

Tervishoiu toimetised



Metastaatilise kopsuvähi immuunravi kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH57

**Tartu Ülikool
2022**

Raporti on koostanud:

Eva Juus, Tartu Ülikooli terviseinfo analüüsigrupi analüütik

Janika Alloja, Tartu Ülikooli terviseinfo analüüsigrupi analüütik

Kertu Kuldsaar, TÜ Kliinikumi radio- ja onkoterapia osakonna arst-õppejõud

Jana Jaal, Tartu Ülikooli hematoloogia-onkoloogia kliiniku juhataja

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli rahvatervishoiu kaasprofessor

Keeletoimetaja – Merily Šmidt

Viide raportile:

Juus E, Alloja J, Kuldsaar K, Jaal J, Kiivet R-A, Jürisson M. Metastaatilise kopsuvähi immuunravi kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022.

Metastaatilise kopsuvähi immuunravi kulutõhusus:

ISBN (pdf) 978-9985-4-1312-8

Raport koostati vahemikus 18.03.2021–18.05.2022. Raporti koostamist toetas Eesti Haigekassa.

SISUKORD

Lühendid ja mõisted	4
Kokkuvõte	5
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	7
2. Raporti metoodika	8
3. Kopsuvähk	10
3.1. Kopsuvähi etioloogia ja kulg.....	10
3.2. Kopsuvähi epidemioloogia.....	11
3.3. PD-L1 ekspressioon	11
4. Metastaatilise kopsuvähi immuunravi efektiivsus	13
4.1. Atesolizumab ja durvalumab koos keemiaraviga metastaatilise väikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravis	13
4.2. Pembrolizumab koos keemiaraviga metastaatilise lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravis	14
5. Immuunravi metastaatilise kopsuvähi ravijuhistes	16
5.1. ESMO ehk Euroopa kopsuvähi ravijuhise soovitusel metastaatilise haiguse süsteemraviks	16
5.2. NCCN-i ehk USA ravijuhise soovitusel metastaatilise haiguse raviks	19
6. Metastaatilise kopsuvähi immuunravimite kulutõhusus	22
6.1. Kulutõhususe uuringute metoodika.....	22
6.2. Kulutõhususe uuringute tulemused	24
6.3. Teiste riikide kulutõhususe hinnangud ja kompenseerimisotsused.....	27
6.4. Kokkuvõte	29
7. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel	30
7.1. Mudeli kirjeldus	30
7.2. Mudeli eeldused ja sisendid	31
8. Kulutõhususe analüüsi tulemused	37
8.1. Baasstsenaarium	37
8.2. Tundlikkuse analüüs.....	38
8.3. Kokkuvõte kulutõhususe analüüsi tulemustest	42
9. Eelarve mõju analüüs	44
9.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid	44
9.2. Ravimikulude prognoos	46
10. Järeldused	47
Kasutatud kirjandus	49
Lisa 1. Lähteülesanne	51
Lisa 2. Metastaatilise kopsuvähi histoloogia ja ravivalikud Eestis	53
Lisa 3. Kulutõhususe uuringute otsingu metoodika	54
Lisa 4. Elulemusandmete ekstrapolatsioonid	55
SUMMARY	58

Lühendid ja mõisted

- ALK** – anaplastiline lümfoomkinaas
- ALK-positiivne** – kasvajarakkudes esineb ALK-geeni translokatsioon
- EGFR** – epidermaalse kasvufaktori retseptor
- EGFR-mutatsiooniga**
ehk
EGFR-positiivne – kasvajarakkudes esineb EGFR-geeni türosiinkinaasi aktiveeriv mutatsioon. EGFR on olemas kõigis kasvajarakkudes ja testidega ei määrata mitte EGFR-i olemasolu või puudumist, vaid mutatsiooni olemasolu ja tüüpe. Siinses raportis kasutatakse termineid „EGFR-mutatsiooniga“ ja „EGFR-positiivne“ paralleelselt.
- ESMO** – ingl European Society for Medical Oncology; Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Selts
- ICER** – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; täiendkulu tõhususe määr, suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga. Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega.
- NCCN** – ingl National Comprehensive Cancer Network; Ameerika Ühendriikides tegutsev 27 vähikeskusest koosnev ühing
- PD-1** – ingl *programmed cell death-1*, programmeeritud rakusurma 1. tüüpi retseptor
- PD-L1** – ingl *programmed cell death-1 ligand*, programmeeritud rakusurma 1. tüüpi retseptori ligand
- PFS** – ingl *progression-free survival*, progressioonivaba elulemus; aeg ravi algusest kuni haiguse progressioonini või surmani
- PS** – ingl *performance status*, haige üldseisund, mida onkoloogias hinnatakse tavapäraselt viiepallisel skaalal (0–4), mille töötas välja Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Seisundis 0 ei ole isikul ühtegi piirangut ning seisundis 4 on haige aheldatud voodisse ja võimetu enda eest ise hoolitsema.
- OS** – ingl *overall survival*, üldine elulemus; kindla diagnoosiga elus olevate inimeste osakaal
- QALY** – ingl *quality adjusted life year*, kvaliteetne eluaasta, tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud aastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale.
- TKI** – türosiinkinaasi inhibiitor
- Esimese valiku ravi** – palliatiivne süsteemravi varem süsteemravi mittesaanud kopsuvähi juhu korral
- Teise valiku ravi** – palliatiivne süsteemravi varem süsteemravi saanud kopsuvähi juhu korral

Kokkuvõte

Eestis haigestub kopsuvähki ligikaudu 800 inimest aastas. Meestel on kopsuvähk kasvajast tingitud surma põhjusena esikohal ning naistel rinnavähi järel teisel kohal. Haigestumisel ei põhjusta kopsuvähk sageli mingeid vaevusi ja seetõttu avastatakse enam kui 70% kopsukasvajatest levinud staadiumis. Kopsuvähi ravi sõltub haiguse kliinilisest staadiumist ja kasvaja histoloogilisest ning molekulaarpatoloogilisest tüübist, haige üldseisundist ja kaasuvatest haigustest. Metastaatilise kopsuvähi ravis kasutatakse peamiselt süsteemravi (sh immuunravi, mis on lisandunud viimastel aastatel) ja mõnikord ka kiiritusravi.

Siinse raporti eesmärk on hinnata uute immuunravimite atesolizumabi, durvalumabi ja pembrolizumabi efektiivsust ning kulutõhusust vastavalt väikerakk-kopsuvähi ja lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49% ekspressiooniga) esimese valiku ravis koos keemiaraviga. Selleks koostati kirjanduse ülevaated immuunravimite kliinilise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta ning tehti kulutõhususe arvutused Eesti andmetel.

Olemasoleva tõenduse alusel pikeneb väikerakk-kopsuvähi ja lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49%) diagnoosi korral üldise elulemuse määr, kui esimese valiku keemiaravile lisatakse vastavalt atesolizumab, durvalumab või pembrolizumab. Atesolizumabi ja pembrolizumabi lisamisel keemiaravile pikeneb ka progressioonivaba elulemus.

Avaldatud kulutõhususe uuringutes hinnati atesolizumabi ja durvalumabi kasutamist kombinatsioonis keemiaraviga esimese valiku ravina kaugelearenenud väikerakk-kopsuvähi ravis ja pembrolizumabi vastavat kasutust lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi ravis. Atesolizumabi lisamisel keemiaravile oli täiendkulu tõhususe määr suurusjärgus 382 000 – 828 000 USA dollarit lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Uuringutes, milles hinnati durvalumabi sisaldava raviskeemi kulutõhusust võrreldes keemiaraviga, oli täiendkulu tõhususe määr vahemikus 230 000 – 396 000 USA dollarit lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Pembrolizumabi sisaldava raviskeemi kulutõhusust kirjeldavates uuringutes, kus haigete PD-L1 ekspressioon oli 1–49%, jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 86 000 – 114 000 USA dollarit lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Täiendkulu tõhususe määr oli üldjuhul mõnevõrra madalam riiklike rahastusotsuste tarbeks tehtud kulutõhususe analüüsidest, kuna neis tugineti immuunravimite odavamatele hindadele, tulenedes konfidentsiaalsetest hinnakokkulepetest.

Immuunravimite kulutõhususe modelleerimisel Eesti andmetega kasutati elulemusanalüüsi mudelit. Väikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravis hinnati nii atesolizumabi kui ka

durvalumabi kasutamist kombinatsioonis keemiaraviga, võrreldes ainult keemiaravi kasutamisega viie aasta perspektiivis. Lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49%) esimese valiku ravis hinnati pembrolizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni kasutamise kulutõhusust võrreldes ainult keemiaraviga kümne aasta perspektiivis.

Immuunravimite kulutõhususe modelleerimine Eesti andmetega näitas, et kõigi kolme immuunravimi lisamisel keemiaravile võidetakse rohkem kvaliteetseid eluaastaid kui ainult keemiaravi kasutamisel. Täiendkulu tõhususe määr väikerakk-kopsuvähi ravis atesolizumabi või durvalumabi lisamisel keemiaravile on vastavalt 101 380 eurot (tundlikkuse analüüsis 53 555 – 126 446 eurot) ja 87 008 eurot (tundlikkuse analüüsis 45 523 – 105 825 eurot) lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49%) ravis on täiendkulu tõhususe määr pembrolizumabi lisamisel keemiaravile 66 110 eurot (tundlikkuse analüüsis 27 706 – 86 857 eurot) lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige enam mõjutas analüüsi tulemusi immuunravimite hind, vähispetsiifilised elukvaliteedi hinnangud progressioonivaba ja progresseerunud vähi korral ning pembrolizumabi puhul ka esimese valiku ravi katkestamisega mitteamvestamine.

Eelarve mõju analüüs koostati eeldusel, et väikerakk-kopsuvähi ja lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49% ekspresiooniga) diagnoosiga isikutest alustab igal aastal ravi immuunravi ja keemiaravi kombinatsiooniga vastavalt 37 ja 34 uut haiget. Atesolizumabi, durvalumabi või pembrolizumabi lisamisel keemiaravile on lisanduv kulu viie aasta perspektiivis vastavalt 2,23 miljonit, 2,69 miljonit ja 7,12 miljonit eurot.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

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

1. Milliseid raviskeeme soovitatakse kasutada kopsuvähi ravis Euroopas ja USA-s?
2. Kas on tõendusmaterjali, et mõni ravimitest on esmavalikus efektiivsem kui teised?
3. Kas on tõendusmaterjali, et kui ravi ühe või teise ravimiga on ebaõnnestunud, siis milline ravim on osutunud teise valikuna efektiivseks? Kas on mõistlik ALK-positiivsetel patsientidel rakendada järjest erinevaid ALK-inhibiitoreid (tseritiniib, brigatiniib, alektiniib) või piirduda ühega?
4. Milline on olemasolev tõendus ravimite kulutõhususe kohta kopsuvähi ravis?
5. Milline on ravimite kulutõhusus kopsuvähi ravis Eestis?

Raporti koostamise käigus selgus, et raport telliti eelkõige vajadusest hinnata uute immuunravimite efektiivsust ja kulutõhusust kaugelearenenud kopsuvähi ravis. Seetõttu kitsendati kokkuleppel tellijaga raporti fookust ja keskenduti atesolizumabi, durvalumabi ja pembrolizumabi efektiivsuse ja kulutõhususe hindamisele metastaatilise kopsuvähi ravis.

Uued uurimisküsimused, millele raportis vastati, olid järgmised:

1. Milline on tõendus atesolizumabi, durvalumabi ja pembrolizumabi efektiivsuse kohta väikerakk- ja lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravis?
2. Milline on nende ravimite kulutõhusus väikerakk- ja lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravis?
3. Milline on võimalik eelarvemõju nende ravimite rahastamisel?

Täpsemalt hinnatakse atesolizumabi või durvalumabi sisaldavaid raviskeeme väikerakk-kopsuvähi ravis ning pembrolizumabi sisaldavat raviskeemi lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49%) ravis. Lamerakulise kopsuvähi puhul ei analüüsita immuunravi efektiivsust PD-L1-negatiivsetel haigetel (PD-L1 < 1%), sest sellel alarühmal ei ole üldise elulemuse kasu pembrolizumabi lisamisel keemiaraviskeemi uuringu lõppanalüüsis näidatud [1]. Lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 ≥ 50%) ravis on pembrolizumab Eestis juba eelnevalt kasutusel ja Eesti Haigekassa rahastatud (vt lisa 2).

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, kus analüüsitakse süstemaatiliselt, läbipaistvalt ja erapooletult tõenduspõhist informatsiooni tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Teadusuuringud raviskeemide efektiivsuse kohta

Kõige olulisemad teadusuuringud kopsuvähi immuunravimite efektiivsuse kohta on tehtud ravimiarenduse käigus ja nende uuringute tulemused on esitatud Ravimiameti kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõtetes. Siinse raporti tarvis leiti ravimi müügiloa aluseks olevad uuringud ravimi omaduste kokkuvõtetest ja asjakohased teadusartiklid andmebaasist PubMed. Lühikokkuvõtted neist teadusartiklitest on esitatud siinse raporti 4. peatükis.

Kopsuvähi kaasaegse ravi põhimõtted on kokku lepitud ja esitatud kahes rahvusvahelises juhendis – ESMO ja NCCN –, mis on kaasajastatud vastavalt 2020. ja 2021. aastal. Nendes juhendites viidatud teaduskirjandus vaadati läbi ja kõrvutati ravimi omaduste kokkuvõtete alusel leitud uuringutega.

Riiklikud hinnangud ravimite kulutõhususe kohta

Siinse raportis käsitletavat kopsuvähi immuunravimid on kõik üsna kallid ja enne ravimite kasutuselevõttu on enamikus arenenud maades vastavad riiklikud institutsioonid hinnanud nende ravimite kulutõhusust. Need hinnangud ja hinnangute aluseks olevad analüüsid on enamjaolt kättesaadavad internetis. Siinse raporti jaoks otsiti informatsiooni viie ingliskeelse riigi institutsioonidest:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Inglismaa);
- Ireland National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE, Iirimaa);
- Scottish Medicines Consortium (SMC, Šotimaa);
- Australian Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS);
- Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR).

Ülevaade sel viisil leitud kulutõhususe hinnangutest on esitatud raporti 6. peatükis.

Teadusartiklid ravimite kulutõhususe kohta

Kopsuvähi immuunravimeid sisaldavate raviskeemide kulutõhusust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks tehti otsing andmebaasis PubMed aprillis ja juulis 2021.

Analüüsi kaasati ingliskeelsed kulutõhususe uuringud, mis vastasid järgmistele kriteeriumitele:

- atesolizumabi ja durvalumabi kasutati metastaatilise väikerakk-kopsuvähi esimese valiku raviskeemis;
- pembrolizumabi kasutati metastaatilise või kaugelearenenud lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esimese valiku raviskeemis.

Kulutõhususe uuringute otsingu täpsem kirjeldus on lisas 3.

3. Kopsuvähk

Kopsuvähk on meestel kõige sagedamini ning naistel sageduselt kolmas diagnoositav pahaloomuline kasvaja maailmas. Meestel on kopsuvähk kasvajast tingitud surma põhjusena esikohal ning naistel rinnavähi järel teisel kohal. Naiste seas on arenenud maades kopsuvähi haigestumus endiselt tõusutrendiga, meeste seas esinemissagedus pigem langeb. [2]

Suitsetamine on jätkuvalt kopsuvähki haigestumise peamine riskifaktor ja muutused kopsuvähi histoloogiliste vormide esinemissageduses peegeldavad muutusi suitsetamise levikus eelnevatel aastakümnetel.

3.1. Kopsuvähi etioloogia ja kulg

Sarnaselt teiste pahaloomuliste kasvajatega ei ole kopsuvähi täpne tekkemehhanism teada, kuid kopsuvähi haigestumise risk on seotud mitmete keskkonnast ning elustiilist tulenevate mõjuritega. Riski kopsuvähki haigestuda suurendavad järgmised tegurid:

- suitsetamine, sh passiivne suitsetamine;
- püsiv kokkupuude asbesti, arseeni, radooni ja polütsükliiliste aromaatsete süsivesikutega;
- siseruumide õhusaaste (kütmisel, toidu valmistamisel);
- kiirgusekspositsioon enne 40. eluaastat.

