

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Kõrge riskiga varase mitteväikerakk-kopsuvähi perioperatiivne ravi pembrolizumabiga, kolmenädalane ravikuur
Taotluse number	1597
Kuupäev	september 2024

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Merck Sharp & Dohme OÜ koos Eesti Onkoterapia Ühinguga taotlevad uue ravimteenuse „kõrge riskiga varase mitteväikerakk-kopsuvähi perioperatiivne ravi pembrolizumabiga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu raviskeem: Pembrolizumab kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga varajase või lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi neoadjuvantraviks kõrge retsidiiviriskiga täiskasvanud patsientidele, millele pärast kirurgilist operatsiooni järgneb adjuvantravi pembrolizumab monoterapiaga. Euroopa Ravimiameti (EMA) poolt on ravimile taotletud näidustus lisatud 2024. aasta veebruaris. Taotluse eesmärk on võimaldada 4 tsüklit immuunravi enne operatsiooni ning 13 ravikuuri peale operatsiooni.

Kopsuvähk on maailmas sageduselt teine pahaloomuline kasvaja moodustades 11,4% kõikidest vähijuhtudest ning põhjustades kõige enam vähist tingitud surmajuhtumeid (18%). Histoloogia alusel jaotatakse kopsuvähki mitteväikerakk-kopsuvähiks (NSCLC), mida esineb valdavalt 85% patsientidest ja väikerakk-kopsuvähiks. NSCLC korral määratakse kasvaja ulatus ning levik TNM-klassifikatsiooni (v.8)¹ alusel. Mida hilisemas staadiumis kasvaja diagnoositakse, seda madalam on patsientide 5-aasta elulemus. II staadiumi haiguse puhul on oodatav 5 aasta elulemus 53-60%, kuid IV staadiumi puhul 0-10%². Varase staadiumi NSCLC on agressiivne haigus ning sõltumata adjuvantravi rakendamisest on retsidiivi teke sage – 5,2 aastase jälgimisperioodi jooksul esines retsidiivi 62% II staadiumi ja 76% III staadiumi korral³.

1.2. Taotletav teenus

Pembrolizumab (Keytruda) on humaniseeritud monoklonaalne programmeeritud rakusurma-1 (*programmed cell death-1*, PD-1) vastane antikeha (IgG4/kapa isotüüp stabiliseeriva järjestuse muutusega Fc-regioonis), mis on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil. Pembrolizumab on ravimiomaduste kokkuvõtte⁴ alusel näidustatud neoadjuvantraviks platinat sisaldava keemiaravi kombinatsiooniga, millele järgneb adjuvantravi pembrolizumabi monoterapiaga resetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on suur risk kasvaja retsidiivi tekkeks.

Pembrolizumabi kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga neoadjuvantravi ning sellele järgneva pembrolizumabi monoterapia adjuvantravi efektiivsust ja ohutust resetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi II, IIIA ja IIIB staadiumiga patsientidel on uuritud III faasi topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus KEYNOTE-671⁵. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama 200mg pembrolizumabi neoadjuvantravina (n=397) või platseebot (n=400) iga 3 nädala järel, mõlemal juhul said patsiendid 4 tsükli tsisplatiini-põhist keemiaravi, millele järgnes operatsioon ning adjuvantne pembrolizumab (200mg) või platseebo iga 3 nädala järel, maksimaalselt 13 tsükli ulatuses. Esmase efektiivsuse kaksiktulemusnäitajad olid juhvaba elulemus (*event-free survival*, EFS, defineeritud kui aeg randomiseerimisest kuni esimese lokaalse progressiooni esinemiseni, mis välistas planeeritud operatsiooni, mittetaanduva kasvaja, progressiooni/retsidiivi või surma) ja üldelulemus (*overall survival*, OS). Teised tulemusnäitajad olid oluline patoloogiline ravivastus (*major pathological response*), täielik patoloogiline ravivastus (*pathological complete response*) ja ohutus.

