

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Immuunravi (PD-L1-inhibiitorid) kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi ravis
Taotluse number	1291
Kuupäev	17. mai 2019

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse „Immuunravi (PD-L1-inhibiitorid) kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi ravis“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Uue teenuse raames soovitakse hakata kasutama kolme toimeainet: atesolizumabi (Tecentriq), pembrolizumabi (Keytruda) ja nivolumabi (Opdivo).

Ravimi omaduste kokkuvõtete alusel on ravimpreparaadid Tecentriq (atesolizumab) ja Keytruda (pembrolizumab) näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi monoterapiaks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud platiinapreparaati sisaldavat kemoterapiat või kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu ja kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon on $\geq 5\%$ (atesolizumab)/kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (combined positive score, CPS) ≥ 10 (pembrolizumab).^{1,2} Opdivo (nivolumab) on näidustatud lokaalselt levinud mitteresetseeritava või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi monoterapiaks täiskasvanud patsientidel, kellel eelnev platiinapreparaati sisaldav ravi on ebaõnnestunud.³ Eesti Onkoterapia Ühing taotleb teenuse lisamist loetellu näidustustel, mis on kooskõlas ravimite ametlike näidustustega.

1.2. Taotletav teenus

1.2.1. Atesolizumab

Atesolizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub programmeeritud rakusurm-ligand 1-ga (PD-L1), reaktiveerides kasvajakasvatuse immuunsuse.¹ Atesolizumabi efektiivsust ja ohutust on hinnatud uuringutes IMvigor 210 ja IMvigor 211.

Mitmekeskuselises ühe uuringurühmaga II faasi uuringus IMvigor 210^{4,5,6,7} hinnati atesolizumabi efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel. Patsiente värvati kahte kohorti: kohort 1 – ravinaivsed patsiendid, kellele ravi tsisplatiiniga oli sobimatu; kohort 2 – patsiendid, kelle haigus oli progresseerunud platiinapõhise kemoterapia ajal või pärast seda. Patsiendid said 1200 mg atesolizumabi kolmenädalase intervalliga kuni haiguse progresseerumise või ravimi talumatu toksilisuseni.

Kohordis 1 oli esmane tulemusnäitaja objektiivse ravivastuse määr (RECIST versiooni 1.1 järgi). Uuringusse kaasati 123 patsienti, kellest 119 patsienti said ühe või enama doosi atesolizumabi. Jälgimisperioodi mediaani 29,3 kuud korral oli ITT populatsioonis objektiivse ravivastuse määr **24%** (95% UI 16-32%). Peamised teised tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus, progressioonivaba ja üldine elulemus. Üldise elulemuse mediaan oli **16,3 kuud** (95% UI 10,4-24,5 kuud). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli ITT populatsioonis 17,2 kuu pikkuse jälgimisperioodi jooksul **2,7 kuud** (95% UI 2,1-4,2).

Kohordis 2 olid kombineeritud esmased tulemusnäitajad objektiivse ravivastuse määr RECIST versiooni 1.1 ja immuunmodifitseeritud RECIST järgi (imRECIST). imRECISTi kasutati

eesmärgiga hinnata paremini immuunteraapiaga kaasnevat atüüpilist ravivastuse kineetikat. Uuringusse kaasati 315 patsienti, kellest 310 patsienti said ühe või enama doosi atesolizumabi. Jälgimisperioodi mediaani 32,9 kuud korral oli objektiivse ravivastuse määr RECIST versiooni 1.1 järgi ITT populatsioonis **16%** (95% UI 13-21%). imRECISTi alusel saadud tulemused olid sarnased RECIST versiooni 1.1 järgi saadud tulemustele. Üldelulemuse mediaan oli kogu kohordis **7,9 kuud** (95% UI 6,7-9,3 kuud). 11,7 kuu pikkuse jälgimisperioodiga oli progressioonivaba elulemuse mediaan RECIST versiooni 1.1 järgi ITT populatsioonis **2,1 kuud** (95% UI 2,1-2,1). Progressioonivaba elulemuse mediaan imRECIST järgi oli ITT populatsioonis **2,7 kuud** (95% UI 2,1-3,9).

IMvigor uuringu 1. kohordi üldise elulemuse andmeid võrreldi tavaelu andmetega patsientide ravimisel karboplatiinil põhineva keemiaraviga. ≤ 24 kuu pikkuse jälgimisaja jooksul oli üldine elulemus atesolizumabiga 15,0 kuud; karboplatiinil põhineva keemiaraviga 12,1 kuud ja karboplatiin + gemtsitabiiniga 8,7 kuud. Üldise elulemuse kasu ilmses atesolizumabiga võrreldes karboplatiinil põhineva keemiaraviga pärast 9 kuud (HR 0,43; p-väärtus 0,004) ja võrreldes karboplatiin + gemtsitabiiniga pärast 5 kuud (HR 0,52; p-väärtus 0,005)⁸.

Mitmekeskuselises avatud disainiga randomiseeritud võrdlusgrupiga III faasi uuringus IMvigor211^{9,10} hinnati atesolizumabi efektiivsust ja ohutust võrreldes kemoteraapiaga lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud platiinipõhise kemoteraapia ajal või järel. Uuringusse kaasati 931 patsienti, kes randomiseeriti suhtes 1:1 saama atesolizumabi 1200 mg või kemoteraapiat (arsti valikul kas vinfluniin 320 mg/m², paklitakseel 175 mg/m² või dotsetakseel 75 mg/m²) intravenoosselt iga 3 nädala tagant kuni vastuvõetamatu toksilisuse, haiguse progressiooni või ravist loobumiseni. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus, objektiivse ravivastuse määr RECIST versiooni 1.1 järgi ja ravivastuse kestus. IC2/3 populatsioonis (PD-L1 positiivseid rakke $\geq 5\%$) ei erinenud üldine elulemus statistiliselt oluliselt atesolizumabi ja kemoteraapia grupis (mediaan **11,1 kuud vs 10,6 kuud**; HR 0,87; 95% UI 0,63-1,21; p-väärtus 0,41). Selle tulemusena ei teostatud üldise elulemuse kohta statistilise olulisuse vormikohaseid teste IC1/2/3 (PD-L1 positiivseid rakke $\geq 1\%$) või kõigi osalejate populatsioonis ning nende analüüside tulemused loetakse uurimuslikeks. Ka objektiivse ravivastuse määr IC2/3 populatsiooni erinevates ravigruppides oli sarnane: **26,5%** (95% UI 18,7-35,7%) atesolizumabi grupis ja **29,3%** (95% UI 21,2-38,5%) kemoteraapia grupis. Objektiivse ravivastuse määr nii atesolizumabi kui kemoteraapiaga oli ITT populatsioonis madalam kui IC2/3 populatsioonis. Progressioonivaba elulemus oli pikem kemoteraapiat saanud patsientidel (IC2/3 populatsioonis **4,1 vs 2,4 kuud**; ITT populatsioonis **4,0 vs 2,1 kuud**), kuigi atesolizumabiga ravitud patsientidel oli vähem raviga seotud kõrvaltoimeid.

Hetkel on käimas III faasi randomiseeritud uuring IMvigor130¹¹, milles võrreldakse atesolizumabi monoterapiat ning atesolizumabi ja platiinipõhise kemoteraapia kombinatsiooni efektiivsust võrreldes vaid platiinipõhise kemoteraapiaga ravinaiivsetel kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel. Uuringu tulemusi on oodata 2020. aastal. Pärast elulemuse andmete esmast läbivaatamist peatati sõltumatu andmejärelvalve komitee soovitusel ravi madala PD-L1 ekspressiooniga (PD-L1 ekspressioon $< 5\%$) atesolizumabi monoterapiat saanud patsientide alarühmas nende vähenenud üldise elulemuse tõttu¹.

Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Ühingu (*European Society of Medical Oncology, ESMO*) kliinilise kasu suuruse skaalal (*Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS*) on atesolizumabile kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi teises ravireas, kasutatuna PD-L1 skoori IC2/3 korral, omistatud skoor 3 (5-palli skaala, skoorid 5 ja 4 tähistavad märkimisväärtset kliinilist kasu)¹².

