

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Pembrolizumabi adjuvantravi neerurakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kellel on suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast nefrektoomiat ja metastaatiliste kollete reseksiooni
<b>Taotluse number</b>	1540
<b>Kuupäev</b>	september 2023

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Merck Sharp & Dohme OÜ koos Eesti Onkoterapia Ühinguga taotleb pembrolizumabi rahastust adjuvantraviks neerurakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kellel on suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast metastaatiliste kollete reseksiooni. Taotluse eesmärgiks on kas täiendada olemasolevat pembrolizumab monoterapia koodi 254R täiendava taotletud näidustusega või luua sellel eesmärgil uus TTL kood.

Neeruvähk (RHK-10 järgi C64) on pahaloomuline kasvaja, mis moodustab kõikidest vähijuhtudest ligikaudu 3-5%. Neerurakk-kartsinoom (*Renal Cell Carcinoma*, RCC) on kõige levinum neeruvähi vorm täiskasvanute hulgas, moodustades kõikidest neeruvähi juhtudest 85-90%. Enamasti (u 50% juhtudel) avastatakse haigus juhuslikult teisel eesmärgil tehtud ultraheli või kompuutertomograafia kõhuõõnest kaudu, sest haigus ei anna pikka aega patsiendile mingisuguseid kaebusi. Klassikalised neeruvähi sümptomid (seljavalu, hematuuria, palpeeritav tuumormass kõhuõõnes jt) on seotud juba kaugemale arenenud ja halvema prognoosiga haigusjuhtudega. RCC patsiendid saab klassifitseerida IMDC riski hindamise kriteeriumite kohaselt kolme riskirühma: hea (20%), keskmise (60%) ja halva prognoosiga (20%)<sup>1</sup>. Patsientide oodatav elulemus on erinev ning sõltub paljudest faktoritest (sh staadium, histoloogiline alatüüp, diferentseerumisaste jms). Operatsiooni eesmärgiks on tervistumine. Adjuvantravi eesmärgiks on ennetada haiguse taasteket ja progresseerumist mitteresetseeritavaks või metastaatiliseks haiguseks. Eeldatav 5-aasta metastaasidevaba elulemus peale nefrektoomiat madala-, keskmise- ja kõrge riski korral on vastavalt 95%, umbes 80% ning alla 40%<sup>2</sup>. Arvestades patsientide prognoosi, on adjuvantravi toime (sh võimaliku elulemuskasu) hindamiseks vaja küllatki pikka jälgimisaega.

#### 1.2. Taotletav teenus

Pembrolizumabi (Keytruda) monoterapia on ravimi omaduste kokkuvõtte<sup>3</sup> kohaselt näidustatud neerurakk-kartsinoomi adjuvantraviks täiskasvanutele, kellel on suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast nefrektoomiat ja metastaatiliste kollete reseksiooni. Lisaks on ravim kombinatsioonis aksitiniibiga või kombinatsioonis lenvatiniibiga näidustatud kaugemalearenenud neerurakk-kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele.

Ravimi ohutust ja efektiivsust võrdluses platseeboga heledarakulise RCC (edaspidi ccRCC) adjuvantravis hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus (KEYNOTE-564)<sup>4</sup>. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama 200 mg pembrolizumabi

iga 3 nädala järel (n = 496) või platseebot (n = 498) kuni 1 aasta jooksul või kuni haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Uuringusse kaasatud patsientidel oli suurenenud retsidiivi risk - mõõdukalt suur või kõrge risk või ilma haigustunnusteta metastaasid\*. Seejuures 94% uuringusse kaasatud patsientidel ei olnud lümfisõlmed haaratud ega olnud metastaase. Patsiendid pidid olema läbinud osalise nefroprotektiivse või radikaalse täieliku nefrektoomia. Pembrolizumab parandas uuringu andmetel (minimaalne jälgimisaeg ca 21 kuud, jälgimisaja mediaan 30 kuud; *data cut-off* 14.06.2021) esmast tulemusnäitajat, uurija poolt hinnatud haigusevaba elulemuse (*disease-free survival*, **DFS**) suhtelist riski võrreldes platseeboga **37%**, absoluutset riski **11%**: juhuga patsientide arv pembrolizumabiga 23% vs platseeboga 34% (HR 0,63; 95% CI 0,50–0,80;  $p < 0.0001$ ). Mediaanid on mõlemas uuringuhaaras veel saavutamata. DFS tulemused alarühmiti lähtuvalt riskigrupist (väljavõtte uuringu publikatsioonist, *Figure 2*):



Enim tundub kasu saavat M1 alagrupp, kuigi sinna kaasatud patsientide hulk oli väike.