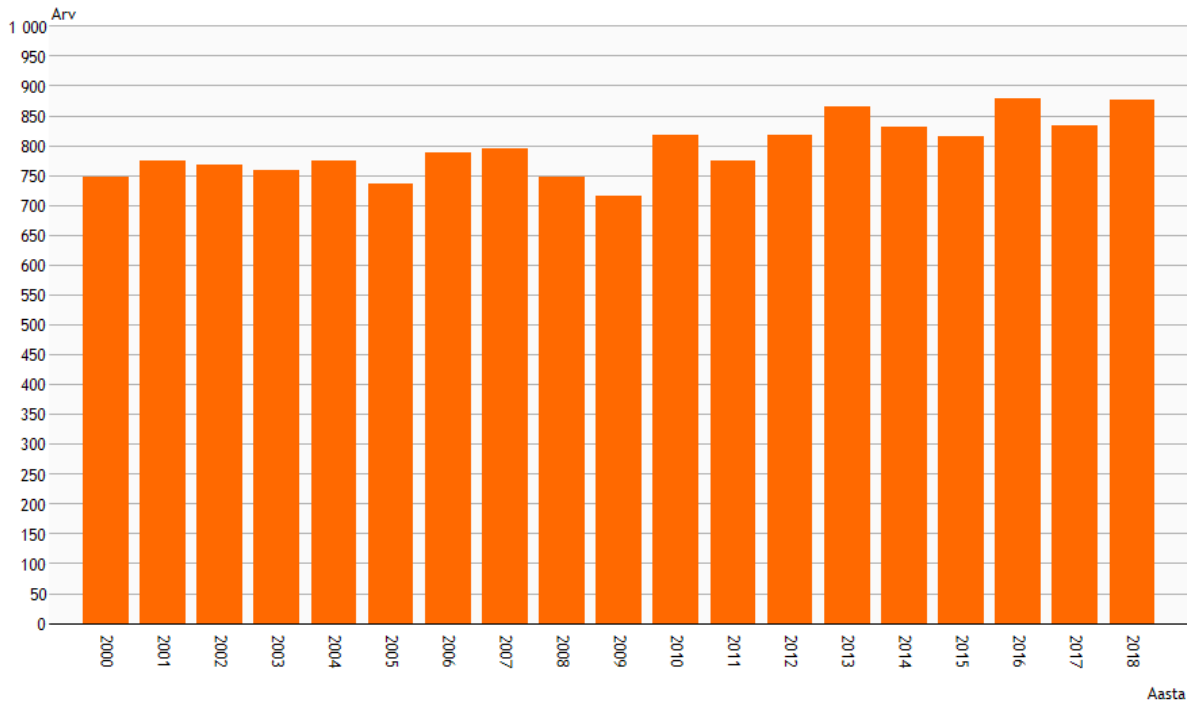
Kopsuvähid on kartsinoomid, st epiteelirakkudest lähtuvad pahaloomulised kasvajakud. Histoloogilise klassifikatsiooni alusel on kopsuvähist 10–15% väikerakk-kopsuvähk ja 85–90% mitteväikerakk-kopsuvähk. Viimane jaotatakse omakorda kaheks peamiseks vormiks: adenokartsinoomiks ja lamerakuliseks kartsinoomiks, mida esineb võrdse sagedusega. Umbes 5–10% juhtude puhul ei ole võimalik täpsustada, millise vormiga on tegemist (s.o mittediferentseerunud mitteväikerakk-kopsuvähk).

Kopsuvähk ei põhjusta haigestumisel sageli mingeid vaevusi ja seetõttu avastatakse enam kui 70% kopsukasvajatest alles siis, kui kasvaja on juba levinud teistesse organitesse. Metastaasid tekivad kõige sagedamini peaaegu, luudesse, maksa ja neerupealistesse.

Prognoos elule on kopsuvähi korral halb – üldine viie aasta elulemus maailmas on keskmiselt 10–20% [2]. Eestis on kopsuvähi viie aasta elulemus viimasel aastakümnetel paranenud 10,8%-lt aastatel 2000–2004 kuni 16,8%-ni aastatel 2010–2014 [3].

3.2. Kopsuvähi epidemioloogia

Kogu maailmas haigestub aastas kopsuvähki 2,2 miljonit inimest ja haiguse tõttu sureb 1,8 miljonit inimest [2]. Eestis on viimase kümne aasta jooksul haigestumine kopsukasvajatesse (RHK-10 diagnoosid C33–C34) mõnevõrra suurenenud (joonis 1). Seejuures on kasv toimunud ainult eakate seas, alates 80-aastaste vanuserühmas, kus aastatel 2000–2002 oli 40–50 haigusjuhtu aastas ja aastatel 2011–2014 ligi kolm korda enam (120–135 uut haigusjuhtu).



Joonis 1. Esmahaigestumine kopsu-, bronhi- ja hingetoru kasvujatesse (C33–C34) Eestis Tervise Arengu Instituudi tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi andmetel

3.3. PD-L1 ekspressioon

PD-1 on lümfotsüütidel ja dendriitrakkudel ekspresseeritud inhibeeriv membraanivalk, mis supresseerib PD-ligandiga 1 (PD-L1) seostudes tsütotoksilise kasvujavastase immuunvastuse. PD-L1 ekspressioon esineb mitmetel koetüüpidel, sh kasvaja- ja hematopoeetilistel rakkudel. Immuunkontrollpunkti inhibiitorid (PD-1, PD-L1 ja CTLA4 inhibiitorid) on spetsiifilised antikehad, mis blokeerivad immuunkontrollpunkte kasvaja- ja immuunrakkude pinnal, mille tagajärjel on T-rakud võimelised ära tundma ja ründama kasvajakke.

Nii Euroopa kui ka USA metastaatilise kopsuvähi ravijuhendid soovivad PD-L1 ekspressiooni määramist kopsu mitteväikerakk-kartsinoomi koes, kuna PD-L1 ekspressiooni tase kasvajakoes on prediktivne marker ravile PD-1 ja PD-L1 immuunkontrollpunkti inhibiitoritega. Kopsukasvajate ravis on kasutusel kaks PD-L1-vastast monoklonaalset antikeha (durvalumab, atesolizumab) ning kaks PD-1-vastast antikeha (nivolumab, pembrolizumab).

4. Metastaatilise kopsuvähi immuunravi efektiivsus

Siinses peatükis antakse ülevaade lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esimese valiku keemiaravi ja immuunravi ning väikerakk-kopsuvähi esimese valiku keemiaravi ja immuunravi kombinatsiooni efektiivsusest.

4.1. Atesolizumab ja durvalumab koos keemiaraviga metastaatilise väikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravis

Metastaatilise väikerakk-kopsuvähi immuunravi ja keemiaravi kombinatsioone on võrreldud plaatinapõhise standardraviga kahes randomeeritud kolmanda faasi uuringus.

IMpower133 [4] uuringus randomeeriti 403 patsienti 1 : 1 suhtega ravile karboplatiini ja etoposiidiga koos atesolizumabiga või platseeboga. Rakendati neli kuuri keemiaravi ja atesolizumabi või platseebot, millele järgnes säilitusravi atesolizumabiga või platseeboga kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatute kõrvaltoimete tekkeni. Esmased tulemusnäitajad olid uurija poolt hinnatud progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus. Uuringusse kaasati kaugelearenenud väikerakk-kopsuvähiga, varem ravimata ja ECOG 0–1 üldseisundiga patsiendid; lubatud oli asümptomaatiliste ajumetastaaside esinemine.

Jälgimisperioodi mediaan oli 22,9 kuud. Progressioonivaba elulemuse mediaan atesolizumabi rühmas oli 5,2 kuud (95% CI 4,4–5,6) ning kontrollrühmas 4,3 kuud (95% CI 4,2–4,5), riskitiheduste suhe (HR) haiguse progressiooniks või surmaks 0,77 (95% CI 0,62–0,96, $p = 0,02$). Üldise elulemuse mediaan atesolizumabi rühmas oli 12,3 kuud (95% CI 10,8–15,9) ning kontrollrühmas 10,3 kuud (95% CI 9,3–11,3), HR-i surmaks 0,70 (95% CI 0,54–0,91, $p = 0,007$).

Ravist tingitud kolmanda astme või tõsisemaid kõrvaltoimeid esines mõlemas rühmas võrdselt (56,6% vs. 56,1%). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed mõlemas rühmas olid aneemia ja neutropeenia. Mistahes raskusastme immuunseotud kõrvaltoimeid esines atesolizumabi rühmas 39,9% ja kontrollrühmas 24,5%.

Uuringus CASPIAN [5] randomeeriti 805 patsienti 1 : 1 : 1 suhtega kolme rühma: plaatinapõhine keemiaravi üksinda (etoposiid pluss karboplatiin või tsisplatiin, edaspidi kontrollrühm), durvalumab koos plaatinapõhise keemiaraviga, durvalumab ja tremelimumab koos plaatinapõhise keemiaraviga. Lõplikus analüüsis hinnati kahe esimese rühma tulemusi. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus uuringupopulatsioonis. Uuringusse kaasati

kaugelearenenud väikerakk-kopsuvähiga varem ravimata ECOG 0–1 üldseisundis patsiendid, kellel võisid esineda ka ajumetastaasid.

Üldise elulemuse mediaan durvalumabi rühmas oli pikem kui kontrollrühmas: 13,0 kuud (95% CI 11,5–14,8) vs. 10,3 kuud (95% CI 9,3–11,2), HR 0,73 (95% CI 0,59–0,91, $p = 0,005$). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli durvalumabi rühmas 5,1 kuud (95% CI 4,7–6,2 kuud) ja ainult keemiaravi saanutel 5,4 kuud (95% CI 4,8–6,2 kuud).

Ravist tingitud kolmanda astme või raskemaid kõrvaltoimeid esines mõlemas rühmas 62%, kõrvaltoimetest tingitud surma esines durvalumabi rühmas 5% ning kontrollrühmas 6%. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid mõlemas rühmas aneemia ja neutropeenia. Kolmanda astme või tõsisemaid immuunvahendatud kõrvaltoimeid esines durvalumabi rühmas 12 patsiendil (5%) ja kontrollrühmas 1 patsiendil (< 1%).

4.2. Pembrolizumab koos keemiaraviga metastaatilise lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravis

Metastaatilise lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi keemiaravi efektiivsust koos pembrolizumabiga või ilma selleta hinnati topeltpimedas randomeeritud kolmanda faasi uuringus KEYNOTE-407 [1]. 559 varem mitteravitud patsienti metastaatilise kopsu lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga randomeeriti 1 : 1 suhtega ning neile manustati 35 ravikuuri 200 mg pembrolizumabi või soolalahuse platseebot. Kõik patsiendid said neli esimest keemiaravi kuuri karboplatiiniga paklitakseeli või nab-paklitakseeliga. Uuringu esmased tulemusnäitajad olid üldine elulemus ja progressioonivaba elulemus.

Jälgimisperioodi mediaan oli 14,3 kuud, üldise elulemuse mediaaniks mõõdeti 17,1 kuud (95% CI 14,4–19,9) pembrolizumabi rühmas ning 11,6 kuud (95% CI 10,1–13,7) kontrollrühmas. PD-L1-negatiivsetel patsientidel pembrolizumabi lisamisel keemiaravile üldise elulemuse pikennemist ei näidatud, HR 0,79 (0,56–1,11). Pembrolizumabi rühmas oli progressioonivaba elulemuse mediaan 8,0 kuud (95% CI 6,3–8,4) ning kontrollrühmas 5,1 kuud (95% CI 4,3–6,0). Patsiendid stratifitseeriti PD-L1 ekspressiooni järgi (TPS-i skoor < 1% või \geq 1%). Üldise elulemuse mediaan suurenes PD-L1-positiivsetel haigetel (TPS-i skoor \geq 1%), HR 0,67 (95% CI 0,51–0,87).

Raviga seotud kolmanda astme või raskemaid kõrvaltoimeid esines pembrolizumabi rühmas 74,1% ning kontrollrühmas 69,6%. Immuunraviga seotud kolmanda astme või raskemaid kõrvaltoimeid esines vastavalt 13,3% ning 3,2%. Kõige sagedasemad immuunravist tingitud

kõrvaltoimed pembrolizumabi rühmas olid hüpötüreoos (12,2%), pneumoniit (8,3%) ning hüpertüreoos (6,8%).

5. Immuunravi metastaatilise kopsuvähi ravijuhistes

Kopsuvähi raviskeem sõltub haiguse kliinilisest staadiumist ja kasvaja histoloogilisest ning molekulaarpatoloogilisest tüübist, haige üldseisundist ja kaasuvatest haigustest (eelkõige südame-veresoonkonna ning hingamiselundite haigused).

Metastaatilise kopsuvähi ravi alustalaks on süsteemravi (sh immuunravi, mis on lisandunud viimastel aastatel) ja mõnikord ka kiiritusravi. Ravimite valik erineb mitteväikerakk- ja väikerakk-kopsuvähi puhul. Siinses peatükis tutvustatakse ESMO [6] ja NCCN-i [7] juhiseid, metastaatilise lamerakulise mitteväikerakk- ja väikerakk-kopsuvähi süsteemraviks.

Haige üldseisundit hinnatakse onkoloogias tavapäraselt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) välja töötatud viiepallisel skaalal [8], kus seisundis 0 ei ole patsiendil oma tegemistes ühtegi piirangut ning seisundis 4 on tegemist voodihaigega, kes on võimetu enda eest hoolitsema. Seisundites 3 ja 4 olevatele haigetele tavapäraselt onkospetsiifilist ravi ei rakendata ja tehakse kõik võimalik vaevuste leevendamiseks, s.o pakutakse parimat toetavat ravi (ingl *best supportive care*).

5.1. ESMO ehk Euroopa kopsuvähi ravijuhise soovitusel metastaatilise haiguse süsteemraviks

Väikerakk-kopsuvähi süsteemravis on aastakümneid olnud esmavalikuks platinapreparaadi (karboplatiin või tsisplatiin) kombinatsioon etoposiidiga, mis on näidustatud ECOG 0–2 üldseisundis patsientidele. Keemiaravi kombinatsioon immuunravimiga on näidustatud heas üldseisundis (ECOG 0–1) väikerakk-kopsuvähiga patsientidele. Atesolizumabi, karboplatiini ja etoposiidid kombinatsioonravi tehakse neli ravikuuri, millele järgneb säilitusravi atesolizumabiga. Durvalumabi võib kombineerida mõlema platinapreparaadiga, nii karboplatiini kui ka tsisplatiiniga, ning sarnaselt atesolizumabiga jätkub peale nelja kombinatsioonravikuuri säilitusravi durvalumabiga. Immuunravile vastunäidustuse korral on soovitatav platinapõhine keemiaravi. [9]

Metastaatilise väikerakk-kopsuvähi teise rea ravi valikutesse kuulub keemiaravi mono- või polüteraapia, kui üldseisund seda võimaldab. Kui eelnevale platinapõhisele keemiaravile järgneb progressioon enam kui kolme kuu möödudes, on võimalik sama raviskeemi uuesti rakendada. Vastasel juhul on soovitatud topotekaani monoterapia või kombinatsioonravi tsüklofosfamidi, doksorubitsiini ja vinkristiiniga. [9]

Metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi ravi määramine põhineb histoloogilisel ja molekulaarpatoloogilisel leiul, arvestades patsiendi vanust, üldseisundit, kaasuvaid haiguseid ja ravieelistusi. Üldiselt on palliatiivne süsteemravi näidustatud kõikidele ECOG 0–2 üldseisundis patsientidele.

Esimese valiku standardravi EGFR-mutatsioonita, ALK-negatiivse mitteväikerakk-kopsuvähi puhul on immuunravi pembrolizumabiga, juhul kui 50% või enam kasvajarakkudest ekspresseerib PD-L1 ning patsiendil puuduvad vastunäidustused immuunraviks. Lisaks pembrolizumabile on esimese valiku immuunravis soovitatud atesolizumabi.

Biomarker-negatiivse mitteväikerakk-kopsuvähi (sõltumata PD-L1 ekspressioonist) esimese valiku raviks patsientidele, kel on rahuldav üldseisund (ECOG 0–2) ja puuduvad vastunäidustused platinatüüpidele, soovitatakse keemiaravi platinapreparaadil põhineva kombinatsiooniga. Ravi kestus on maksimaalselt kuus kuuri.

Platinapõhise keemiaravi ja immuunravi kombinatsioon on eelistatud keemiaravi asemel biomarker-negatiivse ning PD-L1 ekspressiooniga < 50% mitteväikerakk-mittelerakk-kopsuvähi korral. Samuti on mitteväikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravina näidustatud immuunravi kombinatsioon ipilimumab koos nivolumabiga (Euroopa ravimiameti poolt heaks kiitmata). Üldiselt peaks eelistama keemiaravi ja immuunravi kombinatsioone. Kui immuunravile esineb suhtelisi vastunäidustusi (kaasnev raske autoimmuunhaigus, kaasnev pidev glükokortikoidravi või raske astme kõrvaltoime varasemale ravile immuunkontrollpunkti inhibiitorile), on näidustatud platinapõhine keemiaravi.

Lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravis on näidustatud platinapreparaadil (tsisplatiin, karboplatiin) põhinev kombinatsioonravi (gemtsitabiin, vinorelbiin, taksaan). Samuti on standardiks karboplatiini, nab-paklitakseeli ja immuunravi (pembrolizumab või atesolizumab) kombinatsioon, mis on eelistatud keemiaravi ees. Lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi puhul on netsitumumabi põhisel kombinatsioonil keemiaravimitega kliiniline kasu tagasihoidlik, mistõttu skeem ei ole Euroopas standardiks tunnustatud.