1.2.2. Pembrolizumab

Pembrolizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub programmeeritud rakusurma 1. tüüpi (PD-1) retseptoriga ja blokeerib selle koostoime ligandidega PD-L1 ja PD-L2, potentseerides seeläbi T-raku vastuseid, sh kasvajakasvustaseid vastuseid.² Ravimi efektiivsust ja ohutust on hinnatud uuringutes KEYNOTE-045 ja KEYNOTE-052.

Avatud disainiga mitmekeskuselises randomiseeritud kontrollitud III faasi uuringus KEYNOTE-045^{13,14} uuriti, kas pembrolizumab pikendab üldelulemust ja progressioonivaba elulemust võrreldes paklitakseeli, dotsetakseeli või vinfluniiniga metastaatilise või lokaalselt kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus on taastekkinud või progresseerunud plaatinat sisaldava keemiaravi ajal või järel. Uuringu esmased tulemusnäitajad olid üldine ja progressioonivaba elulemus (RECIST versiooni 1.1 järgi), mida hinnati eraldi ITT populatsioonis ja patsientidel, kellel oli PD-L1 ekspresseerivate rakkude hulk kasvajas $\geq 10\%$. 542 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 saama intravenoosselt pembrolizumabi (n = 270) annuses 200 mg või kemoterapiat (n = 272; uurija valikul kas vinfluniin 320 mg/m² (n = 87), paklitakseel 175 mg/m² (n = 84) või dotsetakseel 75 mg/m² (n = 84)) iga kolme nädala järel. Jälgimisaja mediaani 27,7 kuud korral oli üldise elulemuse mediaan pembrolizumabiga **10,1 kuud** (95% UI 8,0-12,3) vs **7,3 kuud** (95% UI 6,1-8,1) kemoterapiaga (surma HR 0,70; 95% UI 0,57-0,85; p-väärtus <0,001). Progressioonivaba elulemuse erinevus pembrolizumabi vs kemoterapiaga ei olnud statistiliselt oluline: vastavalt **2,1 kuud** (95% UI 2,0-2,2) vs **3,3 kuud** (95% UI 2,4-3,6); haiguse progressiooni HR 0,96; 95% UI 0,79-1,16; p-väärtus 0,31. Objektivse ravivastuse määr pembrolizumabiga oli **21,1%** (95% UI 16,4-26,5%), mis oli märkimisväärselt suurem kui kemoterapiaga (**11,0%**; 95% UI 7,6-15,4%)¹⁵.

Mitmekeskuselises ühe uuringurühmaga II faasi uuringus KEYNOTE-052¹⁶ hinnati pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust lokaalselt kaugelearenenud ja opereerimatu või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi. Patsientidele manustati iga 3 nädala tagant intravenoosselt 200 mg pembrolizumabi. Esmase tulemusnäitaja oli objektivse ravivastuse määr (RECIST versiooni 1.1 järgi) ITT populatsioonis ja PD-L1 ekspressiooni staatuse järgi. Peamised teised tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus, üldine elulemus ja progressioonivaba elulemus (RECIST versiooni 1.1 järgi). Uuringusse kaasati 374 patsienti, kellest 370 patsienti said vähemalt ühe doosi pembrolizumabi. Jälgimisperioodi mediaaniga 11,5 kuud oli objektivse ravivastuse määr ITT populatsioonis **29%** (95% UI 24-34%), PD-L1 CPS <10 korral 21% (95% UI 16-26%), CPS ≥ 10 patsientidel 47% (95% UI 38-57%). Üldise elulemuse mediaan oli ITT populatsioonis **11,5 kuud** (95% UI 10,0-13,3), seejuures CPS <10 patsientide populatsioonis 10 kuud (95% UI 8-12 kuud) ja CPS ≥ 10 patsientidel 19 kuud (95% UI 12 kuud kuni ei saanud). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli **2,3 kuud** (95% UI 2,1-3,4 kuud).²

Hetkel on käimas III faasi uuring KEYNOTE-361, milles hinnatakse pembrolizumabi efektiivsus ja ohutust kas monoterapiana või koos platinapõhise keemiaraviga võrreldes esimese rea keemiaraviga kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel.¹⁷ Andmejärelevalve komitee soovitude alusel peatati uuritavate määramine pembrolizumabi monoterapia ravirühma, kui patsiendi kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-ga <10, kuna esialgsed andmed näitasid neil patsientidel vähenenud elulemust võrreldes standardse keemiaraviga².

1.2.3. Nivolumab

Nivolumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub programmeeritud rakusurma 1. tüüpi (PD-1) retseptoriga ja blokeerib selle ühinemise PD-L1 ja PD-L2-ga, potentseerides seeläbi T-rakulist immuunvastust, sh kasvajakasvustaseid reaktsioone.³ Ravimi efektiivsust ja ohutust on hinnatud uuringutes CheckMate 275¹⁸ ja CheckMate 032¹⁹.

CheckMate 275 oli mitmekeskuseline ühe uuringurühmaga II faasi uuring, milles hinnati nivolumabi efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud vaatamata eelnevale ravile vähemalt ühe platiinipõhise kemoterapia kuuriga. Uuringusse kaasati 270 patsienti, kellest 265-l mõõdeti ravi aktiivsust. Esmane tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse määr. Peamised teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba ja üldine elulemus. 14 kuu pikkuse jälgimisperioodi alusel oli objektiivse ravivastuse määr **19,6%** (95% UI 15,0-24,9%). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli **2,00 kuud** (95% UI 1,87-2,63) ja üldise elulemuse mediaan **8,74 kuud** (95% UI 6,05 kuud kuni saavutamata ajahetk).^{3,18,20}

I/II faasi avatud multikohortuuringus CheckMate 032 hinnati nivolumabi ja nivolumab + ipilimumabi efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus progresseerus pärast platiinipõhist kemoterapiat. Nivolumabi monoterapiat saanud patsiendid võisid haiguse progressiooni korral minna üle nivolumab + ipilimumab ravile. Nivolumabi monoterapiat sai 78 patsienti. 2-aastase järelkontrolli kestuse puhul oli objektiivse ravivastuse määr nivolumabiga **25,6%** (95% UI 16,4-36,8%). Üldise elulemuse mediaan oli **10,0 kuud** (95% UI 7,3-18,6 kuud) ning progressioonivaba elulemuse mediaan oli **2,8 kuud** (95% UI 1,5-5,5 kuud).^{19,21}

	ATESOLIZUMAB				PEMBROLIZUMAB			NIVOLUMAB	
Uuring	Imvigor 210		Imvigor 211		KEYNOTE-045		KEYNOTE-052	CheckMate 275	CheckMate 032
Uuringu faas	II		III		III		II	II	I/II
Uuritav ravim	atesolizumab		atesolizumab		pembrolizumab		pembrolizumab	nivolumab	nivolumab
Võrdlusravim	N/A		vinfluniin, paklitakseel või dotsetakseel		vinfluniin, paklitakseel või dotsetakseel		N/A	N/A	N/A
Patsiendigrupp	kohort 1 - I ravirida (tsisplatiin-sobimatud); kohort 2 - II ravirida		II ravirida		II ravirida		I ravirida	II ravirida	II ravirida
Tulemused ITT populatsioonis (sulgudes muud populatsioonid)									
	Atesolizumab (kohort 1)	Atesolizumab (kohort 2)	Atesolizumab	Keemiaravi	Pembrolizumab	Keemiaravi	Pembrolizumab	Nivolumab	Nivolumab
Objektiivse ravivastuse määr (RECIST v 1.1 järgi)	24%	16%	15,4% (IC2/3 26,5%)	20,8% (IC2/3 29,3%)	21,1%	11,0%	29%	19,6%	25,6%
Progressioonivaba elulemus, kuud	2,7	2,1	2,1 (IC2/3 2,4)	4,0 (IC2/3 4,1)	2,1	3,3	2,3	2,0	2,8
Üldine elulemus, kuud	16,3	7,9	8,6 (IC2/3 11,1)	8,0 (IC2/3 10,6)	10,1	7,3	11,5	8,74	10,0

Tabel 1. Atesolizumabi, pembrolizumabi ja nivolumabiga kaugelarenenud uroteliaalse kartsinoomi näidustusel läbi viidud kliiniliste uuringute tulemused.

