku kasutatuna.** Kõik rahvusvahelised ravijuhised eelistavad kombinatsioonravi TKI monoravile (ESMO 2021, Powles jt; EAU 2022, Ljungberg jt; NCCN 2022).

Eestis on rahastatud nivolumab monoravina teises ravireas peale haiguse progressiooni sunitiniibi või pasopaniibiga. Samuti on Eestis rahastatud kabosantiniib teises ravireas peale progressiooni sunitiniibi või pasopaniibiga. Euroopa Ravimiameti näidustus on kabosantiniibi monoravil ka esimeses ravireas keskmise ja halva prognoosiga RCC patsientidel.

Seega on NIVO + CABO üks immuunravi kombinatsioonidest, millele on ESMO, EAU ja NCCN andnud kõige tugevamad soovitusel tasemed (vastavalt IA, 1b, ja Kategooria 1).

ESMO kliinilise kasu hinnang (MCBS skoor) sellele kombinatsioonile on 4.

Kliiniline uuring CheckMate 9ER võrdles NIVO + CABO kombinatsioonravi sunitiniib monoraviga ning leidis, et kombinatsioonravi pikendas oluliselt progressioonivaba elulemust (17 kuud vs 8,3 kuud), üldist elulemust (37,7 kuud vs 34,3 kuud) ja üldist ravivastuse määra (55,7% vs 28,4%).

Kokkuvõtteks, meditsiiniline tõenduspõhisus taotletaval näidustusel on tugev.

## 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Neeruvähk on suhteliselt harvaesinev pahaloomuline kasvaja, mis moodustab ligikaudu 3-4% kõikidest vähijuhtudest (Mahdavifar, 2018). Neerurakk-kartsinoom ehk RCC (ingl k *renal cell carcinoma*) on kõige levinum neeruvähi vorm täiskasvanutel, moodustades ligikaudu 90%-i kõikidest neeruvähi juhtudest (Ljungberg, 2022).

Neeru- ja neeruvaagna vähki diagnoositi Eestis 2018. aastal esmasjuhuna 330 inimesel. Avastamise hetkel on ligikaudu 25% neeruvähkidest kaugelearenenud staadiumis ning nende haigete jaoks on peamiseks ravimeetodiks süsteemravi.

2020. aastal kasutati esimeses ravireas kahte suukaudset võrdse kliinilise efektiivsusega türosiinkinaasi inhibiitorit sunitiniibi (49 patsiendil) ja pasopaniibi (105 patsiendil) ning ravimiteenuse 352R kaudu ka bevatsizumabi kombinatsioonis INF-alfaga ning temsiroliimust. **Hinnanguliselt saab Eestis igal aastal süsteemravi levinud neeruvähi tõttu esimeses ravireas 150 patsienti.**

RCC patsiendid saab klassifitseerida IMDC riski hindamise kriteeriumite kohaselt kolme riskirühma: hea, keskmine ja halb prognoos. Teaduskirjanduses patsientide jaotumine prognoosi gruppidesse mõnevõrra varieerub. Kasutusel on mitmeid IMDC modifikatsioone, ka erinevaid skooore (näit MSKCC, GFI, CCF jt), mis annavad erineva keskmise elulemuse, samuti on olnud erinev kaasamine kliinilistesse uuringutesse, kuid kokkuvõtvalt võib väita, et kõige rohkem on keskmise prognoosi grupi patsiente (50-60%), siis hea prognoosi grupi patsiente (20-30%) ja kõige vähem halva prognoosi grupi patsiente (15-20%).

Mediaanvanus diagnoosi ajal on 65 aastat (SEER, 2021). 15-23% patsientide puhul haigus esmadiagnoosi ajaks metastaseerunud (SEER, 2022; Cancer Research UK, 2022; Mägi, 2022).

Metastaatiline haigus progresseerub kiiresti: kaugelearenenud RCC 3-aasta ja 5-aasta elulemus on vastavalt 21% ja 13% (Wahlgren, 2013). Keskmise ja halva prognoosiga patsientide elulemus on oluliselt lühem kui hea prognoosigrupi patsientidel.

Taotluses on näidustuse aluseks oleva haiguse iseloomustus adekvaatne. Haigekassa ravimistatistikale tuginedes saab Eestis igal aastal süsteemravi levinud neeruvähi tõttu esimeses ravireas umbes 150 patsienti.