14% pembrolizumabi saanud patsientidest ja 20% platseebogrupi patsientidest on uuringu vaheanalüüsiks saanud vähiravi järgmises ravireas, kuid mediaanaeg esimese metastaatilise haiguse ravini on mõlemas uuringuhaaras veel saavutamata, mistõttu ei ole selge, mil määral lükkab pembrolizumab edasi järgmise ravirea vajadust.

Üldelulemuse (**OS**) andmed on samuti **ebaküpsed**, sest mediaanid on saavutamata: pembrolizumabi grupis on surnud 4,6% vs platseebogrups 8,6% (HR=0,52; 95% CI 0,31–0,86). Uuringu vaheanalüüside andmete publitseerimise aeg oleneb toimunud sündmuste arvust. Praegune parim teadmine on, et pikema jälgimisaja andmed võivad tulla avaldamisele 2023.a. neljandas kvartalis<sup>5</sup>. **Üheseid järeldusi ravi pikaajalisema efektiivsuse kohta hetkel võimalik teha ei ole.**

Elukvaliteedis hinnatuna FKSI-DRS ja EORTC QLQ-C30 küsimustike alusel kliiniliselt olulist erinevust ei leitud. Seejuures tekkis uuringus Grade 3 või raskemad kõrvaltoimed 32% uuritavatest pembrolizumabi grupis ja 18% platseebo grupis. Kõrvalnähtude andmetes domineerivad väga suures osas erinevad immuunsüsteemi haigestumised, kuid uusi immuunsusega seotud kõrvaltoimeid ei tuvastatud. Seejuures olid kõrvaltoimed oma olemuselt väga erinevaid organsüsteeme haaravad, ning nende hulgas oli ka potentsiaalseid väga eluohtlikke (nt. tserebellaarsündroom, müokardiit, pleuoperikardiit). Ravimiga seotud tõsiseid kõrvalnähte oli pembrolizumabi grupis 12% ja platseebo grupis <1%, ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimeid oli grupiti vastavalt 21% vs 2%.

### Rahvusvaheliste ravijuhiste soovitused

**ESMO** ravijuhend (2021)<sup>6</sup>: annab tugeva soovitus [I, A]<sup>†</sup> PD-1 kombinatsioonravi kasutamiseks standardravina M1 NED patsientidel, kellel toimub peale nefrektoomiat ühe aasta jooksul relaps.

\* Mõõdukalt suure riski kategooria hõlmas nefrektoomia järgselt: pT2 4. raskusastmega või sarkomatoosidus, N0 või M0 ning pT3, iga raskusaste, N0 või M0. Suure/kõrge riski kategooria hõlmas: pT4, iga raskusaste N0 ja M0 ning iga pT, iga raskusaste, N+ ja M0. M1 NED/ *no evidence of disease* kategooria hõlmas metastaatilise haigusega patsiente, kellele oli tehtud primaarsete ja metastaatiliste kollete täielik reseksioon.

pT= pathological tumour stage, N0= ilma lümfisõlmede haaratuseta, N1 = lümfisõlmede haaratusega, M0= kaugmetastasideta

† I A – arvestatava kliinilise kasuga tugev soovitus, mis tugineb vähemalt ühel kvaliteetsel RTC-l või metaanalüüsil