Pembrolizumabi lisamisel keemiaravile saavutati esimese vaheanalüüsi (jälgimisperioodi mediaan 25,2 kuud) andmetel **statistiliselt oluline EFS paranemine: 62,4% vs 40,6% (HR 0,58: 95%UV: 0,46 – 0,72, p<0,001)**. Hinnanguline 24-kuu üldelulemus oli pembrolizumabi rühmas 80,9% ja platseebo rühmas 77,6% (p=0,02). Olulise patoloogilise ravivastuse (mPR) saavutas pembrolizumabi rühmas 30,2% patsientidest vs platseebo rühmas 11,0% (95% UV: 8,1% - 14,5%) ning täieliku patoloogilise ravivastuse (pCR) määr pembrolizumabi rühmas oli 18,1% (95% UV 14,5% - 22,3%) ja platseebo rühmas 4,0% (95% UV 2,3% - 6,4%). Teise vaheanalüüsi (jälgimisperioodi mediaan 36,6 kuud) andmed on esitatud posterettekandena, mida esitleti esmakordselt ESMO 2023. a teaduskonverentsil ning mis olid ühtlasi aluseks näidustuse registreerimisel (andmete jälgimisaja lõpp 10.juuli 2023). Teine vaheanalüüs oli lõplik juhvaba elulemuse (EFS) osas ning vaheanalüüs üldelulemuse (OS) osas. **Juhvaba elulemuse riskitiheduste suhe oli 0,59 (95% UV: 0,48 – 0,72), mediaan pembrolizumabi rühmas 47,2 kuud, platseeborühmas 18,3 kuud.** Üldelulemuse riskitiheduste suhe oli 0,72 (95% UV 0,56 – 0,93). Pembrolizumabi rühmas ei ole üldelulemuse mediaani veel saavutatud, platseeborühmas oli OS mediaan 52,4 kuud. Teise vaheanalüüsi andmetel esines raviga seotud 3...5 astme kõrvaltoimeid pembrolizumabi rühmas 45,2% (sh tõsised kõrvaltoimed 18,4%) vs 37,8% platseeborühmas (sh tõsised kõrvaltoimed 14,5%). Peamised kõrvaltoimed olid iiveldus, neutropeenia, aneemia, väsimus, kõhukinnisus, isutus, oksendamine ja trombotsütopeenia.

Rahvusvaheliste ravijuhiste soovitus

NCCN versioon 8.2024⁶ soovitab kõikidel NSCLC patsientidel kaaluda perioperatiivset ravi, tugevalt soovitatud kaaluga immuunravi + keemiaravi kombinatsiooni patsientidele, kellel on kasvaja suurus ≥ 4 cm, lümfisõlmede haaratus ning puudub vastunäidustus immuunravile. Kirurgilise resektsiooni järgselt on soovitatud erinevad raviskeemid (joonis 1).

Joonis 1. NCCN 8.2024 soovitatud raviskeemid kirurgilise resektiooni järgselt

PERIOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY

Systemic Therapy Following Surgical Resection^c

- Test for PD-L1 status, *EGFR* mutations, and *ALK* rearrangements (stages IB–IIIA, IIIB [T3,N2]).
[Principles of Molecular and Biomarker Analysis \(NSCL-H\).](#)

- Alectinib 600 mg twice daily for 24 months¹³
 - ▶ For patients with completely resected stage II–IIIA or stage IIIB (T3, N2) NSCLC and positive for *ALK* rearrangements (category 1).
- Osimertinib 80 mg daily for 3 years¹⁴
 - ▶ For patients with completely resected stage IB–IIIA or stage IIIB (T3, N2) NSCLC and positive for *EGFR* (exon 19 deletion, exon 21 L858R) mutations who received previous adjuvant chemotherapy or are ineligible to receive platinum-based chemotherapy.
- Atezolizumab 840 mg every 2 weeks, 1200 mg every 3 weeks, or 1680 mg every 4 weeks for up to 1 year¹⁵
 - ▶ For patients with completely resected stage IB–IIIA, stage IIIB (T3, N2), or high-risk stage IIA NSCLC with PD-L1 $\geq 1\%$ and negative for *EGFR* exon 19 deletion or exon 21 L858R mutations or *ALK* rearrangements who received previous adjuvant chemotherapy and with no contraindications to immune checkpoint inhibitors.^a
- Pembrolizumab 200 mg every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks for up to 1 year
 - ▶ For patients with completely resected stage IB–IIIA, stage IIIB (T3, N2), or high-risk stage IIA NSCLC and negative for *EGFR* exon 19 deletion or exon 21 L858R mutations or *ALK* rearrangements who received previous adjuvant chemotherapy and with no contraindications to immune checkpoint inhibitors.^{a,16} The benefit for patients with PD-L1 $< 1\%$ is unclear.
 - ▶ For patients with completely resected stage II–IIIA or stage IIIB (T3, N2) NSCLC who received previous neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy (category 1).²
- Durvalumab 1500 mg every 4 weeks for up to 12 cycles³
 - ▶ For patients with completely resected tumors ≥ 4 cm and/or node positive NSCLC who received previous neoadjuvant durvalumab + chemotherapy and no known *EGFR* mutations or *ALK* rearrangements (category 1)

ESMO kopsuvähi ravijuhis on aastast 2017, sh *e-update* on teostatud aastatel 2020 ja 2021 ning ei sisalda uuemaid andmeid. ESMO-MCBS *scorecard*⁷ kohaselt on pembrolizumabile antud taotletaval näidustusel kuratiivses kategoorias kõrgeim hinnang A.