1.3. Alternatiiv

Euroopa uroloogide ravijuhend²² soovib metastaatilise põievähi esmavaliku raviks tsisplatiini sisaldavat keemiaravi kombinatsiooni (tõendusühisuse aste 1b, tugev soovitus). Enam kui 50%-le uroteliaalse kartsinoomiga patsientidest ei sobi tsisplatiinil põhinev kemoterapia. Sellel patsiendigrupil standardne keemiaravi puudub, PD-L1 negatiivsetel patsientidel soovitatakse kasutada karboplatiinil põhinevat keemiaravi kombinatsiooni (2a, tugev soovitus), PD-L1 positiivsetel patsientidel kontrollpunkti inhibiitoreid pembrolizumabi või atesolizumabi (2a, nõrk soovitus). Teise ravivalikuna soovitatakse patsientidel, kelle haigus progresseerub

platinapõhise keemiaravi ajal või järel, kasutada pembrolizumabi (1b, tugev soovitus), atesolizumabi või nivolumabi (2a) või alternatiivina ravi kliinilise uuringu raames.

ESMO põievähi ravijuhend²³ soovib kaugelearenenud ja metastaatilise haiguse esmavaliku raviks tsisplatiini sisaldavat kemoterapia kombinatsiooni. Patsientidele, kellele tsisplatiin ei sobi, soovitatakse esmavalikuna ravi karboplatiini sisaldava kemoterapiaga (I, A) või monoterapiat taksaani või gemtsitabiiniga. Kui haigus progresseerub vähem kui 12 kuud pärast keemiaravi, soovitatakse teise ravivalikuna vinfluniini (I, B), taksaanil põhinevad kemoterapiat või ravi kliinilise uuringu raames. Kui haigus progresseerub rohkem kui 12 kuud pärast keemiaravi, soovitatakse korrata ravi platinapõhise keemiaraviga. Kuna ravijuhend pärineb 2014. aastast, pole selles kajastatud uusi immuunravi võimalusi.

NCCN põievähi ravijuhend²⁴ soovib esimese ravivalikuna tsisplatiin-sobilikele patsientidele keemiaravi tsisplatiin + gemtsitabiiniga või ddMVAC (doosiühend metotreksaat + vinblastiin + doksorubitsiin + tsisplatiin) koos kasvufaktoriga (mõlemad soovitud kategooria 1). Esimene valik patsientidele, kellele tsisplatiin ei sobi, on gemtsitabiin + karboplatiin, alternatiivina soovitatakse kasutada gemtsitabiini või gemtsitabiini kombinatsioonis paklitakseeliga (kõik nimetatud kategooria 2A). Kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 või sõltumata PD-L1 ekspressioonist, kui ükski platinat sisaldav keemiaravi ei sobi, soovitatakse atesolizumabi või pembrolizumabi (kategooria 2A). Teises ravireas soovitatakse kasutada kontrollpunkti inhibiitoreid: pembrolizumabi (kategooria 1), atesolizumabi, nivolumabi, durvalumabi ja avelumabi (viimased neli ravimit kategooria 2A) ning keemiaravi (paklitakseel, dotsetakseel, gemtsitabiin või premetekseed monoterapiana jm valikud; kategooria 2A).

Tervishoiuteenuste loetelu kaudu on tsisplatiin-sobilikele patsientidele kättesaadav ravimiteenus 351R „Kusepõie ja kuseteede kasvavate kemoterapiakuur“, mille raames on võimalik kasutada ravijuhendites esmavalikuna nimetatud raviskeeme gemtsitabiin + tsisplatiin ja tsisplatiin + doksorubitsiin + vinblastiin + metotreksaat. Teenus 351R ei sisalda II ravireas ning tsisplatiin-sobimatutel patsientidel kasutatavaid keemiaravimeid.

Taotlejalt ja meditsiiniliselt eksperdilt saadud informatsiooni kohaselt kasutatakse Eestis II ravireas taksaanipõhist keemiaravi, enamasti dotsetakseeli. Meditsiinilise eksperdi informatsiooni alusel on I raviliinis tsisplatiin-sobimatutel patsientidel kasutusel keemiaravi karboplatiini + gemtsitabiiniga.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Atesolizumabi soovitatav annus on 1200 mg intravenoosselt iga kolme nädala järel. Müügiloa hoidja on teinud ravimi Tecentriq (atesolizumab) infusioonilahuse kontsentratsiooniks 1200 mg/20 ml 20 ml N1 kohta hinnapakkumise [redacted] eurot, millele vastab ühe nädala ravi maksumus [redacted] eurot.

Pembrolizumabi soovitatav annus on 200 mg intravenoosse infusioonina iga kolme nädala järel. Pembrolizumabi kolmenädalase ravikuuri maksumus haigekassale on müügiloa hoidja esitatud hinna järgi [redacted] eurot, ühe nädala ravi maksab [redacted] eurot. Võttes arvesse [redacted] maksab ühenädalane ravi pembrolizumabiga [redacted] eurot.

Nivolumabi manustatakse uroteliaalse kartsinoomi näidustusel 240 mg iga 2 nädala järel. Opdivo (nivolumab) müügiloa hoidja esindaja on teinud hinnapakkumise, mille järgi maksaks 2-nädalane ravikuur nivolumabiga [redacted] eurot ja ühenädalane ravi vastavalt [redacted] eurot.

IMvigor 210 uuringus oli ravi kestuse mediaan atesolizumabiga kohordis 1 15 nädalat ja kohordis 2 12 nädalat, IMvigor211 uuringus oli vastav näitaja 2,8 kuud (12 nädalat). USA tavapraktikas oli ravikestus I ravireas 3 kuud ja teises ravireas 3,5 kuud, ravitsükli mediaan

oli mõlemas ravireas 4 tsükli²⁵, mis on sarnane uuringute IMvigor-210 ja -211 tulemustele. Uuringus Keynote 045 oli ravi kestvuse mediaan pembrolizumabiga 3,5 kuud (15 nädalat) ja Keynote 052 uuringus 3 kuud (12,86 nädalat). Uuringus CheckMate 032 oli ravi kestvuse mediaan nivolumabiga 3,5 kuud (15 nädalat)²⁶ ja uuringus CheckMate 275 3,3 kuud (14,1 nädalat).²⁷ Seega on ravimitega läbi viidud uuringute alusel ravi kestuse mediaan vahemikus 12-15 nädalat.

Ühe patsiendi ravi taotletavate ravimitega maksaks olenevalt valitud ravimist ja ravinädalate arvust (12-15) ■■■■■ -■■■■■ eurot. Arvestades, et atesolizumabi ja nivolumabi võib ravimi omaduste kokkuvõtte järgi kasutada kliinilise toime kadumiseni ning pembrolizumabi ja nivolumabi korral on soovitatav progresseerumise tunnuste korral jätkata ravi, kuni haiguse progresseerumine on kinnitatud, on tõenäoline, et ravi kestus reaalses kliinilises praktikas kujuneb pikemaks ning ravikulu veelgi suuremaks. Rahvusvahelistes kulutõhususe hinnangutes on ka märgitud, et pole standardset määratlust, mille alusel hinnata progressioonijärgselt ravi jätkuvat kliinilist efektiivsust, mis võib samuti pikendada ravi kestust.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

3.1.1. Atesolizumab

Inglismaa (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE*)²⁸ soovib atesolizumabi hüvitamist lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidele, kes on eelnevalt saanud platiinipõhist kemoterapiat, kui on täidetud järgmised tingimused:

- ravi atesolizumabiga lõpetatakse pärast 2-aastast katkematut ravi või haiguse progressiooni korral varem;
- ravimitootja tagab ravimi kättesaadavuse kokkulepitud allahindlusega.