Ravijuhend soovib adjuvantset ravi pembrolizumabiga käsitleda üksnes võimaliku valikuna mõõduka kuni kõrge riskiga (vastavalt KEYNOTE-564 definitsioonile) ccRCC patsientidel peale põhjalikku patsiendi nõustamist seoses ebaküpsede OS andmete ja võimalike pikaajaste kõrvaltoimetega [I, C]<sup>‡</sup>. Adjuvantset pembrolizumab-ravi võib soovitada peale oligometastaaside täielikku reseksiooni [II, B]<sup>§</sup>. Autorid teadvustavad, et DFS ja OS vahel on korrelatsioon opereeritava ccRCC patsientidel ebakindel ja tõendamata, mistõttu on vajalik tulevikus statistiliselt ja kliiniliselt olulise elulemuskasu (sh kasu riskigruppide lõikes) tõendus. Seejuures tuleksid kasuks ka uuringutulemusi toetavad efektiivsusandmed teistest allikatest. Juhitakse ka tähelepanu, et suur osa patsiente, kes tervistuksid ka ainult kirurgilise raviga, võivad saada ebavajalikku ja potentsiaalselt kahjulikku ravi. Siiski on pembrolizumabile **ESMO-MCBS** hinnanguks kuratiivses kategoorias\*\* antud kõrgeim hinnang A ehk arvestatav kliiniline kasu (*substantial magnitude of clinical benefit*)<sup>7</sup>.

Uuendatud EAU<sup>8</sup> ravijuhis annab pembrolizumabi adjuvantraviks ccRCC patsientidel nõrga soovitusena kuni lõplike üldelulemuse andmete publitseerimiseni. Alternatiivsete võimalike adjuvantravi skeemide (atesolizumab, nivolumab + ipilimumab, perioperatiivne nivolumab) kasu haigusvaba elulemuse pikendamisel ei ole hiljutistes uuringutes (vastavalt IMmotion010, CheckMate 914, PROSPER) leidnud kinnitust. Tõdetakse, et pembrolizumabi uuringu üldelulemuse andmed on ebaküpsed ning puuduvad biomarkerid, mis ennustaksid ravitulemust. Eksisteerib ebakindlus ja võib toimuda üleravimine, mistõttu raviotsus tuleks langetada ettevaatusega ja patsienti kaasates.

NCCN<sup>9</sup>: enamus ccRCC patsientide jaoks ei ole peale nefrektoomiat ja osalist või täielikku reseksiooni, adjuvantravi üheselt kindlaks määratud – ühesuguse soovitusena tugevusega (2A<sup>††</sup>) soovitatakse II ja III staadiumi patsientidele pembrolizumabi või aktiivset jälgimist. III staadiumi puhul on antud ka kategooria 3 taseme soovitus sunitiniibi adjuvantraviks. IV staadiumi korral peale metastaasektoomiat soovitatakse pembrolizumabi (2A) või osalemist kliinilises uuringus.

Meditsiinilise eksperdi hinnangul<sup>10</sup> ei ole tegu ravimisega, mida tohiks RCC adjuvantravis soovitada ilma kaalukaid põhjendusi omamata, sest alati tekib üleravitud patsientide grupp - patsiendid kellel kasvaja retsidiivi ega progressiooni ei teki elu lõpuni. Sellise üleravitute grupi tekitamine on õigustatud ainult juhul kui antud raviga saavutatakse üldise elulemuse pikenemine.

### 1.3. Alternatiiv

**Rutiinne jälgimine**, alternatiivsed medikamentoossed raviviisid neeruvähi adjuvantseks raviks puuduvad. Meditsiiniline ekspert toob välja, et teatud juhtudel võib piiratud patsiendigrupile olla alternatiiviks täppiskiiritusravi, mis oma olemuselt on immuunsüsteemi moduleerivate omadustega.

---

<sup>‡</sup> I - Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity; C - Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional

<sup>§</sup> II - Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity; B - Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended

\*\* ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) on Euroopa meditsiinilise onkoloogia ühingu (ESMO) poolt vähiravimitele antud hinnang, mis võtab arvesse ravimiuuringutest leitud tulemusi ja nende kliinilist olulisust. Kuratiivses ravifaasis hinnatakse ravimeid skaalal A-C, millest arvestatavat kliinilist kasu (*substantial magnitude of clinical benefit*) peegeldavad hinnangud A ja B.