1.3. Alternatiiv

IIA kuni IIIA staadiumite korral on NCCN ja ESMO ravijuhendite kohaselt eelistatud ravimeetodiks kasvaja kirurgiline eemaldamine, mille korral on ravi eesmärgiks tervenemine. Kirurgilise ravi järgselt kasutatakse adjuvantset süsteemravi, et vähendada retsidiivide tekkeriski.

Standardravina on Eestis rahastatud platinapõhine kemoterapia enne või pärast kopsuvähi operatsiooni (tervishoiuteenus 265R). Meditsiiniline ekspert toob välja, et lisaks kemoterapiale on alternatiivseteks võimalusteks veel:

- 1) *EGFR* muteerunud mitteväikerakk kopsuvähiga patsientide operatsioonijärgne adjuvantne sihtmärkravi osimertiniibiga. Osimertiniib on näidustatud kasvaja täieliku resektiooni järgselt adjuvantraviks IB kuni IIIA staadiumiga mitteväikerakk kopsuvähiga täiskasvanud patsientidel;
- 2) suure retsidiivi riskiga mitteväikerakk kopsuvähiga patsientide operatsioonijärgne adjuvantne immuunravi atezolizumabiga (tervishoiuteenusete loetelu teenusekood 294R)– atezolizumab on monoterapiana näidustatud adjuvantraviks pärast täielikku resektiooni ja platinapõhist kemoterapiat täiskasvanud patsientidel, kellel on suure retsidiivi riskiga NSCLC ning kelle kasvajate PD-L1 ekspressioon kasvajarakkudel on $\geq 50\%$ ja kellel ei ole *EGFR*-mutantne või *ALK*-positiivne NSCLC;
- 3) teenusekoodis 265R sisalduv durvalumabi monoravi lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsiendil, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1 $\geq 1\%$ tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud.

Haiguse metastaseerumise korral on kättesaadav pembrolizumab teenusena 254R eelnevalt mitteravitatud metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ ja kellel ei esine *EGFR*- ega *ALK*-positiivseid kasvaja mutatsioone.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Pembrolizumabi manustatakse 200mg iga 3 nädala järel või 400mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Taotluse eesmärgiks on võimaldada 4 tsüklit ravi neoadjuvantses ravis koos kemoterapiaga ning maksimaalselt 13 ravitsüklit adjuvantravis pembrolizumabi monoterapiana. Konfidentsiaalne ravimi netohind on ...€/ 200mg kohta. Arvestades neo- ja adjuvantravi tsüklite jaotust ning ravimi hinda, teeb see ühe patsiendi ravimaksimumuseks ... eurot, millele lisandub neoadjuvantravis kemoterapia maksimumus.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Tervisekassale teadaolevalt ei ole veel taotletaval näidustusel avaldatud rahvusvahelisi hinnanguid.

Ühendkuningriigis (NICE)⁸ on pembrolizumab samal näidustusel hindamisel.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloo hoidja on esitanud Tervisekassale Markovi mudelil põhineva farmakoökonomilise analüüsi, milles hinnatakse pembrolizumabi kulutõhusust kombinatsioonis kemoterapiaga II, IIIA või IIIB NSCLC neoadjuvantravis ja monoterapiana operatsioonijärgses adjuvantravis võrdluses neoadjuvantravis keemiaraviga. Kulud ja tulud on diskonteeritud 5% määraga. Esitatud analüüs tugineb KEYNOTE-671 uuringule ja otsestele kuludele eluea (36,9 aastat) ajahorisondis. Mudelis arvestati tsükli pikkusena 1 nädalat ning tõhusust hinnati üleminekutõenäosustel nelja tervisestaadiumi vahel: EF (sündmusvaba staadium), LR/P (lokaalne retsidiiv/progreesioon), DM (kaugmetastaasid) ja surm. Baasstsenaariumi tulemuste järgi saadi ICER/QALY 10 487€ ning võideti 1,6 QALY, 1,95LY.