Kuigi atesolizumabi kulutõhusus antud näidustuse ja patsiendipopulatsiooni korral on ebakindel, jääb kõige tõenäolisem lisakulu tõhususe määra ($ICER_{QALY}$) väärtus võrreldes taksaanidega vahemikku, mida saab lugeda kulutõhusaks.

NICE²⁹ soovib atesolizumabi hüvitamist vähiravifondi (*Cancer Drugs Fund*) raames ravinaiivsetele lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi kemoterapia tsisplatiiniga ja kelle kasvaja PD-L1 ekspressiooni tase on $\geq 5\%$, kui järgitakse ravimitootjaga sõlmitud lepingu (*managed access agreement*) tingimusi.³⁰ NICE'i hinnangul vastab atesolizumab elu pikendava elulõpuravi kriteeriumidele, pikendades tõenäoliselt elu rohkem kui 3 kuu võrra, kuid kliinilise kasu suurus võrreldes alternatiivsete ravivõimalustega on ebakindel, sest tõendid atesolizumabi efektiivsuse kohta tsisplatiin-sobimatutel patsientidel pärinevad vaid ühest II faasi ühe uuringurühmaga uuringust (IMvigor210). Eelnevast tulenevalt on ka kulutõhususe hinnangud väga ebakindlad, seejuures ületab kõige tõenäolisem $ICER_{QALY}$ väärtus märkimisväärselt piiri, mida loetakse NHS (*National Health Service*) vahendite kulutõhusaks kasutamiseks. Seetõttu soovib NICE kasutada ravimit vähiravifondi raames, kuni osana ravimitootjaga sõlmitud lepingust kogutakse täiendavat informatsiooni ravimi efektiivsuse kohta võrreldes alternatiivsete ravivõimalustega.

Šotimaa (*Scottish Medicines Consortium, SMC*)^{31,32} ei soovita atesolizumabi hüvitamist monoterapiana lokaalselt levinud või metastaseerunud uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidele, kelle haigus on progresseerunud tsisplatiini sisaldava kemoterapia järel või kellele tsisplatiin on sobimatu. SMC leidis, et ravimitootja pole piisavalt põhjendanud atesolizumabi suuri ravikuluid võrrelduna ravist saadava kasuga ega esitanud piisavalt tugevat kliinilist ja majanduslikku analüüsi. Baasjuhtumi korral saadi atesolizumabi $ICER_{QALY}$ väärtuseks I ravireas võrreldes gemtsitabiin + karboplatiiniga 65 159 £/QALY ja II ravireas

võrreldes taksaanidega 90 454 £/QALY (arvestamata patsientide juurdepääsuskeemi (*Patient Access Scheme*) hinda).

3.1.2. Pembrolizumab

NICE^{33,34} soovib pembrolizumabi hüvitamist vähiravifondi raames lokaalselt levinud või metastaseerunud uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kes on saanud platiinapõhist keemiaravi või kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu, järgmistel tingimustel:

- tsisplatiin-sobimatutel patsientidel (I ravirida) on kasvaja PD-L1 ekspressiooni CPS ≥ 10 ;
- ravi pembrolizumabiga lõpetatakse pärast 2-aastast katkematut ravi või haiguse progressiooni korral varem;
- järgitakse ravimitootjaga sõlmitud lepingu tingimusi.

NICE'i hinnangul vastab pembrolizumab elu pikendava elulõpuravi kriteeriumidele. Kõige tõenäolisem kulutõhususe näitaja II ravireas on ebakindel, kuna pole selge, missugust üldise elulemuse ekstrapoleerimist on kõige sobivam farmakoökonomilisel modelleerimisel kasutada, kuid leiti, et ICER_{QALY} väärtus on tõenäoliselt vahemikus 44 504 kuni 46 447 £. Saadud tulemus on kooskõlas NICE'i aktsepteeritava hinnatasemega elulõpuravi korral (<50 000 £/QALY), kuid mõned tõenäolised väärtused ka ületavad seda piirmäära.

Pembrolizumabi kliiniline kasu tsisplatiin-sobimatutel patsientidel on ebakindel, kuna seda on uuritud vaid võrdlusrühmata uuringus ning on raske hinnata kliinilise kasu suurust võrreldes alternatiivsete ravivõimalustega. Kuna KEYNOTE-052 uuring on veel käimas, on ebakindel ka pembrolizumabi pikaajaline kasu. Eelnevalt tulenevalt on ka kulutõhusus väga ebakindel. Täiendava informatsiooni (uuringu KEYNOTE-052 pikaajalised tulemused ja uuring KEYNOTE-361) kogumise ajal soovitatakse pembrolizumabi kasutamist I ravireas vähiravifondi raames.

SMC³⁵ soovib pembrolizumabi hüvitamist monoteerapiana lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidele, kes on saanud eelnevalt platiinapõhist keemiaravi, tingimusel, et ravi kestab maksimaalselt 2 aastat ja patsientide juurdepääsuskeem (*Patient Access Scheme* (PAS)) on jätkuvalt kättesaadav või turuhind ei ületa PAS-i hinda. Põhistsenaariumi korral oli ICER_{QALY} väärtus 45 833 £/QALY (arvestades PAS-i). Lisaks võeti arvesse, et pembrolizumab parandab oluliselt selle patsiendipopulatsiooni elulemust ja elukvaliteeti.

SMC³⁶ ei soovita pembrolizumabi kasutamist monoteerapiana lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kellele keemiaravi tsisplatiiniga on sobimatu ja kelle kasvaja PD-L1 ekspressiooni CPS ≥ 10 . Põhistsenaariumi korral oli kulutõhususe näitaja 36 147 £/QALY, kuid analüüsis oli mitmeid puuduseid ja ebakindlusi. SMC leidis, et ravimitootja pole piisavalt põhjendanud pembrolizumabi suuri ravikuluseid võrrelduna ravist saadava kasuga ega esitanud piisavalt tugevat kliinilist ja majanduslikku analüüsi.

Austraalia (PBAC, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)³⁷ soovib pembrolizumabi hüvitamist lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele eelnev platiinapõhine kemoteerapia on ebaõnnestunud. PBAC võttis arvesse, et uroteliaalse vähi puhul on suur kliiniline vajadus uute ravivõimaluste järele ja pembrolizumab tagab mõnede patsientidele võrreldes standardraviga märkimisväärse üldise elulemuse paranemise. Lisaks langetas ravimitootja ravimi hinda ja oli valmis sõlmima riskijagamise lepingu, mis tõi ravimi kulutõhususe näitaja võrreldes varasemaga aktsepteeritavasse vahemikku.

PBAC ei ole hinnanud pembrolizumabi kulutõhusust tsisplatiin-sobimatutel patsientidel.

Kanada (*Pan-Canadian Oncology Drug Review*, pCODR)³⁸ soovib pembrolizumabi hüvitamist tingimusel, et kulutõhusust parandatakse vastuvõetava tasemeni. Ravimi hüvitamist

soovitatakse lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga heas üldseisundis patsientidele, kelle haigus progresseerub platinapõhise kemoterapia ajal või järel või 12 kuu jooksul pärast neoadjuvantse või adjuvantse kemoterapia lõppu, sealjuures peaks ravi kestma haiguse progressiooni või ravimi talumatu toksilisuseni või maksimaalselt 2 aastat (kumb saabub enne). Eksperdid leidsid, et sellel patsiendipopulatsioonil on suur vajadus efektiivse ravi järele ning pembrolizumabil on võrreldes kemoterapiaga kliiniline kasu ja aktsepteeritav kõrvaltoimete profiil, pembrolizumab parandab üldist elulemust ja säilitab elukvaliteeti, kuid esitatud hinna juures ei ole pembrolizumab võrreldes kemoterapiaga kulutõhus. Lisaks leiti, et ravimi mõju eelarvele võib olla alahinnatud ja see võib olla märkimisväärne. pCODR ei ole hinnanud pembrolizumabi kulutõhusust tsisplatiin-sobimatutel patsientidel.