<sup>††</sup> tugineb madalama taseme tõendusel, üksmeelne NCCN konsensus, et sekkumine on asjakohane

Haiguse progresseerudes on kättesaadavad ravivalikud järgnevates raviridades: I ravireas sunitiniib, pasopaniib, bevatsizumab, keskmise või halva riskitasemega patsientidel nivolumab + ipilimumab, kõrge riski korral temsiroliimus; II ravireas nivolumab, kabosantiniib, aksitiniib, sunitiniib, pasopaniib; III ravireas (alates 01.10.23) sunitiniib, pasopaniib.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Täiskasvanutel on pembrolizumabi soovitatav annus kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Adjuvantraviks tuleb ravimit manustada kuni haiguse retsidiivi või mittevastuvõetava toksilisuse tekkeni või kestusega kuni üks aasta. Arvestades ravimi hinnapakumist haiglaapteegile koos käibemaksuga xxxxxx eurot / 200 mg, teeb see ühe patsiendi ravi maksumuseks xxxxxxxx - xxxxxxxx eurot, tulenevalt sellest, kas lähtuda Euroopa Raviameti hindamisaruandes<sup>11</sup> kajastatud aritmeetilisest ravikestusest 9,0 kuud (ehk 13,5 3-nädalast tsüklit) või mediaanravi kestusest 11,1 kuud (ehk 17 3-nädalast tsüklit). Tõenäoliselt jääb tegelik ravi kestus nende kahe tulemuse vahele, sest aruandes toodud info tugineb uuringu 14.12.2020 *data cut-off* perioodi andmetele, mil uuringusse kaasatud viimane patsient sai ravi saanud vaid maksimaalselt 6 kuud ehk tegelik aritmeetiline keskmine ravi pikkus on hilisemas *cut-off* perioodis ilmselt pikem.

Rahvusvahelise Euripid andmebaasi andmetel on pembrolizumabi hind Eestis soodsaim, kuid Tervisekassal puudub informatsioon täiendavate hinnakokkulepete kohta erinevates riikides, mis sageli on deklareeritud hindadest oluliselt madalamad, seega ei saa välistada soodsamat hinda veel mõnes teises riigis.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud taotletaval näidustusel

Ühendkuningriik (NICE)<sup>12</sup>: ravimi hüvitamist soovitatakse võttes arvesse konfidentsiaalset hinnalangust, mille kohaselt ravimi kulutõhusus erinevate stsenaariumide korral jääb aktsepteeritavasse vahemikku. Eksperdid leidsid, et on märkimisväärne ebakindlus raviefekti kestuse ja ajas vähenemise (nn *waning*) ning haiguse taastekke pikaajalise riski osas.

Šotimaa (SMC)<sup>13</sup>: ravimi hüvitamist soovitakse konfidentsiaalse allahindluse skeemi (nn *Patient Access Scheme*) rakendamisel või samaväärse/soodsama hinna saavutamisel, mis tagab ravimi aktsepteeritava kulutõhususe taseme. Baasstsenaariumi kohaselt võidetakse pembrolizumabiga võrreldes jälgimisega 1,22 eluaastat ja 1,07 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY). Seejuures tuleb peamine tervisekasu pembrolizumabiga pikemast haigusvabast perioodist (+2,5 QALY-t), kuid samas võidetakse vähem QALY-sid kaugmetastaaside staadiumis (-1,0 QALY-t). Kulused mõjutab peamiselt pembrolizumabi saanud patsientide, kellele ei ole enam näidustatud 1. ravireas immuunravi kasutamine, immuunravikulude kokkuhoid. Erinevates tundlikkuse analüüsidest jäi võidetud QALY-de arv vahemikku 0,58-1,34. Eksperdid juhivad tähelepanu andmete ebaküpsusele, mis tähendab, et majandusanalüüsis on DFS ja OS hinnangud ebakindlad.