Mitteväikerakk-kopsuvähi teise valiku ravi võib rakendada heas üldseisundis (ECOG 0–2) patsientidele. Peale esimese valiku ravi pembrolizumabiga on teises valikus näidustatud keemiaravi platinapõhise kombinatsiooniga. Varem immuunravi mittesaanutele on teises valikus näidustatud ravi immuunkontrollpunkti inhibiitoriga (nivolumab, pembrolizumab,

atesolizumab). Nivolumab ja atesolizumab on näidustatud nii lamerakulise kui ka mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi puhul sõltumata PD-L1 ekspressioonist kasvajakudedes. Pembrolizumab on teises valikus soovitatav siis, kui PD-L1 ekspressioon kasvajakudedes on $\geq 1\%$. Immuunravi vastunäidustuste korral on soovituslik teise valiku keemiaravi lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi korral dotsetakseeliga. Kokkuvõtte ESMO ravijuhisest on tabelis 1.

Tabel 1. ESMO ravijuhise kokkuvõtte palliatiivse süsteemravi kohta

	Esimese valiku ravi	Teise valiku ravi
Väikerakk-kopsuvähk	<ul style="list-style-type: none"> - atesolizumab + karboplatiin + etoposiid (jätkub säilitusravi atesolizumabiga) - durvalumab + tsisplatiin/karboplatiin + etoposiid (jätkub säilitusravi durvalumabiga) <p><u>Kui immuunravile vastunäidustus või ECOG 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - tsisplatiin/karboplatiin + etoposiid 	<p><u>Plaatinaresistentne (< 3 kuud progressioonini):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - topotekaan - tsüklofosfamiid + doksorubitsiin + vinkristiin - lurbinektetiin <p><u>Plaatinatundlik (> 3 kuud progressioonini):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - tsisplatiin/karboplatiin + etoposiid - topotekaan - tsüklofosfamiid + doksorubitsiin + vinkristiin
Mitteväikerakk-kopsuvähk PD-L1 $\geq 50\%$	<ul style="list-style-type: none"> - pembrolizumab - atesolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> - platinapõhine (tsisplatiin/karboplatiin) keemiaravi - dotsetakseel - dotsetakseel + nintetaniib - dotsetakseel + ramutsirumab
Mitteväikerakk-kopsuvähk PD-L1 sõltumatu	<ul style="list-style-type: none"> - nivolumab + ipilimumab - nivolumab + ipilimumab + platinapõhine keemiaravi (jätkub säilitusravi nivolumab + ipilimumab) - karboplatiin + nab-paklitakseel + pembrolizumab - tsisplatiin + gemtsitabiin + netsitumumab <p><u>Kui immunravile vastunäidustus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - tsisplatiin/karboplatiin + gemtsitabiin - tsisplatiin/karboplatiin + dotsetakseel - tsisplatiin/karboplatiin + vinorelbiin - karboplatiin + paklitakseel - tsisplatiin + pemetrekseed 	<ul style="list-style-type: none"> - pembrolizumab (PD-L1 $\geq 1\%$) - atesolizumab - nivolumab - dotsetakseel - dotsetakseel + nintetaniib - dotsetakseel + ramutsirumab - erlotiniib - afatiniib

5.2. NCCN-i ehk USA ravijuhise soovitusel metastaatilise haiguse raviks

Metastaatilise väikerakk-kopsuvähi korral on eelistatud heas üldseisundis patsientidel platiinapõhise keemiaravi ja immuunravi kombinatsioonid. Võrdseks on peetud karboplatiini, etoposiidi ja atesolizumabi kombinatsiooni ning karboplatiini/tsisplatiini, etoposiidi ja durvalumabi kombinatsiooni. Neljale ravikuurile järgneb säilitusravi ainult immuunravimiga (durvalumab või atesolizumab). Kui patsient ei talu immuunravi, soovitatakse platiinapõhist keemiaravi karboplatiini/tsisplatiini koos etoposiidi või irinotekaaniga. [10]

Teise rea ravi valik sõltub progressiooni tekke ajast. Enam kui kuus kuud peale esimese rea ravi lõpetamist võib taaslustada sama raviskeemiga ehk platiinapõhise keemiaraviga. Vastasel juhul on näidustatud keemiaravi teise preparaadiga, kui üldseisund on onkospetsiifiliseks raviks sobilik. [10]

NCCN soovitab biomarkerite testimist kõikidele mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidele, kes on süsteemravi kandidaadid. Nii lamerakulise kui ka mittelamerakulise kopsuvähi haigete kasvajakoes tuleb määrata PD-L1 staatus. Adenokartsinoomi korral peab testima biomarkerite osas, millele on olemas heakskiidetud sihtmärkravi (EGFR, ALK, ROS1, METex14, BRAF, NTRK1,2,3, RET, KRAS). Minimaalselt soovitatakse kontrollida EGFR-i ja ALK muutuste osas. Samuti võib testimist kaaluda lamerakk-kartsinoomiga patsientidel, kelle kasvajakoes on ka adenokartsinoomi tunnuseid või on tegemist mittesuitsetajaga. Biomarker-positiivsuse korral tuleks eelistada sihtmärkravi keemiaravile ja immuunravile, kuna sihtmärkraviga on patsientide elulemus pikem ning ravi vähemtoksiline.

Biomarker-negatiivse mitteväikerakk-kopsuvähi esimese valiku palliatiivses süsteemravis eelistatakse immuunravi või immuunravi ja tsütotoksilise ravi kombinatsioone. Kui kasvajakoes on PD-L1 ekspresseeritud $\geq 50\%$, on näidustatud monoteerapia atesolizumabi või cemiplimabiga. Olenemata kasvaja PD-L1 ekspressioonist on esimese valiku immuunravina näidustatud mitteväikerakk-kartsinoomiga patsientidel pembrolizumab või nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioon. Vastavalt histoloogilisele alatüübile on näidustatud erinevad immuunravi, keemiaravi ja antiangiogeense toimega monoklonaalse antikeha bevatsizumabi kombinatsioonid. Lamerakulise kopsuvähi eelistatud esimese valiku raviks on pembrolizumabi kombinatsioon karboplatiini ja paklitakseeliga, samuti kombineeritakse paklitakseeli ja karboplatiini nivolumabi ja ipilimumabiga.

Kui patsiendil esineb vastunäidustus immuunravile (autoimmuunne aktiivne kaasuv haigus, käigusolev immunosupresseeriv ravi), siis on esimeses ravivalikus näidustatud ravi plaatinapõhise keemiaraviga, kus karboplatiini või tsisplatiini kombineeritakse dotsetakseeli, paklitakseeli, etoposiidi või gemtsitabiiniga. Halvema üldseisundi korral on eelistatud karboplatiinil põhinev kombinatsioon või monokemoteraapia.

Kui peale esimese valiku nelja kuni kuut kuuri keemiaravi või keemia- ja immuunravi kombinatsiooni ei esine haiguse progressiooni, võib heas üldseisundis patsientidel jätkata vähemtoksilise säilitusraviga. Lamerakulise kopsuvähi säilitusravi soovitatakse pembrolizumabi, nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooniga või dotsetakseeliga.

Progressiooni korral immuunravile ei ole järgnevas ravivalikus soovitatav ravi jätkata teise PD-L1/PD-1 inhibiitoriga. Sellisel juhul on näidustatud kemoteraapia dotsetakseeli, gemtsitabiiniga. Kui patsient ei ole eelnevas valikus immuunravi saanud, on järgneva valiku ravi näidustatud atesolizumabi, nivolumabi või pembrolizumabiga. Viimase korral on vajalik, et kasvaja ekspresseeriks PD-L1 vähemalt 1%. Halvenenud üldseisundi korral (ECOG 3–4) on näidustatud parim toetav ravi. Kokkuvõtte NCCN-i ravijuhisest on tabelis 2.

Tabel 2. NCCN-i ravijuhise kokkuvõtte palliatiivse süsteemravi kohta

	Esimese valiku ravi	Teise valiku ravi
Väikerakk-kopsuvähk	<ul style="list-style-type: none"> - atesolizumab + karboplatiin + etoposiid (jätkub säilitusravi atesolizumabiga) - durvalumab + tsisplatiin/karboplatiin + etoposiid (jätkub säilitusravi durvalumabiga) <p><u>Kui immuunravile vastunäidustus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - tsisplatiin/karboplatiin + etoposiid - tsisplatiin/karboplatiin + irinotekaan 	<p><u>Progressioon > 6 kuu möödudes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - algne raviskeem (plaatinapõhine keemiaravi) <p><u>Progressioon < 6 kuu möödudes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - topotekaan - lurbinektetiin - paklitakseel - temosolomiid - tsüklofosfamiid + doksorubiin + vinkristiin
Mitteväikerakk-kopsuvähk PD-L1 ≥ 1%	<ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab nivolumab + ipilimumab <p>atesolizumab (PD-L1 ≥ 50%) cemiplimab (PD-L1 ≥ 50%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - karboplatiin + (nab-)paklitakseel + pembrolizumab (eelistatud) - nivolumab + ipilimumab + paklitakseel + karboplatiin <p><u>Kui immuunravile vastunäidustus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - tsisplatiin/karboplatiin + 	<ul style="list-style-type: none"> - pembrolizumab (PD-L1 ≥ 1%) - atesolizumab - nivolumab - dotsetakseel - gemtsitabiin - dotsetakseel + ramutsirumab

	Esimese valiku ravi	Teise valiku ravi
	dotsetakeel/etoposiid/ gemtsitabiin/ (nab-)paklitakseel - gemtsitabiin + dotsetakseel - gemtsitabiin + vinorelbiin <u>Üldseisund ECOG 2:</u> - karboplatiin + gemtsitabiin/ (nab)paklitakseel - karboplatiin + dotsetakseel/etoposiid - (nab-)paklitakseel - dotsetakseel - gemtsitabiin - paklitakseel	
Säilitusravi	- pembrolizumab - nivolumab + ipilimumab - gemtsitabiin - dotsetakseel	

Nii NCCN-i kui ESMO ravijuhendid annavad metastaatilise lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi ja väikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravi kohta sarnased soovitused. Kõrge PD-L1 ekspresiooniga lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi korral (PD-L1 > 50%) on soovitatud immuunravi monoterapia. Kui PD-L1 ekspresioon on alla 50%, siis on efektiivseimad keemiaravi ja immuunravi kombinatsioonid. Ka väikerakk-kopsuvähi puhul on esmavaliku platinapõhise keemiaravi kõrvale lisatud võrdsena keemiaravi ja immuunravi kombinatsiooniterapia.

6. Metastaatilise kopsuvähi immuunravimite kulutõhusus

Järgnevalt antakse ülevaade kolme raportis käsitletava kopsuvähi immuunravimi kulutõhususe uuringutest ja nende tulemustest. Ülevaatesse kaasati kõik uurimused, kus hinnati atesolizumabi ja durvalumabi või pembrolizumabi kasutamist kombinatsioonis keemiaraviga esimese valiku ravina vastavalt väikerakk- ja lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi ravis.

Raportisse kaasati kokku 11 kulutõhususe analüüsi ja 5 teistes riikides ravimitootjate koostatud kulutõhususe hinnangut, millele olid vastavate riikide pädevad asutused andnud oma hinnangu. Raporti lähteülesandest tulenedes jäeti analüüsist välja uuringud, milles oli atesolizumabi või durvalumabi kulutõhusust hinnatud mitteväikerakk-kopsuvähi ravis või milles oli pembrolizumabi kulutõhusust hinnatud mittelamerakulise või väikerakk-kopsuvähi ravis.

6.1. Kulutõhususe uuringute metoodika

Kaasatud kulutõhususe uuringute metoodika kokkuvõte on esitatud tabelis 3. Kulutõhusust hinnati USA-s, Hiinas ja Austrias. Atesolizumabi ja durvalumabi kulutõhusust kirjeldavates uuringutes oli uuritavatel diagnoositud metastaatiline väikerakk-kopsuvähk, pembrolizumabi kulutõhusust kirjeldavates uuringutes metastaatiline või kaugelearenenud lamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk. Atesolizumabi kulutõhususe uuringutes pärinesid ravimite kliinilised andmed IMpower133 uuringust, durvalumabi kulutõhususe uuringutes kasutati kliinilisi andmeid CASPIAN-i uuringust ning pembrolizumabi puhul KEYNOTE-407 uuringust.

Kulutõhususe hindamiseks kasutati uuringutes Markovi mudelit, elulemusanalüüsil põhinevat mudelit või mikrosimulatsiooni, milles jälgiti kolme terviseseisundit: progressioonivaba haigus, progresseerunud haigus ja surm. Valdavalt oli Markovi ja mikrosimulatsiooni mudelis tsükli pikkus ehk üleminek ühest terviseseisundist teise 21 päeva või kuu. Üleminekutõenäosuste arvutamiseks kasutati kliinilistes uuringutes mõõdetud infot üldise elulemuse (ingl *overall survival*, OS) ja progressioonivaba elulemuse (ingl *progression-free survival*, PFS) kohta, ebapiisava jälgimisperioodi korral ekstrapoleeriti elulemuskõverad statistiliste meetodite abil. Ravi atesolizumabi, durvalumabi ja pembrolizumabiga kestis mudelites kolmanda või kõrgema astme kõrvaltoimete tekkimise või haiguse progresseerumiseni. Kulutõhususe analüüsides kasutati tervishoiu rahastaja perspektiivi, milles kaasatakse vaid otsesed tervishoiukulud.

Tabel 3. Kopsuvähi immuunravimite kulutõhususe uuringute meetodika, tervisetulemid hinnati QALY-des

Uurimus	Riik	Immuunravim	Perspektiiv	Ajaperspektiiv	Mudel	Kulud	Diskonteerimis-määr %
Väikerakk-kopsuvähk							
Wang <i>et al.</i> 2021 [11]	USA	Atesolizumab	Tervishoiu rahastaja	2,5 a	Elulemusanalüüsil põhinev mudel	Täpsustamata	3
Liu <i>et al.</i> 2021 [12]	USA	Atesolizumab Durvalumab	Tervishoiu rahastaja	10 a	Markov	2020 USD	3
Li <i>et al.</i> 2020 [13]	Hiina	Atesolizumab	Tervishoiu rahastaja	Täpsustamata	Markov	2019 USD	3
Zhou <i>et al.</i> 2019 [14]	USA	Atesolizumab	Tervishoiu rahastaja	Täpsustamata	Markov	Täpsustamata	Täpsustamata
Pichler <i>et al.</i> 2021 [15]	Austria	Durvalumab	Tervishoiu rahastaja	Täpsustamata	Elulemusanalüüsil põhinev mudel	Täpsustamata	Täpsustamata
Tong <i>et al.</i> 2021 [16]	Hiina	Durvalumab	Tervishoiu rahastaja	Eluiga	Markov	Täpsustamata	3
Zhang <i>et al.</i> 2020 [17]	USA	Durvalumab	Tervishoiu rahastaja	10 a	Elulemusanalüüsil põhinev mudel	Täpsustamata	3
Mitteväikerakk-kopsuvähk							
Insinga <i>et al.</i> 2021 [18]	USA	Pembrolizumab	Tervishoiu rahastaja	20 a	Elulemusanalüüsil põhinev mudel	2019 USD	3
Criss <i>et al.</i> 2020 [19]	USA	Pembrolizumab	Tervishoiu rahastaja	Eluiga	Mikrosimulatsioon	2019 USD	3
Wu <i>et al.</i> 2020 [20]	USA, Hiina	Pembrolizumab	Tervishoiu rahastaja	20 a	Markov	2018 USD	3 USA, 5 Hiina
Insinga <i>et al.</i> 2019 [21]	USA	Pembrolizumab	Tervishoiu rahastaja	20 a	Elulemusanalüüsil põhinev mudel	2018 USD	3

Analüüside tervisetulemit mõõdeti kvaliteetsetes eluaastates (QALY). Kulused ja terviseväljundeid modelleeriti uuringutes kahe ja poole aasta kuni eluea perspektiivis. Kahes uuringus ei selgitatud, kui pika aja kohta oli analüüs koostatud. Nii kulude kui ka terviseväljundite diskonteerimisel kasutati peamiselt 3% määra aastas. Raviskeemide kulutõhusust väljendati täiendkulu tõhususe määrana (ICER), mis näitab lisakulu võidetud QALY kohta.

