

Tervishoiu toimetised



Kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi immuunravi kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH55

Tartu Ülikool

2022

Raporti on koostanud:

Katrin Lutsar, Tartu Ülikooli terviseinfo analüüsigrupi analüütik

Janika Alloja, Tartu Ülikooli terviseinfo analüüsigrupi analüütik

Kersti Oselin, Põhja-Eesti Regionaalhaigla onkoloog

Liis Roováli, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse nooremlektor

Kaarel Nurk, Tartu Ülikooli Kliinikumi arst-resident onkoloogia erialal

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli rahvatervishoiu kaasprofessor

Keeletoimetaja – Merily Šmidt

Viide raportile:

Lutsar K, Alloja J, Oselin K, Roováli L, Nurk K, Kiivet R, Jürisson M. Kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi immuunravi kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022.

Kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi immuunravi:

ISBN 978-9985-4-1308-1 (pdf)

Raport koostati perioodil 23.03.2021–18.05.2022. Raporti koostamist toetas Eesti Haigekassa.

Sisukord

Lühendid ja mõisted.....	5
Kokkuvõte	6
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	9
2. Raporti metoodika.....	10
3. Neeruvähk ja selle ravi	11
3.1 Haiguse levimus	11
3.2 Haiguse kulg ja haiguskoormus.....	11
3.3 Ravivõimalused ja meetodid	12
3.4 Kaugelearenenud neeruvähi ravi Eestis.....	12
4. Neeruvähi ravijuhendid	14
4.1 Ravijuhendite seisukohad	14
4.2 Kokkuvõte ravijuhenditest.....	16
5. Neeruvähi ravimite efektiivsus.....	18
5.1 Pembrolizumab + aksitiniib.....	18
5.2 Nivolumab + ipilimumab	21
5.3 Senikasutatud ravimite efektiivsus	24
5.4 Kokkuvõte neeruvähi ravimite efektiivsuse kohta	25
6. Kulutõhususe uuringute ülevaade	27
6.1 Kulutõhususe uuringute metoodika	27
6.2 Kulutõhususe uuringute tulemused ja järeldused	28
6.3 Kulutõhususe uuringute kokkuvõte	31
7. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel.....	32
7.1 Mudeli kirjeldus.....	32
7.2 Mudeli eeldused ja sisendid.....	33
8. Kulutõhususe analüüsi tulemused	39
8.1 Baasstsenaarium	39
8.2 Tundlikkuse analüüs	40
8.3 Kokkuvõte kulutõhususe analüüsi tulemustest.....	43
9. Eelarve mõju analüüs.....	45
9.1 Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid	45
9.2 Eelarve mõju analüüsi tulemused	46
Järeldused	49

Kasutatud kirjandus	51
Lisa 1. Lähteülesanne.....	55
Lisa 2. Kulutõhusust käsitleva teaduskirjanduse otsing.....	57
Lisa 3. Drummondi kriteeriumid kulutõhususe uuringute kvaliteedi hindamiseks	58
Lisa 4. Kliinilise uuringu andmete ekstrapoleerimise tulemused	59
Summary	61

Lühendid ja mõisted

- AKS** – aksitiniib
- ESMO** – ingl European Society for Medical Oncology; Euroopa Onkoterapia Ühing
- ESMO-MCBS** – ingl Magnitude of Clinical Benefit Scale; ESMO kliinilise kasu skaala
- ICER** – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; täiendkulu tõhususe määr, suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
- INF-alfa** – alfa-2a-interferoon
- IPI** – ipilimumab
- NCCN** – ingl National Comprehensive Cancer Network; Ameerika Ühendriikide juhtivaid vähikeskuseid koondav ühing
- NIV** – nivolumab
- OS** – ingl *overall survival*; üldine elulemus; aeg ravi algusest kuni surmani
- PD-1** – ingl *programmed cell death-1*, programmeeritud rakusurma 1. tüüpi retseptor
- PEM** – pembrolizumab
- PFS** – ingl *progression-free survival*; progressioonivaba periood; aeg ravi algusest kuni haiguse progressioonini
- QALY** – ingl *quality adjusted life year*; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale
- RR** – ingl *response rate*; üldine ravivastuse määr
- TTH** – tervisetehnoloogiate hindamine (ingl *health technology assessment*, HTA); protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbipaistval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervisetehnoloogia kasutamisega seotud meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste küsimuste kohta, pakkumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks

Kokkuvõte

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

Soodusravimite loetelu kaudu on Eestis 2021. aasta seisuga IV staadiumis heledarakulise neeruvähi raviks kättesaadavad alfa-2a-interferoon (INF-alfa), sunitiniib ja pasopaniib esimese rea ravina, sunitiniib, pasopaniib või sorafeniib teise rea ravina pärast INF-alfat sisaldava ravi ebaõnnestumist ning aksitiniib või kabosantiniib teise rea ravina pärast esimese rea sunitiniib- või pasopaniibravi. Ravimiteenuse 352R kaudu on kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi raviks kättesaadavad esimeses reas bevatsizumab kombinatsioonis INF-alfaga, temsiroliimus; ning teises reas nivolumabi monoravi.

Siinse raporti eesmärk oli hinnata ravimikombinatsioonide nivolumab koos ipilimumabiga ja pembrolizumab koos aksitiniibiga efektiivsust ja kulutõhusust kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi esimese rea ravis. Selle eesmärgi saavutamiseks kirjeldati kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi tänapäevase ravi põhimõtteid rahvusvahelistes ravijuhendites, koostati teaduskirjanduse ülevaated vastavate ravimikombinatsioonide kliinilise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta ning tehti Eesti andmetel kulutõhususe ja eelarve mõju arvutused.

Viimase ajani oli rahvusvaheliselt kaugelearenenud neeruvähi standardraviks pasopaniib ja sunitiniib, mis on ka Eesti praegune praktika. Mõlemad ravimid on võrreldava efektiivsusega, otsus tuleb teha ohutusprofiilist lähtudes. Kabosantiniibi kasutatakse keskmise ja suure riskiga patsientidel, rahvusvaheliselt kasutatakse seda nii esimese kui ka teise reana, Eestis teise reana. Ülejäänud ravivalikud, nagu temsiroliimus või bevatsizumab koos INF-alfaga, on rahvusvahelistes ravijuhendites nõrgema soovitusel ja tõendus põhiseadusega.

Keskmise ja suure riskiga patsientidel soovitatakse kaugelearenenud neeruvähi esimese ravireana kasutada pembrolizumabi ja aksitiniibi või nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooni. Otsus, kumba kombinatsiooni kasutada, tuleks teha sõltuvalt ohutusprofiilist. Patsientidele, kellele eespool mainitud kombinatsioonravi on vastunäidustatud, on näidustatud ravi kabosantiniibi, sunitiniibi või pasopaniibiga.

Uuendatud esimese rea ravijuhendid kaugelearenenud neeruvähi ravis muudavad kehtetuks varasemad teise rea ravi soovitusel, kus seni kasutati järjestikuseid türosiinkinaasi inhibiitoreid.

Randomiseeritud kontrollitud III faasi uuringus KEYNOTE-426 võrreldi pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsioonravi efektiivsust sunitiniibiga. Pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsioonravi rühmas oli suremuse risk võrreldes sunitiniibi rühmaga 32% väiksem, progressioonivaba elulemus 4,3 kuud pikem ning progressiooni risk 29% väiksem. Keskmise ja suure riskiga patsientide suremuse risk oli kombinatsioonravi rühmas 37% ja progressiooni risk 31% väiksem kui sunitiniibi rühmas. Kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 21%, aksitiniibiga 20% ja mõlema ravimiga 7% patsientidest pembrolizumabi ja aksitiniibi rühmast ning 12% patsientidest sunitiniibi rühmast.

Kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi ravis on nivolumab kombinatsioonis ipilimumabiga keskmise ja suure riskiga patsientidel esmavaliku raviks. Randomiseeritud kontrollitud III faasi uuringus CheckMate 214 võrreldi nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioonravi efektiivsust sunitiniibiga. Nelja-aastase jälgimisaja jooksul oli nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioonravi keskmise ja suure riskiga patsientidel võrreldes sunitiniibraviga efektiivsem: suremuse risk oli 35% väiksem, progressioonivaba elulemuse mediaan 2,9 kuud pikem ning progressiooni risk 26% väiksem. Ravi katkestama sundinud kõrvaltoimeid esines nivolumabi ja ipilimumabi rühmas rohkem kui sunitiniibi rühmas (vastavalt 22,7% ja 13,1%).

Avaldatud kulutõhususe uuringutes hinnati ravimikombinatsioonide nivolumab koos ipilimumabiga ja pembrolizumab koos aksitiniibiga kasutamise kulutõhusust kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi esimese rea ravis võrdluses sunitiniibraviga või omavahel. Ravimikombinatsioone sunitiniibiga võrrelnud uuringutes leiti, et kasutades esimeses ravireas kombinatsioonravi, saavutatakse rohkem kvaliteetseid eluaastaid, kuid kulud on suuremad. Täiendkulu tõhususe määr jäid nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooni sunitiniibiga võrdlevates uuringutes vahemikku 4682 – 141 120 USA dollarit ning pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsiooni sunitiniibiga võrdlevates uuringutes vahemikku 55 185 – 249 704 USA dollarit täiendava kvaliteetse eluaasta kohta. Ravimikombinatsioone omavahel võrdlevad uuringud andsid kvaliteetse eluea kohta vastakaid tulemusi, kuid kõigis olid pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsioonravi kogukulud suuremad kui nivolumabi ja ipilimumabi kogukulud.

Ravimikombinatsioonide kulutõhususe Eesti andmetel modelleerimisel kasutati elulemusanalüüsi mudelit. Ravimikombinatsioonide kulutõhusust hinnati kahes prognostilises rühmas: kõik patsiendid ning keskmise ja suure riskiga kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi patsiendid. Hinnati mõlema ravimikombinatsiooni tervisetulemeid ja kulu patsientide esimese rea ravis võrreldes tavapraktikaga kümne aasta perspektiivis.

Kulutõhususe modelleerimine Eesti andmetel näitas, et mõlema ravimikombinatsiooni

kasutamisel esimese rea ravis saavutatakse võrreldes sunitiniibraviga suuremate kulude juures rohkem kvaliteetseid eluaastaid. Nivolumabi koos ipilimumabiga kasutamise täiendkulu tõhususe määr kõikide patsientide rühmas oli 135 557 ning keskmise ja suure riskiga patsientide rühmas 129 573 eurot täiendava kvaliteetse eluaasta kohta. Pembrolizumabi koos aksitiniibiga kasutamise täiendkulu tõhususe määr oli kogu sihtrühmas 159 007 ning keskmise ja suure riskiga patsientidel 108 549 eurot täiendava kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige enam mõjutasid analüüsi tulemusi ravimite hind, valitud ajaperspektiiv ja kombinatsioonravi kasutamise kestus.

Eelarve mõju analüüs koostati viie aasta perspektiivis eeldusega, et igal aastal alustab kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi ravi 150 inimest. Ravi alustavate keskmise ja suure riskiga patsientide arvuks arvestati 100 inimest aastas. Kummagi ravimikombinatsiooni kasutamine keskmise ja suure riskiga patsientide esimese rea ravis tooks viie aasta perspektiivis võrreldes tavapraktikaga kaasa ligikaudu 28 mln euro suuruse ravikulude kasvu. Kui nivolumab koos ipilimumabiga oleks kasutatav kõigil patsientidel, oleks lisakulu ligikaudu 36 mln eurot. Kõigi patsientide esimese rea ravis pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsiooni kasutamine oleks seotud ligikaudu 43 mln euro suuruse lisakuluga.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Raporti lähteülesandest (vt lisa 1) tulenevad uurimisküsimused olid järgmised:

1. Milliseid raviskeeme soovitatakse kasutada neerukasvajate ravis Euroopas ja USA-s?
2. Kas on olemas tõendusmaterjali, et mõni ravimitest on teises ja kolmandas valikus efektiivsem kui teised?
3. Kas on olemas tõendusmaterjali, et kui ravi ühe või teise ravimiga on ebaõnnestunud, siis milline ravim on osutunud järgmise valikuna efektiivseks?
4. Milline on olemasolev tõendus ravimite kulutõhususe kohta neeruvähi ravis?
5. Milline on ravimite kulutõhusus neeruvähi ravis Eestis?

Raporti koostamise aluseks oli vajadus hinnata ravimikombinatsioonide nivolumab koos ipilimumabiga ja pembrolizumab koos aksitiniibiga efektiivsust ning kulutõhusust kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi ravis. Seetõttu kitsendati kokkuleppel tellijaga raporti fookust ja keskenduti üksnes nimetatud ravimikombinatsioonide efektiivsuse ja kulutõhususe hindamisele.

Koostatud raporti täpsustatud eesmärk oli hinnata ravimikombinatsioonide nivolumab koos ipilimumabiga ja pembrolizumab koos aksitiniibiga efektiivsust ja kulutõhusust kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi esimese rea ravis.

Raporti alguses kirjeldatakse lühidalt neeruvähi kulgu, epidemioloogiat ja ravivõimalusi. Seejärel antakse ülevaade heledarakulise neeruvähi rahvusvahelistest ravijuhenditest ning kirjeldatakse teaduskirjanduse põhjal uute ravimikombinatsioonide efektiivsust ja kulutõhusust kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi ravis. Teaduskirjanduse alusel koostatakse kulutõhususe mudel ja arvutatakse uute immuunravimite kasutuselevõtu kulutõhusus ja eelarvemõju Eestis. Viimases peatükis esitatakse uurimisküsimustest lähtuvad järeldused.

2. Raporti metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuste tegemist, et viia ellu ohutut ja efektiivset tervisepoliitikat, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljund on raport, milles sünteesitakse tõenduspõhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil.

Tõendus ravimite efektiivsuse kohta

Kõige olulisemad teadusuuringud kaugelearenenud neeruvähi ravimikombinatsioonide efektiivsuse kohta on tehtud ravimiarenduse käigus. Nende uuringute tulemused on esitatud ravimiameti kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõtetes. Siinse raporti jaoks leiti ravimi müügiloo aluseks olevad uuringud nimetatud kokkuvõtetest. Asjakohased teadusartiklid otsiti andmebaasist PubMed. Lühikokkuvõtted neist teadusartiklitest on esitatud raporti peatükis 4.

Kaugelearenenud neeruvähi tänapäevase ravi põhimõtted on kokku lepitud ja esitatud kahes rahvusvahelises ravijuhendis – NCCN-i (ingl National Comprehensive Cancer Network) ja ESMO (ingl European Society for Medical Oncology) ravijuhend [1, 2]. Ravijuhendite lühikokkuvõtted on esitatud peatükis 5.

Tõendus ravimite kulutõhususe kohta

Ravimikombinatsioonide nivolumab + ipilimumab ja pembrolizumab + aksitiniib kulutõhusust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks tehti 2021. aasta augustis päring andmebaasis PubMed. Lisas 2 esitatud päring andis 54 vastet. Pealkirjade ja sisukokkuvõtete põhjal jäeti välja 44 kirjet, mis käsitlesid muu paikmega vähkkasvajate ravi (40 kirjet), ei olnud kulutõhususe uuringud (2 kirjet) või olid kulutõhususe uuringute ülevaated (2 kirjet).

Täistekstide läbivaatamisel hinnati uuringuid Drummondi kriteeriumite [3] alusel (vt lisa 3). Kõik päringu tulemusel leitud artiklid vastasid nimetatud kriteeriumitele ja kaasati analüüsi. Sirveotsinguga (st teiste uuringute kasutatud allikate loetelu läbitöötamisega) leiti lisaks üks artikkel, mis käsitles kaugelearenenud neeruvähi kulutõhusust ning vastas samuti Drummondi kriteeriumitele. Otsingu käigus ei tuvastatud ühtegi varem publitseeritud kaugelearenenud neeruvähi ravimikombinatsioonide kulutõhusust käsitlevat TTH raportit. Kokku kaasati kulutõhususe kirjanduse ülevaatesse 11 allikat.

3. Neeruvähk ja selle ravi

3.1 Haiguse levimus

Neeru- ja neeruvaagna vähki (C64–65) diagnoositi Eestis 2018. aastal esmasjuhuna 330 inimesel [4]. See moodustab 3,75% kõigist Eestis samal aastal diagnoositud pahaloomulistest kasvajatest. Eesti haigestumus on rahvusvahelises võrdluses suur, olles meestel Euroopas viiendal ning naistel kaheksandal kohal [5]. Ajavahemikul 1990–1994 esmaselt diagnoositute hulgas oli Eestis neeruvähi viie aasta elulemus vaid 40%, kui Euroopa keskmine oli 57% [6]. Ajavahemikku 1997–2006 käsitlevas EURO CARE-5 uuringus oli aga Eesti näitaja võrdsustunud Euroopa keskmisega [7]. Aastate 1995–2014 Eesti neeruvähi haigestumust ja elulemust käsitlevas uuringus [8] kirjeldatakse haigestumuse olulist tõusu, eriti lokaalse neeruvähi osas. Seda seostatakse nii muutunud riskifaktorite profiili kui ka suurenenud diagnostilise aktiivsusega. Vaadeldud perioodi jooksul paranes vanusega kohaldatud viie aasta elulemus 53%-lt 65%-le. Elulemuse paranemise põhjusena nähakse eelkõige varasemas staadiumis diagnoosimist, aga on ka staadiumispetsiifilist elulemuse paranemist, mida on seostatud muutunud ravivõimalustega.

3.2 Haiguse kulg ja haiguskoormus

Neeru pahaloomulised kasvaja on valdavalt (90%) neerurakk-kartsinoomid, kuid neerus ja neeruvaagnas esineb harva ka neeruvaagna transitoorakulist vähki ja neerust lähtunud sarkoome. Ligi 96% neeru pahaloomulistest kasvajatest on sporaadilised ja ülejäänud on seotud pärilike sündroomidega. Sporaadilised juhud diagnoositakse enamasti peale viiekümndat eluaastat ning klassikaline sümptomite kolmik on veri uriinis, valu küljes ja palavik. Kaasajal aga diagnoositakse enamik neeruvähkidest juhuleiuna radioloogilistel uuringutel, mis on tinginud lokaalse haiguse osakaalu suurenemise esmadiagnostilise hulgas. Riskifaktorid on suitsetamine, mis on põhjuslikus seoses neeruvähi tekkega rohkem kui 20%-l juhtudest, rasvumine 30%-l juhtudest ja eelnevatest sõltumatuna ka kõrgvererõhktõbi.

Haiguse prognoosi mõjutab enim staadium diagnoosihetkel. Kui kasvaja levik piirdub neeruga, on viie aasta elulemus 71–97%, samas kaugmetastaasidega haiguse puhul on see < 10% [9]. Metastaatilise haiguse korral sõltub prognoos riskirühmast mitmeid kliinilisi parameetreid arvesse võtvate skoorimissüsteemide järgi. Nendeks on MSKCC (ingl The Memorial Sloan Kettering Cancer Center, [10]) ja IMDC (ingl International Metastatic RCC Database Consortium, [11]) klassifikatsioonid.