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Eestis on täna kaugelearenenud RCC esimese rea ravivõimalusteks TKI-d (sunitiniib, pasopaniib) ning mTOR inhibiitor temsiroliimus halva prognoosiga patsientidel.

Viimase paari aasta jooksul on esimese rea ravivõimalused kiiresti arenenud, Euroopa Ravimiamet on heaks kiitnud mitmed immuunravi sisaldavad kombinatsioonid: nivolumab + kabosantiniib, nivolumab + ipilimumab, aksitiniib + pembrolizumab ja aksitiniib + avelumab.

Käesoleva taotluse aluseks on üks III faasi randomiseeritud kliiniline uuring CheckMate 9ER, mis täistekstina on avaldatud 2021 ajakirjas NEJM:

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2026982>

Taotluses on kajastatud CheckMate 9ER uuringu kolm vaheanalüüsi:

- Esmane analüüs – Choueiri et al, 2021 NEJM
- Teine vaheanalüüs (konverentsi abstrakt) – Motzer, et al 2021
- Üldise elulemuse analüüs (konverentsi abstrakt) – Powles, et al 2022

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>CheckMate 9ER oli randomiseeritud, avatud III faasi uuring, kus hinnati nivolumabi ja kabosantiniibi kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust kaugelearenenud/ metastaatilise RCC esimese valiku ravis.</p> <p>Uuringusse kaasati kaugelearenenud või metastaatilise heledarakulise RCC-ga patsiendid (18-aastased ja vanemad), kelle Karnofsky sooritusvõime skoor (KPS) oli &gt; 70% ning haigus oli mõõdetav RECIST v1.1 kriteeriumi järgi, hoolimata sellest, milline oli nende PD-L1 väärtus või IMDC riskikategooria.</p> <p>Uuringu rühmad:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nivolumab + kabosantiniib (NIVO+CABO): n=323</li><li>• Sunitiniib (SUN): n=328</li></ul> <p>Patsientide lühiiseloomustus:</p> <p>Patsientide demograafilised ja kliinilised omadused olid mõlemas rühmas üldjuhul sarnased. Mediaanvanus oli NIVO + CABO rühmas 62 aastat (vahemikus 29...90) ja SUN rühmas 61 aastat (vahemikus 28...86). Mõlemas rühmas olid enamik patsiente &lt;65 aastased (vastavalt 59% ja 64%). Enamus patsientidest olid meessoost (73,9%) ja euroopiidse rassi esindajad (81,9%).</p> <p>Patsientide jaotus vastavalt IMDC riskikategooriatele</p>
--	--

	<p>oli 22,4%-l hea, 57,8% keskmine ja 19,8%-l halb prognoos.</p> <p>11,5%-l patsientidest oli tegu sarkomatoitse tuumoriga.</p>
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Kabosantiniib 40 mg ööpäevas suukaudselt kuni progressiooni ja nivolumabi 240 mg iga 2 nädala järel intravenoosselt maksimaalselt 2 aastat või kuni progressiooni.
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Sunitiniibi 50 mg ööpäevas suukaudselt 4 nädalat, seejärel 2 nädalat ilma, kuni progressioonini.
Uuringu pikkus	<p>Mediaan jälgimisaeg oli lõpliku OS analüüsi ajal mediaan 32,9 kuud.</p> <p>Ravikestuse mediaan NIVO+CABO ravirühmas oli 14,26 kuud (vahemik: 0,2...27,3 kuud) ja SUN ravirühmas 9,23 kuud (vahemik: 0,8...27,6 kuud).</p>
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Progressioonivaba elulemus (PFS)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>NIVO+CABO pikendas oluliselt progressiooni-vaba elulemust.</p> <p>Mediaan PFS (teine vaheanalüüs):  NIVO+CABO: <b>17,0 kuud</b> (95% CI 12,6 – 19,4)  SUN: <b>8,3 kuud</b> (95% CI 6,9 – 9,7)  HR: 0,52 (95% CI 0,43 – 0,64)</p> <p>12-kuu PFS määr:  NIVO+CABO: 57,6% (95% CI 51,7 – 63,1)  SUN: 36,9% (95% CI 31,1 – 42,8)</p>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<p>Üldine elulemus (OS)  Objektiivne ravivastuse määr (ORR)  Kasvajakollete kahanemine</p>
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>NIVO+CABO pikendas üldist elulemust 3,4 kuu võrra.</p> <p>Mediaan OS (lõplik OS analüüs):  NIVO+CABO: <b>37,7 kuud</b>  SUN: <b>34,3 kuud</b>  HR: 0,70 (95% CI 0,55 – 0,90)</p> <p>NIVO+CABO parandas oluliselt üldist ravivastuse määra, täieliku ravivastusemäära ja ravivastuse kestust.</p> <p>ORR (lõplik OS analüüs):  NIVO+CABO: 55,7% (95% CI 50,1 – 61,2)  SUN: 28,4% (95% CI 23,5 – 33,6)</p>