3.1.3. Nivolumab

NICE³⁹ ei soovita nivolumabi hüvitamist kauglearenenud ja opereerimatu või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidele, kes on eelnevalt saanud platinapõhist kemoterapiat, kuna pole selge, kui efektiivne on nivolumab võrreldes praeguse kliinilise praktikaga (paklitakseel, dotsetakseel ja parim toetav ravi). Lisaks, NICE`i hinnangul jääb nivolumabi kulutõhususe näitaja vahemikku 58 791 £/QALY (võrreldes paklitakseeliga) kuni 78 869 £/QALY (võrreldes dotsetakseeliga), mis ületab elulõpuravi korral aktsepteeritavat kulutõhususe väärtust. Samuti on majandusliku analüüsiga seotud märkimisväärne ebakindlus simuleeritud võrdlusravi kasutamise tõttu ja kulutõhususe näitaja võib olla märgatavalt kõrgem.

SMC⁴⁰ ei soovita nivolumabi hüvitamist lokaalselt levinud opereerimatu või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks pärast platinapõhise kemoterapia ebaõnnestumist, kuna ravimitootja ei esitanud piisavalt tugevat majanduslikku ja kliinilist analüüsi.

Ravim	ATESOLIZUMAB		PEMBROLIZUMAB		NIVOLUMAB
Ravirida	I	II	I	II	II
NICE	Soovitab vähiravifondi raames	Soovitab	Soovitab vähiravifondi raames	Soovitab vähiravifondi raames	Ei soovita
SMC	Ei soovita	Ei soovita	Ei soovita	Soovitab	Ei soovita
PBAC	-	-	-	Soovitab	-
pCODR	-	-	-	Soovitab hinnalanguse korral	-

Tabel 2. Kokkuvõtte rahvusvaheliste kulutõhususe hinnangute soovitustest atesolizumabi, pembrolizumabi ja nivolumabi hüvitamise kohta I ja II ravireas.

Tähise „-“ korral pole antud ravimi/ravirea osas kulutõhususe hinnangut koostatud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

3.2.1. Atesolizumab

Ravimi Tecentriq (atesolizumab) müügiloo hoidja esindaja esitas haigekassale lihtsustatud kulutõhususe analüüsi atesolizumabi kasutamise kohta II ravireas võrreldes paklitakseeli ja dotsetakseeliga. Analüüsis on kasutatud võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate arvu (Δ QALY) NICE`i kulutõhususe raportist²⁸ (Δ QALY=0,4) ning atesolizumabi ravikestuse mediaani 12 nädalat, dotsetakseeliga 7 nädalat ja paklitakseeliga 9 nädalat, mis tuginevad uuringule IMvigor 211¹⁰. Andmed keemiaravimite hindade kohta on võetud tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika määruse lisast 15.⁴¹ Müügiloo hoidja esindaja analüüsi tulemused on toodud tabelis 3. Müügiloo hoidja esindaja on saanud atesolizumabi kulutõhususeks võrreldes nii dotsetakseeli kui ka paklitakseeliga ca XXXXXXXXXX eurot/QALY.

Toimeaine	1 ravi- nädala maksu- mus (€)	Ravi pikkus (näda- lates)	Kulud kokku (€)	QALY-d kokku	Lisakulu (€)	Lisan- dunud QALY-d	ICER/ QALY (€/QALY)
Atesolizumab	█	12	█	0,97			
Dotsetakseel	7,30	7	51,10	0,57	█	0,4	█
Paklitakseel	7,61	9	68,49	0,57	█	0,4	█

Tabel 3. Atesolizumabi kulutõhususe analüüsi tulemused.

Müügiloa hoidja esindaja esitatud lihtsustatud kulutõhususe analüüsi ei saa pidada usaldusväärseks, kuna analüüsis on ravimite kulud arvestatud ravimite kasutamise perioodi mediaani järgi uuringus IMvigor 211, kuid võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate arv on saadud tulemuste ekstrapoleerimisel pikemale ajahorisondile, mis läbi suureneb see võrreldes kuludega ebaproportsionaalselt. Kulude ja kasu hindamisel tuleks ühtselt kasutada kas uuringu tulemusi või nende alusel modelleeritud andmeid. Šotimaa analüüsis³² on leitud atesolizumabiga võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate väärtuseks 20-aastase ajahorisondi jooksul 0,36 QALY. Analüüsi tulemusi mõjutab oluliselt ravi kestus atesolizumabiga. USA tavapraktikas oli ravikestus teises ravireas 3,5 kuud ehk 15 nädalat²⁵. Korregerides analüüsis Δ QALY väärtust ja ravi kestust atesolizumabiga, suureneb kulutõhususe näitaja █ €/QALY-ni, kuid otseste ja modelleeritud andmete kombineerimise tõttu ei saa ka seda tulemust lugeda usaldusväärseks. Kasutades uuringu IMvigor 211 progressioonivaba ja üldise elulemuse tulemusi ITT populatsioonis ning elukvaliteedi kordajaid Šotimaa analüüsist (ravil olles atesolizumabiga 0,684; taksaanidega 0,660; pärast ravi katkestamist 0,547 mõlemas ravirühmas), on modelleerimata Δ QALY 0,0137 (vt ka tabel 4) ja kulutõhususe näitaja tõuseb ca █ €/QALY-ni.

	Atesolizumab	Taksaanid
QoL on treatment	0,6840	0,6600
QoL off-treatment	0,5470	0,5470
PFS aastates	0,1750	0,3333
OS aastates	0,7167	0,6667
OS-PFS (aastad progresseerunud haigusega)	0,5417	0,3333
QALYd progressioonivaba	0,1197	0,2200
QALYd pärast progressiooni	0,2963	0,1823
Kokku QALYd	0,4160	0,4023
Vahe (Δ QALY)		0,0137

Tabel 4. Võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate arv IMvigor 211 tulemuste järgi (modelleerimata andmed).

Ravimi Tecentriq (atesolizumab) müügiloa hoidja esindaja esitas haigekassale farmakoökonomilise analüüsi atesolizumabi kasutamise kohta I ravireas võrreldes gemtsitabiin + karboplatiiniga. Hindamiseks on kasutatud Markovi mudelit, mis põhineb uuringu IMvigor 210 kohordi 1 tulemustel. Mudeli ajahorisont on 20 aastat, tulused ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga. Analüüsi järgi võidetakse atesolizumabiga võrreldes gemtsitabiin + karboplatiiniga 2,21 eluaastat (Δ LYG) ja 1,22 kvaliteedile kohandatud eluaastat (Δ QALY). Mudelis on arvestatud vaid ravimite kuludega, kuid mitte ravimite manustamise, kõrvaltoimete ja toetava ravi kuludega. Lisakulu atesolizumabiga on mudeli järgi █ eurot

ja kulutõhususe näitaja [redacted] €/QALY. Analüüs on tundlik ravi kestuse osas atesolizumabiga. Kui ravi kestuse aluseks võtta progressioonivaba elulemuse aeg, suureneb kulutõhususe näitaja [redacted] €/QALY-ni.