Iirimaa (NCPE)<sup>14</sup>: taotlus on esitatud märtsis 2023, hinnangut veel publitseeritud ei ole

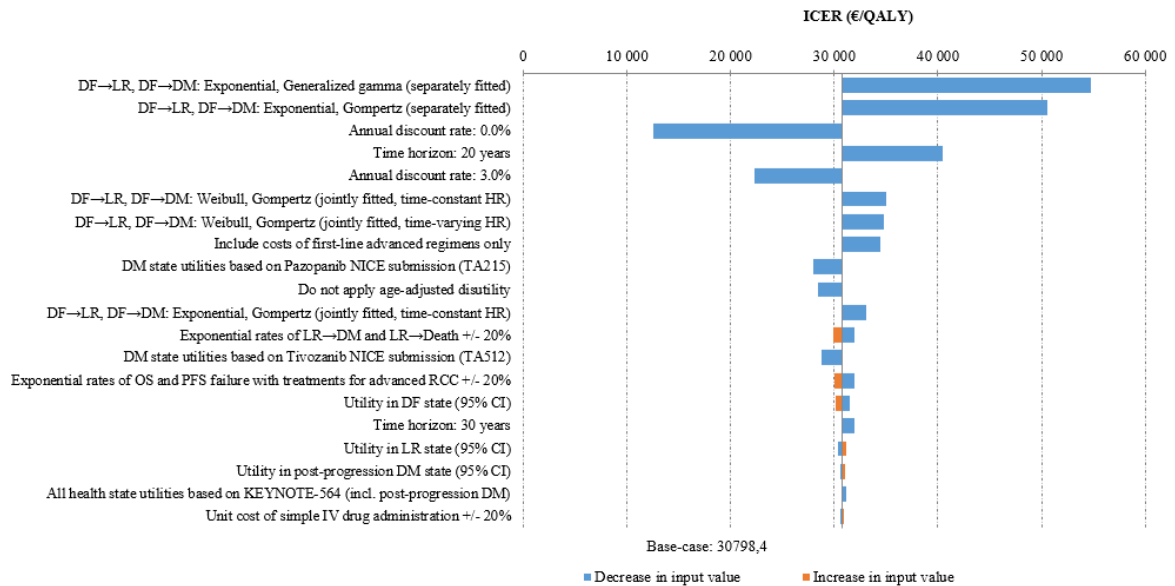
Kanada (CADTH)<sup>15</sup>: pakutud hinna juures ei ole ravim võrreldes rutiinse jälgimisega kulutõhus (ICER/QALY \$93 053, võidetud QALY-de hulk 0,86). Vajalik on vähemalt 26% hinnalangus saavutamaks kulutõhususe taset \$50 000/QALY. Peamiste piirangutena tõid eksperdid välja DFS ja OS andmete ebaküpsuse ning raviefekti pikaajase säilumise seotud ebakindluse (taotleja eeldas, et efekt DFS-le ja OS-le säilib piiramatult aja). Eksperdid tõdesid, et kirjandusallikate

andmetel ei ole DFS ja OS vahel tugevat korrelatsiooni, mistõttu on ebaselge, kas DFS kasu kandub üle ka OS kasuks.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Pembrolizumabi müügiloahoidja (MLH) esitas Tervisekassale kulukasulikkuse analüüsi, mille eesmärgiks on hinnata pembrolizumabi kuluefektiivsust adjuvantravis võrreldes rutiinse jälgimisega. Mudeli populatsioon ja peamised efektiivsusandmed tuginevad KEYNOTE-564 uuringupopulatsioonil (16.06.2021 *data cut-off* andmed). Analüüs on algselt koostatud NICE jaoks, kuid kohandatud Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt eluaegses (41,1 a) ajahorisondis. Kulusid ja tulusid diskonteeriti 5% määraga. Baasstsenaariumi analüüsis leiti, et pembrolizumab-raviga võidetakse võrreldes rutiinse jälgimisega **1,21** eluaastat (LYG, 10,29 vs 9,07) ja **1,03** kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY, 8,39 vs 7,36) ning täiendkulu oli 31 722 eurot ning kulutõhusus **30 798 eurot/QALY** kohta. Tundlikkuse analüüsid jäi tulemus vahemikku 12 507 € (diskonteerimata) kuni 54 710 € (joonis 1). Tulemusi mõjutas enim tervisestaadiumite ülemineku tõenäosuste modelleerimiseks kasutatud parameetrilised jaotused ja nende kohandamine. Kõige konservatiivsema tulemus andis stsenaarium (mudelis Approach 1), kus kasutati mõlema grupi jaoks eraldi kohandatud (*separately fitted*) eksponentsiaalset jaotust haigusvaba elulemuse staadiumist lokoregionaalsesse taastekke staadiumisse liikumisel ning üldistatud gamma jaotust haigusvaba elulemuse staadiumist kaugmetastaaside staadiumisse liikumisel. Alternatiivsete jaotustuste kasutamine tähendab, et mudelis ennustatakse 7. aastal gruppidevaheliseks erinevuseks DFS osas 11% protsendipunkti. MLH hinnangul alahindab see stsenaarium pembrolizumabi kasu, kuid seda pidas kõige kohasemaks lähenemiseks NICE.

