

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur
<b>Taotluse number</b>	1240
<b>Kuupäev</b>	Juuni 2017

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts taotleb uue ravimi (pembrolizumab) lisamist teenuse 309R (Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur) koosseisu I valiku ravivõimalusena metastaseerunud mitteväikerakk kopsuvähi raviks patsientidel, kelle kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal on  $\geq 50\%$  ning ei esine EGFR mutatsiooni ja ALK translokatsiooni.

Hetkel ei ole Eestis PD-L1 ekspressiooniga patsientidele teenuses spetsiifilisi ravimeid ette nähtud. NSCLC patsientidele on kättesaadavad 1. rea ravimitena platiinapreparaatidel põhinevad kaksikombinatsioonid ning kolmikravi bevatsizumab+paklitakseel+karboplatiin.

ESMO ravijuhistes<sup>1</sup> on pembrolizumab soovitatud II ravireas (PD-L1  $\geq 1\%$ ) EGFR-, ALK-mitteväikerakk kopsuvähi patsientidele dotsetakseeli, erlotiniibi, nivolumabi ja ramutsirumab+ dotsetakseeli kõrval. Adenokartsinoomi puhul on alternatiivina loetletud lisaks ka pemetreksed ja nintedaniib+dotsetakseel. Lamerakulise kopsuvähi puhul on alternatiivina nimetatud ka afatiniibi.

NCCN ravijuhised<sup>2</sup> soovivad

Esmavalikuna adenokartsinoomi, suurearakulise, ja mitteväikerakk-kopsuvähi (NOS; täpsemalt määratlemata) ravis patsientidele, kelle toimetulekustaatus on 0-1:

- Bevatsizumab, karboplatiin, paklitakseel
- Bevatsizumab, karboplatiin, pemetreksed
- Bevatsizumab, tsisplatiin, pemetreksed
- Karboplatiin, albumiin-seotud paklitakseel
- Karboplatiin, dotsetakseel
- Karboplatiin, etoposiid
- Karboplatiin, gemtsitabiin
- Karboplatiin, paklitakseel
- Karboplatiin, pemetreksed
- Tsisplatiin, dotsetakseel
- Tsisplatiin, etoposiid
- Tsisplatiin, gemtsitabiin
- Tsisplatiin, paklitakseel
- Tsisplatiin, pemetreksed
- Gemtsitabiin, dotsetakseel
- Gemtsitabiin, Vinorelbiin

Esmavalikuna patsientidele toimetulekustaatusega 2:

- Albumiin-seotud paklitakseel
- Karboplatiin, albumiin-seotud paklitakseel
- Karboplatiin, dotsetakseel
- Karboplatiin, etoposiid
- Karboplatiin, gemtsitabiin
- Karboplatiin, paklitakseel
- Karboplatiin, pemetrekseed
- Dotsetakseel
- Gemtsitabiin
- Gemtsitabiin, dotsetakseel
- Gemtsitabiin, vinorelbiin
- Paklitakseel
- Pemetrekseed

Patsientidel, kelle PD-L1  $\geq 50\%$ , on ravialgoritmis selle ette asetatud pembrolizumab.

#### 1.2. Taotletav teenus

Pembrolizumab on müügiloa järgi näidustatud monoteerapiiana esimese rea ravina metastaatilise mitteväikerakkkopsuvähi (metastatic non-small cell lung carcinoma, NSCLC) raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS)  $\geq 50\%$  ning kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

Samuti on pembrolizumab monoteerapiiana näidustatud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise NSCLC raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1  $\geq 1\%$  TPS-iga ning kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe keemiaravi skeemiga. Patsiendid, kellel esinevad EGFR- või ALK-positiivsed kasvaja mutatsioonid, peavad enne pembrolizumabiga ravi alustamist olema saanud ka suunatud ravi.

Pembrolizumabi soovitatav annus teise rea ravis on 2 mg/kg, manustatuna veenisiseselt 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel. Esimese rea ravis on heaks kiidu saanud fikseeritud annus 200 mg iga 3 nädala järel. Patsiente tuleb pembrolizumabiga ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni.