Esitatud analüüsi tulemuste võrdlemisel Šotimaa analüüsi³¹ tulemustega nähtub, et Šotimaale esitatud analüüsis olid võidetud eluaastate ja kvaliteedile kohandatud eluaastate arvud märkimisväärselt madalamad: $\Delta\text{LYG}=1,58$ ja $\Delta\text{QALY}=0,83$. Kasutades analüüsis üldise elulemuse modelleerimisel log-normal funktsiooni ja atesolizumabiga ravi katkestamiseni kuluva aja modelleerimisel Weibulli funktsiooni, mida on kasutatud Šotimaa analüüsis ja mis on ka esitatud analüüsis parima statistilise sobivusega, on $\Delta\text{LYG}=1,64$ ja $\Delta\text{QALY}=0,90$, mis on ligilähedased Šotimaa analüüsi tulemustele. Korregeeritud mudeli järgi on atesolizumabi kulutõhususe näitaja I ravireas [redacted] eurot/QALY. Lisaks on mudelis arvestatud vaid ravimite kuludega (atesolizumab ja gemtsitabiin+karboplatiin), kuid üldise elulemuse paranemisel kaasnevad atesolizumabiga ravitud patsientidel täiendavad kulud (ravi järgmistes raviridades, parim toetav ravi), mistõttu võib lisakulu atesolizumabi kasutamisel olla arvatust suurem ja kulutõhususe näitaja seega veelgi ebasoodsam. Eelnevast tulenevalt ei saa atesolizumabi kasutamist I ravireas võrreldes gemtsitabiin + karboplatiiniga lugeda kulutõhusaks.

3.2.2. Pembrolizumab

Ravimi Keytruda (pembrolizumab) müügiloa hoidja esitas haigekassale MS Excel tarkvaral põhineva kulukasulikkuse analüüsi, milles hinnati pembrolizumabi kulutõhusust teises ravireas 15 aasta perspektiivis võrreldes paklitakseeli + dotsetakseeliga. Mudelis kasutatud ravimite efektiivsus- ja ohutusandmed ning elukvaliteedi näitajad pärinevad uuringust KEYNOTE-045. Ravi kestvus pembrolizumabiga on analüüsis maksimaalselt 2 aastat (35 ravikuuri). Tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga. Analüüsis on kasutatud pembrolizumabi avalikku hinda ning dotsetakseeli ja paklitakseeli ravikuuri hindu teenusest 228R 2017. aasta seisuga. Võrdlusravi hinnaks on arvatud paklitakseeli ja dotsetakseeli ravikuuri kaalutud keskmine hind, ravimite osakaalud vastavad nende kasutamise osakaalule uuringus KEYNOTE-045 (vastavalt 48,9% ja 51,1%). Analüüsi tulemusena leiti, et pembrolizumabi kulutõhusus võrreldes paklitakseeli + dotsetakseeliga ($\text{ICER}_{\text{QALY}}$) on [redacted] eurot/QALY, kliinilise kasu suuruseks on leitud keemiaraviga võrreldes 0,77 QALY. Sensitiivsusanalüüsi järgi mõjutab saadud tulemust peamiselt ebakindlus seoses progressioonivaba ja üldise elulemuse ekstrapoleerimisega üle uuringu kestuse, pembrolizumabi annuse intensiivsus, samuti ka elukvaliteedi väärtused ning kulude ja tervisetulemite diskonteerimine. Sensitiivsusanalüüsis oli maksimaalne $\text{ICER}_{\text{QALY}}$ väärtus [redacted] eurot/QALY. NICE hindas, et pembrolizumabi kasutamisel teises ravireas võidetakse võrreldes paklitakseeli + dotsetakseeliga 0,81 QALY⁴², SMC hindas ΔQALY väärtuseks 0,85³⁵. Need tulemused on sarnased müügiloa hoidja analüüsis leitud väärtusele. Haigekassa hinnangul võib müügiloa hoidja analüüsi pidada usaldusväärseks. Haigekassa korregeeris analüüsi sisendandmetes pembrolizumabi maksumust vastavalt [redacted] ning dotsetakseeli ja paklitakseeli maksumuse vastavaks ravimite (mitte kogu ravikuuri) maksumusele 2019. aastal (kehapindala 1,8 m², paklitakseeli annus 315 mg – 22,84 eurot, dotsetakseeli annus 135 mg – 21,89 eurot). Hindade korregeerimisel kujunes kulutõhususeks [redacted] eurot/QALY. Pembrolizumabi ei saa praegusel hinnatasemel pidada teises ravireas kulutõhusaks. Selleks, et tootja mudeli alusel kujuneks pembrolizumabi kasutamise kulutõhusus uroteliaalse kartsinoomi näidustusel teises ravireas maksimaalselt 40 000 eurot/QALY, peaks 100 mg annus maksma haiglale mitte üle [redacted] euro ehk 200 mg maksimaalselt [redacted] eurot, seega peaks pembrolizumabi 3-nädalase ravikuuri hind olema [redacted]% soodsam.

Ravimi müügiloa hoidja ei ole esitanud farmakoökonomilist analüüsi pembrolizumabi kasutamise kohta uroteliaalse kartsinoomi näidustusel I ravireas (tsisplatiin-sobimatutel

patsientidel). Pembrolizumabi efektiivsusandmed I ravireas põhinevad II faasi võrdlusgrupita uuringul KEYNOTE-052, otsesed võrdlusuuringud palliativse keemiaraviga puuduvad. Madala tõendus põhiseuga uuringute kaudne võrdlemine ei ole haigekassa hinnangul kohane, mistõttu ei ole võimalik läbi viia usaldusväärset kulutõhususe analüüsi pembrolizumabi kasutamise kohta I ravireas.

3.2.3. Nivolumab

Ravimi Opdivo (nivolumab) müügiloa hoidja esindaja esitas haigekassale MS Excel tarkvaral põhineva kulukasulikkuse analüüsi, milles hinnati nivolumabi kulutõhusust teises ravireas 30 aasta perspektiivis võrreldes dotsetakseeliga, täiendava võrdlusena on esitatud tulemused võrreldes paklitakseeliga. Mudelis on kasutatud nivolumabi kahe nädalase ravi hinda [redacted] eurot. Tulused ja kulused diskonteeritud 5% määraga. Nivolumabi efektiivsusandmed ja andmed kõigi ravimite tervisekasu (*utility*) kohta pärinevad uuringust CheckMate 275, andmed paklitakseeli ja dotsetakseeli üldise ja progressioonivaba elulemuse kohta pärinevad kolmest uuringust.^{43,44,45} Võrdlusravimite efektiivsuse hindamiseks olemasolevate andmete põhjal kasutati prognostilist progressioonivaba ja üldise elulemuse mudelit. Mudelis on kasutatud progressioonieelset tervisekasu väärtust 0,84 ja progressioonijärgset väärtust 0,77, mis on märkimisväärselt optimistlikumad väärtused kui tootja poolt SMC-le esitatud analüüsis (vastavalt 0,713 ja 0,652). Mudelis on kasutatud võrdlusravimite hindu ravimimüügi statistikast, mille põhjal arvatud 1 mg ravimi hind erineb vähesel määral haiglate hankehindadest. Lisaks on paklitakseeli puhul kasutatud annust 80 mg/m² kohta, mis erineb atesolizumabi ja pembrolizumabiga läbi viidud III faasi uuringutes kasutatud paklitakseeli annusest (175 mg/m²). Müügiloa hoidja analüüsi tulemused on esitatud tabelis 5.

Võrdlusravim	Lisakulu (€)	Lisanduvad QALYd	ICER _{QALY} (€/QALY)
Nivolumab vs dotsetakseel	[redacted]	0.635	[redacted]
Nivolumab vs paklitakseel	[redacted]	1.154	[redacted]

Tabel 5. Nivolumabi kulutõhususe analüüsi tulemused

Analüüsi järgi on nivolumabi kulutõhusus võrreldes dotsetakseeliga [redacted] eurot/QALY ning võrreldes paklitakseeliga [redacted] eurot/QALY. Sensitiivsusanalüüsi järgi mõjutavad saadud tulemust enim ravimite üldise ja progressioonivaba elulemuse modelleerimise tulemused ning kasutatud tervisekasu väärtused. Tervisekasu väärtuste korrigeerimisel vastavaks SMC-le esitatud analüüsi väärtustega suureneb nivolumabi kulutõhususe väärtus võrreldes dotsetakseeliga [redacted] euronit/QALY ja paklitakseeliga [redacted] euronit/QALY. Mudeli ajahorisondi lühendamisel 20 aastani vähenevad Δ QALY väärtused vastavalt 0,49 ja 0,93-ni ning kulutõhususe näitajad suurenevad vastavalt [redacted] eurot/QALY ja [redacted] eurot/QALY-ni.