6.2. Kulutõhususe uuringute tulemused

Kopsuvähi immuunravimite kulutõhusust hindavate uuringute tulemused on esitatud tabelis 4. Kõigis uuringutes võrreldi immuunravimite lisamist keemiaravile ainult keemiaraviga. Lisaks võrreldi ühes uuringus [12] atesolizumabi ja durvalumabi omavahel, mõlemad kombinatsioonis keemiaraviga. Atesolizumab lisati karboplatiini ja etoposiidi kombinatsioonravile, durvalumab karboplatiini või tsisplatiini ja etoposiidi kombinatsioonravile. Pembrolizumabi kulutõhusust käsitlevatest uuringutest ühes [19] erines keemiaravi skeem tavapärasest karboplatiini ja paklitakseeli/nabpaklitakseeli skeemist ja ühes uuringus [20] oli täpsustamata, milliseid keemiaravimeid peale pembrolizumabi veel kasutati.

Uuringutes, milles hinnati atesolizumabi sisaldava raviskeemi kulutõhusust võrreldes keemiaraviga, oli täiendkulu tõhususe määr suurusjärgus 382 000 – 828 000 USA dollarit lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Lisaks keemiaravile võideti atesolizumabi kasutamisega 0,10–0,16 kvaliteetset eluaastat. Uuringutes, milles hinnati durvalumabi sisaldava raviskeemi kulutõhusust võrreldes keemiaraviga, oli täiendkulu tõhususe määr vahemikus 230 000 – 465 000 USA dollarit lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Durvalumabi kasutamisel võideti 0,14–0,22 kvaliteetset eluaastat. Atesolizumabi ja durvalumabi võrreldi omavahel vaid ühes uuringus [12], mille põhjal oli atesolizumabi kasutamine odavam ja efektiivsem (suurem QALY-de arv). Kolmes pembrolizumabi sisaldava raviskeemi kulutõhusust kirjeldavas uuringus, kus haigete PD-L1 ekspressiooni staatus oli 1–49%, jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 86 000 – 114 000 USA dollarit lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Seejuures võimaldas pembrolizumabi kasutamine lisaks keemiaravile juurde võita 0,55–1,38 kvaliteetset eluaastat. Kõigis analüüsidest kasutati avalikke, hinnakirjades olevaid immuunravimite hindu.

Kõige enam mõjutasid analüüside tulemusi elukvaliteedi hinnangud, immuunravimite hind ning pembrolizumabi kulutõhusust kirjeldavates uuringutes üldelulemuse riskitiheduste suhe (ingl *hazard ratio*, HR).

Tabel 4. Kopsuvähi immuunravimite kulutõhususe uuringute tulemused

Uurimus	Võrreldavad raviskeemid	Kulud	Tervisetulem QALY	Tulemus (ICER)
Väikerakk-kopsuvähk				
Wang <i>et al.</i> 2021 [11]	Atesolizumab + karboplatiin + etoposiid Platseebo + karboplatiin + etoposiid	109 051 – 109 824 USD 25 556 USD	0,73 0,63	785 848 – 827 610 USD/QALY
Liu <i>et al.</i> 2021 [12]	Atesolizumab + karboplatiin + etoposiid (AEP) Durvalumab + karboplatiin + etoposiid (DEP) Karboplatiin + etoposiid (EP)	86 655 USD 92 391 USD 24 582 USD	0,740 0,724 0,578	AEP domineeriv vs. DEP DEP vs. EP 464 593 USD/QALY AEP vs. EP 382 469 USD/QALY
Li <i>et al.</i> 2020 [13]	Atesolizumab + karboplatiin + etoposiid Platseebo + karboplatiin + etoposiid	48 129 USD 12 920 USD	0,89 0,79	489 013 USD/QALY
Zhou <i>et al.</i> 2019 [14]	Atesolizumab + karboplatiin + etoposiid Platseebo + karboplatiin + etoposiid	83 439 USD 30 558 USD	0,60 0,50	528 810 USD/QALY
Pichler <i>et al.</i> 2021 [15]	Durvalumab + karboplatiin või tsisplatiin + etoposiid Karboplatiin või tsisplatiin + etoposiid	104 096 EUR 53 765 EUR	0,77 0,62	336 534 EUR/QALY
Tong <i>et al.</i> 2021 [16]	Durvalumab + karboplatiin või tsisplatiin + etoposiid Karboplatiin või tsisplatiin + etoposiid	41 106 USD 8886 USD	0,63 0,49	230 142 USD/QALY
Zhang <i>et al.</i> 2020 [17]	Durvalumab + karboplatiin või tsisplatiin + etoposiid Karboplatiin või tsisplatiin + etoposiid	90 072 USD 11 874 USD	0,55 0,33	355 448 USD/QALY
Mitteväikerakk-kopsuvähk				
Insinga <i>et al.</i> 2021 [18]	Pembrolizumab + karboplatiin + paklitakseel/nabpaklitakseel Karboplatiin + paklitakseel/nabpaklitakseel	253 655 USD 165 081 USD	2,36 1,72	113 999 USD/QALY*
Criss <i>et al.</i> 2020 [19]	Pembrolizumab + karboplatiin/tisplatiin + pemetrekseel/paklitakseel/nabpaklitakseel Karboplatiin/tisplatiin + pemetrekseel/paklitakseel/nabpaklitakseel	153 825 – 159 026 USD 50 818 – 53 805 USD	1,20–1,27 0,64–0,67	173 919 – 181 777 USD/QALY**
Wu <i>et al.</i> 2020 [20]	Pembrolizumab + kemoterapia Kemoterapia	309 930 USD 168 469 USD	2,68 1,43	113 780 USD/QALY*
Insinga <i>et al.</i> 2019 [21]	Pembrolizumab + karboplatiin + paklitakseel/nabpaklitakseel Karboplatiin + paklitakseel/nabpaklitakseel	235 307 USD 116 374 USD	2,83 1,45	85 986 USD/QALY*

* tulemused esitatud populatsiooni kohta, kelle PD-L1 ekspressiooni staatus on 1–49%

** tulemused esitatud üldpopulatsiooni kohta, st ei eristatud PD-L1 ekspressiooni staatuse järgi

6.3. Teiste riikide kulutõhususe hinnangud ja kompenseerimisotsused

Atesolizumabi ja pembrolizumabi sisaldavate raviskeemide kulutõhususe hinnangud pärinesid Inglismaa, Austraalia, Kanada ja Šotimaa pädevatelt asutustelt. Durvalumabi kulutõhususe kohta ei ole seni hinnanguid avaldatud. Tabelis 5 on esitatud iga riigi vastava asutuse hinnang täiendkulu tõhususe määrale ning avalikud atesolizumabi ja pembrolizumabi hinnad. Kõigis neljas riigis on ravimitootjad pakkunud neile ravimitele konfidentsiaalset allahindlust.

Nii Inglismaal, Kanadas kui ka Austraalias hinnati atesolizumabi ja karboplatiini ning etoposiidi kombinatsioonravi kasutamise kulutõhusust patsientidel, kellel oli diagnoositud kaugelearenenud väikerakk-kopsuvähk ja kelle üldseisund ECOG skaalal oli 0–1. Kõigis kolmes riigis leiti, et mõistlik modelleerimisperiood on viis aastat. Progresseerumise järel tuleks ravi katkestada ja valida teise valiku ravim. Analüüsi tulemusi mõjutasid kõige enam progressioonivaba elulemuse ja üldelulemuse andmete ekstrapoleerimiseks valitud meetod ning elukvaliteedi hinnangud.

Võttes arvesse konfidentsiaalseid hinnakokkuleppeid, varieerus atesolizumabi kasutamist käsitlevates analüüsides täiendkulu tõhususe määr oluliselt, vahemikus 32 000 – 600 000 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. NICE otsustas Inglismaal soovitada atesolizumabi kombinatsioonis karboplatiini ja etoposiidiga kaugelearenenud väikerakk-kopsuvähiga inimeste ravis. Nii Kanadas kui ka Austraalias ei soovitatud atesolizumabi kasutamist väikerakk-kopsuvähiga inimeste ravis hüvitada, sest täiendkulu tõhususe määra väärtused olid liiga suured. Kanada hinnangul peaks atesolizumabi hind olema 90% odavam, et täiendkulu tõhususe määr jääks alla 100 000 Kanada dollari lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Analüüsis järeldati, et kuna IMpower133 uuringu tulemused on lühikese aja kohta (atesolizumabi rühmas oli jälgimisperioodi mediaanväärtus 3,9 kuud), siis on ebaselge, kui pikalt kestab atesolizumabi ravitoime ning mil määral paraneb patsientide elukvaliteet selle ravimi kasutamise abil.

Inglismaal ja Šotimaal hinnati pembrolizumabi, karboplatiini ja paklitakseeli/nabpaklitakseeli kombinatsioonravi kasutamise kulutõhusust patsientidel, kellel oli kaugelearenenud või metastaatiline lamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk ja kelle üldseisund ECOG skaalal oli 0–1. Mõlemas riigis leiti, et ravi pembrolizumabi sisaldava raviskeemiga peaks kestma kuni kaks aastat või kuni haigus progresseerub.

Tabel 5. Avaldatud kulutõhususe hinnangud atesolizumabi, durvalumabi ja pembrolizumabi kohta

Hinnangu andnud asutus	Riik	Võrreldavad raviskeemid	Tulemus (ICER)**
Väikerakk-kopsuvähk			
NICE 2020 [22]	Inglismaa	Atesolizumab + karboplatiin + etoposiid Platseebo + karboplatiin + etoposiid	32 433 – 48 770 GBP/QALY
PBAC 2019 [23]	Austraalia	Atesolizumab + karboplatiin + etoposiid Platseebo + karboplatiin + etoposiid	105 000 – 200 000 AUD/QALY
CADTH 2019 [24]	Kanada	Atesolizumab + karboplatiin + etoposiid Platseebo + karboplatiin/tsisplatiin + etoposiid*	321 764 – 612 511 CAD/QALY
Mitteväikerakk-kopsuvähk			
NICE 2019 [25]	Inglismaa	Pembrolizumab + karboplatiin + paklitakseel/nabpaklitakseel Karboplatiin + paklitakseel/nabpaklitakseel	> 50 000 GBP/QALY
SMC 2019 [26]	Šotimaa	Pembrolizumab + karboplatiin + paklitakseel/nabpaklitakseel Karboplatiin + paklitakseel/nabpaklitakseel	30 768 GBP/QALY

* eeldati, et karboplatiini ja etoposiidi ning tsisplatiini ja etoposiidi kombinatsioonravi efektiivsus on võrdne

** tulemus konfidentsiaalse hinna korral

NICE soovitas Inglismaal hüvitada pembrolizumabi kasutamist kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeli või nabpaklitakseeliga kaugelearenenud või metastaatilise lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga inimeste ravis kohaliku vähiravifondi kaudu. Šotimaal otsustati hüvitada pembrolizumabi kasutamine koos karboplatiini ja paklitakseeli või nabpaklitakseeliga patsientidele, kelle PD-L1 TPS-i skoor on < 50% või ei ole määratav. Kuna KEYNOTE-407 uuringu tulemused olid lühikese aja kohta (pembrolizumabi rühmas oli jälgimisperioodi mediaanväärtus 15,9 kuud), siis leiti, et elulemusandmete ekstrapoleerimine 30 aasta peale võib anda ebakorrekse prognoosi.

Eesti kontekstis tehtud ravimitootja kulutõhususe analüüsis oli atesolizumabi sisaldava raviskeemi kasutamisel täiendkulu tõhususe määr 26 500 – 35 600 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Eesti Haigekassa arvutuste põhjal jääb atesolizumabi kasutamisel täiendkulu tõhususe määr vahemikku 65 000 – 75 000 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta ja durvalumabi kasutamisel on täiendkulu tõhususe määr 222 000 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Pembrolizumabi sisaldava raviskeemi kasutamisel oli täiendkulu tõhususe määr ravimitootja hinnangul 35 000 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta ja Eesti Haigekassa arvutuste kohaselt 251 000 – 500 000 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

6.4. Kokkuvõte

Kõigis immuunravimite kulutõhususe uuringutes jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku, mida ei saa pidada kulutõhusaks. Selle põhjus tulenes väiksest võidust elulemuses, kui kasutada immuunravimeid, ning uuringutes kasutatud atesolizumabi, durvalumabi ja pembrolizumabi avalikest, hinnakirjajärgsetest hindadest (sh Eesti kontekstis).

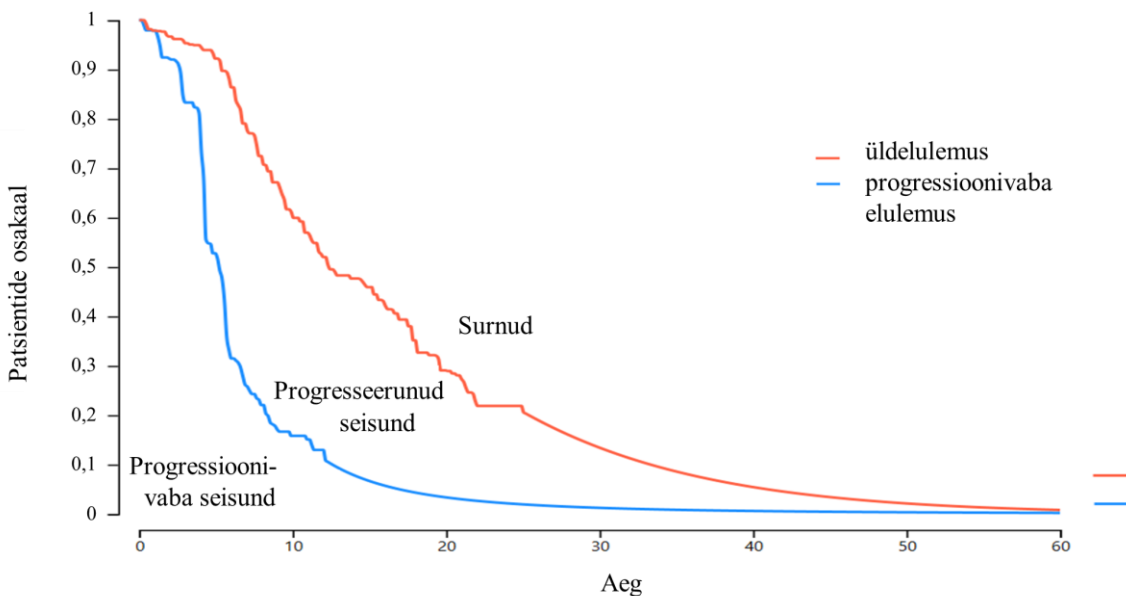
Täiendkulu tõhususe määr oli üldjuhul mõnevõrra madalam riiklike rahastusotsuste tarbeks tehtud kulutõhususe analüüsides, kuna neis tugineti immuunravimite odavamatele hindadele tulenevalt konfidentsiaalsetest hinnakokkulepetest. Lisaks ravimite hindadele mõjutasid immuunravimite kulutõhusust elukvaliteedi hinnangud erinevates terviseseisundites ja elulemuskõverate ekstrapoleerimismeetodi valik.

7. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel

Siinse kulutõhususe analüüsi eesmärk on võrrelda atesolizumabi või durvalumabi sisaldavate keemiaraviskeemide kasutamise kulusid ja saadavaid tervisetulemeid ainult keemiaravimeid sisaldava raviskeemiga metastaatilise väikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravis. Pembrolizumabi sisaldava keemiaraviskeemi kasutamise kulusid ja saadavaid tervisetulemeid võrreldi ainult keemiaravi kasutamisega metastaatilise lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravis, kui PD-L1 ekspressiooni staatus on 1–49%. Analüüsis lähtutakse rahastaja (Eesti Haigekassa) perspektiivist, käsitledes vaid otseseid ravimi- ja ravikuluseid ning tervisega seotud elukvaliteeti. Raviskeemide kulutõhusust hinnatakse täiendkulu tõhususe määrana kvaliteetse eluaasta kohta.

7.1. Mudeli kirjeldus

Väikerakk- ja lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esimese valiku raviskeemide kulude ja tulemite võrdlemisel ning kulutõhususe hindamisel kasutati elulemusanalüüsi mudelit, mida iseloomustab uuritavate jaotumine kolme terviseseisundi vahel: progressioonivaba vähk, progresseerunud vähk ja surm (vt joonis 2).



Joonis 2. Metastaatilise kopsuvähi esimese valiku raviskeeme võrdleva kulutõhususe mudeli struktuur

Elulemusanalüüsi mudeli seisunditevahelised üleminekud on otseselt seotud kliinilistest uuringutest [1, 4, 5] tulenevate Kaplan-Meieri kõverate progressioonivaba elulemuse ja

üldelulemuse andmetega. Progressioonivaba elulemuse seisund väljendab aega mudelisse sisenemisest vähi progresseerumiseni, progresseerunud vähi seisund aega vähi progresseerumisest surmani. Seisunditevahelised üleminekud võivad toimuda igal ajal.