Neeruvähiga seotud haiguskoormus Eestis on ülemaailmses riikide võrdluses 11. kohal (vanusega korrigeeritud DALY kaotus Eestis ~100 aastat 100 000 inimese kohta) [12].

3.3 Ravivõimalused ja meetodid

I staadiumi (kasvaja piirdub neeruga) neeruvähi korral on võimalikeks ravimeetoditeks neeru reseksioon, ablatiivsed ravimeetodid, tuumornefrektoomia või kindlatel juhtudel aktiivne jälgimine. Kuratiivsele ravimeetodile järgneb jälgimine, mitte adjuvantravi.

II ja III staadiumi (kasvaja võib haarata veresooni ja teisi vahetult neeru ümbritsevaid kudesid, regionaalse lümfisõlme metastaas) korral on võimalikud ravimeetodid neeru reseksioon või tuumornefrektoomia, millele järgneb üldjuhul jälgimine või kliinilisse ravimiuuringusse kaasamine. III staadiumi heledarakulise neeruvähi puhul on näidanud elulemuse paranemist adjuvantravi sunitiniibiga.

IV staadiumi (kaugmetastaasid ja/või Gerota fastsiat läbiv algkolle) neeruvähi korral on lisaks süsteemravile näidustatud tsütoreduktiivne nefrektoomia, kui see on teostatav. Metastaaside kirurgiline eemaldamine või täppiskiiritusravi on oligometastaatilise haiguse puhul näidustatud.

3.4 Kaugelearenenud neeruvähi ravi Eestis

Eestis on 2021. aasta seisuga neeruvähi raviks võimalik kasutada kokku kaheksat ravimit kas Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu [13] või soodusravimite loetelu [14] kaudu.

Soodusravimite loetelu [14] kaudu on Eestis 2021. aasta seisuga IV staadiumis heledarakulise neeruvähi raviks 100% soodusmääraga rahastatud a) sunitiniib ja pasopaniib esimese rea ravina patsientidele, kelle üldseisund ECOG kriteeriumite järgi on 0–1, haiguse prognoos hea või keskmine, b) sunitiniib, pasopaniib või sorafeniib teise rea ravina pärast INF-alfat sisaldava ravi ebaõnnestumist; ning c) aksitiniib või kabosantiniib teise rea ravina pärast esimese rea sunitiniib- või pasopaniibravi.

Ravimiteenuse 352R [13] kaudu on kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi raviks kättesaadavad esimeses ravireas bevatsizumab kombinatsioonis INF-alfaga hea ja keskmise prognoosiriskiga patsientidel, temsiroliimus suure riskiga patsientidel ning teises reas nivolumabi monoravi heas üldseisundis (ECOG 0–1) patsientidel kuni haiguse progressioonini. Neerukasvajate kemoterapia kahenädalane ravikuur 352R (piirhind 2575 eurot) koosneb kolmest ravimist osakaaludega 5%, 5% ja 90%: bevatsizumab 700 mg (2578 eurot), temsiroliimus 50 mg (1919 eurot) ja nivolumab 240 mg (2610 eurot).

2020. aastal kasutati esimeses ravireas kahte suukaudset võrdse kliinilise efektiivsusega türosiinkinaasi inhibiitorit sunitiniibi (49 patsiendil) ja pasopaniibi (105 patsiendil) ning ravimiteenuse 352R kaudu ka bevatsizumabi kombinatsioonis INF-alfaga ning temsiroliimust.

Kui esimese ravirea kasutamisel haigus progresseerus, siis teises ravireas kasutati kas kabosantiniibi või immuunravi nivolumabiga (teenuse 352R kaudu), kusjuures mõlemat ravimit ühel ja samal haigel kasutada ei või. Juhul kui nivolumab ei toimi, võib kasutada kolmandas reas aksitiniibi; kui nivolumab toimib, siis aksitiniibi hiljem enam kasutada ei või. Kui kabosantiniib on ära kasutatud, siis on haigekassa kompenseeritavad ravivalikud ammendunud.

Neeruvähi ravi eest tasus Eesti Haigekassa 2020. aastal raviteenuse 352R kaudu 1,24 mln eurot (57 haiget) ja soodusravimeid kasutas 190 haiget kogusummas 3,4 mln eurot.

Uued immuunravimid tuleksid esimesse raviritta ja asendaksid praegu kasutusel olevaid ravimeid, mis liiguksid teise raviritta.

4. Neeruvähi ravijuhendid

Kaugelearenenud neeruvähi ravisoovitused sõltuvad kasvaja histoloogilisest tüübist ja riskirühmast. Histoloogilise tüübi alusel on eristatud heledarakuline neerurakk-kartsinoom ja mitte-heledarakuline neerurakk-kartsinoom. Heledarakulise histoloogia kohta on ravisoovitused tugeva tõenduspõhisusega, ravisoovituste aluseks olevad kliinilised uuringud on valdavalt tehtud selle histoloogilise tüübiga. Kuna tegemist on harvaesinevate histoloogiliste alatüüpidega ja kliinilisi andmeid on vähe, siis mitte-heledarakulise neeruvähi ravi siinses raportis ei käsitleta.

Metastaatilise haiguse puhul oli riskirühmade liigituse kuldstandardiks MSKCC klassifikatsioon (ingl The Memorial Sloan Kettering Cancer Center, [10]), nüüdseks on lisandunud IMDC süsteem (ingl International Metastatic RCC Database Consortium, [11]).

4.1 Ravijuhendite seisukohad

4.1.1 NCCN-i neeruvähi ravijuhend

National Comprehensive Cancer Networki (NCCN) neeruvähi ravijuhend on kaasajastatud viimati 2022. aasta alguses [2].

Heledarakulise neerurakk-kartsinoomi esimese rea ravi

Väikse riskiga hea prognoosiga patsientidele on esimeses ravireas soovitatud eelistatud ravivõimalusena aksitiniibi koos pembrolizumabiga, kabosantiniibi koos nivolumabiga või lenvatiniibi koos pembrolizumabiga. Teised soovitatud ravivariandid on aksitiniib koos avelumabiga, kabosantiniib monoterapiana, ipilimumab koos nivolumabiga, pasopaniib või sunitiniib. Nõrgema tõenduspõhisusega, kuid siiski soovitatud on aksitiniibi monoterapia või kõrgdoosis interleukiin 2.

Keskmise ja suure riskiga patsientidele on soovitatud ühised: soovitatakse eelistatud ravivariantidena aksitiniibi koos avelumabiga, kabosantiniibi koos nivolumabiga, ipilimumabi koos nivolumabiga, lenvatiniibi koos pembrolizumabiga või kabosantiniibi. Teised soovitatud variandid on aksitiniib koos avelumabiga, pasopaniib või sunitiniib. Vähem efektiivsed, kuid siiski soovitatud on aksitiniib, kõrgdoosis interleukiin 2 või temsiroliimus. Kokkuvõtte NCCN-i ravijuhendi soovitustest neerurakk-kartsinoomi esimese rea raviks on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Kokkuvõte NCCN-i ravijuhendi soovistest neerurakk-kartsinoom esimese rea raviks

Riskitase	Eelistatud ravimeetod	Teised soovituslikud ravimeetodid	Kindlatel juhtudel kasutatavad
Väike risk	<ul style="list-style-type: none"> • aksitiniib + pembrolizumab • kabosantiniib + nivolumab • lenvatiniib + pembrolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • aksitiniib + avelumab • kabosantiniib • ipilimumab + nivolumab • pasopaniib • sunitiniib 	<ul style="list-style-type: none"> • aktiivne jälgimine • aksitiniib • kõrgdoosis interleukiin 2
Keskmine/ suur risk	<ul style="list-style-type: none"> • aksitiniib + pembrolizumab • kabosantiniib + nivolumab • ipilimumab + nivolumab • lenvatiniib + pembrolizumab • kabosantiniib 	<ul style="list-style-type: none"> • aksitiniib + avelumab • pasopaniib • sunitiniib 	<ul style="list-style-type: none"> • aksitiniib • kõrgdoosis interleukiin 2 • temsiroliimus

Heledarakulise neerurakk-kartsinoomi teise või järgneva rea ravi

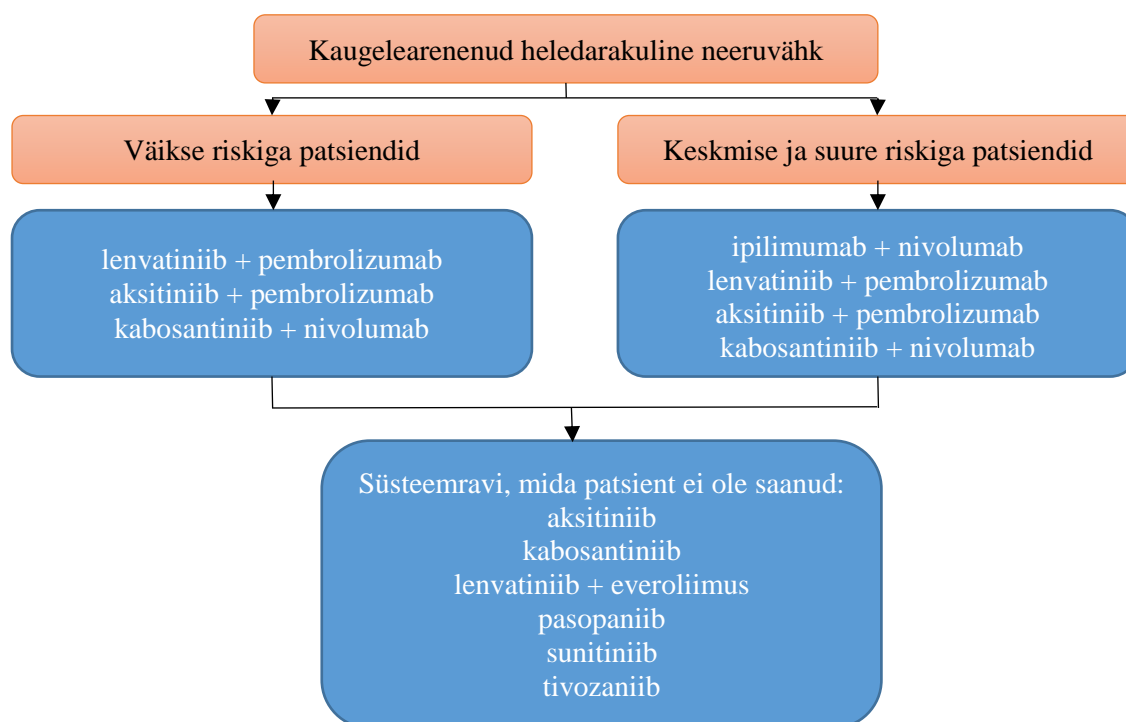
Eelistatud ravivõimalusena soovitatakse kabosantiniibi, nivolumabi või lenvatiniibi koos everoliimusega. Teised soovitatud ravivariandid on aksitiniib, aksitiniib koos pembrolizumabiga, kabosantiniib koos nivolumabiga, ipilimumab koos nivolumabiga, lenvatiniib koos pembrolizumabiga, pasopaniib, sunitiniib, tivosaniib või aksitiniib koos avelumabiga. Kindlates olukordades loetakse soovitatavateks everoliimust, temsiroliimust, bevatsizumabi, sorafeniibi või kõrgdoosis interleukiin 2. Kokkuvõte NCCN-i ravijuhendi soovistest neerurakk-kartsinoomi teise ja järgneva rea raviks on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Kokkuvõte NCCN-i ravijuhendi soovistest neerurakk-kartsinoomi teise ja järgneva rea raviks

Eelistatud ravimeetod	Teised soovituslikud ravimeetodid	Kindlatel juhtudel kasutatavad
<ul style="list-style-type: none"> • kabosantiniib • lenvatiniib + everoliimus • nivolumab 	<ul style="list-style-type: none"> • aksitiniib • aksitiniib + pembrolizumab • kabosantiniib + nivolumab • ipilimumab + nivolumab • lenvatiniib + pembrolizumab • pasopaniib • sunitiniib • tivosaniib • aksitiniib + avelumab 	<ul style="list-style-type: none"> • everoliimus • bevatsizumab • kõrgdoosis interleukiin 2 • sorafeniib • temsiroliimus

4.1.2 ESMO neeruvähi ravijuhend

European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021. aasta septembris uuendatud neeruvähi ravijuhend sisaldab nii kaasajastatud ravisoovitusi kui ka ESMO MCBS-i (ingl Magnitude of Clinical Benefit Scale) skoori. [1] ESMO ravijuhendi soovitusel on NCCN-i soovitustega samad. Kokkuvõtlikult on kaugelearenenud neeruvähi ESMO ravijuhendi soovitusel esitatud joonisel 1.



Joonis 1. Kokkuvõte ESMO ravijuhendi soovitustest süsteemravi kohta

4.2 Kokkuvõte ravijuhenditest

Viimase ajani oli rahvusvahelistes ravijuhendites kaugelearenenud neeruvähi standardraviks pasopaniib ja sunitiniib, mis on ka Eesti praegune praktika. Mõlemad ravimid on võrreldava efektiivsusega, otsus tuleb teha ohutusprofiilist lähtudes. Kabosantiniibi kasutatakse vaid keskmise ja suure riskiga patsientidel, rahvusvaheliselt kasutatakse seda nii esimese kui ka teise ravireana, Eestis on kabosantiniib rahastatud üksnes teise ravireana. Ülejäänud ravivalikud, nagu temsiroliimus või bevatsizumab koos INF-alfaga, on rahvusvahelises ravijuhendites nõrgema soovitusel ja tõendus põhisisusega.

Keskmise ja suure riskiga kaugelearenenud neeruvähi patsientidel soovitatakse rahvusvahelistes ravijuhendites esimese ravireana tugeva tõendus põhisisusega pembrolizumabi ja aksitiniibi, nivolumabi ja ipilimumabi, lenvatiinibi ja pembrolizumabi või kabosantiniibi ja nivolumabi kombinatsiooni. Otsus, millist kombinatsiooni kasutada, tuleks teha ohutusprofiili järgi. Patsientidele, kellele on eespool mainitud kombinatsioonravi vastunäidustatud, on näidustatud ravi kabosantiniibiga, sunitiniibiga või pasopaniibiga. Uuendatud esimese rea ravijuhendid kaugelearenenud neeruvähi ravis muudavad kehtetuks varasemad teise rea ravi soovitusel, kus seni kasutati järjestikku TKI-sid.

Ravijuhendites soovitatakse peale immuunravi kasutamist kasutada TKI-sid. Kabosantiniib on efektiivne ka pärast eelnevat TKI ravi. Tõendust, et kabosantiniib on aktiivne peale

immuunravi, laiendatakse ka teistele TKI-dele. Kabosantiniib on teises reas sunitiniibist efektiivsem ja seetõttu võiks seda eelistada. Aksitiniibi ja kabosantiniibi võrdlusuuringud teise ravireana kasutamiseks puuduvad.

Retrospektiivses uuringus peale immuunravi oli VEGFR-TKI-de aksitiniibi, pasopaniibi, sorafeniibi ja sunitiniibi monoterapia hilisemates raviridades efektiivsem kui immuunravi kombinatsioon VEGFR-TKI-ga.

5. Neeruvähi ravimite efektiivsus

Siinses raportis käsitletakse kahte uut ravimikombinatsiooni: pembrolizumabi kombinatsioonis aksitiniibiga ja nivolumabi kombinatsioonis ipilimumabiga. Pembrolizumab, aksitiniib ja nivolumab on Eestis soodustingimustel kasutusel erinevate kasvajate kemoteraapias, sh aksitiniib ja nivolumab monoteraapiana ka neeruvähi ravis. Neid ravimikombinatsioone võrreldakse haigekassa praegu rahastatud kauglearenenud neeruvähi ravivõimalustega.

5.1 Pembrolizumab + aksitiniib

Pembrolizumab koos aksitiniibiga on raviskeem, kus iga kolme nädala järel manustatakse 200 mg pembrolizumabi intravenoosselt (maksimaalselt 35 annust) ja iga päev manustatakse 5 mg aksitiniibi suu kaudu kaks korda ööpäevas.

5.1.1 Pembrolizumab

Pembrolizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub PD-1 (ingl *programmed cell death-1*) ehk programmeeritud rakusurma 1. tüüpi retseptoriga ja blokeerib PD-1 koostoime liganditega PD-L1 ja PD-L2. PD-1 retseptor on T-raku aktiivsuse negatiivne regulaator, mis osaleb T-raku immuunvastuse kontrollimisel, ja pembrolizumab potentseerib T-raku immuunvastust. Pembrolizumabil ei ole kasvajarakkudele iseseisvat toimet, vaid see taastab T-rakkude kasvjavastase aktiivsuse.

Pembrolizumabil on müügiluba Euroopa Liidus (Keytruda®, Merck Sharp & Dohme) alates 2015. aasta juulist. Pembrolizumabi ametlikult kinnitatud [15] näidustused on melanoom, mitteväikerakk-kopsuvähk, Hodgkini lümfoom, kolorektaalvähk ning pea- ja kaelapiirkonna kartsinoom, kus pembrolizumabi kasutatakse monoteraapiana. Mitteväikerakk-kopsuvähi ravis on pembrolizumab näidustatud varem keemiaravi mittesaanud patsientidel, kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 50\%$ rakkudest ning patsiendil ei esine EGFR- ega ALK-geeni mutatsioone.

Juulis 2019 sai Euroopa Raviameti heakskiidu täiendav näidustus – pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga on näidustatud kauglearenenud neerurakk-kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele.

Pembrolizumabi soovitatav annus esimese rea ravis on 200 mg iga kolme nädala järel. Patsiente tuleb pembrolizumabiga ravida kuni haiguse progresseerumise, vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni või kuni 35 annust.

Pembrolizumabi efektiivsust neeruvähi ravis tõendab ravimi omaduste kokkuvõttes [15] randomeeritud uuring KEYNOTE-426.

5.1.2 Aksitiniib

Aksitiniib on tugev selektiivne vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktori retseptorite (VEGFR-1, VEGFR-2 ja VEGFR-3) türosiinkinaasi inhibiitor. Need retseptorid on seotud patoloogilise angiogeneesiga, tuumori kasvu ja vähi metastaaside arenguga. Aksitiniib pärsib siirdatud kasvaja veresoontes VEGFR-2 fosforüülimist, mis omakorda põhjustab tuumori arengu pidurdumise, regressiooni ja metastaaside pidurdumise mitmetes kasvajakompleksides.

Aksitiniibil on müügiluba Euroopa Liidus (Inlyta®, Pfizer) alates 2012. aasta septembrist. Aksitiniibi ametlikult kinnitatud [16] näidustuseks on kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel ei ole eelnev ravi sunitiniibi või tsütokiinidega tulemusi andnud.