	<p>P&lt;0,001</p> <p>Täieliku ravivastuse määr (lõplik OS analüüs):  NIVO+CABO: 12,4%  SUN: 5,2%</p> <p>Ravivastuse mediaankestus (lõplik OS analüüs):  NIVO+CABO: 23,1 kuud  SUN: 15,1 kuud</p> <p>Mediaanaeg ravivastuseni (esmane analüüs):  NIVO+CABO: 2,8 kuud  SUN: 4,2 kuud</p> <p>Rohkem NIVO+CABO rühma patsiente saavutasid haiguskollete kahanemise võrreldes SUN rühmaga.  Haiguskollete kahanemine (esmane analüüs):  NIVO+CABO: 94,7% patsiente  SUN: 84,9% patsiente  Haiguskollete kahanemine <math>\geq 30\%</math> võrra (esmane analüüs):  NIVO+CABO: 70,4% patsiente  SUN: 42,5% patsiente</p>
--	--

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

NIVO+CABO kombinatsiooniravis olid kõige sagedamini esinevateks rasketeks kõrvaltoimeteks (esinemissagedus  $\geq 1\%$ ) kõhulahtisus, pneumoniit, kopsuarteri trombemboolia, kopsupõletik, hüponatreemia, palavik, neerupealiste puudulikkus, oksendamine, dehüdratsioon.

Mõlema ravimi kõrvaltoimed on onkoloogidele hästi teada. Mõlemad ravimid RCC teise rea ravis on ka Eestis rahastatud, mistõttu on arstidel piisav kogemus kõrvaltoimete ära tundmiseks ja raviks.

Kuna mõlema ravimi kõrvaltoimed on erinevad ja erineva toimemehhanismiga, ei ole oodata kõrvaltoimete summeerumist.

Taotluses esitatud ohutuse andmed on asjakohased.

#### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kõik peamised rahvusvahelised ravijuhised soovivad alustada levinud RCC ravi kombinatsioonraviga, täpsemalt vt punkt 6.

#### 6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

**Eestis** 1.ravi reas sunitiniib või pasopantiniib:

IV staadiumis heledarakulise neeru kartsinoomi esimese rea ravi patsientidele, kellel ravi alustamine ja jätkamine sunitiniibiga on hinnatud konsiiliumi poolt vastavaks järgmistele kriteeriumidele: patsiendi üldseisund ECOG kriteeriumide järgi on 0-1, haiguse prognoos Hengi kriteeriumide järgi hea või keskmine ning mitte enam kui 3 ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus või haigus püsib stabiilsena.

Eestis temsirolimus 1.ravi reas:

Kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi 1. rea ravi halva prognoosiga patsiendil.

**Rahvusvaheliste ravijuhiste soovitus:**

- Hea prognoosiga kaugelearenenud RCC esmavaliku ravina:

Kabosantiniib + nivolumab

Lenvatiniib + pembrolizumab

Aksitiniib + pembrolizumab

ESMO (tõenduspõhisus IA, MCBS: 4), EAU (tõenduspõhisus 1b), NCCN (kategooria 1)

- Keskmise ja halva prognoosiga kaugelearenenud RCC esmavaliku ravina:

Kabosantiniib + nivolumab

Lenvatiniib + pembrolizumab

Aksitiniib + pembrolizumab

Ipilimumab + nivolumab

ESMO (tõenduspõhisus IA, MCBS: 4), EAU (tõenduspõhisus 1b), NCCN (kategooria 1)

NCCN - Alternatiivsed ravivalikud: - Pasopaniib (kõik prognoosigrupid) - Sunitiniib (kõik prognoosigrupid) - Kabosantiniib (hea prognoosiga patsiendid) - Ipilimumab + nivolumab (hea prognoosiga patsiendid)

EAU - Immuunravi mitte-taluvad/sobimatutele patsientidele: - sunitiniib - pasopaniib - kabosantiniib (keskmise ja halva prognoosiga patsiendid)

Kokkuvõtteks soovitavad kõik peamised rahvusvahelised ravijuhised alustada levinud RCC ravi kombinatsioonraviga.