Metastaatilise väikerakk- või lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid sisenevad mudelisse progressioonivabas seisundis ja saavad esimese valiku ravimeid talumatute kõrvaltoimete tekkimiseni või haiguse progresseerumiseni. Kui kõrvaltoimete tõttu tuleb ravi katkestada, jäetakse immuunravim raviskeemist välja ning ravi jätkub esimese valiku keemiaraviskeemiga seni, kuni haigus progresseerub. Kui haigus progresseerub, liiguvad patsiendid edasi progresseerunud seisundisse ja hakkavad saama teise ja kolmanda valiku ravimeid seni, kuni tekivad talumatud kõrvaltoimed või haigus progresseerub uuesti.

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

Mudeli sisendite valikul lähtuti teaduskirjanduse ja Eesti andmetest. Mudelis arvatud kulused ning tervisetulemeid diskonteeriti baasstsenaariumis 5% aastas.

7.2.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon

IMpower133 [4] ja Caspian [5] kliiniliste uuringute järgi on metastaatilise väikerakk-kopsuvähiga patsientide üldelulemuse mediaan suurusjärgus 12 kuud. Nende samade uuringute üldelulemuse andmete ja eksperdihinnangu põhjal jälgitakse mudelis väikerakk-kopsuvähi loomulikku kulgu erinevate raviskeemide kasutamisel 60 kuud ehk viis aastat.

Metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi korral on üldelulemuse määr võrreldes väikerakk-kopsuvähiga kõrgem. Tuginedes üldelulemuse andmetele [1] ning eksperdihinnangule, jälgitakse mudelis lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi loomulikku kulgu erinevate raviskeemide kasutamisel 120 kuud ehk kümme aastat.

7.2.2. Võrreldavad raviskeemid

Väikerakk-kopsuvähi ja lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49%) esimese valiku ravis võrreldakse atesolizumabi ja durvalumabi või pembrolizumabi kasutamist

kombinatsioonis keemiaraviga. Võrreldavad raviskeemid, nende manustamise sagedus, ravi kestus ja katkestamismäärad on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Võrreldavad esimese valiku raviskeemid, teise valiku raviskeemid, manustamise sagedus, ravi kestus ja katkestamismäärad

	Väikerakk-kopsuvähk				Lamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk, PD-L1 1–49%	
	Võrreldavad alternatiivid		Võrreldavad alternatiivid		Võrreldavad alternatiivid	
	Esimene valik		Esimene valik		Esimene valik	
Raviskeem	Atesolizumab + karboplatiin + etoposiid	Karboplatiin + etoposiid	Durvalumab + karboplatiin/tsisplatiin + etoposiid	Karboplatiin/tsisplatiin + etoposiid	Pembrolizumab + karboplatiin + paklitakseel	Tsisplatiin + gemsitabiin/vinorelbii n/dotsetakseel/paklitakseel või paklitakseel + karboplatiin
Manustamine	Iga 3 ndl järel, kokku 4 tsükli. Edasi atesolizumabi monoravi iga 3 ndl järel kuni progressioonini	Iga 3 ndl järel 4–6 tsükli ja siis jälgimisele	Iga 3 ndl järel, kokku 4 tsükli. Edasi durvalumabi monoravi iga 4 ndl järel kuni progressioonini	Iga 3 ndl järel 4–6 tsükli ja siis jälgimisele	Iga 3 ndl järel, max 4 tsükli. Edasi pembrolizumabi monoravi iga 3 ndl järel kuni progressioonini või max 31 tsükli	Iga 3 ndl järel kuni progressioonini või 4–6 tsükli ja siis jälgimisele
Katkestamis-määr	5% [4]	Ei arvesta ravikulude arvutamisel, sest asendatakse või kohandatakse doosi	7,5% [5]	Ei arvesta ravikulude arvutamisel, sest asendatakse või kohandatakse doosi	16,2% [1]	Ei arvesta ravikulude arvutamisel, sest asendatakse või kohandatakse doosi
	Teine valik		Teine valik		Teine valik	
Raviskeem	Tsüklofosfamiid + doksorubiin + vinkristiin (2/3 patsientidest) või topotekaani monoravi (1/3 patsientidest)		Tsüklofosfamiid + doksorubiin + vinkristiin (2/3 patsientidest) või topotekaani monoravi (1/3 patsientidest)		Dotsetakseeli monoravi	Atesolizumabi monoravi (2/3 patsientidest) või dotsetakseeli monoravi (1/3 patsientidest)
Manustamine	Iga 3 ndl järel. Kui katkestamist pole, siis 30 päeva enne surma lõpetatakse ravi ära		Iga 3 ndl järel. Kui katkestamist pole, siis 30 päeva enne surma lõpetatakse ravi ära		Iga 3 ndl järel. Kui katkestamist pole, siis 30 päeva enne surma lõpetatakse ravi ära	
Katkestamis-määr	Ei arvesta ravikulude arvutamisel, sest asendatakse või kohandatakse doosi	Ei arvesta ravikulude arvutamisel, sest asendatakse või kohandatakse doosi	Ei arvesta ravikulude arvutamisel, sest asendatakse või kohandatakse doosi	Ei arvesta ravikulude arvutamisel, sest asendatakse või kohandatakse doosi	Ei arvesta ravikulude arvutamisel, sest asendatakse või kohandatakse doosi	Atesolizumab 8% [27]

Kõik keemiaraviskeemid, mida kasutati KEYNOTE-407 [1], IMpower133 [4] ja Caspian [5] kliinilistes uuringutes, on kasutusel ka Eesti kliinilises praktikas (vt lisa 2), v.a nabpaklitakseel, mida Eestis ei kasutata. Samas eeldatakse, et olemasolevad keemiaravimid on sarnase efektiivsusega.

Analüüsis eeldatakse, et esimese valiku raviskeemid võidakse katkestada talumatute kõrvaltoimete tekkimise või haiguse progresseerumise tõttu. Kui kõrvaltoimed tekivad ainult keemiaravi saajatel, asendatakse raviskeemis kõrvaltoimet tekitav ravim teise keemiaravimiga või muudetakse keemiaravi manustamise kogust, et kõrvaltoimeid vähendada või ära hoida. Kui kõrvaltoimed tekivad immuunravi ja keemiaravi kombinatsiooni saajatel, siis eemaldatakse raviskeemist immuunravim ning ravi jätkub ainult keemiaraviga. Sarnased eeldused tehakse teise valiku raviskeemide katkestamise modelleerimisel, sh arvestatakse, et kui teises valikus katkeb atesolizumabi monoravi, siis jätkatakse ravi dotsetakseeliga.

7.2.3. Elulemusandmed

Tõendus üldise ja progressioonivaba elulemuse kohta iga raviskeemiga võeti KEYNOTE-407 [1], IMpower133 [4] ja Caspian [5] kliinilistest uuringutest. Selleks digiteeriti publitseeritud Kaplan-Meieri kõverad programmiga WebPlotDigitizer (versioon 4.5, <https://apps.automeris.io/wpd/>). Digiteeritud andmete põhjal loodi patsiendipõhised andmed, kasutades Guyot' *et al.* [28] algoritmi, millele omakorda sobitati seitse parameetrilist jaotust. Sobitatud mudelitest valiti üldise elulemuse ekstrapoleerimiseks gamma jaotus väikerakk-kopsuvähi uuringutes ja eksponentsiaalne jaotus mitteväikerakk-kopsuvähi uuringutes, tuginedes kliinilisele valiidsusele ja statistilisele sobivusele. Progressioonivaba elulemuse ekstrapoleerimiseks kasutati vastavalt loglogistilist ja üldistatud gamma jaotust, tuginedes statistilisele sobivusele. Kõik ekstrapolatsioonid on esitatud lisa 4. Patsiendipõhised andmed loodi ja elulemusandmed ekstrapoleeriti programmis R (versioon 4.1.1, R Core Team 2021).

Mudelis kasutati elulemuse kirjeldamiseks Kaplan-Meieri kõveraid ja andmete puudumisel ekstrapolatsioone. Üleminekuhetk Kaplan-Meieri kõveral valiti iga võrdluse korral võimalikult hiline, kuid tingimusel, et kõver tugineb vähemalt kümne patsiendi andmetele.

7.2.4. Elukvaliteedi hinnangud ja kõrvaltoimed

Mudelis arvestati ravimite kõrvaltoimetest tingitud elukvaliteedi langusega. Arvestati ainult kolmanda või kõrgema astme kõrvaltoimetega, mida esines vähemalt 5%-l ravi saanutest. Mudelis kasutatud kõrvaltoimete esinemissagedused on esitatud tabelis 7.

Tabel 7. Mudelis kasutatud kõrvaltoimete esinemismäärad protsentides

Kõrvaltoime	IMpower133 [4]		CASPIAN [5]		KEYNOTE-407 [1]	
	Ate + keemia	Keemia	Durva + keemia	Keemia	Pembro + keemia	Keemia
Neutropeenia	23,2	24,5	24,2	33,1	23,0	24,6
Aneemia	14,1	12,2	9,1	18,0	15,8	20,7
Vähenenud neutrofiilide arv	14,1	16,8	6,4	6,4	—	—
Trombotsütopeenia	10,1	7,7	5,7	9,4	8,3	6,8
Leukopeenia	5,1	4,1	6,4	5,3	—	—
Febriilne neutropeenia	3,0	6,1	5,3	6,4	—	—

Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangud progressioonivaba ja progresseerunud vähi korral ja ajutised elukvaliteedi langused kõrvaltoimete tõttu on esitatud tabelis 8.

Tabel 8. Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangud terviseseisundites ja ühekordne elukvaliteedi langus kõrvaltoimete tõttu

	Elukvaliteedi hinnang	Allikas
Terviseseisund		
Progressioonivaba vähk	0,673	[29]
Progresseerunud vähk	0,473	[29]
Kõrvaltoime		
Neutropeenia	-0,090	[29]
Aneemia	-0,090	[30]
Vähenenud neutrofiilide arv	-0,090	[11]
Trombotsütopeenia	-0,108	[31]
Leukopeenia	-0,090	[11]
Febriilne neutropeenia	-0,090	[29]

7.2.5. Kulud

Raviskeemide maksumuse arvutamisel kasutati Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu lisas 15 [32] toodud ravimite keskmisi manustamise koguseid ja maksumusi. Atesolizumabi, durvalumabi ja pembrolizumabi maksumuse kohta on ravimitootjad teinud konfidentsiaalsed hinnapakkumised. Raviskeemide maksumused on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. Mudelis kasutatud raviskeemide maksumused 2021. aastal eurodes ühe ravikuuri kohta ja erinevate raviskeemide kasutamise osakaalud ravikuurides esitatuna protsentides [32]

Raviskeem	Raviskeemi maksumus
Esimene valik:	
Atesolizumab + karboplatiin + etoposiid	konf
Karboplatiin + etoposiid	169,78
Durvalumab + karboplatiin või tsisplatiin + etoposiid	konf
Karboplatiin või tsisplatiin + etoposiid	169,78
Pembrolizumab + karboplatiin + paklitakseel	konf
Pembrolizumabi monoravi	konf
Tsisplatiin + gemtsitabiin (12%) või vinorelbiin (1%) või dotsetakseel (1%) või paklitakseel (1%) või paklitakseel + karboplatiin (85%)	103,93
Teine valik:	
Tsüklofosfamiid + doksorubitsiin + vinkristiin (67%) või topotekaani (33%) monoravi	95,81
Atesolizumabi (2/3) või dotsetakseeli (1/3) monoravi	konf

Lisaks ravimi hinnale arvestati mudelis keemiaravi planeerimise ja manustamise kuluga, mis liideti juurde iga ravikuuri maksumusele. Iga kolme kuu järel arvestati mudelis jälgimiskuluga, mis koosnes eriarsti vastuvõtt, analüüsides ja kompuutertomograafia uuringust (vt tabel 10).

Tabel 10. Mudelis kasutatud keemiaravi planeerimise ja manustamise kulu ning jälgimiskulu 2021. aastal eurodes

Kuluartikkel	Maksumus	Allikas
Keemiaravi planeerimine ja manustamine	53,35	EHK teenus 7419
Jälgimiskulu:	236,84	
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

8. Kulutõhususe analüüsi tulemused

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

8.1. Baasstsenaarium

Kulutõhususe analüüsis on väikerakk-kopsuvähi ja lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi raviga kaasnev kulu ja kvaliteetsed eluaastad arvestatud vastavalt viie ja kümne aasta perspektiivis ühe inimese kohta.

Kõigi kolme immuunravimi lisamisel keemiaravile võidetakse rohkem kvaliteetseid eluaastaid kui ainult keemiaravi kasutamisel (vt tabel 11). Atesolizumabi ja durvalumabi kasutamisel võidetakse vastavalt 0,13 ja 0,18 kvaliteetset eluaastat viie aasta jooksul ning pembrolizumabi kasutamisel 0,50 kvaliteetset eluaastat kümne aasta jooksul. Atesolizumabi kasutamisel on lisanduv kulu 12 825 eurot, durvalumabi kasutamisel 15 765 eurot ja pembrolizumabi kasutamisel 32 767 eurot võrreldes ainult keemiaravi kasutamisega.

Tabel 11. Immuunravimite kasutamise ja mittekasutamisega kaasnevad kulud eurodes ja kvaliteetsed eluaastad (QALY-d) ühe inimese kohta viie (atesolizumab, durvalumab) ja kümne (pembrolizumab) aasta perspektiivis

Raviviis	Kulud	QALY-d	ICER
Atesolizumab + keemiaravi vs. keemiaravi			
Erinevus	12 825	0,13	101 380
Durvalumab + keemiaravi vs. keemiaravi			
Erinevus	15 765	0,18	87 008
Pembrolizumab + keemiaravi vs. keemiaravi			
Erinevus	32 767	0,50	66 110

Väikerakk-kopsuvähi ravis on atesolizumabi ja durvalumabi lisamisel keemiaravile täiendkulu tõhususe määr vastavalt 101 380 ja 87 008 eurot lisaduva kvaliteetse eluaasta kohta. Lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49%) ravis on pembrolizumabi lisamisel keemiaravile täiendkulu tõhususe määr 66 110 eurot lisaduva kvaliteetse eluaasta kohta.

8.2. Tundlikkuse analüüs

Enamik mudeli eelduseid ja sisendeid on 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 hinnati järgmisi stsenaariume:

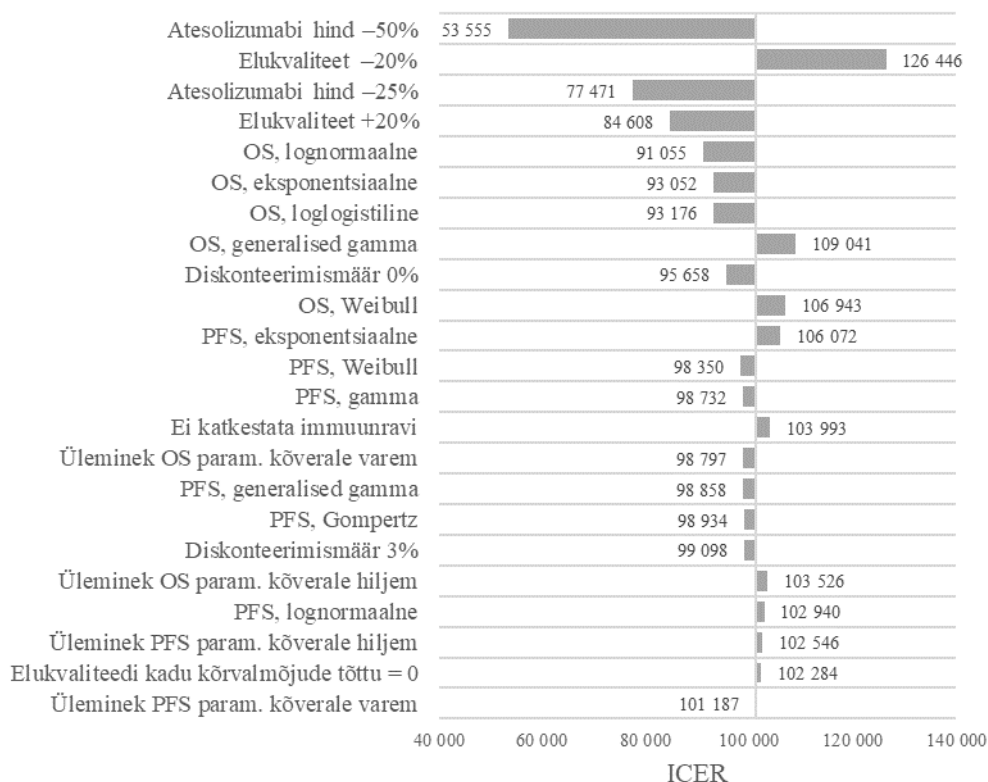
- immuunravimite hinnad on väiksemad kui baasstsenaariumis;
- vähispetsiifilised progressioonivaba ja progresseerunud seisundi elukvaliteedi hinnangud on kõrgemad või madalamad kui baasstsenaariumis;
- ei arvestata elukvaliteedi langusega kõrvaltoimete tõttu;
- ei arvestata esimese valiku immuunravi katkestamisega;
- progressioonivaba elulemuse ja üldelulemuse ekstrapoleerimiseks kasutatakse teisi parameetrilisi kõveraid kui baasstsenaariumis;
- üleminek progressioonivaba elulemuse ja üldelulemuse parameetrilisele kõverale toimub varem või hiljem kui baasstsenaariumis;
- pikem ajaperspektiiv (mitteväikerakk-kopsuvähi korral);
- diskonteerimismäär on madalam kui baasstsenaariumis.