Esitatud analüüsi võrdlemisel pembrolizumabi ja atesolizumabi kohta esitatud analüüsides nähtub, et ravil nivolumabiga on võidetud QALY-de arv võrreldes dotsetakseeliga 0,635 ja paklitakseeliga 1,154 (vrd pembrolizumabil 0,77 ja atesolizumabil 0,4). Nivolumabiga saavutati II ravireas (uuring CheckMate 275) üldine elulemus 8,74 kuud ja progressioonivaba elulemus 2,0 kuud (pembrolizumabiga vastavalt 10,1 kuud ja 2,1 kuud, atesolizumabiga 8,6 kuud ja 2,1 kuud). Võttes arvesse ravimitega läbi viidud uuringute tulemusi ning esitatud analüüsides leitud võidetud QALY-de hulka, on ebaselge, kuidas on nivolumabi analüüsis saadud tulemuseks atesolizumabist ja pembrolizumabist oluliselt suurem Δ QALY väärtus, kui

nivolumabiga uuringus CheckMate 275 saadud ravitulemused on pigem sarnased atesolizumabiga saadud tulemustele. Arvestades mainitud küsitavusi ja asjaolu, et nivolumabi efektiivsusandmed uroteliaalse kartsinoomi teises ravireas põhinevad II faasi võrdlusgrupita uuringul, ei saa esitatud analüüsi tulemusi pidada usaldusväärseteks.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja 2019. aastal esitatud lisaandmete järgi sureb igal aastal kusepõievähki 110 patsienti, neist süsteemraviks sobilikud on ca 80-85% haigetest ehk 88-94 patsienti, kellest ca 50% saavad I liini ravi tsisplatiiniga (44-47). Ülejäänud 50% ei sobi tsisplatiinipõhisele ravile, neist 1/3 ekspresseerivad PD-L1 ja sobivad immuunraviks. Sellele tuginedes on I ravirea patsientide arvaks prognoositud 1.-3. aastal vastavalt 15, 17 ja 18 patsienti. II ravirea patsientide arvu prognoos tugineb tsisplatiinravile sobilike patsientide arvule ja eeldusele, et tsisplatinil põhinevast I raviliinist progresseerunud patsientidest sobivad üldseisundi tõttu II rea raviks umbes 50%. Eelnevale tuginedes on II ravirea patsientide arvaks 1.-3. aastal prognoositud vastavalt 22, 25 ja 28 patsienti.

I ravirida	EELARVEMÕJU					
Aasta	I aasta		II aasta		al III aastast	
Patsientide arv	15		17		18	
Ravinädalate arv	12	15	12	15	12	15
Atesolizumab	■	■	■	■	■	■
Pembrolizumab	■	■	■	■	■	■
II ravirida	EELARVEMÕJU					
Aasta	I aasta		II aasta		al III aastast	
Patsientide arv	22		25		28	
Ravinädalate arv	12	15	12	15	12	15
Atesolizumab	■	■	■	■	■	■
Pembrolizumab	■	■	■	■	■	■
Nivolumab	■	■	■	■	■	■
KOKKU	EELARVEMÕJU					
Aasta	I aasta		II aasta		al III aastast	
Patsientide arv	37		42		46	
Ravinädalate arv	12	15	12	15	12	15
ATESOLIZUMAB	■	■	■	■	■	■
PEMBROLIZUMAB	■	■	■	■	■	■
NIVOLUMAB	■	■	■	■	■	■

Tabel 6. Atesolizumabi, pembrolizumabi ja nivolumabi eelarvemõju

Mõju ravikindlustuse eelarvele ravimite atesolizumab, pembrolizumab ja nivolumab kasutamisel on toodud tabelis 6. Eelarvemõju on hinnatud eraldi I ja II ravireas ning mõlemas ravireas kokku (v.a nivolumab). Analüüsi aluseks on võetud käesoleva hinnangu punktis 2 kirjeldatud ravinädalate arv (12-15) ja ühe nädala ravi maksumused taotletavate ravimitega. Eelarvemõju arvutamisel on lähtuvalt meditsiinilise eksperdi informatsioonist kasutatud I ravireas võrdlusravimina gemtsitabiin + karboplatiini ja II ravireas dotsetakseeli. Gemtsitabiini + karboplatiini hind pärineb teenuse 325R („Munasarja kasvajate kemoterapiakuur“) kulumudelist ning ravi kestus (4 ravikuuri) uroteliaalse kartsinoomi näidustusel I ravireas tugineb De Santis, M. et al uuringule.⁴⁶ Dotsetakseeli ühe ravikuuri hind pärineb teenuse 323R

kulumudelid („Mao- ja söögitoruvähi kemoteraapiakuur“). Uuringus KEYNOTE-045 oli ravi kestus dotsetakseeliga 2,12 kuud, uuringus IMvigor 211 oli vastav näitaja 1,6 kuud. Seega on ravi kestus dotsetakseeliga keskmiselt 1,86 kuud (7,97 nädalat), millele vastab 3 ravikuuri. Lisakulu tervishoiuteenuste eelarvele 1.-4. aastal uroteliaalse kartsinoomi näidustusel ravimite atesolizumab, pembrolizumab ja nivolumab hüvitamisel on sõltuvalt valitud ravimist, ravinädalate ja patsientide arvust **I ravireas** ■■■■■-■■■■■ eurot ja **II ravireas** ■■■■■-■■■■■ eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine võib olla tõenäoline, kui ravi jätkatakse pärast haiguse progresseerumist või kliinilise kasu kadumist.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohaldamise tingimuste väljatöötamisel tuleb arvesse võtta, et atesolizumab, pembrolizumab ja nivolumab on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi (diagnoosikoodid C65, C66 ja C67) monoteraapiaks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud eelnevat platiinipreparaati sisaldavat kemoteraapiat, lisaks on atesolizumab ja pembrolizumab näidustatud patsientidele, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu.

Uuringutesse olid peamiselt kaasatud patsiendid ECOG skooriga 0 ja 1 või ≤ 2 . Uuringutes võis ravi jätkata ka pärast haiguse progresseerumist kui ravi jätkamine oli patsiendile kliiniliselt kasulik. Uuringutes KEYNOTE-045 ja KEYNOTE-052 kestis ravi pembrolizumabiga ilma haiguse progressioonita patsientidel maksimaalselt 2 aastat, täieliku ravivastuse saanud patsiendid võisid lõpetada ravi, kui nad olid saanud ravi pembrolizumabiga vähemalt 24 nädalat või KEYNOTE 045 uuringus ka vähemalt 2 doosi pärast esialgset täielikku ravivastust. Täpsed kohaldamise tingimused, sh ravi lõpetamise kriteeriumid, on vaja välja töötada koostöös Eesti Onkoteraapia Ühingu.