Käesolevas taotluses on Tabelis 1 antud ülevaade olemasolevast tõenduspõhisusest kombinatsioonravi tõhususe kohta levinud RCC ravis riskigruppide kaupa.

Tabel 1. Ülevaade kaugelearenenud RCC esimese rea ravimite efektiivsusest

Ravi	Võrreldavad ravimid	Mediaan OS	Mediaan PFS	ORR	Allikas
<b>Näidustus: kaugelearenenud RCC esimese rea ravi (kõik riskigrupid)</b>					
<b>Kabosantiniib + Nivolumab</b>	Cabo+Nivo (n=323)	37,7 kuud	16,6 kuud	55,7%	CheckMate 9ER (Powles, 2022)
	Sunitiniib (n=328)	34,4 kuud	8,3 kuud	28,4%	
	Riskisuhe (HR)	0,70 (0,55-0,90)	0,56 (0,46-0,68)	-	
<b>Avelumab + Aksitiniib</b>	Ave+Axi (n= 442)	Ebaküps	13,3 kuud	52,5%	Javelin Renal 101 (Choueiri, 2020)
	Sunitiniib (n=444)	Ebaküps	8,0 kuud	27,3%	
	Riskisuhe (HR)	0,80 (0,616-1,027)	0,69 (0,57-0,83)	-	
<b>Aksitiniib + Pembrolizumab</b>	Axi+Pembro (n=432)	Ebaküps	15,4 kuud	60%	KEYNOTE-426 (Powles, 2020)
	Sunitiniib (n=429)	35,7 kuud	11,1 kuud	40%	
	Riskisuhe (HR)	0,68 (0,55-0,85)	0,74 (0,60-0,84)	-	
<b>Lenvatiniib + Pembrolizumab</b>	Len+Pembro (n=355)	Ebaküps	23,9 kuud	71,0%	CLEAR (Motzer, 2021)
	Sunitiniib (n=357)	Ebaküps	9,2 kuud	36,1%	
	Riskisuhe (HR)	0,66 (0,49-0,88)	0,39 (0,32-0,49)	-	
<b>Näidustus: kaugelearenenud RCC esimese rea ravi (keskmine või halb risk)</b>					
<b>Ipilumab + Nivolumab</b>	Ipi+Nivo (n=425)	47,0 kuud	11,6 kuud	42,1%	CheckMate 214 (Motzer, 2020)
	Sunitiniib (n=422)	26,6 kuud	8,3 kuud	26,3%	
	Riskisuhe (HR)	0,66 (0,55-0,80)	0,75 (0,62-0,90)	-	
<b>Näidustus: kaugelearenenud RCC monoravi (kõik riskigrupid)</b>					
<b>Pasopaniib</b>	Pasopaniib (n=290)	22,9 kuud	9,2 kuud	30%	VEG105192 (Sternberg, 2013)
	Platseebo (n=145)	20,5 kuud	4,2 kuud	3%	
	Riskisuhe (HR)	0,91 (0,71-1,16)	0,46 (0,34-0,62)	-	
<b>Sunitiniib</b>	Sunitiniib (n=375)	26,4 kuud	11 kuud	47%	NCT00083889 (Motzer, 2007)
	IFN- $\alpha$ (n=375)	21,8 kuud	5 kuud	12%	
	Riskisuhe (HR)	0,82 (0,67-1,00)	0,42 (0,32-0,54)	-	
<b>Temsirolimus</b>	Temsirolimus (n=209)	10,9 kuud	5,5 kuud	8,6%	NCT00065468 (Hudes, 2007)
	IFN- $\alpha$ (n=207)	7,3 kuud	3,1 kuud	4,8%	
	Riskisuhe (HR)	0,73 (0,58-0,92)	0,58	-	
<b>Näidustus: kaugelearenenud RCC monoravi (keskmine või halb risk)</b>					
<b>Kabosantiniib</b>	Kabosantiniib (n=79)	26,6 kuud	8,6 kuud	2%	CABOSUN (Choueiri, 2018)
	Sunitiniib (n=78)	21,2 kuud	5,3 kuud	9%	
	Riskisuhe (HR)	0,80 (0,53-1,21)	0,48 (0,31-0,74)	-	

Taotluses on esitatud taotletava teenuse tõendus põhisis asjakohaselt.