Tundlikkuse analüüsis hinnatud stsenaariumid ja sisendandmed on esitatud tabelis 12.

Tabel 12. Tundlikkuse analüüsis kasutatud sisendparameetrid

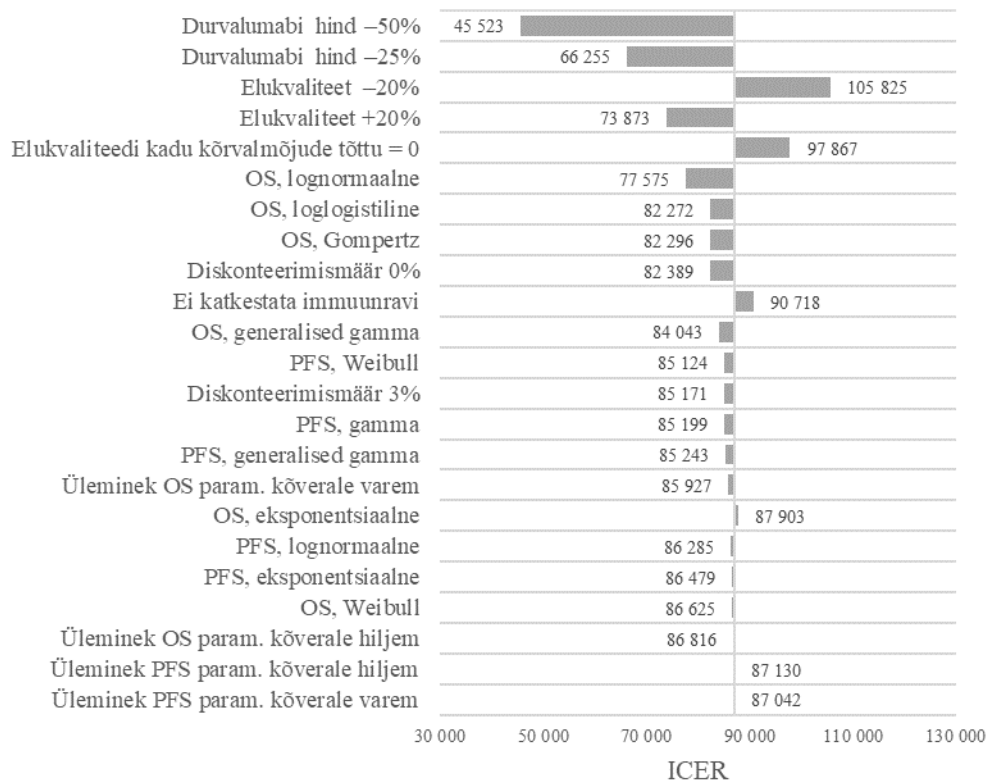
	Väikerakk-kopsuvähk				Lamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk, PD-L1 1–49%	
	Atezolizumab + keemiaravi		Durvalumab + keemiaravi		Pembrolizumab + keemiaravi	
Tundlikkuse analüüsi stsenaariumid	Baasstsenaariumi sisendi väärtus	Tundlikkuse analüüsi sisendi väärtus	Baasstsenaariumi sisendi väärtus	Tundlikkuse analüüsi sisendi väärtus	Baasstsenaariumi sisendi väärtus	Tundlikkuse analüüsi sisendi väärtus
Immuunravimi hind on 25% ja 50% odavam kui baasstsenaariumis	Konf	Konf	Konf	Konf	Konf	Konf
Vähispetsiifilised progressioonivaba ja progresseerunud seisundi elukvaliteedi hinnangud on 20% kõrgemad ja madalamad kui baasstsenaariumis	Progressioonivaba = 0,673, progresseerunud = 0,473	Progressioonivaba = 0,538 ja 0,808, progresseerunud = 0,378 ja 0,568	Progressioonivaba = 0,673, progresseerunud = 0,473	Progressioonivaba = 0,538 ja 0,808, progresseerunud = 0,378 ja 0,568	Progressioonivaba = 0,673, progresseerunud = 0,473	Progressioonivaba = 0,538 ja 0,808, progresseerunud = 0,378 ja 0,568
Ei arvestata elukvaliteedi langusega kõrvaltoimete tõttu	Arvestatakse, vt väärtuseid tabel 8	Elukvaliteet ei vähene kõrvaltoimete tõttu	Arvestatakse, vt väärtuseid tabel 8	Elukvaliteet ei vähene kõrvaltoimete tõttu	Arvestatakse, vt väärtuseid tabel 8	Elukvaliteet ei vähene kõrvaltoimete tõttu
Ei arvestata esimese valiku immuunravi katkestamisega	Katkestamismäär on 5%	Katkestamismäär on 0%	Katkestamismäär on 7,5%	Katkestamismäär on 0%	Katkestamismäär on 16,2%	Katkestamismäär on 0%
Progressioonivaba elulemuse ekstrapoleerimiseks kasutatakse teisi parameetrilisi kõveraid kui baasstsenaariumis	Loglogistiline jaotus	Üldistatud gamma, gamma, lognormaalne, Gompertzi, Weibulli, eksponentsiaalne jaotus	Loglogistiline jaotus	Üldistatud gamma, gamma, lognormaalne, Weibulli, eksponentsiaalne jaotus	Üldistatud gamma jaotus	Gamma, lognormaalne, loglogistiline, Weibulli, eksponentsiaalne jaotus
Üldelulemuse ekstrapoleerimiseks kasutatakse teisi parameetrilisi kõveraid kui baasstsenaariumis	Gamma jaotus	Lognormaalne, loglogistiline, üldistatud gamma, Weibulli, eksponentsiaalne jaotus	Gamma jaotus	Lognormaalne, loglogistiline, Gompertzi, üldistatud gamma, Weibulli, eksponentsiaalne jaotus	Eksponentsiaalne jaotus	Lognormaalne, loglogistiline, üldistatud gamma, gamma, Weibulli jaotus
Üleminek progressioonivaba ja üldise elulemuse parameetrilisele kõverale toimub varem ja hiljem kui baasstsenaariumis	Progressioonivaba = 12. kuu, progresseerunud = 25. kuu	Progressioonivaba = 10. ja 17. kuu, progresseerunud = 21. ja 28. kuu	Progressioonivaba = 24. kuu, progresseerunud = 27. kuu	Progressioonivaba = 19. ja 27. kuu, progresseerunud = 24. ja 29. kuu	Progressioonivaba = 20. kuu, progresseerunud = 25. kuu	Progressioonivaba = 15. ja 30. kuu, progresseerunud = 17. ja 30. kuu
Ajaperspektiiv	5	–	5	–	10	15
Diskonteerimismäär on madalam kui baasstsenaariumis	5%	3% ja 0%	5%	3% ja 0%	5%	3% ja 0%

Joonisel 3 on esitatud tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju analüüsi tulemustele atesolizumabi lisamisel keemiaravile võrreldes ainult keemiaravi kasutamisega väikerakk-kopsuvähi ravis. Erinevate tundlikkuse analüüsi stsenaariumite korral jääb täiendkulu tõhususe määr vahemikku 53 555 – 126 446 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige enam mõjutab baasstsenaariumi tulemust analüüsis kasutatud atesolizumabi hind ja vähispetsiifilised elukvaliteedi hinnangud progressioonivaba ja progresseerunud vähi korral.



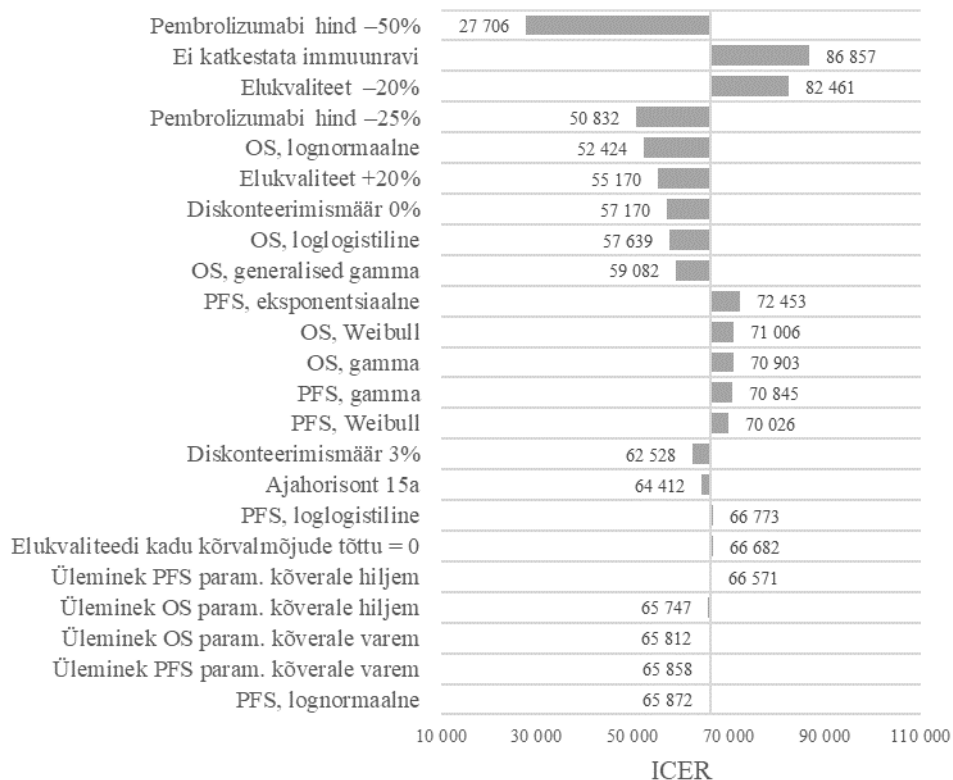
Joonis 3. Täiendkulu tõhususe määr (ICER) eurodes atesolizumabi lisamisel keemiaravile võrreldes ainult keemiaravi kasutamisega väikerakk-kopsuvähi ravis erinevate tundlikkuse analüüsi stsenaariumite korral

Joonisel 4 on esitatud tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju analüüsi tulemustele durvalumabi lisamisel keemiaravile võrreldes ainult keemiaravi kasutamisega väikerakk-kopsuvähi ravis. Erinevate tundlikkuse analüüsi stsenaariumite korral jääb täiendkulu tõhususe määr vahemikku 45 523 – 105 825 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige enam mõjutab baasstsenaariumi tulemust analüüsis kasutatud durvalumabi hind ja vähispetsiifilised elukvaliteedi hinnangud progressioonivaba ja progresseerunud vähi korral.



Joonis 4. Täiendkulu tõhususe määr (ICER) eurodes durvalumabi lisamisel keemiaravile võrreldes ainult keemiaravi kasutamisega väikerakk-kopsuvähi ravis erinevate tundlikkuse analüüsi stsenaariumite korral

Joonisel 5 on esitatud tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju analüüsi tulemustele pembrolizumabi lisamisel keemiaravile võrreldes ainult keemiaravi kasutamisega lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49%) ravis. Erinevate tundlikkuse analüüsi stsenaariumite korral jääb täiendkulu tõhususe määr vahemikku 27 706 – 86 857 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige enam mõjutab baasstsenaariumi tulemust analüüsis kasutatud pembrolizumabi hind, esimese valiku ravi katkestamisega mitteamvestamine ja vähispetsiifilised elukvaliteedi hinnangud progressioonivaba ja progresseerunud vähi korral.



Joonis 5. Täiendkulu tõhususe määr (ICER) eurodes pembrolizumabi lisamisel keemiaravile võrreldes ainult keemiaravi kasutamisega lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49%) ravis erinevate tundlikkuse analüüsi stsenaariumite korral

8.3. Kokkuvõtte kulutõhususe analüüsi tulemustest

Kulutõhususe analüüsis hinnati atesolizumabi või durvalumabi ja pembrolizumabi kasutamist kombinatsioonis keemiaraviga esimese valiku ravivalikuna vastavalt väikerakk-kopsuvähi ja lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49%) ravis. Väikerakk-kopsuvähi ravis arvestati kulud ja kvaliteetsed eluaastad viie aasta ning lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi ravis kümne aasta perspektiivis ühe inimese kohta.

Analüüsi põhjal võidetakse atesolizumabi, durvalumabi ja pembrolizumabi lisamisel keemiaravile vastavalt 0,13, 0,18 ja 0,50 kvaliteetset eluaastat inimese kohta. Atesolizumabi kasutamisel on lisanduv kulu 12 825 eurot, durvalumabi kasutamisel 15 765 eurot ja pembrolizumabi kasutamisel 32 767 eurot inimese kohta. Täiendkulu tõhususe määr on atesolizumabi, durvalumabi või pembrolizumabi lisamisel keemiaravile vastavalt 101 380, 87 008 ja 66 110 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

Tundlikkuse analüüsis jäi täiendkulu tõhususe määr atesolizumabi lisamisel keemiaravile vahemikku 53 555 – 126 446 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Durvalumabi lisamisel keemiaravile jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 45 523 – 105 825 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Pembrolizumabi lisamisel keemiaravile varieerus täiendkulu tõhususe määr vahemikus 27 706 – 86 857 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige enam mõjutas analüüsi tulemusi immuunravimite hind, vähispetsiifilised elukvaliteedi hinnangud progressioonivaba ja progresseerunud vähi korral ning pembrolizumabi puhul ka esimese valiku immuunravi katkestamisega mitteamvestamine.

9. Eelarve mõju analüüs

Siinses peatükis hinnatakse mõju Eesti Haigekassa eelarvele, kui atesolizumab või durvalumab lisatakse keemiaravile väikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravis ja pembrolizumab lisatakse keemiaravile lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravis. Eelarve mõju analüüs koostati viie aasta perspektiivis.

9.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid

Immuunravimite kasutajate arvu hindamise aluseks võeti uute kopsuvähi juhtude keskmine arv aastas 2010.–2016. aasta andmete põhjal. Keskmiselt diagnoositakse aastas 824 [33] uut kopsuvähi juhtu, millest 15% on väikerakk-kopsuvähi juhud. 45% avastatud uutest juhtudest on neljandas staadiumis [33]. Eksperdi hinnangu põhjal sobib atesolizumab või durvalumab koos keemiaraviga ECOG sooritusvõime staatuse skaala järgi 2/3-le väikerakk-kopsuvähiga haigetest. Seega on atesolizumab ja durvalumab lisatuna keemiaravile sobilik 37 uuele väikerakk-kopsuvähiga haigele aastas.

85% uutest kopsuvähi juhtudest on mitteväikerakk-kopsuvähi juhud. Neist 45% on neljandas staadiumis ja neist omakorda 44% on lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi juhud [33]. Kolmandik lamerakulistest mitteväikerakk-kopsuvähi juhtudest liigituvad PD-L1 ekspressiooni staatuse järgi alagruppi 1–49%. ECOG sooritusvõime staatuse skaala järgi sobib pembrolizumab koos keemiaraviga 75%-le haigetest ehk 34 uuele lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga haigele (PD-L1 1–49%) aastas.

Analüüsis arvestatakse, et väikerakk-kopsuvähi ja lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49%) diagnoosiga isikutest alustab igal aastal vastavalt 37 ja 34 uut haiget ravi immuunravi ja keemiaravi kombinatsiooniga või ainult keemiaraviga. Uutest alustajatest väheneb ravil olijate arv vastavalt progressioonivaba elulemuse andmetele, mis on kirjeldatud alapeatükis 7.2.3. Kulude arvutamisel kasutati kulutõhususe analüüsi sisendeid ravi katkestamise (ptk 7.2.2), kulude (ptk 7.2.5) ja progressioonivaba elulemuse (ptk 7.2.3) kohta. Esimese valiku ravi saajate arv ja ravikulud aastas vastavalt progressioonivaba elulemuse andmetele on esitatud tabelis 13.