Soovitav aksitiniibi annus on 5 mg kaks korda ööpäevas. Ravi tuleb jätkata seni, kuni saavutatakse kliiniline kasu või kuni ilmneb talumatu toksilisus, mida ei saa kontrolli alla teiste ravimite või annuse kohandamisega.

KEYNOTE-426 [17]

Uuringus KEYNOTE-426 randomeeriti heledarakulise kaugelearenenud neeruvähiga patsiendid suhtega 1 : 1. Ühes ravimiharus sai 432 patsienti 200 mg pembrolizumabi intravenoosselt iga kolme nädala järel kombinatsioonis 5 mg aksitiniibiga suu kaudu kaks korda ööpäevas. Võrdlusravimit sunitiniib sai 429 haiget 50 mg suu kaudu üks kord ööpäevas nelja nädala jooksul, seejärel oli kaks ravivaba nädalat. Pembrolizumabi ja aksitiniibi saanud patsientidest oli 294 (68,1%) keskmise või suure riskiga, sunitiniibi saanud patsientidest oli keskmise või suure riskiga 298 (69,5%) patsienti. Esmased tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba periood (PFS).

Jälgimisaja mediaan oli 12,8 kuud ja selle ajaga ei olnud elulemuse mediaan veel saavutatud. Suremuse risk oli kombinatsiooniga pembrolizumab + aksitiniib ravitud patsientidel võrreldes sunitiniibiga 47% väiksem (HR = 0,53; 95% CI 0,38–0,74; $p < 0,0001$). Keskmise riskitga patsientide suremuse risk oli kombinatsioonraviga samuti 47% väiksem (HR = 0,53; 95% CI 0,35–0,82; $p > 0,0001$), suure riskiga patsientide suremuse risk aga 57% väiksem (HR = 0,43; 95% CI 0,23–0,81; $p > 0,0001$). Progressioonivaba elulemus oli pembrolizumabi + aksitiniibi rühmas neli kuud pikem (15,1 vs. 11,1 kuud) ning progressiooni risk 31% väiksem (HR = 0,69;

95% CI 0,57–0,84; $p < 0,001$). Keskmise ja suure riskiga patsientide progressiooni risk oli vastavalt 30% (HR = 0,70; 95% CI 0,54–0,91; $p < 0,001$) ja 42% (HR = 0,58; 95% CI 0,35–0,94; $p < 0,001$) väiksem. Üldine ravivastuse määr (RR) oli pembrolizumabi + aksitiniibi rühmas 59,3% ja sunitiniibi rühmas 35,7% ($p < 0,001$).

Uuendatud elulemuse analüüs tehti, kui patsientide jälgimisperioodi mediaan oli 16,6 kuud (vahemik 0,1–26 kuud). Selleks ajaks oli kombinatsioonravi rühmas 84 (19,4%) surma ja sunitiniibi rühmas 122 (28,4%) surma. Elulemuse määr 18. kuul oli pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsiooni rühmas 81,0% (95% CI 76,7–84,6), sunitiniibi rühmas 70,7% (95% CI 65,8–75,1).

KEYNOTE-426 laiendatud jälgimisperiood [18]

Uuringu laiendatud jälgimisperioodi andmed on avaldatud 2020. aastal, jälgimisperioodi mediaan oli 30,6 kuud (vahemik 23,4–38,4 kuud). Selle aja jooksul ei saavutatud pembrolizumabi + aksitiniibi rühmas elulemuse mediaani, samas kui sunitiniibi rühmas oli elulemuse mediaan 35,7 kuud (95% CI 33,3–saavutamata). Selleks ajaks oli 312 (72%) patsienti pembrolizumabi + aksitiniibi rühmast (N = 432) ja 349 (81%) patsienti sunitiniibi rühmast (N = 429) ravi lõpetanud, peamiselt haiguse progressiooni tõttu. 19 (4%) patsienti pembrolizumabi + aksitiniibi rühmast lõpetasid kaheaastase ravi 35 pembrolizumabi ravitsükli täitumisel. Pembrolizumabi + aksitiniibi rühmas ravi lõpetanutest 170 (54%) patsienti ja sunitiniibi rühmas 242 (69%) patsienti said järgnevat vähivastast ravi.

Uuringusse kaasatud patsientidest oli analüüsi hetkeks surnud 142 (33%) patsienti pembrolizumabi + aksitiniibi rühmas ja 178 (41%) sunitiniibi rühmas. Pembrolizumabi + aksitiniibi kombinatsioonravi rühmas oli suremuse risk võrreldes sunitiniibi rühmaga 32% väiksem (HR = 0,68; 95% CI 0,55–0,85; $p = 0,0003$). Keskmise ja suure riskiga patsientide suremuse risk oli kombinatsioonravi rühmas 37% väiksem (HR = 0,63; 95% CI 0,50–0,81; $p = 0,0001$). Progressioonivaba elulemus oli pembrolizumabi + aksitiniibi rühmas 4,3 kuud pikem kui sunitiniibi rühmas: mediaan 15,4 kuud (12,7–18,9) vs. 11,1 kuud (9,1–12,5) ning progressiooni risk 29% väiksem (HR = 0,71; 95% CI 0,60–0,84; $p < 0,0001$). Keskmise ja suure riskiga patsientide progressiooni risk oli kombinatsioonravi rühmas 31% väiksem (HR = 0,69; 95% CI 0,56–0,84; $p = 0,0002$).

Raviga seotud kõrvaltoimeid esines 96%-l pembrolizumabi + aksitiniibi saanud patsientidest ja 98%-l sunitiniibi saanud patsientidest. Sagedasemad kõrvaltoimed olid hüpertensioon (22% vs. 20%),alaniini aminotransferaasi tõus (13% vs. 11,3%) ja kõhulahtisus (11% vs. 5%).

Kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 92 (21%), aksitiniibiga 84 (20%) ja mõlema ravimiga 28 (7%) patsienti pembrolizumabi + aksitiniibi rühmast ning 53 (12%) patsienti sunitiniibi rühmast. Kõrvaltoimete tõttu oli jälgimisperioodi lõpuks surnud 19 (4%) patsienti pembrolizumabi + aksitiniibi rühmast ja 17 (4%) patsienti sunitiniibi rühmast.

5.2 Nivolumab + ipilimumab

Nivolumab koos ipilimumabiga on raviskeem, kus manustatakse intravenoosselt nivolumabi 240 mg ja ipilimumabi 1 mg kehakaalu kilogrammi kohta iga kolme nädala järel (neli annust). Sellele järgneb teine faas, mille käigus manustatakse monoteraapiana nivolumabi intravenoosselt 240 mg iga kahe või 480 mg iga nelja nädala järel.

5.2.1 Nivolumab

Nivolumab on inimese immuunglobuliin G4 (IgG4) tüüpi monoklonaalne antikeha (HuMAb), mis seondub PD-1 ehk programmeeritud rakusurma 1. tüüpi retseptori külge ja blokeerib PD-1 seondumise PD-L1 ja PD-L2 liganditega. See potentsierib T-rakulist immuunvastust, sealhulgas kasvajakasvustaseid reaktsioone. PD-1 seondumine ligandite PD-L1 ja PD-L2-ga, mis on ekspresseeritud antigeeni esitlevatel rakkudel ja mida võivad ekspresseerida kasvajakasvud või teised rakud kasvaja mikrokeskkonnas, annab tulemuseks T-rakkude proliferatsiooni ja tsütokiinide sekretsiooni. Nivolumabil ei ole iseseisvat toimet kasvajakasvudele, vaid see suurendab T-rakkude kasvajakasvust vastast aktiivsust.

Nivolumabil on müügiluba Euroopa Liidus (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb) alates 2015. aasta juunist. Nivolumabi ametlikult kinnitatud [19] näidustused on melanoom, mitteväikerakk-kopsuvähk, Hodgkini lümfoom, pea- ja kaelapiirkonna kartsinoom, söögitoru kartsinoom ja neerurakk-kartsinoom.

Kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi raviks on nivolumab monoteraapiana näidustatud eelneva ravi järgselt, kombinatsioonis ipilimumabiga keskmise ja suure riskiga haigetel esmavaliku raviks ja kombinatsioonis kabosantiniibiga esmavaliku raviks.

Neeruvähi korral on esimese nelja annuse puhul soovitatav annus 240 mg nivolumabi manustatuna intravenoosselt kombinatsioonis 1 mg/kg ipilimumabiga iga kolme nädala järel. Sellele järgneb teine faas, mille käigus manustatakse monoteraapiana intravenoosselt 240 mg nivolumabi iga kahe nädala järel või 480 mg iga nelja nädala järel.

5.2.2 Ipilimumab

Ipilimumab on T-lümfotsüüdi antigeen-4 (CTLA-4) immunoloogilise kontrollpunkti inhibiitor, mis suurendab reaktiivsete T-efektorrakkude arvu, mis mobiliseeruvad otseseks T-rakuliseks immuunrännakuks kasvajakarude vastu. Ipilimumab võib selektiivselt ära kasutada kasvajakoldes olevad T-regulaatorsed rakud, põhjustades kasvajasisesel T-efektor/T-regulaatorrakkude suhte kasvu, mis toob kaasa kasvajakaraku surma.

Ipilimumabil on müügiluba Euroopa Liidus (Yervoy®, Bristol-Myers Squibb) alates 2011. aasta juulist. Ipilimumabi ametlikult kinnitatud [20] näidustused on melanoom, mitteväikerakk-kopsuvähk, maliigne pleuramesoteliom, kolorektaalvähk ja neerurakk-kartsinoom.

Kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi korral on ipilimumab kombinatsioonis nivolumabiga näidustatud keskmise ja kõrge riskiga haigetel esmavaliku raviks.

Neeruvähi näidustusel on soovitatav annus 1 mg/kg ipilimumabi iga kolme nädala järel (neli annust) manustatuna intravenoosselt kombinatsioonis 240 mg intravenoosselt manustatud nivolumabiga.

CheckMate 214 [21]

Uuringus CheckMate 214 randomeeriti kokku 1096 heledarakulise kaugelearenenud neeruvähiga ravinaiivset patsienti, kellest 847 olid keskmise ja suure riskiga. Ühes ravimiharus said 425 patsienti ipilimumabi 1 mg/kg intravenoosselt 30 minuti jooksul, kombinatsioonis nivolumabiga annuses 3 mg/kg, mida manustati intravenoosselt 60 minuti jooksul, iga kolme nädala järel kokku neli annust. Sellele järgnes nivolumabi monoterapia 3 mg/kg iga kahe nädala järel. Võrdlusravimit sunitiniibi sai 422 haiget 50 mg suu kaudu üks kord ööpäevas nelja nädala jooksul, millele järgnes kaks ravivaba nädalat (iga tsükli puhul). Esmased tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS), progressioonivaba periood (PFS) ja ravivastuse määr (RR).

Jälgimisaja mediaan oli 25,2 kuud. Selle ajaga keskmise ja kõrge riskiga patsiendid nivolumabi + ipilimumabi rühmas elulemuse mediaanini ei jõudnud ja sunitiniibi rühmas oli elulemuse mediaan 26 kuud. Suremuse risk oli kombinatsiooniga nivolumab + ipilimumab ravitud keskmise ja kõrge riskiga patsientidel võrreldes sunitiniibiga 37% väiksem (HR = 0,63; 95% CI 0,44–0,89; $p < 0,0001$). Progressioonivaba perioodi osas olulist erinevust ei leitud (11,6 vs. 8,4 kuud). Üldine ravivastuse määr (RR) oli nivolumabi + ipilimumabi rühmas 42% vs. 27% sunitiniibi rühmas ($p < 0,0001$).

Raviga seotud kõrvaltoimeid ilmnes nivolumabi + ipilimumabi rühmas 93%-l haigetest ja sunitiniibi rühmas 96%-l. Võrreldes sunitiniibiga katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi nivolumabi + ipilimumabi rühmas rohkem patsiente (12% vs. 22%).

CheckMate 214 pikendatud jälgimisajaga uuringuandmed [22]

Kuna varem oli leitud nivolumabi + ipilimumabi kombinatsioonravi efektiivsus võrreldes sunitiniibraviga, muudeti uuringu protokoll, lubades nivolumabi + ipilimumabi ravi lõpetada kaheaastase ravi järel ilma haiguse progressioonita või talumatute kõrvaltoimeteta; nivolumabi monoterapiat teha 240 mg iga kahe nädala järel; kusjuures sunitiniibi rühma patsiendid võisid üle minna nivolumabi + ipilimumabi ravile haiguse progresseerumisel.

Laiendatud jälgimisaja mediaan oli 32,4 kuud (vahemikus 13,4–36,3 kuud), selle aja jooksul keskmise ja suure riskiga patsientidel nivolumabi + ipilimumabi rühmas üldist elulemuse mediaani ei saavutatud (95% CI 35,6–saavutamata) vs. sunitiniibi rühmas 26,6 kuud (22,1–33,4). Suremuse risk oli kombinatsiooniga nivolumabi + ipilimumabi rühmas keskmise ja suure riskiga patsientidel võrreldes sunitiniibiga 34% väiksem (HR = 0,66; 95% CI 0,54–0,80; $p < 0,0001$). 30 kuu elulemus oli keskmise ja suure riskiga patsientide nivolumabi + ipilimumabi rühmas 60% (95% CI 55–64) vs. sunitiniibi rühmas 47% (95% CI 43–52). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli nivolumabi + ipilimumabi rühmas 8,2 kuud (95% CI 6,9–10,0) vs. sunitiniibi rühmas 8,3 kuud (raviga seotud 7,0–8,8 kuud), (HR = 0,77; 95% CI 0,65–0,90; $p = 0,0014$). Ravivastuse saavutasid 178 (42%) nivolumabi + ipilimumabiga ravitud patsientidest ja 124 (29%) sunitiniibiga ravitud patsientidest, $p = 0,0001$.

Kõrvaltoimete tõttu suri nivolumabi + ipilimumabi rühmas kaheksa patsienti, sunitiniibi rühmas neli patsienti.

CheckMate 214 laiendatud jälgimisuuring [23]

Nelja-aastase minimaalse jälgimisaja jooksul (mediaan 55 kuud) oli kõigi ravitud patsientide ravikestuse mediaan 7,9 kuud (vahemikus 2,1–21,8) nivolumabi + ipilimumabi rühmas ja 7,8 kuud (vahemikus 3,5–19,6) sunitiniibi rühmas. Nivolumabi + ipilimumabiga ravitud patsientide nivolumabi mediaandooside arv oli 14 (vahemikus 1–128) ja ipilimumabi mediaandooside arv 4 (vahemikus 1–4).

Jälgimisperioodi jooksul nivolumabi + ipilimumabi rühmas üldist elulemuse mediaani ei saavutatud vs. sunitiniibi rühmas oli see 26,6 kuud. Nelja-aastase jälgimisaja jooksul jäi nivolumabi + ipilimumabi kombinatsioonravi efektiivsemaks võrreldes sunitiniibraviga:

suremuse risk oli kombinatsioonravi rühmas 31% väiksem (HR = 0,69; 95% CI 0,59–0,81) ning keskmise ja suure riskiga patsientidel 35% väiksem (HR = 0,65; 95% CI 0,54–0,78). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli nivolumabi + ipilimumabi saanud patsientidel 11,2 kuud (95% CI 8,4–16,1) vs. sunitiniibi saanud patsientidel 8,3 kuud (95% CI 7,0–10,8). Progressioonivaba elulemuse osas ravirühmade vahel märgatavat erinevust ei leitud. Keskmise ja suure riskiga patsientide progressiooni risk oli kombinatsioonravi rühmas 26% väiksem (HR = 0,74; 95% CI 0,62–0,88). Ravivastuse määr jäi nivolumabi + ipilimumabi rühmas kõrgemaks võrreldes sunitiniibi rühmaga: 41,9% vs. 26,8% (p < 0,0001), täieliku ravivastuse saavutas vastavalt 10,4% vs. 1,4%.

Raviga seotud kõrvaltoimeid esines nivolumabi + ipilimumabi rühmas 94%-l haigetest ja sunitiniibi rühmas 97%-l. Raskeid kõrvaltoimeid esines nivolumabi + ipilimumabi rühmas vähem kui sunitiniibi rühmas (47,9% vs. 64,1%), samas ravi katkestama sundinud kõrvaltoimeid esines nivolumabi + ipilimumabi rühmas rohkem (vastavalt 22,7% vs. 13,1%). Ravi tõttu surnud patsientide arv ei ole võrreldes esmase analüüsiga muutunud.

5.3 Senikasutatud ravimite efektiivsus

Haigekassa soodustingimustel on esimese rea ravimid INF-alfa, sunitiniib, pasopaniib, temsiroliimus ja bevatsizumab ning teise rea ravimid aksitiniib, kabosantiniib ja nivolumab.

Tabelisse 3 on koondatud lisaks uutele ravimikombinatsioonidele seni Eestis kasutusel olevate neeruvähi ravimite kliiniliste uuringute tulemused, mille alusel on kinnitatud neeruvähi näidustus ravimile müügiloa omistamisel.

Tabel 3. Tulemused kliinilistest uuringutest, millel põhinevad ravimite müügiloaga kinnitatud ametlikud näidustused neeruvähi ravis. Et uuringud on tehtud eri aegadel ja haigete populatsioonidel, ei ole tulemused sobilikud otsevõrdlusteks. [24]

	PFS-i mediaan kuudes	OS-i mediaan kuudes	Ravivastuse määr % ^a	Viide uuringule
Esimese rea ravi				
pembrolizumab + aksitiniib	15,1	na	59	Rini <i>et al.</i> 2018,
vs. sunitiniib	11,1	na	36	2019 [17, 25]
nivolumab + ipilimumab	8,2	na	42	Motzer <i>et al.</i> 2018,
vs. sunitiniib	8,3	26,6	27	2019 [21, 22]
sunitiniib	11	26,4	47	Motzer <i>et al.</i> 2007,
vs. INF-alfa	5	21,8	12	2009 [26, 27]
pasopaniib	9,2	22,9	30	Sternberg <i>et al.</i>
vs. platseebo	4,2	20,5	3	2010, 2012 [28, 29]

	PFS-i mediaan kuudes	OS-i mediaan kuudes	Ravivastuse määr %^a	Viide uuringule
pasopaniib	8,4	28,4	31	Motzer <i>et al.</i> 2013 [30]
vs. sunitiniib	9,5	29,3	25	
kabosantiniib	8,6	26,6	20%	Choueiri <i>et al.</i> 2017, 2018 [31, 32]
vs. sunitiniib	5,3	21,2	9%	
temsiroliimus	5,5	10,9	9%	Hudes <i>et al.</i> 2007 [33]
vs. IFN-alfa	3,1	7,3	5%	
bevatsizumab + IFN-alfa	10,2	23,3	31%	Escudier <i>et al.</i> 2007, 2010 [34, 35]
vs. platseebo + IFN-alfa	5,4	21,3	13%	
bevatsizumab + IFN-alfa	8,5	18,3	25,5%	Rini <i>et al.</i> 2008, 2010 [36, 37]
vs. IFN-alfa	5,2	17,4	13,1%	
bevatsizumab + IFN-alfa^b	15,3	30,7	28,8%	Melichar <i>et al.</i> 2013 [38]
Teise rea ravi				
aksitiniib	6,7	20,1	19%	Rini <i>et al.</i> 2011 [39]
vs. sorafeniib	4,7	19,2	9%	
kabosantiniib	7,4	21,4	17%	Choueiri <i>et al.</i> 2016 [40]
vs. everoliimus	3,9	16,5	3%	
nivolumab	4,6	25	25%	Motzer <i>et al.</i> 2015 [41]
vs. everoliimus	4,4	19,6	5%	

^a – ingl *response rate*, tähendab, et radioloogiliselt hinnatakse, kas kasvaja on vähenenud

^b – II faasi uuring

na – mittekohaldatav; üldelulemuse mediaan ei olnud uuringu lõppedes saavutatud

5.4 Kokkuvõte neeruvähi ravimite efektiivsuse kohta

Pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga on näidustatud kauglearenenud neerurakk-kartsinoomi esimese rea ravis täiskasvanutele. Tegemist on raviskeemiga, kus iga kolme nädala järel manustatakse 200 mg pembrolizumabi intravenoosselt (maksimaalselt 35 annust) ja iga päev manustatakse 5 mg aksitiniibi suu kaudu kaks korda ööpäevas.