Tabelis on esitatud NIVO+CABO üldise elulemuse andmed.

Tabelis pole esitatud OS andmeid pembrolizumab+aksitiniib kombinatsioonravi kohta.

Allpool on toodud teaduskirjandusest leitavad täiendatud OS analüüsi andmed nii pembrolizumab+aksitiniib kui nivolumab+ipilimumab kombinatsioonravi kohta.

### **Pembrolizumab+aksitiniib kombinatsioonravi:**

Mediaan jälgimisperioodi pikkuse 42,8 kuud saavutamisel oli mediaan OS 45,7 kuud kombinatsioonravi rühmas vs 40,1 kuud sunitniibravi rühmas (HR=0,73; 95% CI; 0,60-0,88; P <.001). Mediaan PFS oli vastavalt 15,7 ja 11,1 kuud (HR=0,68; 95% CI; 0,58-0,80; P <.0001).

<https://www.cancernetwork.com/view/long-term-survival-benefit-reported-for-pembrolizumab-axitinib-combo-in-ccc>

IMDC hea prognoosi grupis (138 vs 131 patsienti) oli 24-kuu OS määr 85,3% vs 87,7 % (HR = 1,06, 95% CI = 0,60–1,86, P = ,58). IMDC keskmise (238 vs 246 patsienti) või halva prognoosi

grupis (56 vs 52 patsienti), 24-kuu OS oli 69,2% vs 55,8% (HR = 0,63, 95% CI = 0,50–0,81, P = ,0001).

<https://ascopost.com/issues/digital-supplement-genitourinary-cancer-almanac-2020-2021/continued-progression-free-and-overall-survival-superiority-of-first-line-pembrolizumabaxitinib-vs-sunitinib/>

### **Nivolumab-ipilimumab kombinatsioonravi:**

Mediaan jälgimisperioodi pikkuse 67,7 kuud saavutamisel, oli mediaan OS 55,7 kuud kombinatsioonravi rühmas, ja 38,4 kuud sunitiniibravi rühmas (ravi-kavatsuslik-populatsioon, ITT, N=550 vs 546 patsienti). 24-kuu OS määr oli NIVO+IPI vs SUN 79% vs 72% keskmise ja halva prognoosi patsiendid, ning 85% vs 72% hea prognoosi patsiendid.

<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.34180>

Mediaan OS oli 47,0 kuud keskmise ja halva prognoosi patsientidel kombinatsioonraviga vs 26,6 kuud sunitiniibiga (HR=0,68; 95%CI 0,58-0,81), 5-aasta elulemuse määr 43% vs 31%, vastavalt.

<https://news.bms.com/news/corporate-financial/2021/Five-Year-Data-from-CheckMate--214-Show-Opdivo-nivolumab-Plus-Yervoy-ipilimumab-Demonstrates-Longest-Median-Overall-Survival-Currently-Reported-in-Phase-3-Trial-of-Patients-with-Previously-Untreated-Advanced-or-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma/default.aspx>

## **7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

vt punkt 6

## **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Pole asjakohane

Mõlemad ravimid – nivolumab ja kabosantiniib, on Eestis rahastatud.

Taotluse sisuks on mõlema ravimi samaaegne kasutamine esimeses ravireas. Praegu on mõlema ravimi kasutamine lubatud üksnes teises ravireas, kusjuures ühel patsiendil mõlemat ravimit kasutada ei või, ja seda ka juhul kui eelnev ravi (kas ravi teises reas kabosantiniibiga või nivolumabiga) on olnud efektiivne.

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Pole asjakohane

Mõlemad ravimid – nivolumab ja kabosantiniib, on Eestis rahastatud.

Taotluse sisuks on mõlema ravimi samaaegne kasutamine esimeses ravireas.

## **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Mõlemad ravimid – nivolumab ja kabosantiniib, on Eestis rahastatud.

Taotluse sisuks on mõlema ravimi samaaegne kasutamine esimeses ravireas.

Kabosantiniib on Eestis rahastatud alates 2018. Nivolumab on rahastatud alates 2018.



Tervishoiuteenust 352R kasutasid 2021. aastal 57 isikut. Teenuse ligikaudne jaotus on 95% nivolumab 2. rea ravi ja 5% temsiroliimus 1. rea ravi, st temsiroliimust kasutas ~3 patsienti. Umbes 40 patsienti sai ravi teises ravireas kabosantiniibiga.