Tabel 13. Väikerakk- ja lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49%) esimese valiku ravi saajate arv ja ravikulud eurodes aastas ühe inimese kohta vastavalt progressioonivaba elulemuse andmetele. Ravisaajate arv sisaldab igal aastal lisanduvaid uusi ja olemasolevaid ravisaajaid

	Väikerakk-kopsuvähk								Lamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk, PD-L1 1–49%			
	Atesolizumab + keemiaravi		Keemiaravi		Durvalumab + keemiaravi		Keemiaravi		Pembrolizumab + keemiaravi		Keemiaravi	
	Ravisaajate arv	Ravikulu	Ravisaajate arv	Ravikulu	Ravisaajate arv	Ravikulu	Ravisaajate arv	Ravikulu	Ravisaajate arv	Ravikulu	Ravisaajate arv	Ravikulu
1. aasta	37	12 546	37	1 609	37	13 384	37	1 628	34	31 969	34	1 381
2. aasta	41	1 224	39	18	43	2 760	39	35	48	13 117	40	68
3. aasta	42	308	39	4	47	864	40	13	55	697	41	11
4. aasta	43	129	39	1	49	429	40	6	59	97	41	2
5. aasta	43	68	39	1	49	293	40	4	62	78	41	1

9.2. Ravimikulude prognoos

Tabelis 14 on esitatud väikerakk- ja lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi ravikulud vastavalt kasutajate arvule (tabel 13) viie aasta perspektiivis, kui väikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravis kasutatakse atesolizumabi või durvalumabi ja mitteväikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravis kasutatakse pembrolizumabi. Väikerakk-kopsuvähi ravis on atesolizumabi lisamisel keemiaravile summaarne kulu 2,5 miljonit ja durvalumabi lisamisel keemiaravile 3 miljonit eurot viie aasta jooksul. Lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi ravis on pembrolizumabi lisamisel keemiaravile summaarne kulu 7,4 miljonit eurot viie aasta jooksul. Atesolizumabi, durvalumabi või pembrolizumabi lisamisel keemiaravile on lisanduv kulu vastavalt 2,23 miljonit, 2,69 miljonit ja 7,12 miljonit eurot viie aasta perspektiivis võrreldes ainult keemiaravi kasutamisega.

Tabel 14. Ravikulud eurodes väikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravis, kui keemiaravile lisatakse atesolizumab või durvalumab, ja lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49%) esimese valiku ravis, kui keemiaravile lisatakse pembrolizumab

Aasta	Väikerakk-kopsuvähk				Lamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk, PD-L1 1–49%	
	Atesolizumab + keemiaravi	Keemiaravi	Durvalumab + keemiaravi	Keemiaravi	Pembrolizumab + keemiaravi	Keemiaravi
2022	460 699	59 073	491 467	59 786	1 096 905	47 379
2023	505 657	59 739	592 820	61 078	1 546 974	49 727
2024	516 954	59 881	624 543	61 566	1 570 880	50 115
2025	521 674	59 934	640 279	61 782	1 574 201	50 194
2026	524 173	59 963	651 036	61 919	1 576 878	50 214
Aastad kokku	2 529 156	298 589	3 000 145	306 130	7 365 839	247 630

10. Järeldused

Siinse raporti eesmärk on hinnata atesolizumabi või durvalumabi sisaldavate raviskeemide efektiivsust ja kulutõhusust väikerakk-kopsuvähi esimese valiku ravis ning pembrolizumabi sisaldava raviskeemi efektiivsust ja kulutõhusust lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49%) esimese valiku ravis. Teaduskirjandusele ja Eesti andmetele tuginedes analüüsiti immuunravimite ja keemiaraviskeemide kasutamise tingimuste vastavust teaduskirjandusele ja rahvusvaheliste ravijuhendite soovitudele ning hinnati võimalike muudatuste mõju ravikindlustuse eelarvele.

1. Ligikaudu 70%-l kopsuvähiga patsientidest diagnoositakse haigus levinud staadiumis. Nende jaoks on peamine ravivõimalus keemiaravi ja/või kiiritusravi, millele viimastel aastatel on lisandunud immuunravi.

2. Väikerakk-kopsuvähi ravis on aastakümneid olnud esmavalikuks platinapreparaadi (karboplatiin või tsisplatiin) ja etoposiidi kombinatsioonravi. Uued immuunravimid atesolizumab ja durvalumab kombinatsioonis keemiaraviga võimaldavad pikendada haigete üldise elulemuse mediaani kahe-kolme kuu võrra. Lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49%) ravis võimaldab pembrolizumabi ja keemiaravi kombinatsiooni kasutamine pikendada progressioonivaba elulemuse mediaani kolme kuu ja üldise elulemuse mediaani viie ja poole kuu võrra.

3. Avaldatud kulutõhususe uuringutes oli atesolizumabi lisamisel keemiaravile täiendkulu tõhususe määr suurusjärgus 382 000 – 828 000 USA dollarit lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Uuringutes, milles hinnati durvalumabi sisaldava raviskeemi kulutõhusust võrreldes keemiaraviga, oli täiendkulu tõhususe määr vahemikus 230 000 – 396 000 USA dollarit lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Pembrolizumabi sisaldava raviskeemi kulutõhusust kirjeldavates uuringutes jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 86 000 – 182 000 USA dollarit lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

4. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetega näitas, et atesolizumabi ja durvalumabi kasutamisel võidetakse vastavalt 0,13 ja 0,18 kvaliteetset eluaastat viie aasta jooksul ning pembrolizumabi kasutamisel 0,50 kvaliteetset eluaastat kümne aasta jooksul. Atesolizumabi kasutamisel on lisanduv kulu 12 825 eurot, durvalumabi kasutamisel 15 765 eurot ja pembrolizumabi kasutamisel 32 767 eurot võrreldes ainult keemiaravi kasutamisega.

5. Täiendkulu tõhususe määr on väikerakk-kopsuvähi ravis atesolizumabi või durvalumabi lisamisel keemiaravile vastavalt 101 380 eurot ja 87 008 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49%) ravis on pembrolizumabi lisamisel keemiaravile täiendkulu tõhususe määr 66 110 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige enam mõjutas analüüsi tulemusi immuunravimite hind, vähispetsiifilised elukvaliteedi hinnangud progressioonivaba ja progresseerunud vähi korral ning pembrolizumabi puhul ka esimese valiku ravi katkestamisega mitteametamine.

6. Eelarve mõju analüüs koostati viie aasta perspektiivis ja eeldusel, et väikerakk-kopsuvähi ja lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi (PD-L1 1–49%) diagnoosiga isikutest alustab igal aastal ravi immuunravi ja keemiaravi kombinatsiooniga vastavalt 37 ja 34 uut haiget. Atesolizumabi, durvalumabi või pembrolizumabi lisamisel keemiaravile oleks viie aasta jooksul summaarne lisanduv kulu vastavalt 2,23 miljonit, 2,69 miljonit ja 7,12 miljonit eurot.

Kasutatud kirjandus

1. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous nsclc: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020;15(10):1657-69.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
3. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (concord-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75.
4. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(23):2220-9.
5. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929-39.
6. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (nsclc): Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
7. NCCN clinical practice guideline in oncology. Non-small cell lung cancer. Version 4.2021 – March 3, 2021.
8. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. *American Journal of Clinical Oncology*. 1982;5(6):649-55.
9. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(7):839-53.
10. NCCN clinical practice guideline in oncology. Small cell lung cancer. Version 2.2022 – november 24, 2021.
11. Wang Y, Rui M, Yang L, et al. Economic evaluation of first-line atezolizumab for extensive-stage small-cell lung cancer in the us. *Frontiers in Public Health*. 2021;9:650392.
12. Liu Q, Luo X, Yi L, et al. First-line chemo-immunotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: A united states-based cost-effectiveness analysis. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:699781.
13. Li LY, Wang H, Chen X, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in treatment of extensive small cell lung cancer: A cost-effectiveness analysis from china. *Chinese Medical Journal*. 2019;132(23):2790-4.
14. Zhou K, Zhou J, Huang J, et al. Cost-effectiveness analysis of atezolizumab plus chemotherapy in the first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019;130:1-4.
15. Pichler M, Steyrer J. Cost-effectiveness analysis of the use of immunotherapy in metastatic solid tumours in Austria by applying the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) version 1.1. *ESMO Open*. 2021;6(4):100198.
16. Tong YH, Ding HY, Xin WX, et al. Cost-effectiveness analysis of durvalumab plus etoposide: platinum in the first-line therapy of extensive stage small-cell lung cancer from the Chinese payers' perspective. *Tumori*. 2022 Feb;108(1):33-39.
17. Zhang L, Hang Y, Liu M, et al. First-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide for extensive-stage small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis. *Frontiers in Oncology*. 2020 Dec 4;10:602185

18. Insinga RP, Feliciano JL, Qiao N, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab + chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in first line treatment of nsclc in the us - updated analyses with additional trial follow-up. *Journal of medical economics*. 2021;24(1):792-805.
19. Criss SD, Palazzo L, Watson TR, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab for advanced non-small cell lung cancer patients with varying comorbidity burden. *PloS one*. 2020;15(1):e0228288.
20. Wu B, Lu S. The effect of pd-11 categories-directed pembrolizumab plus chemotherapy for newly diagnosed metastatic non-small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis. *Translational Lung Cancer Research*. 2020;9(5):1770-84.
21. Insinga RP, Vanness DJ, Feliciano JL, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in the first-line treatment of squamous non-small-cell lung cancer in the US. *Current Medical Research and Opinion*. 2019;35(7):1241-56.
22. National Institute for Health and Care Excellence. Atezolizumab with carboplatin and etoposide for untreated extensive-stage small-cell lung cancer. Final appraisal document. 2020. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta638>)
23. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Atezolizumab, solution concentrate for i.v. infusion 1200 mg in 20 ml, Tecentriq. Public summary document. 2019. (<https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/atezolizumab-solution-concentrate-for-iv-infusion-1200-mg>)
24. Pan-canadian oncology drug review initial economic guidance report. Atezolizumab (Tecentriq) for small cell lung cancer. 2019. (<https://www.cadth.ca/tecentriq-small-cell-lung-cancer>)
25. National institute for health and care excellence. Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for untreated metastatic squamous non-small-cell lung cancer. 2019. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta600>)
26. Scottish Medicines Consortium. Pembrolizumab 25mg/ml concentrate for solution for infusion and 50mg powder for concentrate for solution for infusion. 2019. (<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2187/>)
27. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-65.
28. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: Reconstructing the data from published kaplan-meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*. 2012;12:9.
29. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2008;6:84.
30. Ossa DF, Briggs A, McIntosh E, et al. Recombinant erythropoietin for chemotherapy-related anaemia: Economic value and health-related quality-of-life assessment using direct utility elicitation and discrete choice experiment methods. *PharmacoEconomics*. 2007;25(3):223-37.
31. Tolley K, Goad C, Yi Y, et al. Utility elicitation study in the uk general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *The European journal of health economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*. 2013;14(5):749-59.
32. Sotsiaalministri 19. jaanuari 2007. a määrus nr 9. Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika. Lisa 15. 2021.
33. Innos K, Oselin K, Laisaar T, et al. Patterns of survival and surgical treatment in lung cancer patients in Estonia by histologic type and stage, 1996-2016. *Acta Oncologica*. 2019;58(11):1549-56.

Lisa 1. Lähteülesanne

Eesmärk

Analüüsi eesmärk on hinnata ravimite efektiivsust ja kulutõhusust kaugelearenenud kopsuvähi ravis ning selle jaoks koostada kulutõhususe mudel, mis on kohandatud Eesti andmetele.

Taust

Eesti meestel diagnoositi 2016.a 600 kopsuvähi esmasjuhtu ja naistel 265 esmasjuhtu, mis kokku moodustas 10% kõigist vähijuhtudest Eestis. Kopsuvähi avaldumus ja suremus Eestis on üks suuremaid Euroopas. Valdav osa kopsuvähist on diagnoosimise hetkel kaugelearenenud faasis ja metastaseerunud ning nende haigete jaoks on peamiseks ravimeetodiks kemoteraapia.

Eestis on 2021.a seisuga mitteväikerakk-kopsuvähi raviks raviteenuste loetelus (koodid 254R, 265R ja 268R) ravimid pemetrekseed, erlotiniib, gefitiniib, afatiniib, bevatsizumab, atesolizumab, durvalumab ja pembrolizumab ning soodusravimite loetelus ravimid nintedaniib, alektiniib, brigatiniib, tseritiniib ja osimertiniib.

Teema olulisus

Kopsuvähi kemoteraapia eest tasus Eesti Haigekassa 2020.a raviteenuste 265R, 254R ja 268R kaudu 6,3 mln eur (600 haiget) ning soodusravimeid kasutas 90 haiget kogusummas 1,8 mln eur.

Eesti haigekassale on esitatud taotlused 1382 ja 1437, millega soovitakse lisada väikerakk-kopsuvähi ravivõimaluste hulka atesolizumab ja durvalumab ning taotlus 1383, millega soovitakse laiendada pembrolizumabi kasutamist mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea raviks.

Uurimisküsimused ja lahendused

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

Lahendus: Ravijuhenditest otsitakse tõendusmaterjali, milliseid ravimeid ja raviskeeme ning millises järjekorras soovitatakse kasutada kopsuvähi ravis. Selle alusel hinnatakse, kas Eestis rahastatavad raviskeemid on ravijuhistega kooskõlas või tuleks Eesti tingimusi korrigeerida.

2. Kas on olemas tõendusmaterjali, et mõni ravimitest on esmavalikus efektiivsem kui teised ?

Lahendus: Teaduskirjandusest otsitakse kliinilisi uuringuid, kus on otseses võrdluses hinnatud kahe või enama kopsuvähi ravimi efektiivsust.

3. Kas on olemas tõendusmaterjali, et kui ravi ühe või teise ravimiga on ebaõnnestunud, siis milline ravim on osutunud teise valikuna efektiivseks? Sh kas on mõistlik ALK+ patsientidel rakendada järjest erinevaid ALK inhibiitoreid (tseritiniib, brigatiniib, alektiniib) või piirduda ühega.

Lahendus: Teaduskirjandusest otsitakse kliinilisi uuringuid, kus ravimi efektiivsust on hinnatud haigetel, kelle haigus ei ole allunud ravile esmase ravimiga. Hinnatakse immuunravi kasutegurit kopsuvähi esimeses reas (pembrolizumab) võrreldes raviga teises reas (atesolizumab).

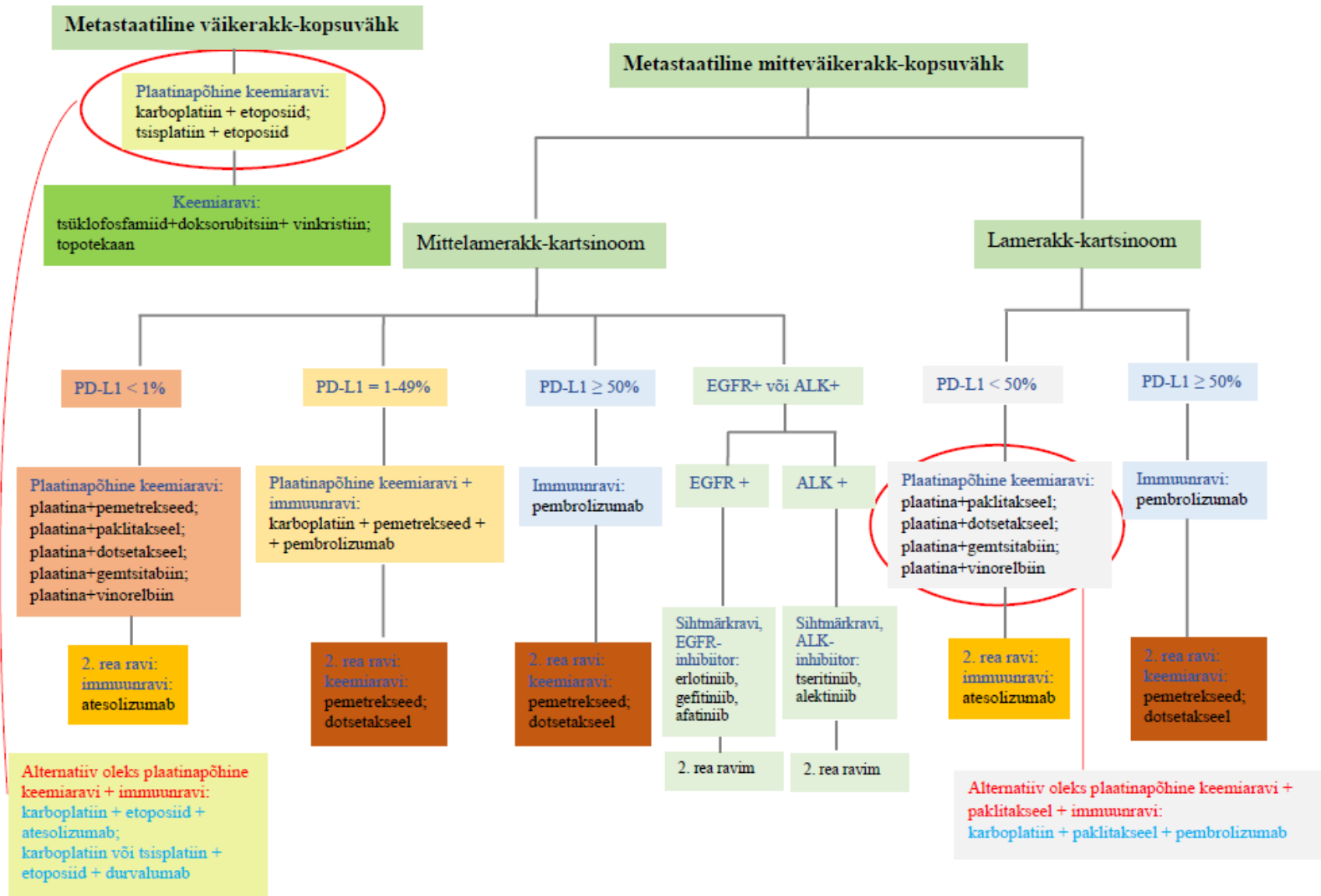
4. Milline on olemasolev tõendus ravimite kulutõhususe kohta kopsuvähi ravis?