Randomeeritud kontrollitud uuringus KEYNOTE-426 võrreldi pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsioonravi efektiivsust sunitiniibiga. Uuringu laiendatud jälgimisperioodi mediaani jooksul ei saavutatud pembrolizumabi + aksitiniibi rühmas elulemuse mediaani, samas kui sunitiniibi rühmas oli elulemuse mediaan 35,7 kuud. Pembrolizumabi + aksitiniibi kombinatsioonravi rühmas oli suurem risk võrreldes sunitiniibi rühmaga 32% väiksem, progressioonivaba elulemus 4,3 kuud pikem ning progressiooni risk 29% väiksem. Kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi pembrolizumabiga 21%, aksitiniibiga 20% ja mõlema ravimiga 7% patsientidest pembrolizumabi + aksitiniibi rühmas ning 12% patsientidest sunitiniibi rühmas. Kõrvaltoimete tõttu oli jälgimisperioodi lõpuks surnud mõlemas ravimirühmas 4% patsientidest.

Kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi ravis on nivolumab monoterapiana näidustatud eelneva ravi järel. Nivolumabi kombinatsioonravi korral ipilimumabiga manustatakse intravenoosselt nivolumabi 240 mg ja ipilimumabi 1 mg kehakaalu kilogrammi kohta iga kolme nädala järel (neli annust). Sellele järgneb teine faas, mille käigus manustatakse monoterapiana nivolumabi intravenoosselt 240 mg iga kahe või 480 mg iga nelja nädala järel.

Randomiseeritud kontrolluuringus CheckMate 214 võrreldi nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioonravi efektiivsust sunitiniibiga. Nelja-aastase jälgimisperioodi jooksul nivolumabi + ipilimumabi rühmas üldist elulemuse mediaani ei saavutatud, sunitiniibi rühmas oli see 26,6 kuud. Nelja-aastase jälgimisaja jooksul jäi nivolumabi + ipilimumabi kombinatsioonravi efektiivsemaks võrreldes sunitiniibraviga: suremuse risk oli 35% väiksem, elulemuse tõenäosus oli 50% vs. 35,8% sunitiniibi rühmas, progressioonivaba elulemuse mediaan oli 11,2 kuud vs. 8,3 kuud. Ravi katkestama sundinud kõrvaltoimeid esines nivolumabi + ipilimumabi rühmas rohkem kui sunitiniibi rühmas (vastavalt 22,7% ja 13,1%). Kõrvaltoimete tõttu suri nivolumabi + ipilimumabi rühmas 2% ja sunitiniibi rühmas 1% patsientidest.

6. Kulutõhususe uuringute ülevaade

Järgnevalt antakse ülevaade raportis käsitletavaid kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi ravimikombinatsioone sisaldavatest kulutõhususe uuringutest ja nende tulemustest. Ülevaatesse kaasati uuringud, kus on hinnatud ravimikombinatsioonide kulusid ja tervisetulemeid ning leitud täiendkulu tõhususe määr (ICER) kvaliteetse eluaasta (QALY) kohta.

Teaduskirjanduse otsingu tulemusena (vt lisa 2) kaasati raportisse 11 uuringut, millest üheksas hinnati ravimikombinatsioonide kulutõhusust võrdluses sunitiniibraviga. Neljas artiklis võrreldi analüüsis käsitletavaid ravimikombinatsioone omavahel.

6.1 Kulutõhususe uuringute metoodika

Kaasatud kulutõhususe uuringute metoodika kokkuvõte on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Kaugelearenenud neeruvähi ravimikombinatsioone võrdlevate uuringute metoodika

Uurimus	Riik	Ajaperspektiiv	Mudel	Kulud US \$	Diskontomäär
Wu <i>et al.</i> 2018 [42]	USA UK Hiina	10 aastat	Markov	2017	3% 3,5% 5%
Reinhorn <i>et al.</i> 2019 [43]	USA	10 aastat	Markov	<i>täpsustamata</i>	3%
Wan <i>et al.</i> 2019 [44]	USA	eluiga	Markov	2018	3%
Ambavane <i>et al.</i> 2020 [45]	USA	eluiga (40 aastat)	diskreetsete sündmustega simulatsioon	2018	3%
Su <i>et al.</i> 2020 [46]	USA	eluiga (10 aastat)	Markov + elulemus- analüüsi mudel	2017	3%
Chen <i>et al.</i> 2019 [47]	Hiina	eluiga	Markov	<i>täpsustamata</i>	3%
Zhu <i>et al.</i> 2020 [48]	USA	20 aastat	Markov	2019	3%
Ding <i>et al.</i> 2021 [49]	USA	eluiga	Markov	2019	3%
Bensimon <i>et al.</i> 2020 [50]	USA	eluiga	elulemusanalüüsi mudel	2018	3%
Watson <i>et al.</i> 2020 [51]	USA	–	mikrosimulatsioon	2020	3%
Shay <i>et al.</i> 2021 [52]	USA	10 aastat	Markov	<i>täpsustamata</i>	3%

Enamikus raportisse kaasatud uuringutes (10) hinnati kulutõhusust Ameerika Ühendriikides. Ühes hinnati lisaks Ameerika Ühendriikidele kulutõhusust Suurbritannia ja Hiina andmetel ning ühes uuringus vaid Hiina andmetel. Uuringutest kolm [45, 50, 52] on teinud ravimite tootjafirmad või on nad neid rahastanud.

Kõikides kaasatud analüüsid on hinnatud ravimikombinatsioonide esimese rea ravi kulutõhusust tervishoiu rahastaja perspektiivist, kaasates vaid otseseid tervishoiukulusid. Raportis hinnatud raviskeemide kulutõhusust on hinnatud nii kaugelarenenud heledarakulise neeruvähi patsientidel üldiselt kui ka keskmise ja suure riskiga ning väikse riskiga patsientidel eraldi (vt tabelid 5 ja 6).

Kulutõhususe hindamiseks on ülevaatesse kaasatud uuringutes kasutatud enamasti Markovi mudelit, aga ka elulemusanalüüsi mudelit, diskreetsete sündmustega simulatsiooni või mikrosimulatsiooni. Kulused ja tervisetulemeid on modelleeritud patsientide oodatava eluea või vähemalt kümne aasta perspektiivis. Kõigis analüüsid olid tervisetulemiks kvaliteetsed eluaastad ning kulused hinnati USA dollarites. Kulud ja tervisetulemid diskonteeriti määraga 3–5% aastas.

6.2 Kulutõhususe uuringute tulemused ja järeldused

Raportisse kaasatud uuringute tulemuste võrdlemiseks on uuringud jagatud kaheks:

- uuringud, milles leiti ravimikombinatsiooniga täiendkulu tõhususe määr võrreldes sunitiniibraviga;
- uuringud, milles leiti täiendkulu tõhususe määr ravimikombinatsioonide omavahelisel võrdlemisel.

Tabelis 5 on esitatud siinsesse raportisse kaasatud ravimikombinatsioonide kulutõhusust sunitiniibraviga võrrelnud uuringute tulemused. Viies uuringus hinnati nivolumabi kombinatsioonis ipilimumabiga kasutamise kulutõhusust kõigil kaugelarenenud heledarakulise neeruvähiga patsientidel (kahes uuringus) või keskmise ja suure riskiga patsientidel (kolmes uuringus). Pembrolizumabi kombinatsioonis aksitiniibiga kasutamise kulutõhusust hinnati samuti viies uuringus. Kõigis neis hinnati ravimikombinatsiooni kulutõhusust terves kaugelarenenud heledarakulise neeruvähiga patsientide populatsioonis ning ühes ka eraldi keskmise ja suure riskiga patsientide ravi kulutõhusust. Tabelis on esitatud hinnatud raviskeemid, analüüsis eristatud populatsioonid, hinnatavate raviskeemide täiendavad kulud ja tervisekasud ning täiendkulu tõhususe määrad võrreldes sunitiniibraviga.

Tabel 5. Ravimikombinatsioone sunitiniibiga võrdlevate kulutõhususe uuringute tulemused

Uurimus	Riik	Hinnatav raviskeem	Populatsioon	Täiendkulu US \$	Täiendav tervisetulem QALY	ICER \$/QALY
Wu <i>et al.</i> 2018 [42]	USA	NIV + IPI	kõik	65 114	0,76	85 506
	UK			94 356	0,75	126 499
	Hiina			3286	0,70	4682
Reinhorn <i>et al.</i> 2019 [43]	USA	NIV + IPI	keskmise ja suure riskiga	123 021	0,98	125 739
Wan <i>et al.</i> 2019 [44]	USA	NIV + IPI	keskmise ja suure riskiga	104 072	0,96	108 363
Ambavane <i>et al.</i> 2020 [45]	USA	NIV + IPI	keskmise ja suure riskiga	28 915 – 297 817*	1,44 – 2,49 ^a	20 049 – 125 860 ^a
Su <i>et al.</i> 2020 [46]	USA	NIV + IPI	kõik	121 948	0,86	141 120
		PEM + AKS		238 651	1,11	201 027
Chen <i>et al.</i> 2019 [47]	Hiina	PEM + AKS	kõik	91 032	1,65	55 185
Zhu <i>et al.</i> 2020 [48]	USA	PEM + AKS	kõik	401 559	1,61	249 704
Ding <i>et al.</i> 2021 [49]	USA	PEM + AKS	kõik	174 372	1,18	148 676
Bensimon <i>et al.</i> 2020 [50]	USA	PEM + AKS	kõik	260 942	2,73	95 725
			keskmise ja suure riskiga	264 401	2,62	101 030

^a tulemus sõltub teise rea ravimi valikutest

Kõigis kulutõhususe uuringutes leiti, et võrreldes sunitiniibraviga on ravimikombinatsiooniga kasutatades saavutatav kvaliteetne eluiga pikem. Nivolumabi + ipilimumabi ravimikombinatsiooniga saavutatav võit kaugelearenenud heledarakulise neeruvähiga patsientide kvaliteetses elueas jäi analüüsides vahemikku 0,70–0,86 QALY-t. Keskmise ja suure riskiga patsientide tervisekasu leiti olevat mõnevõrra suurem: 0,96–2,49 QALY-t. Suurimad tervisekasud saadi Ambavane *et al.* 2020. aasta uuringus. Nimetatud uuringus võrreldi eri ravimite või ravimikombinatsioonide jadade kulutõhusust, samal ajal kui teistes uuringutes võrreldi omavahel esimese rea ravimeid või ravimikombinatsioone (kõik patsiendid ei saanud teise rea ravimeid). Pembrolizumabi + aksitiniibi ravimikombinatsiooniga saavutatav võit kaugelearenenud heledarakulise neeruvähiga patsientide kvaliteetses elueas jäi vahemikku 1,11–2,73 QALY-t. Ainsas keskmise ja suure riskiga patsientide ravi kulutõhusust käsitletud uuringus oli see 2,62 QALY-t.

Kõigis kulutõhususe uuringutes leiti, et lisaks pikemale kvaliteetsele elueale on kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi ravi kogukulu esimeses ravireas ravimikombinatsiooniga saavatel patsientidel suurem kui esimeses ravireas sunitiniibi saajatel. Kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi patsientide ravi täiendav kogukulu võrreldes sunitiniibiga jäi nivolumabi + ipilimumabi kombinatsiooni rühmas vahemikku 3286 – 121 948

USA dollarit ning pembrolizumabi + aksitiniibi kombinatsiooni korral vahemikku 91 032 – 401 559 USA dollarit. Keskmise ja suure riskiga patsientide andmetel põhinevates analüüsidest oli täiendkulu mõlema ravimikombinatsiooni korral suurem kui kogupopulatsioonis. Täiendkulu tõhususe määrad jäid nivolumabi + ipilimumabi kombinatsiooni sunitiniibiga võrldlevates uuringutes vahemikku 4682 – 141 120 USA dollarit ja pembrolizumabi + aksitiniibi ravimikombinatsiooni uuringutes vahemikku 55 185 – 249 704 USA dollarit täiendava kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige väiksemad olid täiendkulud ja sellest tulenedes ka täiendkulu tõhususe määrad Hiina andmetel tehtud uuringutes. [42, 47] Arvestades maksevalmidust 150 000 USA dollarit kvaliteetse eluaasta kohta, hinnati enamikus uuringutes ravimikombinatsioonide kasutamine kulutõhusaks.

Ravimikombinatsioone sunitiniibiga võrldlevate uuringute tulemustest (vt tabel 6) on näha, et pembrolizumabi + aksitiniibi ravimikombinatsiooniga saavutatakse võrldes nivolumabi + ipilimumabi kombinatsiooniga suurem võit kvaliteetses elueas. Samuti on esimese rea ravis pembrolizumabi kombinatsioonis aksitiniibiga kasutamise täiendkulu võrldes sunitiniibiga suurem. Järgnevas tabelis 6 on esitatud selliste kulutõhususe uuringute tulemused, milles võrldi kahte ravimikombinatsiooni omavahel otse – pembrolizumab + aksitiniib vs. nivolumab + ipilimumab.

Tabel 6. Kulutõhususe uuringute tulemused, milles võrldakse pembrolizumabi + aksitiniibi ravimikombinatsiooni nivolumabi + ipilimumabi kombinatsiooniga

Uurimus	Populatsioon	Täiendkulu US \$	Täiendav tervisetulem QALY	ICER \$/QALY
Su <i>et al.</i> 2020 [46]	kõik	116 703	0,32	364 697
Bensimon <i>et al.</i> 2020 [50]	keskmise ja suure riskiga	138 912	1,07	129 824
Watson <i>et al.</i> 2020 [51]	keskmise ja suure riskiga	103 966	0,60	172 532
	väikse riskiga	118 632	0,25	468 682
Shay <i>et al.</i> 2021 [52]	kõik	13 041	-0,27	kallim ja vähem efektiivne

Ravimikombinatsioone omavahel võrldlevatest uuringutest kahes hinnati kulutõhusust tervel kaugelearenenud neeruvähi patsientide populatsioonil, kahes keskmise ja suure riskiga ning ühes väikse riskiga patsientidel. Kolmes uuringus leiti, et pembrolizumabi + aksitiniibi kombinatsiooniga saavutatakse võrldes nivolumabi + ipilimumabi kombinatsiooniga 0,25–1,07 QALY-t rohkem. Samas saadi Shay *et al.* 2021. aasta [52] uuringus vastupidine tulemus: leiti, et nivolumabi kombinatsioonis ipilimumabiga kasutades saavutatakse parem tervisetulem.

Kõigis uuringutes oli pembrolizumabi + aksitiniibi kombinatsiooni kogukulu suurem kui nivolumabi + ipilimumabi kombinatsiooni esmavaliku ravis kasutades. Uuringutes, kus leiti, et pembrolizumabi kombinatsioonis aksitiniibiga kasutamise tervisetulemid on võrreldes nivolumabi + ipilimumabi kombinatsiooniga suuremad, jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 129 824 – 468 682 USA dollarit täiendava kvaliteetse eluaasta kohta. Täiendkulu tõhususe määrad olid madalamad uuringutes, kus hinnati kulutõhusust keskmise ja suure riskiga patsientidel. Shay *et al.* 2021. aasta [52] uuringus leiti, et nivolumab kombineerituna ipilimumabiga on odavam ja efektiivsem.

Tundlikkuse analüüsi osas olid mõjutavad parameetrid sarnased nii uuringutes, kus võrreldi raportis käsitletavaid ravimikombinatsioone sunitiniibraviga, kui ka omavahel. Kõige enam mõjutasid tabelites 5 ja 6 esitatud kulutõhususe hinnanguid ravimikombinatsioonides sisalduvate ravimite hinnad ja üldise elulemuse kliinilise uuringu järgsele perioodile ekstrapoleerimiseks kasutatavad parameetrid.

6.3 Kulutõhususe uuringute kokkuvõte

Teaduskirjanduse otsingu tulemusel kaasati kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi ravimikombinatsioonide kulutõhususe ülevaatesse 11 uuringut. Neist üheksas hinnati ravimikombinatsioonide kulutõhusust võrdluses sunitiniibraviga. Neljas võrreldi raportis käsitletavaid ravimikombinatsioone omavahel.

Ravimikombinatsioone sunitiniibiga võrrelnud uuringutes leiti, et kasutades esimeses ravireas ravimikombinatsioone, saavutatakse kõigis riskirühmades rohkem kvaliteetseid eluaastaid, kuid ka kulud on tunduvalt suuremad. Samas leiti enamus uuringutes, et arvutatud täiendkulu tõhususe määrad ei ületa eeldatavat maksevalmidust ning ravimikombinatsioonide kasutamine on kulutõhus.

Ravimikombinatsioone otse võrdlevad kulutõhususe uuringud andsid kvaliteetse eluea kohta vastakaid tulemusi. Kolmes uuringus leiti, et kasutades pembrolizumabi kombinatsioonis aksitiniibiga, saavutatakse rohkem kvaliteetseid eluaastaid, kui nivolumabi kombinatsioonis ipilimumabiga kasutades. Samas saadi ühes uuringus vastupidine tulemus. Kõigis neis uuringutes oli pembrolizumabi + aksitiniibi ravimikombinatsiooniga ravi alustavate patsientide kogukulu suurem. Seega ei ole kirjeldatud uuringute tulemuste põhjal võimalik ühte või teist ravimikombinatsiooni kindlalt eelistada.

7. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel

Siinse kulutõhususe analüüsi eesmärk on hinnata ravimikombinatsioonide nivolumab + ipilimumab ja pembrolizumab + aksitiniib tervisetulemeid ning kulu kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi patsientide esimese rea ravis ning võrrelda neid tavapraktikaga. Tavapraktikana käsitletakse sarnaselt analüüsi aluseks olevate ravimikombinatsioonide kliiniliste uuringutega sunitiniibravi [17, 18, 21–23]. Eestis on praegu esimese valiku ravimina kasutusel ka pasopaniib, mille efektiivsus ja kõrvaltoimete profiil on sarnane sunitiniibiga [30].

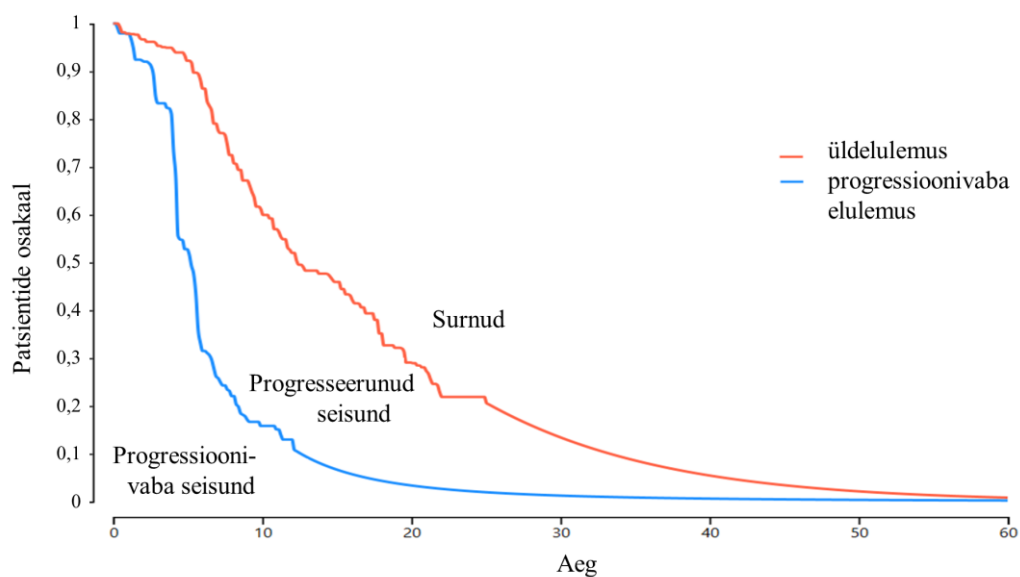
Kaugelearenenud neeruvähi esimese valiku ravimite kulutõhusust hinnatakse kahes prognostilises rühmas: 1) kõik kaugelearenenud neeruvähi patsiendid ning 2) keskmise ja suure riskiga kaugelearenenud neeruvähi patsiendid.

Analüüsis lähtutakse rahastaja (Eesti Haigekassa, EHK) perspektiivist, käsitledes vaid otseseid meditsiinilisi kulusid ning tervisega seotud elukvaliteeti. Tervisetulemeid mõõdetakse eluaastates (LY, ingl *life year*) ja kvaliteetsetes eluaastates (QALY, ingl *quality-adjusted life-year*). Kulud ja tervisetulemid diskonteeritakse määraga 5% aastas. Ravimikombinatsioonide kulutõhusust võrreldes tavapraktikaga hinnatakse täiendkulu tõhususe määrana (ICER, ingl *incremental cost-effectiveness ratio*) ehk lisakuluna ühe kvaliteetse eluaasta kohta.

7.1 Mudeli kirjeldus

Kaugelearenenud neeruvähi esimese rea ravi kulu ja tervisetulemite võrdlemisel ning kulutõhususe hindamisel kasutati elulemusanalüüsi mudelit, mida iseloomustab patsientide jaotumine kolme terviseseisundi vahel: progressioonivaba vähk, progresseerunud vähk ja surm (vt joonis 2).

Elulemusanalüüsi mudeli seisunditevahelised üleminekud on otseselt seotud kliinilistest uuringutest tulenevate Kaplan-Meieri kõverate progressioonivaba elulemuse (PFS) ja üldelulemuse (OS) andmetega. Progressioonivaba elulemuse seisund väljendab aega mudelisse sisenemisest vähi progresseerumiseni, progresseerunud vähi seisund aega vähi progresseerumisest surmani. Seisunditevahelised üleminekud võivad toimuda igal ajal.



Joonis 2. Kaugelearenenud neeruvähi esimese rea raviskeeme võrdleva kulutõhususe analüüsi mudeli struktuur

Kaugelearenenud neeruvähi patsiendid saavad progressioonivabas seisundis esimese rea ravimeid kuni talumatute kõrvaltoimete tekkimiseni või vähi progresseerumiseni. Vähi progresseerumisel hakkavad patsiendid saama teise rea ravimeid. Teise rea ravi kestus on mudelis võrdne teise rea ravimite kliinilistes uuringutes leitud progressioonivaba elulemuse mediaaniga. Kuna kolmandasse raviritta jõudvate patsientide osakaal on väiksem ning kliiniliste uuringute andmed piiratud, siis kolmanda rea ravi ei modelleerita. Aktiivravi järel jäävad patsiendid mudelis parimale toetavale ravile.

Mudeli koostamisel lähtuti teaduskirjanduse ülevaates kirjeldatud kulutõhususe analüüside struktuurist ja sisendandmete valikust (vt ptk 6). Mudel koostati programmis TreeAge Pro 2021 (TreeAge Software Inc.).

7.2 Mudeli eeldused ja sisendid

7.2.1 Ajaperspektiiv ja populatsioon

Kaugelearenenud neeruvähi ravi sihtmärkravi (TKI) kasutavate, kuid eelnevalt INF-alfa ravi saanud patsientide elulemus mediaan Eestis oli 19,8 kuud [53]. Kliiniliste uuringute tulemustele tuginedes võib esimeses ravireas kombinatsioonravimite kasutuselevõtu korral eeldada oluliselt pikemat üldelulemust [17, 18, 21–23]. Sellest tulenedes jälgitakse mudeli baasstsenaariumis kaugelearenenud neeruvähi loomulikku kulgu erinevate raviskeemide kasutamisel 120 kuu ehk kümne aasta perspektiivis.

Analüüsi aluseks olevates kliinilistes uuringutes oli ravi alustavate patsientide vanuse mediaan 62 aastat [17, 21]. Eksperdi hinnangul on Eestis ravi alustavate patsientide vanus samas suurusjärgus.

7.2.2 Võrreldavad raviskeemid

Kaugelearenenud neeruvähi esimese rea ravi võrreldakse nivolumabi ja ipilimumabi ning pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsioonravi sunitiniibraviga kõigil kaugelearenenud neeruvähi patsientidel ning keskmise ja suure riskiga patsientidel. Esimese rea ravimite manustamise sagedus ja ravi kestus on esitatud tabelis 7.

Tabel 7. Esimese rea raviskeemide manustamise sagedus ja ravi kestus

Raviskeem	Manustamine
nivolumab + ipilimumab	<u>intravenoosne NIV</u> 240 mg ja <u>intravenoosne IPI</u> 1 mg/kg iga kolme nädala järel, kokku neli tsüklit; edasi 480 mg <u>NIV</u> iga nelja nädala järel progresseerumiseni
pembrolizumab + aksitiniib	<u>intravenoosne PEM</u> 200 mg iga kolme nädala järel ja <u>suukaudne AKS</u> 2 × 5 mg päevas, kokku 35 tsüklit; edasi 2 × 5 mg <u>AKS</u> päevas progresseerumiseni
sunitiniib	<u>suukaudne SUN</u> 50 mg päevas nelja nädala jooksul + kaks nädalat ravipaus; progresseerumiseni

Esimese rea ravi jätkatakse mudelis talumatute kõrvaltoimete tõttu katkestamiseni või haiguse progresseerumiseni. Mudelis on kliiniliste uuringute andmetele tuginedes tehtud lihtsustav eeldus, et ravi katkestatakse kõrvaltoimete tõttu peale esimese ravivastuse saavutamist ehk peale 12. ravinädalat [17, 22]. Kõrvaltoimete tõttu katkestamisel jääb patsient jälgimisele kuni vähi progresseerumiseni. Progresseerumise järel jätkab osa patsientidest teise rea raviga. Teise rea ravimi valik sõltub esimeses ravireas kasutatavast ravimist. Esimese rea ravi katkestamise määrad, teise rea ravi saajate osakaalud ja teises reas kasutatavad ravimid on esitatud tabelis 8.

Tabel 8. Esimese rea raviskeemide kõrvaltoimete tõttu katkestamise määrad, teise rea ravi saajate osakaalud ja teises reas kasutatavad toimeained

Esimese rea raviskeem	Katkestamise määr	Teise rea ravi saajad	Teise rea ravim	Allikas
nivolumab + ipilimumab	22%	57%	kabosantiniib (1/3) sunitiniib (1/3) pasopaniib (1/3)	[21, 22], eksperdi hinnang
pembrolizumab + aksitiniib	27%	54%	kabosantiniib	[18], eksperdi hinnang
sunitiniib	12%	69%	80% nivolumab 20% kabosantiniib	[18, 21, 22], eksperdi hinnang

Mudelis kasutatakse teise rea ravist nelja ravimit: nivolumab, kabosantiniib, sunitiniib ja pasopaniib. Teise rea ravi kestus on mudelis võrdsustatud teise rea ravimite kliiniliste uuringute progressioonivaba elulemusega ehk mudelis eeldatakse, et teise rea raviga jätkatakse kuni edasise progresseerumiseni. Teise rea ravimite manustamise sagedused ja mudelis arvestatud ravi kestused on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. Teise rea raviskeemide manustamise sagedus ja kestus

Teine rida	Manustamine	Kestus	Allikas
nivolumab	<u>intravenoosne</u> , 480 mg iga nelja nädala järel	4,6 kuud	[41]
kabosantiniib	<u>suukaudne</u> , 60 mg päevas	7,4 kuud	[40]
sunitiniib	<u>suukaudne</u> , 50 mg päevas nelja nädala jooksul + kaks nädalat ravipaus	5,4 kuud	[54]
pasopaniib	<u>suukaudne</u> , 4 × 200 mg päevas	5,4 kuud	[54]

7.2.3 Elulemusandmed

Mudelis kasutati elulemuse kirjeldamiseks analüüsi aluseks olevate kliiniliste uuringute Kaplan-Meieri kõveraid [18, 23]. Mõlemas uuringus on elulemuskõverad avaldatud nii kõigi uuringus osalenud kaugelearenenud neeruvähiga patsientide kui ka eraldi keskmise ja suure riskiga patsientide kohta. Kuna jälgimisaja mediaan oli nivolumabi + ipilimumabi kliinilises uuringus 4,5 aastat ja pembrolizumabi + aksitiniibi kliinilises uuringus 2,5 aastat, siis ravitulemuste modelleerimiseks kümne aasta perspektiivis ekstrapoleeriti uuringu andmeid parameetriliste kõverate abil. Selleks digiteeriti avaldatud Kaplan-Meieri kõverad programmiga WebPlotDigitizer (versioon 4.5, <https://apps.automeris.io/wpd/>). Digiteeritud andmete põhjal loodi patsiendipõhised andmed, kasutades Guyot' *et al.* [55] algoritmi. Patsiendipõhised andmed loodi ja elulemusandmed ekstrapoleeriti programmis R (versioon 4.1.1, R Core Team 2021). Sobiva parameetrilise jaotuse valimiseks seitsme ekstrapoleeritud kõvera (Weibull, log-logistiline, gamma, üldistatud gamma, eksponentsiaalne, log-normaalne, Gompertz) seast

kasutati Akaike informatsioonikriteeriumit ja ekstrapoleeritud andmete kliinilise usutavuse hindamist. Ravimikombinatsioonide ja võrreldava sunitiniibi elulemuse kõveraid ja nende kõverate vahelist erinevust hinnati koos.

Kliinilise uuringu jälgimisperioodi jooksul tugines patsientide elulemus vastava kliinilise uuringu Kaplan-Meieri kõvera andmetele, seejärel prognoositi elulemust valitud parameetrilise kõvera abil. Parameetrilisele kõverale üleminekuks valiti üldjuhul ajahetk, mil Kaplan-Meieri kõver ristus valitud parameetrilise kõveraga tingimusel, et kõver tugineb vähemalt kümne patsiendi andmetele. Baasstsenaariumisse valitud parameetrilised kõverad ja neile ülemineku ajad on esitatud tabelis 10, progressioonivaba elulemuse ja üldelulemuse prognoosid on esitatud lisa 3.

Tabel 10. Elulemusandmete ekstrapoleerimiseks valitud parameetrilised kõverad ja üleminekid Kaplan-Meieri kõveralt parameetrilisele kõverale

	Parameetriline kõver	Üleminek Kaplan-Meieri kõveralt parameetrilisele
PFS		
nivolumab + ipilimumab	log-normaalne	48. kuul
pembrolizumab + aksitiniib	log-normaalne	30. kuul
OS		
nivolumab + ipilimumab	eksponentsiaalne	56. kuul
pembrolizumab + aksitiniib	gamma	33. kuul

7.2.4 Elukvaliteedi hinnangud ja kõrvaltoimed

Patsientide elukvaliteet sõltus mudelis terviseseisundist, milles nad viibivad. Progressioonivaba vähi seisundis arvestati elukvaliteediks 0,76 ja progresseerunud vähi seisundis 0,66 QALY [56]. Samuti arvestati mudelis ravimite kõrvaltoimetest tingitud elukvaliteedi langusega. Elukvaliteedi langust võeti arvesse ainult nende kõrvaltoimete puhul, mida esines vähemalt 5% - l ravi saanutest. Kõrvaltoimete esinemissagedused on esitatud tabelis 11 ja elukvaliteedi langused kõrvaltoimete tõttu tabelis 12.

Tabel 11. Analüüsi kaasatud kõrvaltoimed ja nende esinemissagedused

Kõrvaltoime	NIV + IPI [21]	PEM + AKS [17]	Sunitiniib [17, 21]
Käe-jala sündroom	0,0%	5,1%	6,5%
Kõhulahtisus	3,8%	9,1%	5,0%
Väsimus	4,2%	2,8%	7,9%
Hüpertensioon	0,7%	22,1%	17,6%
Suurenenud lipaasi sisaldus	10,2%	–	6,5%
Suurenenud ALT sisaldus	0,0%	13,3%	1,6%
Suurenenud AST sisaldus	0,0%	7,0%	1,2%
Vähenenud vereliistakute arv	–	0,2%	7,3%

Kõrvaltoime	NIV + IPI [21]	PEM + AKS [17]	Sunitiniib [17, 21]
Vähenenud neutrofiilide arv	–	0,2%	6,8%
Trombotsütopeenia	0,0%	0,0%	5,3%

Tabel 12. Ravimite kõrvaltoimetega seotud aastane elukvaliteedi langus QALY-des

Kõrvaltoime	Aastane elukvaliteedi langus	Allikas
Käe-jala sündroom	–0,326	[57]
Kõhulahtisus	–0,261	[57]
Väsimus	–0,204	[57]
Hüpertensioon	–0,153	[57]
Vere ja lümfisüsteemi häiretega seotud	–0,108	[58]

Mudelis eeldati, et kõrvaltoime esinemisel on elukvaliteet halvem kümne nädala jooksul alates selle ilmumisest [45]. Arvestades kõrvaltoimete esinemissagedust ja kestust arvestati mudelis ühekordseks kõrvaltoimetega seotud elukvaliteedi languseks nivolumabi + ipilimumabi kombinatsioonravi rühmas –0,006, pembrolizumabi + aksitiniibi ravi rühmas –0,020 ja sunitiniibravi rühmas –0,022 QALY-t.

7.2.5 Kulud

Esimese ja teise rea ravimite kulu arvutamisel on aluseks võetud 2021. aasta 28. novembri seisuga kehtivad toimeainete jaemüügi hinnad. Ravimikulu võeti mudelis arvesse nädalaste tsükklitena. Järgnevas tabelis 13 on esitatud toimeainete keskmised nädalased maksumused. Nivolumabi, ipilimumabi ja pembrolizumabi ravimikulu arvutamisel kasutati ravimitootjate konfidentsiaalsete hinnapakumiste andmeid.

Tabel 13. Ravi nädalane maksumus eurodes toimeainete kaupa

Toimeaine	Ravimi nimi	Nädalase ravi maksumus	Allikas
Nivolumab	Opdivo	konfidentsiaalne	EHK
Ipilimumab	Yervoy	konfidentsiaalne	EHK
Pembrolizumab	Keytruda	konfidentsiaalne	EHK
Aksitiniib	Inlyta	771,31	raviminfo.ee
Sunitiniib	Sutent	741,02	raviminfo.ee
Kabosantiniib	Cabometyx	1996,65	raviminfo.ee
Pasopaniib	Votrient	664,72	raviminfo.ee

Intravenoosselt manustatavate ravimite (nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab) puhul lisandub ravimikulule manustamise kulu 53,35 eurot iga manustamiskorra kohta (EHK teenus 7419, keemiaravi planeerimine ja manustamine).

Lisaks ravimite maksumusele arvestati mudelis patsientide jälgimiskuluga, mis koosnes eriarsti vastuvõtust, analüüsist ja kompuutertomograafia uuringust (vt tabel 14). Jälgimiskulu arvestati mudelis kolme kuu möödumisel alates ravi algusest, seejärel iga kuue kuu järel kuni

aktiivravi lõpuni.

Tabel 14. Patsientide jälgimiskulu eurodes

Kuluartikkel	Maksumus	Allikas
Eriarsti korduv vastuvõtt	16,46	EHK teenus 3004
Analüüsid	13,49	EHK teenus 66102, 66103, 66106, 66107, 66112, 66201
Kompuutertomograafia uuring	206,89	EHK teenus 7978, 7979 × 5, 7997 × 7
Jälgimiskulu kokku	236,84	

Kuna tabelis 11 esitatud kõrvaltoimetega ei kaasne enamasti olulist ravikulu, siis kõrvaltoimetega seotud ravikulusid analüüsis ei arvestatud.

8. Kulutõhususe analüüsi tulemused

Siin peatükis esitatakse kõigepealt kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumi tulemused ning seejärel tundlikkuse analüüs, milles varieeritakse peamiste eelduste ja sisendite väärtuseid, et hinnata nende mõju analüüsi tulemustele.

8.1 Baasstsenaarium

Kulutõhususe analüüsis hinnati ravimikombinatsioonide nivolumab + ipilimumab ja pembrolizumab + aksitiniib kasutamisega seotud tervisetulemeid ja kulu kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi patsientide esimese rea ravis ning võrreldi neid tavapraktikaga. Baasstsenaariumis hinnati ravikulu, patsientide eluiga ja kvaliteetset eluiga kümne aasta perspektiivis (vt tabel 15).