**Joonis 1**



**Kordusanalüüsis** korrigeeris Tervisekassa ravimite (nivolumab, ipilimumab, pasopaniib) maksumused vastavalt nende tegelikele hindadele. See mõjutas tulemust vähesel määral - ICER/QALY tõusis 31 911 €-ni (+1,03 QALY-t, +1,21 LYG). Samaselt NICE-le pidas Tervisekassa kohaseks arvestada pembrolizumabi raviefekti vähenemisega (nn *treatment waning*). Kuna rahvusvaheliste kliiniliste ekspertide väitel toimub enamus relapse esimese 5 aasta jooksul ning 10. aastaks on haiguse taastekke risk oluliselt madalam, siis kasutas Tervisekassa eeldust, et

pembrolizumabi mõju hakkab vähenema 5. aastal ning efekt kaob 10. aastaks (võidetakse 0,87 QALY-t ja 1,03 LYG; ICER/QALY 41 563 €). Kui Tervisekassa rakendas täiendavalt ka Approach 1 eelduse, tõusis kulutõhusus **69 696** euronit (+ **0,57 QALY-t**, 0,67 LYG).

Analüüsis on eeldatud, et patsientidel, kelle haigus progresseerub, on metastaatilise haiguse raviridades ravimite kasutus ühetaoline. Alates 01.04.23 on keskmise või halva riskitasemega patsientidele kättesaadav immuunravi (nivolumab + ipilimumab), millega ei olnud kummaski grupis arvestatud. Tuginedes Kanada kliiniliste ekspertide selgitustele, võiks eeldada, et kui adjuvantravi lõppedes tekib esimese 6 kuu jooksul relaps, siis kliinilises praktikas ravitaks pembrolizumabi adjuvantraviks saanud patsiente geneeriliseks muutunud sunitiniibi või pasopaniibiga, kuid kallima immuunravi skeemi kasutamine ei oleks sellisel puhul mõistlik. Samas rutiinset jälgimist saanud patsiendid saaksid immuunravi. Seega kiiretel progresseerujatel võiks tekkida kokkuvõttes hilisema immuunravi ära jäämisest I ravireas. Samas kui aga peale adjuvantravi lõppu on vähemalt 6 kuu pikkune haigusvaba periood, siis on põhjendatud ka immuunravi kordamine ehk rahalist kokkuvõtet pigem ei kaasneks. Kuna Tervisekassal puuduvad andmed, milline on patsientide ravivaba perioodi pikkus, siis on keeruline kujundada seisukohta, kas erinevas osakaalus immuunravi kasutamine mudelis peaks olema kajastatud.

Kokkuvõttes Tervisekassa nõustub rahvusvaheliste ekspertidega, et kuna uuringuandmed on veel ebaküpsed ning DFS ja OS tulemuste vahel on korrelatsioon tõendamata, siis on ka majandusanalüüsis 2,5 aasta andmeid 41 aastale ekstrapoleerides saadud tulemused hinnangulised ja ebakindlad. Seejuures on oluline silmas pidada, et kuna varajase neeruvähi ravi näol ei ole tegu elulõpuraviga ning patsientidele on kättesaadav alternatiivne ravijuhendites soovitatud ravi järgmistes raviridades, on ravimikomisjon tavapäraselt kulutõhusaks pidanud raviskeemi tingimusel, et ICER/QALY ei ületa 20 000 €.