Lahendus: Koostatakse teaduskirjanduse ülevaade kulutõhususe uuringutest, kus omavahel on võrreldud vähemalt kahte kopsuvähi ravimit.

5. Milline on ravimite kulutõhusus kopsuvähi ravis Eestis?

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

Lisa 2. Metastaatilise kopsuvähi histoloogia ja ravivalikud Eestis



Lisa 3. Kulutõhususe uuringute otsingu metoodika

Atezolizumabi kulutõhususe kirjanduse otsingul kasutati järgmist päringut: (atezolizumab[Title/Abstract]) AND ((cost effectiveness[Title/Abstract]) OR (cost utility[Title/Abstract])). Otsingu tulemusena leiti aprillis 33 ja juulis täiendavalt 6 vastet, millest analüüsi kaasati 5 kulutõhususe uuringut.

Durvalumabi kulutõhususe kirjanduse otsingul kasutati järgmist päringut: (durvalumab[Title/Abstract]) AND ((small cell lung cancer[Title/Abstract]) OR (SCLC[Title/Abstract])) AND ((cost effectiveness[Title/Abstract]) OR (cost utility[Title/Abstract])). Otsingu tulemusena leiti aprillis 61 ja juulis täiendavalt 3 vastet, millest analüüsi kaasati 2 kulutõhususe uuringut.

Pembrolizumabi kulutõhususe kirjanduse otsingul kasutati järgmist päringut: (pembrolizumab[Title/Abstract]) AND ((cost effectiveness[Title/Abstract]) OR (cost utility[Title/Abstract])). Otsingu tulemusena leiti aprillis 86 ja juulis täiendavalt 7 vastet, millest analüüsi kaasati 3 kulutõhususe uuringut. Lisaks leiti sirveotsingu abil veel 1 kulutõhususe uuring, mis analüüsi kaasati.

Sobivaid analüüse otsiti ka Cochrane'i andmebaasist kasutades otsisõnu „atezolizumab in [Title Abstract Keyword]“, „durvalumab in [Title Abstract Keyword]“, „pembrolizumab in [Title Abstract Keyword]“, kuid sobivaid kulutõhususe analüüse ei leitud.

Lisa 4. Elulemusandmete ekstrapolatsioonid

Atesolizumab + keemiaravi võrdluses ainult keemiaraviga: üldine elulemus (%)

	AIC	Ravikuu					
		0	12	24	36	48	60
Atesolizumab + keemiaravi							
Weibull	1093	100	58,0	22,1	6,5	1,5	0,3
Loglogistiline	1088	100	54,9	23,4	12,0	7,1	4,7
Gamma ^a	1091	100	57,0	22,5	7,9	2,6	0,8
Üldistatud gamma	1093	100	56,8	22,6	8,1	2,8	0,9
Ekspponentsiaalne	1117	100	52,6	27,6	14,5	7,6	4,0
Lognormaalne	1104	100	53,8	26,2	14,3	8,5	5,4
Gompertz ^b	1105	100	58,0	23,2	5,0	0,4	0,0
Keemiaravi							
Weibull	1128	100	49,4	14,9	3,3	0,6	0,1
Loglogistiline	1108	100	45,2	15,7	7,2	4,0	2,5
Gamma ^a	1122	100	48,5	14,8	3,9	1,0	0,2
Üldistatud gamma	1122	100	47,4	15,9	5,3	1,8	0,7
Ekspponentsiaalne	1151	100	45,8	21,0	9,6	4,4	2,0
Lognormaalne	1129	100	45,9	19,1	9,3	5,0	2,9
Gompertz ^b	1147	100	48,5	17,5	4,1	0,5	0,0

Märkused: ^a Gamma jaotus valiti baasstsenaariumisse, kuna andis eksperthinnangu kohaselt kõige usutavama prognoosi elulemuse kohta keemiaravi rühmas (nullilähedane elulemus 5. aastal) ja oli teistest sarnastest tulemust prognoosivatest jaotustest parima statistilise sobivusega Akaike informatsioonikriteeriumi (AIC) põhjal. ^b Jäeti tundlikkuse analüüsist välja, kuna prognoosib ebausutavat raviefekti.

Atesolizumab + keemiaravi võrdluses ainult keemiaraviga: progressioonivaba elulemus (%)

	AIC	Ravikuu					
		0	12	24	36	48	60
Atesolizumab + keemiaravi							
Weibull	965	100	12,7	0,3	0,0	0,0	0,0
Loglogistiline ^a	928	100	11,1	2,2	0,8	0,4	0,2
Gamma	953	100	11,8	0,5	0,0	0,0	0,0
Üldistatud gamma	949	100	12,8	1,2	0,2	0,0	0,0
Ekspponentsiaalne	999	100	18,2	3,3	0,6	0,1	0,0
Lognormaalne	952	100	14,3	2,5	0,7	0,2	0,1
Gompertz	994	100	15,9	0,6	0,0	0,0	0,0
Keemiaravi							
Weibull	941	100	4,6	0,0	0,0	0,0	0,0
Loglogistiline ^a	904	100	5,5	0,7	0,2	0,1	0,0
Gamma	929	100	4,7	0,0	0,0	0,0	0,0
Üldistatud gamma	930	100	5,0	0,1	0,0	0,0	0,0
Ekspponentsiaalne	1007	100	12,3	1,5	0,2	0,0	0,0
Lognormaalne	950	100	8,5	0,9	0,2	0,0	0,0
Gompertz	984	100	7,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Märkused: ^a Loglogistiline jaotus valiti baasstsenaariumisse, kuna oli parima statistilise sobivusega Akaike informatsioonikriteeriumi (AIC) põhjal tingimusel, et progressioonivaba elulemus ei ületanud üldist elulemust valitud parameetrilise jaotuse korral.

Durvalumab + keemiaravi võrdluses ainult keemiaraviga: üldine elulemus (%)

	AIC	Ravikuu					
		0	12	24	36	48	60
Durvalumab + keemiaravi							
Weibull	1612	100	55,2	24,8	10,1	3,8	1,3
Loglogistiline	1607	100	52,7	25,9	15,0	9,8	7,0
Gamma ^a	1610	100	54,7	24,8	10,6	4,4	1,8
Üldistatud gamma	1612	100	54,2	25,0	11,3	5,1	2,3
Eksponeentsiaalne	1621	100	52,0	27,1	14,1	7,3	3,8
Lognormaalne	1628	100	51,2	27,8	17,1	11,4	8,0
Gompertz	1620	100	54,1	26,0	10,9	3,8	1,1
Keemiaravi							
Weibull	1639	100	46,7	13,1	2,7	0,4	0,1
Loglogistiline	1638	100	43,3	15,9	7,7	4,5	2,9
Gamma ^a	1637	100	45,5	13,6	3,6	0,9	0,2
Üldistatud gamma	1639	100	45,5	13,6	3,6	0,9	0,2
Eksponeentsiaalne	1672	100	42,7	18,2	7,8	3,3	1,4
Lognormaalne	1659	100	42,6	17,6	8,6	4,7	2,8
Gompertz	1655	100	47,3	13,8	1,8	0,1	0,0

Märkused: ^a Gamma jaotus valiti baasstsenaariumisse, kuna andis eksperthinnangu kohaselt kõige usutavama prognoosi elulemuse kohta keemiaravi rühmas (nullilähedane elulemus 5. aastal) ja oli teistest sarnastest tulemust prognoosivatest jaotustest parima statistilise sobivusega Akaike informatsioonikriteeriumi (AIC) põhjal.

Durvalumab + keemiaravi võrdluses ainult keemiaraviga: progressioonivaba elulemus (%)

	AIC	Ravikuu					
		0	12	24	36	48	60
Durvalumab + keemiaravi							
Weibull	1499	100	26,8	6,3	1,4	0,3	0,1
Loglogistiline ^a	1431	100	20,0	6,3	3,0	1,8	1,2
Gamma	1492	100	25,9	5,3	1,0	0,2	0,0
Üldistatud gamma	1460	100	24,1	7,3	2,8	1,3	0,6
Eksponeentsiaalne	1499	100	26,9	7,2	1,9	0,5	0,1
Lognormaalne	1457	100	24,0	8,2	3,6	1,9	1,1
Gompertz ^b	1489	100	25,8	10,5	5,8	3,9	3,0
Keemiaravi							
Weibull	1301	100	11,9	0,3	0,0	0,0	0,0
Loglogistiline ^a	1261	100	11,3	2,2	0,8	0,4	0,2
Gamma	1283	100	10,6	0,4	0,0	0,0	0,0
Üldistatud gamma	1279	100	11,2	0,8	0,1	0,0	0,0
Eksponeentsiaalne	1347	100	16,6	2,7	0,5	0,1	0,0
Lognormaalne	1287	100	12,9	2,2	0,5	0,2	0,1
Gompertz ^b	1344	100	15,7	1,2	0,0	0,0	0,0

Märkused: ^a Loglogistiline jaotus valiti baasstsenaariumisse, kuna oli parima statistilise sobivusega Akaike informatsioonikriteeriumi (AIC) põhjal tingimusel, et progressioonivaba elulemus ei ületanud üldist elulemust valitud parameetrilise jaotuse korral. ^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 + keemiaravi võrdluses ainult keemiaraviga: üldine elulemus (%)

	AIC	Ravikuu										
		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Pembrolizumab + keemiaravi												
Weibull	504	100	67,8	43,8	27,7	17,2	10,6	6,5	3,9	2,4	1,4	0,8
Loglogistiline	501	100	66,2	43,5	30,9	23,2	18,3	14,9	12,5	10,6	9,2	8,1
Gamma	503	100	67,9	43,6	27,5	17,2	10,7	6,6	4,1	2,5	1,6	1,0
Üldistatud gamma	504	100	66,3	44,2	30,8	22,3	16,6	12,6	9,7	7,6	6,0	4,8
Ekspponentsiaalne ^a	502	100	66,7	44,4	29,6	19,8	13,2	8,8	5,9	3,9	2,6	1,7
Lognormaalne	502	100	65,1	45,0	33,4	26,0	20,9	17,3	14,5	12,3	10,6	9,3
Gompertz ^b	504	100	65,9	44,8	31,3	22,4	16,5	12,4	9,5	7,4	5,9	4,8
Keemiaravi												
Weibull	605	100	53,3	26,0	12,2	5,6	2,5	1,1	0,5	0,2	0,1	0,0
Loglogistiline	603	100	50,4	26,9	16,8	11,7	8,7	6,8	5,5	4,6	3,9	3,3
Gamma	605	100	53,2	25,7	12,2	5,7	2,6	1,2	0,6	0,3	0,1	0,1
Üldistatud gamma	605	100	51,2	26,7	15,0	8,9	5,5	3,5	2,3	1,6	1,1	0,8
Ekspponentsiaalne ^a	604	100	52,0	27,1	14,1	7,3	3,8	2,0	1,0	0,5	0,3	0,1
Lognormaalne	605	100	49,7	28,1	18,0	12,5	9,1	6,8	5,3	4,2	3,4	2,8
Gompertz ^b	606	100	51,8	27,2	14,4	7,8	4,2	2,3	1,3	0,7	0,4	0,2

Märkused: ^a Ekspponentsiaalne jaotus valiti baasstsenaariumisse, kuna andis eksperthinnangu kohaselt kõige usutavama prognoosi elulemuse kohta keemiaravi rühmas (nullilähedane elulemus 10. aastal) ja oli teistest sarnastest 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 + keemiaravi võrdluses ainult keemiaraviga: progressioonivaba elulemus (%)

	AIC	Ravikuu										
		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Pembrolizumab + keemiaravi												
Weibull	576	100	67,8	43,8	27,7	17,2	10,6	6,5	3,9	2,4	1,4	0,8
Loglogistiline	568	100	66,2	43,5	30,9	23,2	18,3	14,9	12,5	10,6	9,2	8,1
Gamma	576	100	67,9	43,6	27,5	17,2	10,7	6,6	4,1	2,5	1,6	1,0
Üldistatud gamma ^a	571	100	66,3	44,2	30,8	22,3	16,6	12,6	9,7	7,6	6,0	4,8
Ekspponentsiaalne	574	100	66,7	44,4	29,6	19,8	13,2	8,8	5,9	3,9	2,6	1,7
Lognormaalne	568	100	65,1	45,0	33,4	26,0	20,9	17,3	14,5	12,3	10,6	9,3
Gompertz ^b	572	100	65,9	44,8	31,3	22,4	16,5	12,4	9,5	7,4	5,9	4,8
Keemiaravi												
Weibull	594	100	53,3	26,0	12,2	5,6	2,5	1,1	0,5	0,2	0,1	0,0
Loglogistiline	589	100	50,4	26,9	16,8	11,7	8,7	6,8	5,5	4,6	3,9	3,3
Gamma	591	100	53,2	25,7	12,2	5,7	2,6	1,2	0,6	0,3	0,1	0,1
Üldistatud gamma ^a	591	100	51,2	26,7	15,0	8,9	5,5	3,5	2,3	1,6	1,1	0,8
Ekspponentsiaalne	603	100	52,0	27,1	14,1	7,3	3,8	2,0	1,0	0,5	0,3	0,1
Lognormaalne	593	100	49,7	28,1	18,0	12,5	9,1	6,8	5,3	4,2	3,4	2,8
Gompertz	602	100	51,8	27,2	14,4	7,8	4,2	2,3	1,3	0,7	0,4	0,2

Märkused: ^a Üldistatud gamma jaotus valiti baasstsenaariumisse, kuna oli parima statistilise sobivusega Akaike informatsioonikriteeriumi (AIC) põhjal tingimusel, et progressioonivaba elulemus ei ületanud üldist elulemust valitud parameetrilise jaotuse korral. ^b Jäeti tundlikkuse analüüsist välja, kuna jaotuse parameeter oli negatiivne ja seetõttu ei saanud seda kasutada programmis TreeAge Pro (võimaldab vaid jaotuse positiivseid parameetreid).

The cost-effectiveness of immunotherapy for metastatic lung cancer in Estonia

SUMMARY

Objectives: To evaluate the cost-effectiveness and budget impact of atezolizumab, durvalumab and pembrolizumab in combination with chemotherapy in the first-line treatment of small cell lung cancer (SCLC) and squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) with a tumour proportion score (PD-L1) of 1-49%, respectively.

Methods: A literature review on the effectiveness and cost-effectiveness of immunotherapy was conducted from April to July of 2021. A partitioned survival model was developed to estimate the costs and health benefits of atezolizumab and durvalumab in the treatment of SCLC and pembrolizumab in the treatment of NSCLC in combination with first-line chemotherapy compared to chemotherapy alone from the Estonian Health Insurance Fund's (EHIF) perspective. Time horizons of five years and ten years were chosen for SCLC and NSCLC, respectively. Progression-free and overall survival data and quality of life estimates were sourced from published literature. Costs were based on EHIF's health care service prices. Costs and QALYs were discounted using an annual discount rate of 5%. Results were presented in terms of costs, quality adjusted life-years (QALY) and incremental cost-effectiveness ratios (ICER). A 5-year budget-impact analysis was carried out from the healthcare payer perspective.

Results: Treatment with atezolizumab, durvalumab and pembrolizumab in combination with chemotherapy would enable to gain 0.13, 0.18 and 0.50 QALYs, respectively, compared to the chemotherapy alone. Respective ICERs were estimated at €101,380 per QALY for atezolizumab plus chemotherapy, €87,008 per QALY for durvalumab plus chemotherapy and €66,110 per QALY for pembrolizumab plus chemotherapy. The results were most sensitive to the drug prices and utility values. According to the budget impact analysis, the additional cost of atezolizumab and durvalumab in combination with the first-line chemotherapy would be 2.23 and 2.69 million euros per five years, respectively. Adding pembrolizumab to the first-line chemotherapy would result in increased costs of 7.12 million euros.

Conclusions: Adding atezolizumab or durvalumab to the first-line chemotherapy in SCLC and pembrolizumab to the first-line chemotherapy in NSCLC with PD-L1 1-49% would result in QALY gain and substantial increase in the treatment costs compared to the chemotherapy alone.

Citation: Juus E, Alloja J, Kuldsaar K, Jaal J, Kiivet R-A, Jürisson M. *Metastaatilise kopsuvähi immuunravi kulutõhusus*. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022.