Tabel 15. Ravimikombinatsioonide kasutamisega seotud täiendkulu eurodes, võit eluaastates ja kvaliteetsetes eluaastates ning täiendkulu tõhususe määrad (ICER) võrreldes sunitiniibraviga ühe inimese kohta kümne aasta perspektiivis (diskonteeritud 5% aastas)

	Kõik patsiendid		Keskmise ja suure riskiga patsiendid	
	NIV + IPI	PEM + AKS	NIV + IPI	PEM + AKS
Võit eluaastates (LY)	0,79	0,54	0,94	0,84
Võit kvaliteetsetes eluaastates (QALY)	0,58	0,42	0,72	0,62
Täiendkulu	78 660	66 287	93 895	67 637
ICER LY kohta	99 994	100 066	122 364	80 727
ICER QALY kohta	135 566	159 007	129 573	108 549

Võrreldes sunitiniibraviga pikendab ravimikombinatsioonide kasutamine kaugelearenenud neeruvähi esimese rea ravis patsientide eluiga ning kvaliteetset eluiga. Samas on kombinatsioonravimite kasutamine seotud 66 287 – 93 895 eurose täiendkuluga. Nivolumabi koos ipilimumabiga kasutamise täiendkulu tõhususe määr kõikide kaugelearenenud neeruvähiga patsientide rühmas on 135 566 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Keskmise ja suure riskiga patsientidel on see 129 573 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Pembrolizumabi koos aksitiniibiga kasutamise täiendkulu tõhususe määr on kogu sihtrühmas 159 007 ning keskmise ja suure riskiga sihtrühmas 108 549 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

8.2 Tundlikkuse analüüs

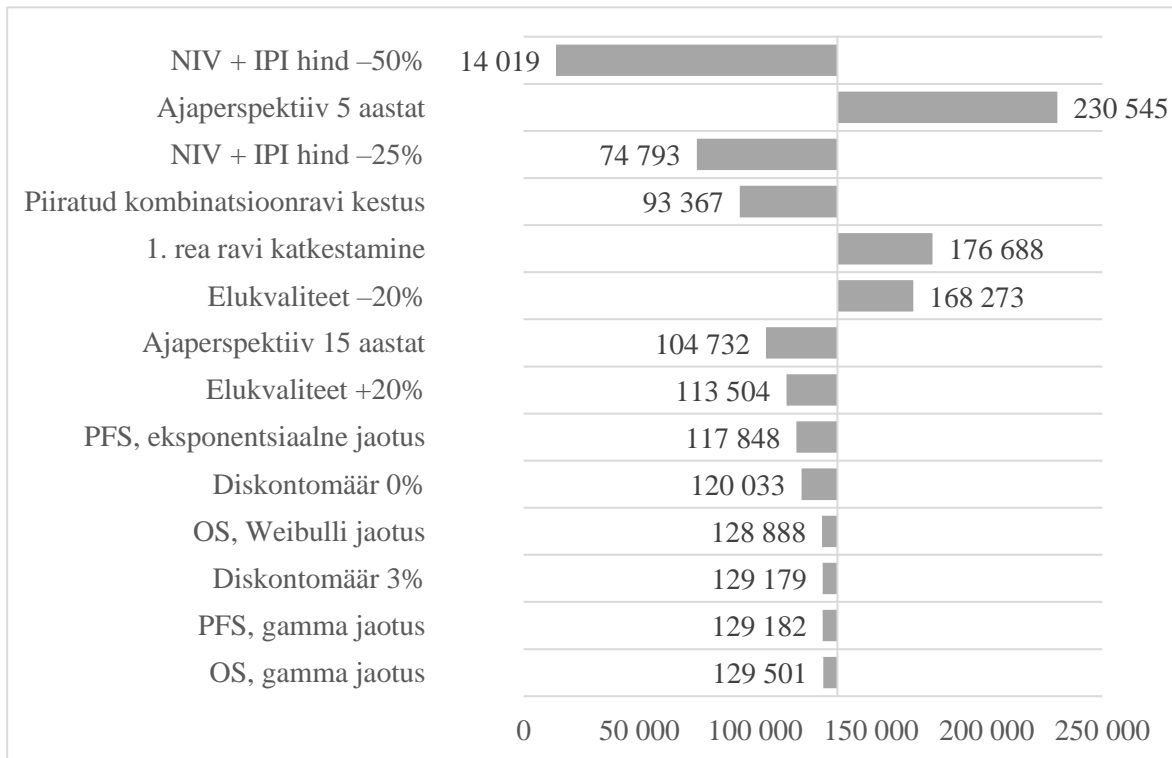
Mudeli eeldused ja sisendid on suuresti hinnangulised ja võivad aja jooksul muutuda. Muutuste mõju hindamiseks tehti tundlikkuse analüüs, kus baasstsenaariumis kasutatud sisendite väärtusi muudeti vastavalt muutuste tõenäolisele suunale ja ulatusele ning tulemusi võrreldi baasstsenaariumi tulemustega. Tundlikkuse analüüsis hinnatud stsenaariumid on esitatud tabelis 16.

Tabel 16. Tundlikkuse analüüsi stsenaariumid ja sisendite väärtused baasstsenaariumis ja tundlikkuse analüüsis

Tundlikkuse analüüsi stsenaarium	Nivolumab + ipilimumab vs. sunitiniib		Pembrolizumab + aksitiniib vs. sunitiniib	
	Baasstsenaariumi väärtus	Tundlikkuse analüüsi väärtus	Baasstsenaariumi väärtus	Tundlikkuse analüüsi väärtus
Ajaperspektiiv	10 aastat	5 ja 15 aastat	10 aastat	5 ja 15 aastat
Progressioonivaba elulemuse ekstrapoleerimiseks kasutatavad parameetrilised jaotused	log-normaalne	Weibull, log-logistiline, gamma, eksponentsiaalne ^a	log-normaalne	Weibull, log-logistiline, gamma, üldistatud gamma, eksponentsiaalne ^a
Üldise elulemuse ekstrapoleerimiseks kasutatavad parameetrilised jaotused	eksponentsiaalne	Weibull, log-logistiline, gamma, üldistatud gamma, log-normaalne ^a	gamma	Weibull, log-logistiline, üldistatud gamma, log-normaalne, eksponentsiaalne ^a
Üleminek progressioonivaba (PFS) ja üldise elulemuse (OS) Kaplan-Meieri kõveralt parameetrilisele jaotusele	PFS-i kõver: 48. kuul OS-i kõver: 56. kuul	PFS-i kõver: 40. ja 54. kuul OS-i kõver: 46. ja 60. kuul	PFS-i kõver: 30. kuul OS-i kõver: 33. kuul	PFS-i kõver: 24. ja 33. kuul OS-i kõver: 24. ja 37. kuul
Kombinatsioonravi kestus on ajaliselt piiratud	NIV + IPI 4 tsüklit; edasi NIV monoteeraapia progresseerumiseni	NIV + IPI 4 tsüklit, edasi NIV monoteeraapia maksimaalselt 5 aastat	PEM + AKS 35 tsüklit; edasi AKS-i monoteeraapia progresseerumiseni	PEM + AKS 35 tsüklit; edasi AKS-i monoteeraapia maksimaalselt 5 aastat
Esimese rea ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu	NIV + IPI: 22% sunitiniib: 12%	katkestamismäär: 0%	PEM + AKS: 27% sunitiniib: 12%	katkestamismäär: 0%
Teise rea ravi saajate osakaal	NIV + IPI: 57% sunitiniib: 69%	ravi saajate osakaal: 80% ja 90%	PEM + AKS: 54% sunitiniib: 69%	ravi saajate osakaal: 80% ja 90%
Teise rea ravi kestus	kestus võrdne kliiniliste uuringute PFS-iga, vt tabel 9	kestus kõigi ravimite puhul 6 kuud	kestus võrdne kliiniliste uuringute PFS-iga, vt tabel 9	kestus kõigi ravimite puhul 6 kuud
Progressioonivaba (PFS) ja progresseerunud (PD) seisundi elukvaliteedi hinnangud	PFS = 0,76 PD = 0,66	PFS = 0,608 ja 0,912 PD = 0,528 ja 0,792	PFS = 0,76 PD = 0,66	PFS = 0,608 ja 0,912 PD = 0,528 ja 0,792
Elukvaliteedi langus kõrvaltoimete tõttu	arvestatakse, vt tabel 12	ei arvestata	arvestatakse, vt tabel 12	ei arvestata
Immuunravimi hind	konfidentsiaalne	25% ja 50% väiksem	konfidentsiaalne	25% ja 50% väiksem
Diskontomäär	5%	3% ja 0%	5%	3% ja 0%

^a osa jaotustest jäeti tundlikkuse analüüsist välja, vaata põhjendusi lisan 3.

Joonisel 3 on esitatud tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju täiendkulu tõhususe määrale nivolumabi + ipilimumabi kombinatsioonravi ja sunitiniibravi võrdluses kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi patsientide esimese rea ravis. Tundlikkuse analüüsi stsenaariumite korral jääb täiendkulu tõhususe määr vahemikku 14 019 – 230 545 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige enam mõjutab analüüsi tulemust nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioonravi hind, valitud ajaperspektiiv ning kombinatsioonravi kestus.

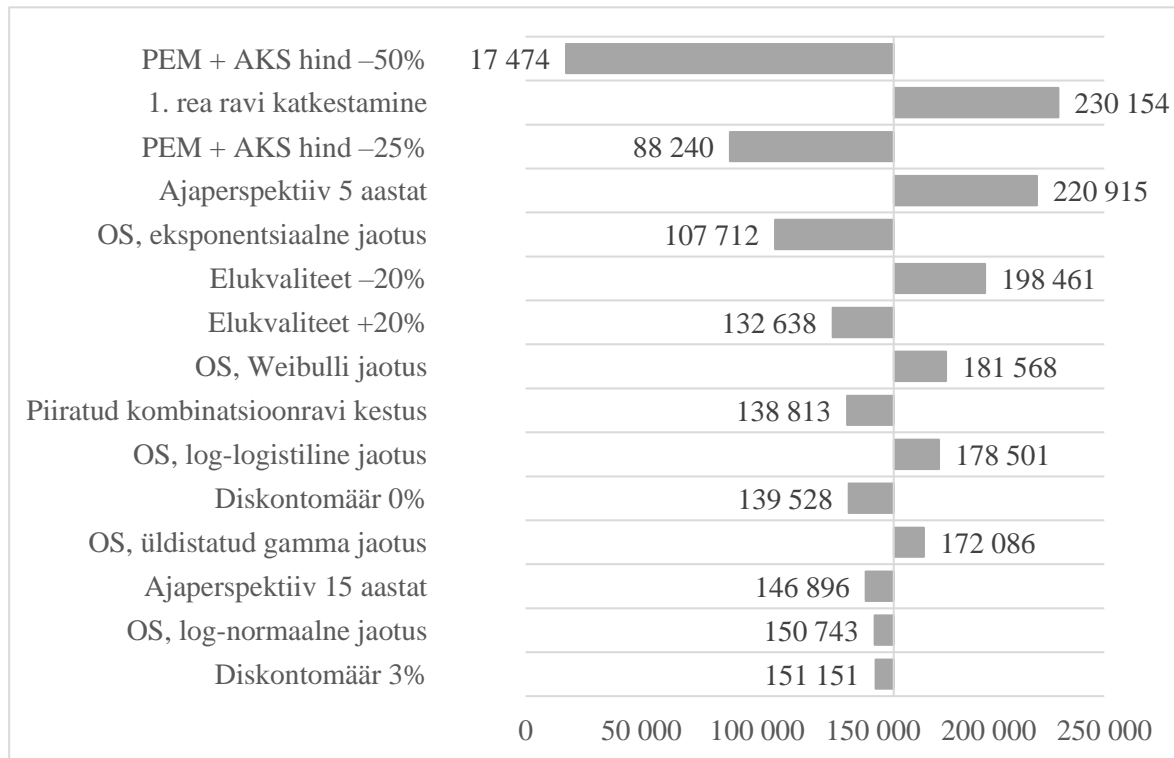


Joonis 3. Täiendkulu tõhususe määr (ICER) eurodes nivolumabi + ipilimumabi kombinatsioonravi sunitiniibraviga võrreldes valitud sisendandmete muutumise korral

Keskmise ja suure riskiga patsientide rühmas jääb tundlikkuse analüüsi stsenaariumite täiendkulu tõhususe määr nivolumabi + ipilimumabi kombinatsioonravi sunitiniibraviga võrreldes vahemikku 30 249 – 186 675 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Tulemust enim mõjutavad parameetrid on samad kui kõikide patsientide rühmas.

Joonisel 4 on esitatud tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju analüüsi tulemustele pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsioonravi ja sunitiniibravi võrdluses. Hinnatud tundlikkuse analüüsi stsenaariumite korral jääb täiendkulu tõhususe määr vahemikku 17 474 – 230 154 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Enim mõjutab analüüsi tulemust pembrolizumabi + aksitiniibi kombinatsioonravi hind. Samuti on suur mõju analüüsi tulemusele esimese rea ravi kõrvaltoimete tõttu katkestamisega mitte arvestamine ning

ajaperspektiivi valik.



Joonis 4. Täiendkulu tõhususe määr (ICER) eurodes pembrolizumabi + aksitiniibi kombinatsioonravi sunitiniibraviga võrreldes valitud sisendandmete muutumise korral

Keskmise ja suure riskiga patsientide rühmas jääb tundlikkuse analüüsi stsenaariumite täiendkulu tõhususe määr pembrolizumabi + aksitiniibi kombinatsioonravi sunitiniibraviga võrreldes vahemikku 18 777 – 154 965 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Tulemust enim mõjutavad parameetrid on samad kui kõikide patsientide rühmas.

Eelnevatelt joonistelt on välja jäetud tabelis 16 esitatud tundlikkuse analüüsi stsenaariumid, mille mõju täiendkulu tõhususe määrale on väiksem kui 3% ehk nende sisendite või eelduste muutmine ei avalda täiendkulu tõhususe määrale märgatavat mõju. Kõigis analüüsidis olid täiendkulu tõhususe määra seisukohalt väheolulise mõjuga ülemineku hetkel Kaplan-Meieri kõveralt parameetrilisele kõverale teise rea ravi saajate osakaalud ja kestused ning kõrvaltoimetega seotud elukvaliteedi kaoga mitteamvestamine.

8.3 Kokkuvõtte kulutõhususe analüüsi tulemustest

Analüüsis hinnati ravimikombinatsioonide nivolumab + ipilimumab ja pembrolizumab + aksitiniib kulutõhusust võrreldes sunitiniibiga kauglearenenud heledarakulise neeruvähi patsientide esimese rea ravis. Ravikulu, tervisetulemeid ja täiendkulu tõhususe määra hinnati

kümne aasta perspektiivis ühe inimese kohta.

Võrreldes sunitiniibraviga võidavad kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi patsiendid nivolumabi + ipilimumabi kombinatsioonravi kasutades 0,58 ning pembrolizumabi + aksitiniibi ravi kasutades 0,42 kvaliteetset eluaastat. Keskmise ja suure riskiga patsientide rühmas on võit kvaliteetses elueas vastavalt 0,72 ja 0,62 QALY. Samas on kombinatsioonravimite kasutamine seotud täiendava kuluga, mis nivolumabi koos ipilimumabiga kasutamisel on 78 660 eurot ja pembrolizumabi koos aksitiniibiga kasutades 66 287 eurot, suure riskiga patsientide rühmas vastavalt 93 895 ja 67 637 eurot. Kõikide kaugelearenenud heledarakulise neeruvähiga patsientide rühmas on täiendkulu tõhususe määr nivolumabi koos ipilimumabiga kasutamisel 135 556 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Keskmise ja suure riskiga patsientidel on see 129 573 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Pembrolizumabi koos aksitiniibiga kasutamise täiendkulu tõhususe määr on sõltuvalt patsientide riskist 159 007 ja 108 549 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

Tundlikkuse analüüsis jäi täiendkulu tõhususe määr võrreldes sunitiniibiga nivolumabi + ipilimumabi kombinatsioonravi korral vahemikku 14 019 – 230 545 eurot ning keskmise ja suure riskiga patsientide rühmas vahemikku 30 249 – 186 675 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Pembrolizumabi + aksitiniibi kombinatsioonravi kasutades olid tulemused vastavalt 17 474 – 230 154 ja 18 777 – 154 965 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Mõlema ravimikombinatsiooni korral oli suurim mõju analüüsi tulemustele kombinatsioonravi hinnal ja ajaperspektiivi valikul. Täiendkulu tõhususe määr oli kõigist uuritud stsenaariumitest alla 40 000 euro vaid juhul, kui kombinatsioonravi hind on 50% odavam.

9. Eelarve mõju analüüs

Siinses peatükis hinnatakse nivolumabi ja ipilimumabi ning pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsioonravi kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi esimese valiku ravimite hulka lisamise mõju Eesti Haigekassa eelarvele. Eelarve mõju analüüs koostati viie aasta perspektiivis.

9.1 Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid

Ravimikombinatsioonide potentsiaalse kasutajate arvu hindamisel lähtuti Eesti Haigekassa soodusravimite statistika 2020. aasta andmetest. 2020. aastal oli Eestis neljanda staadiumi heledarakulise neeruvähi esimese rea ravis võimalik kasutada kahte ravimit: sunitiniibi ja pasopaniibi. Sunitiniibi kasutati 49 ja pasopaniibi 105 inimese ravis [14]. Neile andmetele tuginedes eeldati eelarve mõju analüüsis, et esimese rea ravi vajavate kaugelearenenud heledarakulise neeruvähiga patsientide arv on 150 inimest aastas. Avaldatud andmetele ja eksperdihinnangule tuginedes on kaugelearenenud neeruvähi patsientidest 2/3 keskmise või suure riskiga [53]. Seega hinnati keskmise ja suure riskiga patsientide arvuks eelarve mõju analüüsis 100 inimest aastas.

Eelarve mõju arvutamisel lähtuti kulutõhususe analüüsi sisenditest ja tulemustest. Kuna neeruvähi ravi kestus on pikem kui üks aasta, siis arvestati eelarve mõju analüüsis sellega, et ravimite kasutamine jätkub mitme aasta vältel. Järgnevate aastate ravimikasutajate arvu prognoosimiseks kasutati progressioonivaba elulemuse andmeid (ptk 7.2.3). Eelarve mõju analüüsis kasutatud esimese rea ravi saajate arvud on esitatud tabelis 17.