#### **4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos**

##### **4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele**

Taotlus: Eesti Vähiregistri andmete<sup>16</sup> alusel diagnoositakse Eestis 298-351 esmast neeru ja neeruvaagna (C64-C65) haigusjuhtu (2019-2020. a andmed). Taotleja prognoosib esimese aasta patsientide arvuks 25, järgneval kolmel aastal 50 patsienti aastas, sest teisel ja järgnevatel aastatel tekib patsientide kumulatsioon eelnevast aastast. Meditsiinilise eksperdi hinnangul on prognoosiga seotud ebakindlus, sest prognoosi alus ja kohaldatud riskimudel jäävad selgusetuks. Tuleb silmas pidada, et Keynote-564 riskigrupp on uuringuspetsiifiline ega ole üheselt vastav kliiniliselt Eesti tavapraktikas rakendatavate keskmise ning kõrge riski määrangutega (IMDC või MSKCC/Motzer skoorid), millega hinnatakse metastaatilise neeruvähi elulemuse prognoosi, aga need pole kasutatavad kirurgilise ravi järgse retsidiiviriski hindamiseks.

Tervisekassa statistika andmetel kasutas neerukasvaja (C64) raviks 1. ravireas ravimeid ca 140-150 patsienti. Kui palju nendest patsientidest vastaksid pembrolizumabi adjuvantravi patsientide näidustusele, on keeruline hinnata, sest puuduvad andmed patsientide hulga kohta, kes diagnoositakse varajases staadiumis ja kellel on suurenenud risk retsidiivi tekkeks, kuid kes täna jäävad peale nefrektoomiat aktiivsele jälgimisele.

Taotleja prognoosib esimesel aastal 169 teenuse osutamise korda ja järgneval 337 korda, mis tähendab lisakulu Tervisekassa eelarvele **esimesel aastal xxxxxxxx €**, **järgnevatel xxxxxxxx €**. Kuna prognoosiga on seotud ebakindlus nii patsientide arvus kui ravi kestuses, siis oleks põhjendatud mahuklausliga hinnaleppe sõlmimine.

Lisaks tuleb arvestada, et kuna patsiendid täna ravi ei saa, siis lisanduksid pembrolizumabi kasutamisele mitmed täiendavad raviteenused: ravikuuri planeerimine ja manustamine, eriarsti visiidid, vereanalüüsid, võib-olla ka PD-L analüüs, kui antud näidustusel pembrolizumabi

kasutamiseks ei ole see otseselt vajalik, kontrolluuringud (nt EKG, KT, MRT) ning võimalikud kõrvaltoimetega seotud teenused. Lisanduvate teenuste mahu osas Tervisekassal täpne info puudub.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused - ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väärkasutamine ei ole tõenäoline. Kuna pembrolizumabi näidustuste aluseks olevat riskimudelit igapäevases kliinilises praktikas ei kasutata, eksisteerib võimalus, et ravi saaks mõnevõrra laiem sihtgrupp patsiente.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Põhjendatud oleks eraldi teenuse loomine: „*Heledarakulise neerurakk-kartsinoomi adjuvantravi pembrolizumabiga, kolmenädalane ravikuur*“

*Tervisekassa võtab tasu maksmise kohustuse üle heledarakulise neerurakk-kartsinoomi adjuvantraviks maksimaalselt 1 aasta vältel patsiendilt, kellel on vastavalt uuringu Keynote-564 määratlusele suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks.*