Taotleja on toonud välja, et atesolizumab adjuvantravis ei ole asjakohane, kuna uuringutesse kaasatud patsiendipopulatsioon oli erinev, kuna uuring Impower 010⁹ hõlmas ainult patsiente, kellel oli õnnestunud täielik reseksioon. Siinkohal tuleb tõdeda, et uuringus KEYNOTE-671 õnnestus 92% patsientidest saavutada täielik reseksioon. Seega on patsientide populatsioon kokkuvõttes olnud väga sarnane ja vastuargument sellest tulenevalt nõrk. Seetõttu on adjuvantravis atesolizumabi siiski võimalik kasutada ning võrdlus platseeboga ei ole piisav ning ei anna reaalselt ülevaadet alternatiivsetest adjuvantravi võimalustest Eesti kontekstis. Sõltuvalt sellest on kulutõhususe tulemused ebakindlad ja ei ole kuluefektiivsuse hindamisel informatiivsed.

Kui võrrelda atesolizumabi adjuvantravi pembrolizumabiga neoadjuvantravis ning adjuvantis maksimumdooside ulatuses jääb taotletav ravim kallimaks ning kuluneutraalsuse saavutamiseks peaks hind langema ligikaudu ...%.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on esitanud patsientide prognoosi järgnevaiks neljaks aastaks tuginedes Eesti Vähiregistri ning Regionaalhaigla ja TÜK statistikale. Selle põhjal prognoositakse igal aastal 40-50 kriteeriumitele vastavat patsienti ning ravikuuride arv oleks esimesel aastal 240-300 ning järgnevatel aastatel 480-600 tsüklit. Uuringus KEYNOTE-671 oli mediaanne neoadjuvantravi kestvus 4 tsüklit ning adjuvantravi kestvus 12 tsüklit. Ravimomaduste kokkuvõtte ja taotluse järgi on 4 tsüklit neoadjuvantravis ning maksimaalne adjuvantravi kestvus kuni 13 tsükli ulatuses.

Võttes aluseks maksimaalse võimaliku tsüklite arvu (4 + 13 tsüklit) võib eelarvemõju sõltuvalt patsientide arvust (40-50 patsienti) varieeruda vahemikus ... – ... eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei ole kohaldatav.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenus XXXR pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga kõrge riskiga varase mitteväikerakk-kopsuvähi neoadjuvantraviks ja monoterapijana lõikusjärgseks adjuvantraviks.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kõrge riskiga varase mitteväikerakk-kopsuvähi perioperatiivne ravi pembrolizumabiga, kolmenädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Merck Sharp & Dohme, Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	265R kopsukasvajate kemoterapiakuur 294R atesolizumab	
Kulutõhusus	Taotleja baasstsenaarium ICER/QALY 10 949€, võidetakse 1,6 QALY, 19,5 LY. Tervisekassa hinnangul ei ole kulutõhususe analüüs piisavalt informatiivne, kuna ei kajasta Eestis kättesaadavaid võimalusi NSCLC adjuvantravis.	
Omaosalus	Ei ole kohaldatav	
Vajadus	40-50 patsienti aastas, teenuse osutamise kordade arv aastas kokku kuni 600.	
Teenuse piirhind	...€/200mg* (3-nädalane tsükkel)	
Kohaldamise tingimused	Jah, piirata teenuse maksimaalselt 17 tsüklit aastas	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	40-50 patsiendi korral oleks lisakulu eelarvele ... – ... eurot.	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Merck Sharp & Dohme koos Eesti Onkoterapia Ühinguga taotlevad uue ravimteenuse „kõrge riskiga varase mitteväikerakk-kopsuvähi perioperatiivne ravi pembrolizumabiga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Taotluses on võrreldud pembrolizumabi neoadjuvantravis kemoterapiaga ning adjuvantravis platseeboga. Arvestades Eestis kasutatavaid adjuvantravi võimalusi, ei ole adjuvantravis platseeboga võrdlus piisavalt ülevaatlik ega järelduste tegemiseks ning kulutõhususe	

	hindamiseks informatiivne. Hetkel on pembrolizumabiga adjuvantravi ligikaudu ...% kallim kui atesolizumabiga. Eelarvekulu sõltuvalt patsientide ja teenuse osutamise kordade arvust on märkimisväärne.
--	--

*konfidentsiaalne hind

6. Kasutatud kirjandus

¹ <https://radiologyassistant.nl/chest/lung-cancer/tnm-classification-8th-edition>

² Goldstraw, P. et al (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)00017-9/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(15)00017-9/fulltext)

³ Pignon JP et al (2008). Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506026/>

⁴ https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf

⁵ The New England Journal of Medicine (2023). Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Small-Cell Lung Cancer <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2302983>

⁶ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 7.2024 – June 26, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

⁷ ESMO-MCBS <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-402-1>

⁸ NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/resources/ocrelizumab-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82606899260869>

⁹ Felip et al (2023) Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-III non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37467930/>