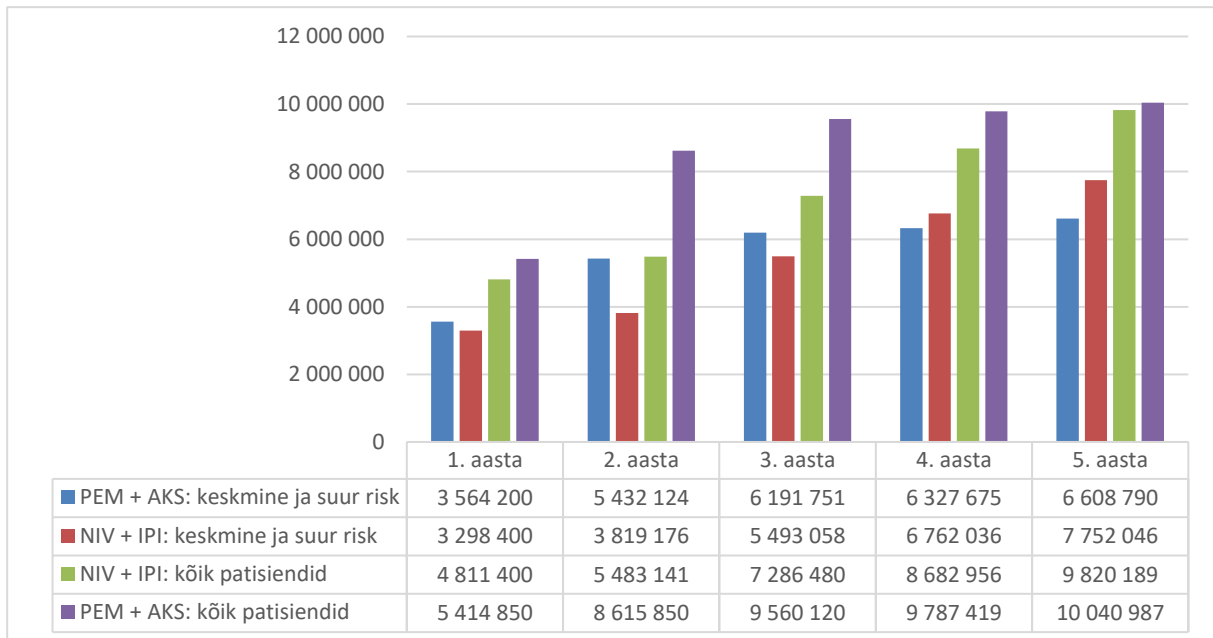
Tabel 17. Kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi esimese valiku ravi saajate arv aastas

	Kõik patsiendid			Keskmise ja suure riskiga patsiendid		
	NIV + IPI	PEM + AKS	Sunitiniib	NIV + IPI	PEM + AKS	Sunitiniib
1. aasta	150	150	150	100	100	100
2. aasta	225	241	224	150	156	142
3. aasta	280	299	270	186	191	167
4. aasta	329	337	300	220	216	181
5. aasta	375	365	321	253	233	191

Kogukulude arvutamisel võeti aluseks kulutõhususe analüüsis kirjeldatud sisendid esimese rea ravi katkestamise ja teise rea ravi saamise (ptk 7.2.2) ning kulude kohta (ptk 7.2.4).

9.2 Eelarve mõju analüüsi tulemused

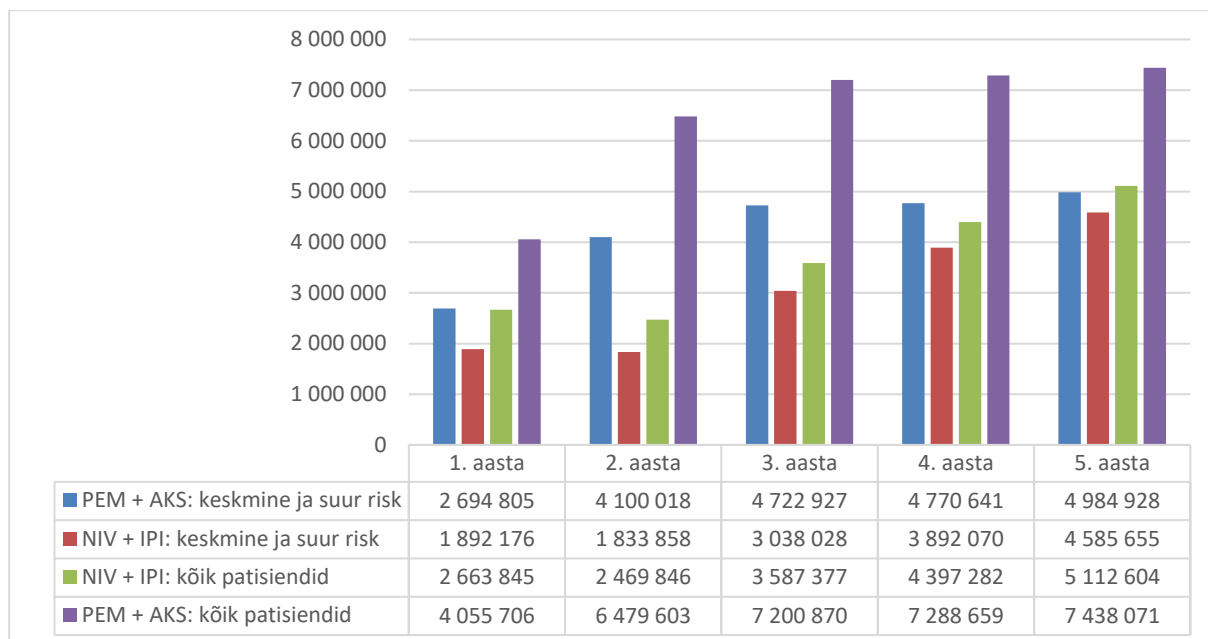
Joonisel 5 on esitatud ravimikombinatsioonide kasutamisega kaasnev lisakulu võrreldes tavapraktikaga kõikidel ning keskmise ja suure riskiga kauglearenenud neeruvähi patsientidel viie aasta perspektiivis.



Joonis 5. Ravimikombinatsioone saavate inimeste täiendava ravikulu prognoos viie aasta perspektiivis

Ravimikombinatsioonide pembrolizumab + aksitiniib ja nivolumab + ipilimumab kasutamine keskmise ja suure riskiga patsientide esimese rea ravis tooks viie aasta perspektiivis kaasa ligikaudu 28 mln euro suuruse ravikulude kasvu. Juhul kui nivolumabi koos ipilimumabiga võimaldatakse kõigile kauglearenenud neeruvähi patsientidele, oleks täiendav viie aasta kulu ligikaudu 36 mln eurot. Kõigi kauglearenenud neeruvähi patsientide ravi pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsiooniga maksaks viie aasta perspektiivis täiendavad 43 mln eurot.

Lisaks kulutõhususe analüüsi sisendite põhjal tehtud eelarve mõju analüüsile arvatati välja stsenaarium, mille puhul hinnati immuunravi hinna 25% alanemise mõju. Järgneval joonisel 6 on esitatud ravimikombinatsioonide kasutamisega kaasnev lisakulu võrreldes tavapraktikaga viie aasta perspektiivis kõikidel ning keskmise ja suure riskiga kauglearenenud neeruvähi patsientidel juhul, kui immuunravi hind on 25% odavam praegu kehtivast hinnast.



Joonis 6. Ravimikombinatsioone saavate inimeste täiendava ravikulu prognoos viie aasta perspektiivis juhul, kui immuunravi hind on 25% odavam

Juhul kui kõigi immuunravimite hind langeks 25% võrra, oleks nivolumabi + ipilimumabi ravimikombinatsiooni kasutamise lisakulu keskmise ja suure riskiga patsientide esimese rea ravis viie aasta perspektiivis ligikaudu 15 mln eurot. Kõikide patsientide kohordis oleks see ligikaudu 18 mln eurot. Pembrolizumabi + aksitiniibi ravimikombinatsioone saavate patsientide lisakulu oleks keskmise ja suure riskiga patsientidel viie aasta perspektiivis ligikaudu 21 mln ja kõikidel patsientidel ligikaudu 32 mln eurot.

Kuna eelnevates peatükkides kirjeldatud kliinilistes uuringutes [17, 21] on leitud, et immuunravimi ja türosiinkinaasi inhibiitori (TKI) koos kasutamine annab paremaid ravitulemusi kui TKI ja immuunravimi kasutamine eri raviridades, siis arutati välja ka täiendav eelarve mõju analüüsi stsenaarium. Selles võrreldi immuunravimi + TKI kasutamist esimeses ravireas stsenaariumiga, kus TKI-d kasutatakse esimeses ning immuunravi teises ravireas. Kuna praegu on Eestis immuunravist kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi ravis kasutatav vaid nivolumab, siis lähtuti immuunravi kulude arvutamisel nivolumabi hinnast. Kliiniliste uuringute andmetele tuginedes on pembrolizumabi kliiniline efektiivsus võrreldav nivolumabi omaga. Tabelis 13 on näha, et kõik siin neeruvähi ravis kasutatavad TKI-d on ligikaudu sarnase hinnaga, mistõttu arvestati TKI ravi maksumuseks 700 eurot nädalas.

Immuunravi ja TKI koos kasutamine esimeses ravireas kõigil kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi patsientidel toob võrreldes TKI kasutamisega esimeses ja immuunravi kasutamisega

teises ravireas viie aasta perspektiivis ligikaudu 51 mln suuruse lisakulu. Keskmise ja suure riskiga patsientidel oleks viie aasta perspektiivis lisakulu ligikaudu 37 mln eurot.

Järeldused

Siinse raporti eesmärk oli hinnata ravimikombinatsioonide nivolumab koos ipilimumabiga ja pembrolizumab koos aksitiniibiga efektiivust ja kulutõhusust kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi esimese rea ravis. Selle saavutamiseks kirjeldati kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi tänapäevase ravi põhimõtteid, anti ülevalde vastavate ravimikombinatsioonide kliinilise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta ning koostati Eesti andmetel kulutõhususe ja eelarve mõju analüüsid.

1. Avastamise hetkel on ligikaudu 25% neeruvähkidest kaugelearenenud staadiumis. Histoloogilise tüübi osas esineb valdavalt heledarakulist neerurakk-kartsinoomi, mille ravi efektiivust on ka kliinilistes uuringutes enim hinnatud.

2. Neeruvähi ravisoovitused sõltuvad kasvaja histoloogilisest tüübist ja riskirühmast. Viimase ajani oli rahvusvaheliselt kaugelearenenud neeruvähi standardraviks pasopaniib ja sunitiniib, mis on ka Eesti praegune praktika. Keskmise ja suure riskiga kaugelearenenud neeruvähi patsientidel soovitatakse rahvusvahelistes ravijuhendites esimese ravireana kombinatsioonravi immuunraviga: pembrolizumabi ja aksitiniibi või nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooni. Immuunravimid pikendavad võrreldes standardraviga nii progressioonivaba elulemust kui ka üldist elulemust.

3. Avaldatud kulutõhususe uuringutes jäi täiendkulu tõhususe määra nivolumabi ja ipilimumabi koos kasutamist sunitiniibraviga võrdlevates uuringutes vahemikku 4682 – 141 120 USA dollarit ning pembrolizumabi ja aksitiniibi koos kasutamist sunitiniibiga võrdlevates uuringutes vahemikku 55 185 – 249 704 USA dollarit täiendava kvaliteetse eluaasta kohta. Ravimikombinatsioone omavahel võrdlevad uuringud on andnud vastakaid tulemusi.

4. Eesti andmetel tehtud kulutõhususe analüüsis leiti, et kümne aasta perspektiivis on võimalik nivolumabi koos ipilimumabiga kasutades võita kõigi kaugelearenenud heledarakulise neeruvähiga patsientide rühmas 0,58 ning keskmise ja suure riskiga patsientidel 0,72 kvaliteetset eluaastat inimese kohta. Pembrolizumabi koos aksitiniibiga kasutades on kõigi patsientide rühmas võimalik võita 0,42 ja keskmise ja suure riskiga patsientidel 0,62 kvaliteetset eluaastat inimese kohta. Lisakulu on nivolumabi ja ipilimumabi ravi korral 78 660 eurot inimese kohta, keskmise ja suure riskiga patsientide rühmas 93 895 eurot inimese kohta. Pembrolizumabi koos aksitiniibiga kasutades on vastavad lisakulud 66 287 ja 67 637 eurot inimese kohta.

5. Täiendkulu tõhususe määr oli nivolumabi koos ipilimumabiga kasutades kõigi kaugelearenenud neeruvähiga patsientide rühmas 135 556 eurot ja keskmise ja suure riskiga patsientide rühmas 129 573 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Pembrolizumabi koos aksitiniibiga kasutades olid täiendkulu tõhususe määrad 159 007 eurot kõigi ja 108 549 eurot keskmise ja suure riskiga patsientide rühmas. Kõige enam mõjutas analüüsi tulemusi kombinatsioonravi hind ja kestus, ajaperspektiivi valik ning pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsiooni kasutamisel ka esimese rea ravi kõrvaltoimete tõttu katkestamisega mitteametamine.

6. Eelarve mõju analüüs koostati viie aasta perspektiivis eeldusega, et iga aasta alustab kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi ravi 150 inimest. Ravi alustavate keskmise ja suure riskiga patsientide arvuks hinnati 100 inimest aastas. Kummagi ravimikombinatsiooni kasutamine keskmise ja suure riskiga patsientide esimese rea ravis tooks viie aasta perspektiivis võrreldes tavapraktikaga kaasa ligikaudu 28 mln euro suuruse ravikulude kasvu. Kui nivolumab koos ipilimumabiga oleks kasutatav kõigil patsientidel, oleks lisakulu ligikaudu 36 mln eurot. Kui kõigil patsientidel kasutataks esimese rea ravis pembrolizumabi ja aksitiniibi kombinatsiooni, tooks see ligikaudu 43 mln euro suuruse lisakulu.

Kasutatud kirjandus

1. Powles T, Albiges L, Bex A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2021; 32(12): 1511–9.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guidelines: kidney cancer (Version 4.2022). [7.03.2022]: (<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440>).
3. Drummond M, Schulpher M, Torrance G, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
4. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuringute andmebaas. PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. [29.08.2021]: (https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04Pahaloomulis edKasvajad/PK10.px/).
5. Bray F, Colombet M, Ferlay J, et al. *Cancer incidence in five continents, vol. XI (electronic version)*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017: (<https://ci5.iarc.fr>).
6. Sant M, Aareleid T, Berrino F, et al. EUROCORE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990–94 – results and commentary. *Ann Oncol*. 2003; 14 Suppl 5: v61–118.
7. Marcos-Gragera R, Mallone S, Kiemeny LA, et al. Urinary tract cancer survival in Europe 1999–2007: results of the population-based study EUROCORE-5. *Eur J Cancer*. 2015; 51(15): 2217–30.
8. Innos K, Sepp T, Baburin A, et al. Increasing kidney cancer incidence and survival in Estonia: role of age and stage. *Acta Oncol*. 2019; 58(1): 21–8.
9. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*. 2001; 19(6): 1649–57.
10. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17(8): 2530–40.
11. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(3): 293–300.
12. Safiri S, Kolahi A-A, Mansournia MA, et al. The burden of kidney cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017. *Scientific Reports*. 2020; 10(1).
13. Eesti Haigekassa. Tervishoiuteenuste loetelu seisuga 1.07.2021. [29.08.2021]: (<https://www.haigekassa.ee/partnerile/raviasutusele/tervishoiuteenuste-loetelu>).
14. Eesti Haigekassa. Soodusravimite loetelu seisuga 1.07.2021. [29.08.2021]: (<https://www.haigekassa.ee/partnerile/ravimitest/soodusravimid>).
15. Eesti Ravimiregister. Keytruda. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [3.08.2021]: (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf).

16. Eesti Ravimiregister. Inlyta. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [3.08.2021]: (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_et.pdf).
17. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380(12): 1116–27.
18. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(12): 1563–73.
19. Eesti Ravimiregister. Opdivo. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [3.08.2021]: (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_et.pdf).
20. Eesti Ravimiregister. Yervoy. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [3.08.2021]: (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_et.pdf).
21. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(14): 1277–90.
22. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(10): 1370–85.
23. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020; 5(6): e001079.
24. Goebell PJ, Ivanyi P, Bedke J, et al. Consensus paper: current state of first- and second-line therapy in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *Future Oncol*. 2020; 16(29): 2307–28.
25. Rini BI, Tannir NM, Escudier B, et al. Characterization of response to nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (Pts) with previously untreated advanced renal cell carcinoma (arcc): CheckMate 214. *Annals of Oncology*. 2018; 29: viii309–viii10.
26. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(22): 3584–90.
27. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(2): 115–24.
28. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(6): 1061–8.
29. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6): 1287–96.
30. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013; 369(8): 722–31.

31. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35(6): 591–7.
32. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*. 2018; 94: 115–25.
33. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(22): 2271–81.
34. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010; 28(13): 2144–50.
35. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007; 370(9605): 2103–11.
36. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010; 28(13): 2137–43.
37. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008; 26(33): 5422–8.
38. Melichar B, Bracarda S, Matveev V, et al. A multinational phase II trial of bevacizumab with low-dose interferon- α 2a as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: BEVLiN. *Ann Oncol*. 2013; 24(9): 2396–402.
39. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378(9807): 1931–9.
40. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 917–27.
41. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19): 1803–13.
42. Wu B, Zhang Q, Sun J. Cost-effectiveness of nivolumab plus ipilimumab as first-line therapy in advanced renal-cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1): 124.
43. Reinhorn D, Sarfaty M, Leshno M, et al. A cost-effectiveness analysis of nivolumab and ipilimumab versus sunitinib in first-line intermediate- to poor-risk advanced renal cell carcinoma. *Oncologist*. 2019; 24(3): 366–71.
44. Wan X, Zhang Y, Tan C, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib for metastatic renal cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *JAMA Oncol*. 2019; 5(4): 491–6.
45. Ambavane A, Yang S, Atkins MB, et al. Clinical and economic outcomes of treatment sequences for intermediate- to poor-risk advanced renal cell carcinoma. *Immunotherapy*. 2020; 12(1): 37–51.

46. Su Y, Fu J, Du J, et al. First-line treatments for advanced renal-cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 2020; 12.
47. Chen J, Hu G, Chen Z, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib in first-line advanced renal cell carcinoma in China. *Clin Drug Investig.* 2019; 39(10): 931–8.
48. Zhu J, Zhang T, Wan N, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab plus axitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *Immunotherapy.* 2020; 12(17): 1237–46.
49. Ding D, Hu H, Shi Y, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy in advanced renal cell carcinoma in the U.S. *Oncologist.* 2021; 26(2): e290–e7.
50. Bensimon AG, Zhong Y, Swami U, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab with axitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2020; 36(9): 1507–17.
51. Watson TR, Gao X, Reynolds KL, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab plus axitinib vs nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma in the US. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(10): e2016144.
52. Shay R, Nicklawsky A, Gao D, et al. A cost-effectiveness analysis of nivolumab plus ipilimumab versus pembrolizumab plus axitinib and versus avelumab plus axitinib in first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2021; 19(4): 370–7.
53. Jürgens H, Ojamaa K, Pokker H, et al. Changes in therapy and survival of metastatic renal cell carcinoma in Estonia. *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 201.
54. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, et al. SWITCH: a randomised, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-sunitinib versus sunitinib-sorafenib in the treatment of metastatic renal cell cancer. *Eur Urol.* 2015; 68(5): 837–47.
55. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology.* 2012; 12(1): 9.
56. de Groot S, Redekop WK, Versteegh MM, et al. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Qual Life Res.* 2018; 27(1): 115–24.
57. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(5): 1091–6.
58. Tolley K, Goad C, Yi Y, et al. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ.* 2013; 14(5): 749–59.