## 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Pembrolizumabi adjuvantravi neerurakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kellel on suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast nefrektoomiat ja metastaatiliste kollete resektsiooni	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Merck Sharp & Dohme OÜ koos Eesti Onkoterapia Ühinguga	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Rutiinne jälgimine	
<b>Kulutõhusus</b>	Tervisekassa kordusanalüüsis ICER <sub>QALY</sub> on 69 696 euroni (+ 0,57 QALY-t, +0,67 LYG) vs rutiinne jälgimine. Tulenevalt uuringuandmete ebaküpsusest, on analüüs seotud arvestatava ebakindlusega.	
<b>Omaosalus</b>	ei	
<b>Vajadus</b>	Taotleja hinnangul 25-50 patsienti aastas, esimesel aastal 169 teenuse korda ja järgnevatel 337 korda. Prognoosiga on seotud ebakindlus nii patsientide arvus kui ravi kestuses.	
<b>Teenuse piirhind</b>	3-nädalase / 200 mg pembrolizumabi maksumus	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Jah (vt. p 4.4)	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	esimesel aastal xxxxxxxx €, järgnevatel xxxxxxxx €, prognoos on ebakindel	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Merck Sharp & Dohme OÜ koos Eesti Onkoterapia Ühinguga taotleb pembrolizumabi hüvitamist adjuvantravis neerurakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kellel on suurenenud risk haiguse retsidiivi tekkeks pärast nefrektoomiat või pärast nefrektoomiat ja metastaatiliste kollete resektsiooni.	

	<p>Pembrolizumabi efektiivsusandmed tuginevad ühele III faasi võrdlusuuringule, kus pembrolizumab parandas uurija poolt hinnatud haigusevaba elulemuse suhtelist riski võrreldes platseeboga 37%, absoluutset riski 11%, seejuures on mõlemas grupis mediaanid saavutamata. Samuti on ebaküpsed üldelulemuse andmed. Avaldatud on 30 kuu mediaanjälgimisaja andmed, kuid üheseid järeltulemuse ravi pikaajalisema efektiivsuse kohta hetkel võimalik teha ei ole. Rahvusvahelised ravijuhised soovivad pembrolizumabi üksnes võimaliku valikuna ning soovivad ravitosust langetada ettevaatusega ja patsienti kaasates, sest kuniks pole elulemuskasu tõendavaid andmeid, ei saa välistada üleravimist. Ravimi kulutõhusus võrreldes rutiinse jälgimisega on Tervisekassa kordusanalüüsis 69 696 € kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta. Tulemus on tulenevalt ekstrapoleerimisest ebakindel ja tavapärastel varajase ravi staadiumis aktsepteeritavaks peetud tasemega võrreldes ebasoodne. Pembrolizumabi hüvitamine 25-50 patsiendile aastas, võib kaasa tuua lisakulu esimesel aastal xxxxxxxx €, järgnevatel xxxxxxxx €, seejuures on nii patientide kui ravikestuse prognoos ebakindel.</p>
--	---

## 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> [https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2023/1524\\_lisaandmed\\_avalik.pdf](https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2023/1524_lisaandmed_avalik.pdf)

<sup>2</sup> <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-4>

<sup>3</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf)

<sup>4</sup> Powles T et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Sep;23(9):1133-1144. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00487-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36055304/>

<sup>5</sup> [https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2023/1540\\_lisaandmed\\_avalik.pdf](https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2023/1540_lisaandmed_avalik.pdf)

<sup>6</sup> Powles T, Albiges L, Bex A, et. al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma Published: 28 September 2021. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-4>

<sup>7</sup> <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-313-1>

<sup>8</sup> Bedke J et al. The 2022 Updated European Association of Urology Guidelines on the Use of Adjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Renal Cell Carcinoma - European Urology VOLUME 83, issue 1, P10-14, Jan2023 [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(22\)02721-X/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(22)02721-X/fulltext)

<sup>9</sup> NCCN Guidelines: Kidney Cancer v.1.2024 – June 21, 2023

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf)

<sup>10</sup> [https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2023/1540\\_MTH\\_2023.pdf](https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2023/1540_MTH_2023.pdf)

<sup>11</sup> [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0108-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0108-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

<sup>12</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/TA830>

<sup>13</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-rcc-full-smc2479/>

<sup>14</sup> <https://www.ncpe.ie/pembrolizumab-keytruda-for-adjuvant-treatment-of-rcc-hta-id-22026/>

<sup>15</sup> <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-4>

<sup>16</sup> <https://www.tai.ee/et/statistika-ja-registrid/vahiregister>