## **11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Vähiregistri andmetel on 2015–2019. aastatel diagnoositud keskmiselt 338 uut neeru- või neeruvaagna kasvajat (C64-C65) aastas. Samal perioodil suri neeruvähi tõttu keskmiselt 131 inimest aastas. 2019. aasta andmetel diagnoositi 57,3% neerukasvajatest lokaalses staadiumis, 16,1% juhtudel esines naaberorganite haaratus ning 16,6% diagnoositi kaugmetastaasidega; 10,1% juhtudel oli levik täpsustamata (Mägi, 2022).

2020. aastal kasutati esimeses ravireas kahte suukaudset võrdse kliinilise efektiivsusega türosiinkinaasi inhibiitorit sunitiniibi (49 patsiendil) ja pasopaniibi (105 patsiendil). 2021. aasta EHK statistika kohaselt kasutas kaugelearenenud RCC näidustusel 100% soodusmääraga sunitiniibi või pasopaniibi kokku 141 isikut (sunitiniib: 48, pasopaniib: 99).

Tervishoiuteenust 352R kasutasid 2021. aastal 57 isikut. Teenuse ligikaudne jaotus on 95% nivolumab 2. rea ravi ja 5% temsiroliimus 1. rea ravi, st temsiroliimust kasutas ~3 patsienti.

Neeruvähi ravi eest tasus Eesti Haigekassa 2020. aastal raviteenuse 352R kaudu 1,24 mln eurot (57 haiget) ja soodusravimeid kasutas 190 haiget kogusummas 3,4 mln eurot. Siit võib järeldada, et kui soodusravimeid kasutas esimeses ravireas (sunitiniib, pasopaniib) umbes 150 patsienti, siis seega umbes 40 patsienti sai ravi teises ravi reas kabosantiniibiga. Aksitiniibi kasutus teises ravireas on suhteliselt väike.

Seega saab igal aastal ravi levinud neeruvähi tõttu esimeses ravireas umbes 150 patsienti. Teise rea ravi saab igal aastal umbes 90-100 patsienti ((57-3 nivolumab)+40 kabosantiniib).

Hinnangulist patsientide arvu, ravijuhtude arvu ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoosi järgneva nelja aasta lõikes on põhjalikult käsitletud TTH55 raportis.

Nivolumabi võib manustada kas iga 2 nädala järel või iga 4 nädala järel intravenoosse infusioonina. Kabosantiniibi manustatakse suukaudselt iga päev kuni progressioonini või talumatu toksilisuseni.

Kui immuunravimid tuleksid esimesse raviritta, siis asendaksid nad praegu kasutusel olevaid ravimeid, mis liiguksid teise raviritta.

Kokkuvõtteks, taotlused 1386, 1387, ja 1524, hindavad, et kombinatsioonravi vajadus on esimesel aastal 75-80 patsienti, seejärel umbes 100 patsienti aastas.

2020. aastal kasutati esimeses ravireas kahte suukaudset võrdse kliinilise efektiivsusega türosiinkinaasi inhibiitorit sunitiniibi (49 patsiendil) ja pasopaniibi (105 patsiendil). 2021. aasta EHK statistika kohaselt kasutas kaugelearenenud RCC näidustusel 100% soodusmääraga sunitiniibi või pasopaniibi kokku 141 isikut (sunitiniib: 48, pasopaniib: 99).

Aastas sureb umbes 130 inimest neeruvähi tõttu. Enamik nendest patsientidest on süsteemravi saanud.

Kahe aasta ravimistatistika andmed näitavad, et aastas saab esimese rea ravi levinud neeruvähi tõttu kuni 150 patsienti.

## 12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

Mõlemad taotluses mainitud ravimid – nivolumab ja kabosantiniib, on Eestis rahastatud monoravina RCC teises ravireas. Käesoleva taotluse sisuks on mõlema ravimi kasutamine samaaegselt esimese ravivalikuna.

## 13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Tegemist on kaugelearenenud vähktõvega, patsientide omaosalus ei ole kohane.

## 14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Puudub

## 15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Puudub

## 16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Puudub

## 17. Kokkuvõte

Kokkuvõtteks on Eestis hetkel kehtiv levinud RCC rahastus ajale jäänud.