Lisa 1. Lähteülesanne

Eesmärk

Analüüsi eesmärk on hinnata ravimite efektiivsust ja kulutõhusust neeruvähi ravi kolmandas ravireas ning selle jaoks koostada kulutõhususe mudel, mis on kohandatud Eesti andmetele.

Taust

Neeru- ja neeruvaagna vähki (C64-65) diagnoositi Eestis 2017.a esmakordselt 208 mehel ja 154 naisel. Avastamise hetkel on ligikaudu 25% neeruvähkidest kaugelearenenud staadiumis ja metastaseerunud ning nende haigete jaoks on peamiseks ravimeetodiks kemoteraapia.

Eestis on 2021.a seisuga neeruvähi raviks raviteenuste loetelus (kood 352R) ravimid bevatsizumab, temsiroliimus ja nivolumab ning soodusravimite loetelus ravimid pasopaniib, sunitiniib, sorafeniib, aksitiniib ja kabosantiniib.

Teema olulisus

Neeruvähi ravi eest tasus Eesti Haigekassa 2020.a raviteenuse 352R kaudu 1,24 mln eurot (57 haiget) ja soodusravimeid kasutas 190 haiget kogusummas 3,4 mln eurot.

Eesti haigekassale on esitatud tervishoiuteenuste loetelu taotlus 1386, millega soovitakse lisada ravivõimaluste hulka pembrolizumab kombinatsioonis aksitiniibiga ja taotlusega 1387 nivolumab kombinatsioonis ipilimumabiga. Mõlema ravimi rahastust on taotletud ja ekspertide ning ravimikomisjoni poolt hinnatud esimese rea raviks. Arstid on tõstatanud probleemi, et kolmas ravirida on senini katmata. Tulenevalt ravivõimaluste paranemisest varasemates raviridades vajab üha rohkem patsiente ravi hilisemas ravireas.

Uurimisküsimused ja lahendused

1. Milliseid raviskeeme soovitatakse kasutada neerukasvajate ravis Euroopas ja USAs?

Lahendus: Ravijuhenditest otsitakse tõendusmaterjali, milliseid ravimeid ja raviskeeme soovitatakse kasutada neerukasvajate ravis, sh millised raviskeemid on eelistatumad.

2. Kas on olemas tõendusmaterjali, et mõni ravimitest on teises ja kolmandas valikus efektiivsem kui teised?

Lahendus: Teaduskirjandusest otsitakse kliinilisi uuringuid või metaanalüüse, kus ravimeid on teises ja kolmandas ravireas hinnatud.

3. Kas on olemas tõendusmaterjali, et kui ravi ühe või teise ravimiga on ebaõnnestunud, siis milline ravim on osutunud järgmise valikuna efektiivseks ?

Lahendus: Teaduskirjandusest otsitakse kliinilisi uuringuid ja metaanalüüse, kus ravimite efektiivsust on hinnatud haigetel, kelle haigus ei ole allunud ravile esimese ja teise rea ravimiga.

4. Milline on olemasolev tõendus ravimite kulutõhususe kohta neeruvähi ravis ?

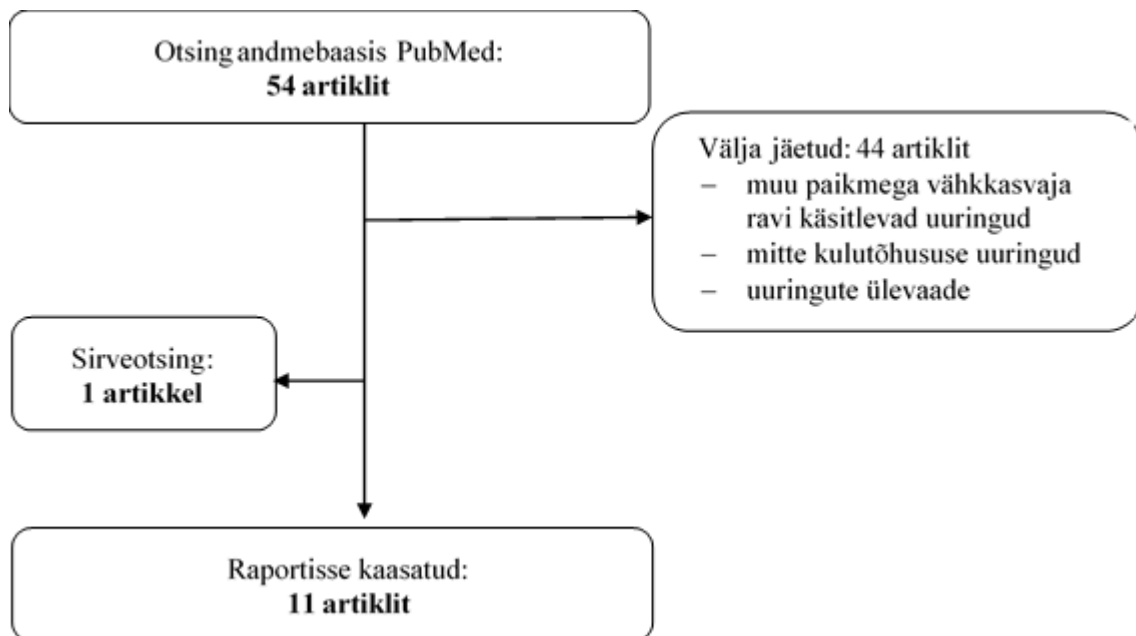
Lahendus: Koostatakse teaduskirjanduse ülevaade kulutõhususe uuringutest, kus on ravimeid omavahel hinnatud.

5. Milline on ravimite kulutõhusus neeruvähi ravis Eestis ?

Lahendus: Koostatakse neeruvähi kulutõhususe mudel, mis arvestab Eesti andmetega neeruvähi epidemioloogia ja prognoosi kohta ning võimaldab võrrelda erinevaid vähiravi skeeme kõigis raviridades.

Lisa 2. Kulutõhusust käsitleva teaduskirjanduse otsing

("carcinoma, renal cell" [MeSH Terms] OR "kidney neoplasms" [MeSH Terms] OR "renal cancer" [Title/Abstract] OR "kidney cancer" [Title/Abstract]) AND (("pembrolizumab" [Title/Abstract] OR "keytruda" [Title/Abstract]) AND ("axitinib" [MeSH Terms] OR "axitinib" [Title/Abstract] OR "inlyta" [Title/Abstract])) OR (("nivolumab" [MeSH Terms] OR "nivolumab" [Title/Abstract] OR "opdivo" [Title/Abstract]) AND ("ipilimumab" [MeSH Terms] OR "ipilimumab" [Title/Abstract] OR "yervoy" [Title/Abstract])) AND ("cost benefit analysis" [MeSH Terms] OR "costs and cost analysis" [MeSH Terms] OR "cost-effectiveness" [Title/Abstract] OR "cost-utility" [Title/Abstract])



Lisa 3. Drummondi kriteeriumid kulutõhususe uuringute kvaliteedi hindamiseks

1. Uurimisküsimus on selgelt ja üheselt määratletud.
2. Võrreldavad alternatiivsed sekkumised on selgelt kirjeldatud.
3. Eri sekkumiste kliiniline efektiivsus on kirjeldatud.
4. Kõigi alternatiivide kulud ja väljundid on kindlaks määratud.
5. Kulusid ja väljundeid mõõdetakse sobilikes ühikutes.
6. Kulud ja väljundid on hinnatud usaldusväärselt.
7. Kulude ja väljundite hindamisel on kasutatud diskonteerimist.
8. On leitud täiendkulu tõhususe määr.
9. On tehtud tundlikkuse analüüs.
10. Uuringu tulemused ja järeldused vastavad püstitatud uurimiseesmärgile.

Lisa 4. Kliinilise uuringu andmete ekstrapoleerimise tulemused

Nivolumab + ipilimumab võrdluses sunitiniibiga: OS kogu sihtühmas, %

	AIC	Ravikuu										
		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
NIV + IPI												
Weibull	2780	100	85	73	64	56	49	43	38	33	29	26
Log-logistiline	2767	100	85	72	62	55	49	44	40	36	33	31
Gamma	2781	100	85	74	64	56	49	42	37	32	28	24
Üldistatud gamma	2764	100	84	72	62	55	49	44	40	37	34	31
Eksponeentsiaalne ^a	2780	100	86	75	64	56	48	41	36	31	27	23
Log-normaalne	2759	100	84	71	62	55	50	45	41	38	35	33
Gompertz ^b	2768	100	83	71	62	55	50	46	43	41	39	38
Sunitiniib												
Weibull	3179	100	80	65	53	43	35	29	23	19	16	13
Log-logistiline	3165	100	80	63	51	42	36	31	27	24	21	19
Gamma	3179	100	81	66	53	43	35	28	23	18	15	12
Üldistatud gamma	3160	100	80	63	51	43	36	31	27	23	21	18
Eksponeentsiaalne ^a	3177	100	81	66	53	43	35	28	23	18	15	12
Log-normaalne	3155	100	79	62	51	43	37	32	28	25	22	20
Gompertz ^b	3174	100	79	63	52	43	37	32	28	24	22	20

^a Eksponeentsiaalne jaotus valiti baasstsenaariumisse, kuna andis eksperthinnangu kohaselt kõige usutavama prognoosi elulemuse kohta sunitiniibi rühmas (ligikaudu 10% elulemus 10. aastal) ja oli teistest sarnast tulemust prognoosivatest jaotustest parima statistilise sobivusega Akaike informatsioonikriteeriumi (AIC) põhjal.

^b Jäeti tundlikkuse analüüsist välja, kuna jaotuse parameeter oli negatiivne ja seetõttu ei saanud seda kasutada programmis TreeAge Pro (võimaldab vaid jaotuse positiivseid parameetreid).

Nivolumab + ipilimumab võrdluses sunitiniibiga: PFS kogu sihtühmas, %

	AIC	Ravikuu										
		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
NIV + IPI												
Weibull	2802	100	60	42	31	23	18	14	11	9	7	5
Log-logistiline	2740	100	54	37	27	22	18	15	13	12	11	10
Gamma	2820	100	62	43	31	22	16	12	9	7	5	4
Üldistatud gamma ^b	2733	100	57	39	29	23	19	15	13	11	10	9
Eksponeentsiaalne	2848	100	65	42	27	18	12	8	5	3	2	1
Log-normaalne ^a	2721	100	56	39	29	23	19	16	14	12	11	9
Gompertz ^c	2723	100	53	38	32	29	27	27	26	26	26	26
Sunitiniib												
Weibull	2537	100	57	35	21	13	8	5	3	2	1	1
Log-logistiline	2488	100	51	30	20	15	11	9	8	7	6	5
Gamma	2540	100	58	34	20	12	7	4	3	2	1	1
Üldistatud gamma ^b	2481	100	53	31	21	14	11	8	6	5	4	3
Eksponeentsiaalne	2539	100	58	34	20	12	7	4	2	1	1	0
Log-normaalne ^a	2471	100	53	32	21	15	12	9	7	6	5	4
Gompertz ^c	2509	100	53	33	24	19	16	14	13	12	12	12

^a Log-normaalne jaotus valiti baasstsenaariumisse, kuna oli parima statistilise sobivusega Akaike informatsioonikriteeriumi (AIC) põhjal.

^b Jäeti tundlikkuse analüüsist välja, kuna mudel ei konvergeerunud ja seetõttu on tulemused ebausaldusväärsed.

^c Jäeti tundlikkuse analüüsist välja, kuna jaotuse parameeter oli negatiivne ja seetõttu ei saanud seda kasutada programmis TreeAge Pro (võimaldab vaid jaotuse positiivseid parameetreid).

Pembrolizumab + aksitiniib võrdluses sunitiniibiga: OS kogu sihtühmas, %

	AIC	Ravikuu										
		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
PEM + AKS												
Weibull	1511	100	89	75	62	50	39	31	23	18	13	10
Log-logistiline	1509	100	89	75	62	52	44	38	33	28	25	22
Gamma ^a	1510	100	89	75	62	50	40	32	26	20	16	13
Üldistatud gamma	1511	100	89	75	63	53	45	38	33	28	25	21
Eksponentsiaalne	1520	100	86	74	64	55	47	41	35	30	26	22
Log-normaalne	1509	100	88	74	63	55	48	42	38	34	31	28
Gompertz ^b	1517	100	88	75	62	49	36	25	16	9	4	2
Sunitiniib												
Weibull	1832	100	82	65	52	41	32	26	20	16	12	10
Log-logistiline	1831	100	81	65	53	44	38	33	29	25	23	21
Gamma ^a	1832	100	82	65	52	41	32	26	20	16	12	10
Üldistatud gamma	1829	100	80	65	53	44	38	33	28	25	22	19
Eksponentsiaalne	1831	100	81	65	53	42	34	28	22	18	15	12
Log-normaalne	1826	100	80	64	53	46	40	35	31	28	25	23
Gompertz ^b	1833	100	81	65	52	42	34	27	21	17	13	11

^a Gamma jaotus valiti baasstsenaariumisse, kuna andis eksperthinnangu kohaselt kõige usutavama prognoosi elulemuse kohta sunitiniibi rühmas (ligikaudu 10% elulemus 10. aastal) ja oli teistest sarnast tulemust prognoosivatest jaotustest parima statistilise sobivusega Akaike informatsioonikriteeriumi (AIC) põhjal.

^b Jäeti tundlikkuse analüüsist välja, kuna jaotuse parameeter oli negatiivne ja seetõttu ei saanud seda kasutada programmis TreeAge Pro (võimaldab vaid jaotuse positiivseid parameetreid).

Pembrolizumab + aksitiniib võrdluses sunitiniibiga: PFS kogu sihtühmas,%

	AIC	Ravikuu										
		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
PEM + AKS												
Weibull	2218	100	63	38	23	13	8	4	2	1	1	0
Log-logistiline	2202	100	60	37	25	18	14	11	9	8	7	6
Gamma	2215	100	64	38	22	13	7	4	2	1	1	0
Üldistatud gamma ^a	2194	100	60	37	25	17	13	10	7	6	5	4
Eksponentsiaalne	2217	100	62	39	24	15	9	6	4	2	1	1
Log-normaalne ^b	2188	100	60	37	26	19	14	11	9	7	6	5
Gompertz ^c	2219	100	61	39	25	17	11	8	6	4	3	2
Sunitiniib												
Weibull	2144	100	52	25	12	6	3	1	1	0	0	0
Log-logistiline	2122	100	47	25	16	11	8	6	5	4	4	3
Gamma	2141	100	52	24	11	5	2	1	0	0	0	0
Üldistatud gamma ^a	2112	100	48	25	15	10	6	4	3	2	2	1
Eksponentsiaalne	2144	100	51	26	13	7	3	2	1	0	0	0
Log-normaalne ^b	2105	100	47	25	16	10	7	5	4	3	3	2
Gompertz ^c	2144	100	50	27	15	9	6	4	3	2	1	1

^a Log-normaalne jaotus valiti baasstsenaariumisse, kuna oli parima statistilise sobivusega Akaike informatsioonikriteeriumi (AIC) põhjal.

^b Jäeti tundlikkuse analüüsist välja, kuna mudel ei konvergeerunud ja seetõttu on tulemused ebausaldusväärsed.

^c Jäeti tundlikkuse analüüsist välja, kuna jaotuse parameeter oli negatiivne ja seetõttu ei saanud seda kasutada programmis TreeAge Pro (võimaldab vaid jaotuse positiivseid parameetreid).

Cost-effectiveness of immunotherapy in the treatment of advanced clear-cell renal carcinoma

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of using nivolumab with ipilimumab (NIV+IPI) and pembrolizumab with axitinib (PEM+AXI) compared to sunitinib in the first-line treatment of advanced clear-cell renal carcinoma (ccRCC) in Estonia.

Methods: To meet the objective, an overview of the latest international treatment guidelines for renal cell carcinoma and the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of compared treatment regimens were composed. Cost-effectiveness and budget impact analysis were based on Estonian data and calculated compared to sunitinib in two prognostic groups: all patients with advanced ccRCC and patients belonging to the intermediate- or poor-risk population. Cost-effectiveness analysis with a time horizon of 10 years was performed using a partitioned survival model, characterized by the distribution of patients between three health states: progression-free, progressed and dead. The transitions between health states were directly related to progression-free and overall survival curves derived from the clinical trials of treatment regimens analyzed. Probabilities of treatment discontinuation and second-line treatment were also based on clinical trial data. Quality of life estimates were derived from published literature. Drug and treatment costs were calculated using Estonian Health Insurance Fund (EHIF) data, whose perspective the analysis used. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%. Results were presented in terms of costs, life years, quality-adjusted life years (QALY) and incremental cost-effectiveness ratios (ICER). Additionally, 5-year budget impact analysis from the healthcare payer perspective was carried out.

Results: In the base case scenario the analysis showed that compared to sunitinib treatment with NIV+IPI would enable to gain 0.58 QALYs per patient with advanced ccRCC and 0.72 QALYs per patient belonging to the intermediate- or poor-risk group. Expected QALY gains of using PEM+AXI were 0.42 and 0.62 QALYs per patient, respectively. The additional cost compared to sunitinib treatment was estimated at €78,660–€93,895 per patient using NIV+IPI and at €66,287–€67,637 per patient using PEM+AXI. In patients receiving NIV+IPI, the ICERs were €135,557 per QALY gained in all advanced ccRCC patients and €129,573 per QALY gained in intermediate- or poor risk group patients. The respective ICERs of using PEM+AXI were €150,007 and €108,549 per QALY gained. In sensitivity analysis, the results were most influenced by drug prices, the choice of time horizon and the duration of drug use. The 5-year budget impact analysis showed that if the annual number of patients starting first-line treatment would remain constant, the total additional cost of treatment would be about €28 million for both drug combinations in the intermediate- or poor-risk population. If all advanced renal-cell carcinoma patients would receive the drug combinations as first-line treatment, the budget impact would be between €36 and €43 million.

Conclusions: Using nivolumab in combination with ipilimumab or pembrolizumab in combination with axitinib would result in more quality-adjusted life-years at a substantially higher cost when compared to standard sunitinib treatment.

Citation: Lutsar K, Alloja J, Oselin K, Rooväli L, Nurk K, Kiivet R-A, Jürisson M. *Kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi immuunravi kulutõhusus*, TTH55. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022.