2019. aastal esitatud täiendatud taotluse järgi on taotleja hinnangul I rea raviks sobivad patsiendid heas või rahuldavas üldseisundis ja nende kasvaja ekspresseerib PD-L1. Immuunravi pikkus on 2 aastat.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Immuunravi (PD-L1-inhibiitorid) kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi raviks.	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoteraapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	jah	I ravireas gemtsitabiin + karboplatiin; II ravireas tsisplatiinravi (dotsetakseel); kumbki ravikuur ei kuulu hetkel teenusesse 351R („Kusepõie ja kusetee kasvaja kemoteraapiakuur“).
Kulutõhusus	Atesolizumab – I ravireas ■■■■■	

	eurot/QALY (ebakindel väärtus); II ravireas [redacted]. Pembrolizumab – I ravireas [redacted]; II ravireas [redacted] eurot/QALY Nivolumab – [redacted]	
Omaosalus	ei	
Vajadus	1.a – 37 2.a – 42 3.a – 46 4.a – 46	
	12-15 ravinädalat patsiendi kohta	
Teenuse piirhind	1 nädal – [redacted] - [redacted] eurot	
Kohaldamise tingimused	jah	Atesolizumab, pembrolizumab ja nivolumab on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi (diagnoosikoodid C65, C66 ja C67) monoterapiaks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud eelnevat plaatinapreparaati sisaldavat kemoterapiat, lisaks on atesolizumab ja pembrolizumab näidustatud patsientidele, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu. Uuringutesse olid peamiselt kaasatud patsiendid ECOG skooriga 0 ja 1 või ≤2 ning ravi võis jätkata ka pärast haiguse progresseerumist, kui ravi jätkamine oli patsiendile kliiniliselt kasulik. Täpsed kohaldamise tingimused, sh ravi lõpetamise kriteeriumid, on vaja välja töötada koostöös Eesti Onkoteraapia Ühinguga.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	I ravireas [redacted]- [redacted] eurot ja II ravireas [redacted]-[redacted] eurot.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue teenuse “Immuunravi (PD-L1-inhibiitorid) kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi ravis“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Teenus on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidele, kes on saanud eelnevat plaatinapreparaati sisaldavat kemoterapiat (teine ravirida) või kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu (esmane ravirida, va nivolumab). Atesolizumabi ja pembrolizumabi efektiivsusandmed II ravireas tuginevad III faasi kontrollitud uuringutele. Pembrolizumab parandas üldist elulemus 2,8 kuud; atesolizumab ei parandanud üldist elulemust võrreldes	

kemoterapiaga. Pembrolizumabi kulutõhusus II ravireas on [redacted] eurot/QALY. Atesolizumabi kulutõhusus II ravireas on ebaselge, usaldusväärne analüüs puudub. Atesolizumabi ja pembrolizumabi efektiivsusandmed I ravireas (tsisplatiin-sobimatutel patsientidel) ja nivolumabi efektiivsusandmed II ravireas tuginevad II faasi kontrollgrupita uuringutel ja otsesed võrdlusuuringud palliatiivse keemiaraviga puuduvad. Avaldatud andmete alusel ei ole haigekassa hinnangul võimalik läbi viia usaldusväärset kulutõhususe analüüsi. Atesolizumabi kulutõhususe näitaja esimeses ravireas on müügiloahodija analüüsi sisse viidud korrektureide järgselt [redacted] eurot/QALY, tegemist on ebakindla väärtusega. Müügiloahoidja esindaja esitatud kulutõhususe analüüsi nivolumabi kohta II ravireas ei saa haigekassa hinnangul pidada usaldusväärseks. Lisakulu tervishoiuteenuste eelarvele 1.-4. aastal ravimite rahastamisel uroteliiaalse kartsinoomi näidustusel on I ravireas [redacted]-[redacted] eurot ja II ravireas [redacted]-[redacted] eurot.

6. Kasutatud kirjandus

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf

² http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

³ http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02951767?term=NCT02951767&rank=1>

⁵ Balar, A. V. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2017, Jan; 389(10064), 67-76.

⁶ Rosenberg, J. E. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2016, May; 387(10031), 1909-1920.

⁷ Balar, A. V. et al. Atezolizumab in First-Line Cisplatin-Ineligible or Platinum-Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: Long-Term Efficacy From Phase II Study IMvigor 210. Poster presented at ASCO Annual Meeting 2018.

⁸ N.V. Velde, et al. Comparative Effectiveness of Non-cisplatin First-line Therapies for Metastatic Urothelial Carcinoma: Phase 2 IMvigor210 Study Versus US Patients Treated in the Veterans Health Administration. *European Urology Oncology*, 2019, Feb; 2(1), 12-20.

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02302807?term=NCT02302807&rank=1>

¹⁰ Powles, T. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2018, Feb; 391(10122), 748-757.

¹¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02807636>

¹² Cherny, N. I. Et al. (2017). ESMO-Magnitude of Clinical benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology*, 28, 2340-2366.

¹³ Bellmunt, J. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 2017, March; 376(11), 1015-1026.

¹⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02256436?term=keynote+045&rank=1>

¹⁵ Fradet, Y. et al. (2019). Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of > 2 years of follow-up. *Annals of Oncology*, pii: mdz127. doi: 10.1093/annonc/mdz127. [Epub ahead of print]

¹⁶ Balar, A. V. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncology*, 2017, Nov; 18(11), 1483-1492.

-
- ¹⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02853305>
- ¹⁸ Padmanee, S. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicenter, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncology*, 2017; 18, 312-322.
- ¹⁹ Padmanee, S. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicenter, open-label, two-stage, multi-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncology*, 2016; 17,1590-1598.
- ²⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02387996>
- ²¹ Sharma, P. et al. Nivolumab Monotherapy in Metastatic Urothelial Carcinoma: Longer-Term Efficacy and Safety Results From the CheckMate 032 Study. The 2018 Genitourinary Cancers Symposium; February 8–10, 2018; San Francisco, USA
- ²² http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#7_8
- ²³ Bellmunt, J. et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2014; 25(Supplement 3), iii40–iii48
- ²⁴ Spiess, P. E. et al. Bladder Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf
- ²⁵ Mhatre, et al. Treatment characteristics of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer receiving atezolizumab monotherapy in United States clinical practice. ASCO GU 2019, abstr 381
- ²⁶ Sharma, P. et al. Nivolumab Monotherapy in Metastatic Urothelial Carcinoma: Longer-Term Efficacy and Safety Results From the CheckMate 032 Study. Poster presented at the 2018 Genitourinary Cancers Symposium; February 8–10, 2018; San Francisco, CA, USA
- ²⁷ <http://www.ascopost.com/issues/april-25-2017/nivolumab-in-urothelial-carcinoma-after-platinum-therapy/>
- ²⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta525/resources/atezolizumab-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma-after-platinum-containing-chemotherapy-pdf-82606842153925>
- ²⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta492/resources/atezolizumab-for-untreated-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-when-cisplatin-is-unsuitable-pdf-82605083595973>
- ³⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta492/resources/managed-access-agreement-december-2017-pdf-4669574797>
- ³¹ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3134/atezolizumab-tecentriq-for-uc-final-feb-2018-for-website.pdf>
- ³² <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3850/atezolizumab-tecentriq-final-oct-2018.pdf>
- ³³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta519/resources/pembrolizumab-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma-after-platinum-containing-chemotherapy-pdf-82606788406213>
- ³⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta522/resources/pembrolizumab-for-untreated-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-when-cisplatin-is-unsuitable-pdf-82606837115077>
- ³⁵ https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3121/pembrolizumab_keytruda_final_jan_2018_for_website.pdf
- ³⁶ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3692/pembrolizumab-keytruda-final-august-2018-for-website.pdf>
- ³⁷ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/pembrolizumab-urothelial-psd-july-2018.pdf>
- ³⁸ https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_muc_fn_rec.pdf
- ³⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta530/resources/nivolumab-for-treating-locally-advanced-unresectable-or-metastatic-urothelial-cancer-after-platinum-containing-chemotherapy-pdf-82606894222021>
- ⁴⁰ https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3114/nivolumab_opvido_final_dec_2017_for_website.pdf
- ⁴¹ https://www.riigiteataja.ee/aktilisa/1281/2201/8030/SOM_17122018_m59_lisa3.pdf#
- ⁴² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta519/documents/committee-papers-3>
- ⁴³ Choueiri, T. K. et al. Double-blind, randomized trial of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel plus placebo in platinum-pretreated metastatic urothelial cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2012; 30(5): 507-512.
- ⁴⁴ Kim, Y. S. et al. A Phase II Study of Weekly Docetaxel as Second-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer* 2016; 14(1), 76-81.
- ⁴⁵ Petrylak, D. P. et al. Docetaxel As Monotherapy or Combined With Ramucirumab or Icrucumab in Second-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: An Open-Label, Three-Arm, Randomized Controlled Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2016; 34(13), 1500-1509.
- ⁴⁶ De Santis, M. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *Journal of Clinical Oncology*, 2012; 30(2), 191-199.