Kui esimese ravirea (sunitiniib, pasopaniib) kasutamisel haigus progresseerub, siis teises ravireas kasutatakse kas kabosantiniibi või immuunravi nivolumabiga (teenuse 352R kaudu), kusjuures mõlemat ravimit ühel ja samal haigel kasutada ei või. Sellisel piirangul puudub kliiniline põhjendus ja tõendus põhisis.

Juhul kui nivolumab ei toimi, võib kasutada kolmandas reas aksitiniibi; kui nivolumab toimib, siis aksitiniibi hiljem enam kasutada ei või. Jääb arusaamatuks, miks on keelatud kasutada aksitiniibi haigel, kes on saanud varasemalt hea ravivastuse nivolumabile. Kui kabosantiniib on ära kasutatud, siis on haigekassa kompenseeritavad ravivalikud ammendunud. Miks ei tohi kasutada nivolumabi patsiendil, kelle ravis on eelnevalt kasutatud kabosantiniibi, jääb samuti arusaamatuks.

Neid piiranguid järgides võib väita, et levinud RCC ravi vajab kaasajastamist. Kõik rahvusvahelised ravijuhised soovivad kaugelearenenud RCC esimese rea ravis immuunravi sisaldavaid kombinatsioone.

Levinud RCC elulemus sõltub oluliselt haiguse prognoosi grupist.

NOVI+CABO esimeses ravireas pikendas oluliselt aega haiguse progressioonini, mediaan PFS 17,0 kuud võrreldes sunitiniibi monoraviga (mediaan PFFS 8,3 kuud).

### A Progression-free Survival, According to Subgroup

IMDC prognostic risk					
Favorable	146	30/74	35/72		0.62 (0.38–1.01)
Intermediate	376	82/188	108/188		0.54 (0.40–0.72)
Poor	129	32/61	48/68		0.37 (0.23–0.58)

Samas jäi üldise elulemuse kasu oluliselt väiksemaks, mediaan OS 37,7 kuud NIVO+CABO võrreldes sunitiniibiga 34,3 kuud.

### B Overall Survival, According to Subgroup

IMDC prognostic risk					
Favorable	146	10/74	11/72		0.84 (0.35–1.97)
Intermediate	376	40/188	51/188		0.70 (0.46–1.07)
Poor	129	17/61	37/68		0.37 (0.21–0.66)

Nii keskmise haigusvaba elulemuse PFS kui üldise elulemuse OS osas saavad kõige rohkem kombinatsioonravist kasu halva prognoosi grupi patsiendid.

Allikas: NEJM 2021, CheckMate 9ER uuring

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2026982?articleTools=true>

Ka teiste kombinatsioonravide (pembrolizumab+aksitiniib ja nivolumab+ipilimumab) kasutamisel on leitud, et kõige suuremat kliinilist kasu saavad keskmise ja halva prognoosi grupi patsiendid (vt punkt 6).

Kombinatsioonravi lisandumisel tervishoiuteenuste loetellu muutub ravi kasutus ka järgmises ravireas, sh alustab teise rea ravi väiksem arv patsiente.

Kliinilises uuringus CheckMate 9ER jätkas teise rea raviga 11% kombinatsioonrühma ja 27% sunitiniib monoravi rühma patsientidest.

NIVO+CABO (N=323) - järgnevat ravi kui haigus progresseerus või ravi katkestati kõrvaltoimete tõttu - 2.rea ravi sai 11%, ehk 36 pt, kõige sagedasem oli TKI ravi:

Any VEGF(R) inhibitor	31 (9.6)
Axitinib	11 (3.4)
Sunitinib	9 (2.8)
Lenvatinib	5 (1.5)
Pazopanib	4 (1.2)
Lenvatinib mesylate	2 (0.6)
Pazopanib hydrochloride	2 (0.6)
Sorafenib	1 (0.3)
Sunitinib malate	1 (0.3)
Cabozantinib	0

SUN (N=328) - kui haigus progresseerus või ravi katkestati kõrvaltoimete tõttu 2.rea ravi sai 27%, ehk 91 pt, peaaegu kõik patsiendid (81) said immuunravi, lisaks said 15 patsienti kabosantiniibi ja 9 patsienti aksitiniibi:

Therapy*	Nivolumab plus Cabozantinib (N=323)	Sunitinib (N=328)
	<b>No. of Pat</b>	
Any subsequent therapy†	61 (18.9)	108 (32.9)
Any subsequent systemic therapy	36 (11.1)	91 (27.7)
Any PD-(L)1 inhibitor	9 (2.8)	67 (20.4)
Nivolumab	7 (2.2)	60 (18.3)
Pembrolizumab	4 (1.2)	4 (1.2)
Durvalumab	0	4 (1.2)
Any CTLA-4 inhibitor	4 (1.2)	12 (3.7)
Ipilimumab	4 (1.2)	11 (3.4)
Tremelimumab	0	1 (0.3)
Nivolumab plus ipilimumab combination	1 (0.3)	2 (0.6)

Kuna TTH55 alusel on kombinatsioonravi lisandumine suure eelarve mõjuga, on eksperdi arvates mõistlik lähtuda meditsiinilisest tõhususest üldises elulemuses ning analüüsida üldise elulemuse andmeid prognoosi gruppide kaupa.

Efektiivsema kombinatsioonravi kasutamisel esimeses ravireas muutub mõnevõrra ravi kasutus teises ravireas, agressiivsema haiguse (sh ravi mitte-toimimine) ja sellest tuleneva halva üldseisundi tõttu alustab väiksem arv patsiente järgmist ravirida.

Samuti tuleks üle vaadata kehtivad piirangud monoravi (kabosantiniib, nivolumab, aksitiniib jt) järjestikuse kasutamise kohta, eelkõige hea prognoosi grupi patsiendid, kelle üldseisund püsib pikka aega hea või väga hea, jäävad selliste piirangute püsimisel ilma võimalusest efektiivsele ravile.

## 18. Kasutatud kirjandus (viitamise järjekorras)

1. Powles T, Albiges L, Bex A, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. Published: 28 September 2021. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-4>
2. Ljungberg B, Albiges L, Bedke J, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2022. <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma>
3. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 4.2022. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf)
4. Mahdavi N., Mohammadian M., Ghonchen M., H. S. Incidence, Mortality and Risk factors or Kidney Cancer in the World. World Cancer Research Journal. 2018;5(1):e1013.
5. SEER. Kidney and Renal Pelvis Cancer — Cancer Stat Facts. 2022. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
6. Cancer Research UK. Early Diagnosis Data Hub. 2022. <https://crucancerintelligence.shinyapps.io/EarlyDiagnosis/>
7. Mägi M, Härmaorg P, Kullamaa L, Nõmm O, Innos K. Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015–2019. Tervise Arengu Instituut. Tallinn 2022.
8. Wahlgren T, Harmenberg U, Sandstrom P, et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). British journal of cancer. Apr 16 2013;108(7):1541-9. doi:10.1038/bjc.2013.119
9. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982.
10. Motzer RJ, Choueiri TK, Powles T, et al. Nivolumab + cabozantinib (NIVO+CABO) versus sunitinib (SUN) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by sarcomatoid histology

- and updated trial results with extended follow-up of CheckMate 9ER. Meeting Abstract | 2021 Genitourinary Cancers Symposium. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6\_suppl.308
11. Powles T, Choueiri TK, Burotto M, et al. Final overall survival analysis and organ-specific target lesion assessments with two-year follow-up in CheckMate 9ER: Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for patients with advanced renal cell carcinoma. Meeting Abstract | 2022 ASCO Genitourinary Cancers Symposium DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6\_suppl.350
  12. Rini B, Plimack R, Stus V, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 4500). doi: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.4500  
<https://www.cancernetwork.com/view/long-term-survival-benefit-reported-for-pembrolizumab-axitinib-combo-in-ccc>
  13. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al: Pembrolizumab plus axitinib vs sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): Extended follow-up from a randomised, open-label, phase III trial. *Lancet Oncol*. October 23, 2020 (early release online).  
<https://ascopost.com/issues/digital-supplement-genitourinary-cancer-almanac-2020-2021/continued-progression-free-and-overall-survival-superiority-of-first-line-pembrolizumab-axitinib-vs-sunitinib/>
  14. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*, June 1, 2022. DOI: 10.1002/cncr.34180  
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.34180>
  15. <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2021/Five-Year-Data-from-CheckMate--214-Show-Opdivo-nivolumab-Plus-Yervoy-ipilimumab-Demonstrates-Longest-Median-Overall-Survival-Currently-Reported-in-Phase-3-Trial-of-Patients-with-Previously-Untreated-Advanced-or-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma/default.aspx>