Pembrolizumabi efektiivsust kopsuvähi ravis käsitleti Keynote seeria kliinilistes uuringutes, millest üks (KN010) oli võrdlusuuring dotsetakseeliga teise rea ravis pärast platiinapõhist keemiaravi ja teine (KN024) võrdlusuuring platiinapõhise keemiaraviga seni keemiaravi mitte-saanud haigetel. Kolmas uuring (KN021) hindas pembrolizumab lisamise efektiivsust pemetrekseedi ja karboplatiini kombinatsioonravile.

Antud taotluse hindamises kohaldatavas randomiseeritud III faasi avatud uuringus KN024<sup>3</sup> võrreldi pembrolizumabi efektiivsust platiinapõhise keemiaraviga seni keemiaravi mitte-saanud kaugelearenenud või metastaatilise mitte-väikerakk kopsuvähi korral. Uuringus osalesid patsiendid, kelle ECOG sooritusvõime oli 0 või 1 ja kelle kasvajas ei esinenud EGFR mutatsiooni või ALK translokatsiooni. Kaasati ainult patsiendid, kelle kasvaja oli PD-L1 tugevalt positiivne (TPS $\geq 50\%$ ).

Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama iga 3 nädala järel pembrolizumabi annuses 200 mg (n=154) või platiinapõhist keemiaravi (n=151). Keemiaravi rühmas oli ravikuuride mediaan 4 ja

pembrolizumabi rühmas 10,5. Kui haigus progresseerus keemiaravi foonil, võis haige jätkata ravi pembrolizumabi ravirühmas. Keemiaravi rühma haigetest 44% jätkas ravi pembrolizumabiga. Üldelulemuse mediaan ei olnud uuringu avaldamise hetkeks veel kätte jõudnud. Kuue kuu elulemus oli vastavalt 80% ja 72% ning surma riskide suhe 0,60 (95% CI 0,41–0,89,  $p=0,005$ ). Progressioonivaba elulemuse mediaan pembrolizumab rühmas oli 10,3 kuud ja keemiaravi rühmas 6,0 kuud (HR 0,50; 95% CI 0,37–0,68,  $p<0,001$ ). Tõsiseid (3 ja 4 taseme) kõrvaltoimeid esines pembrolizumab ravirühmas 27%-l ja keemiaravi rühmas 53%-l haigetest.

### 1.3. Alternatiiv

Alterantiiviks pemrolizumabi kasutamisele I reas võib lugeda võib Eestis teenuse 309R rakendustingimuste järgi gemtsitabiin+tsisplatiin, tsisplatiin+etoposiid, tsisplatiin+vinorelbiin, tsisplatiin+taksaan või bevatsizumab+paklitakseel+karboplatiin raviskeeme.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Esimese rea ravis on fikseeritud fikseeritud annus 200 mg iga 3 nädala järel. Patsiente tuleb pembrolizumabiga ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni.

Müügiloahoidja esindaja on haigekassale teatanud 50mg viaali konfidentsiaalseks hinnaks raviasutusele [redacted] €, mis teeb ühe ravitsükli hinnaks patsiendi kohta [redacted] €. Alternatiividena käsitletavat plaatal põhinevad kemoterapia kuurid maksavad 77 – 535 €, bioloogilise ravi (bevatsizumab+paklitakseel+karboplatiin) kuur maksab 1365,88€.

Pembrolizumabi kasutamiseks tuleb laboratoorselt kinnitada PD-L1 ekspressioon, kasutades järgmist tervishoiuteenuste loetelus olevaid uuringuid:

- Hematoküliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 plokk); kood 66823; piirhind: 12,93 €
- Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas); kood 66804; 31,49 €

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE lõplikku hinnangut ei ole käesoleva dokumendi koostamise ajaks vormistatud, kuid on teinud veebis kättesaadavaks kaks vahedokumenti<sup>45</sup>, milles tulenevalt ebakindlast üldelulemuse andmetest ning suhteliselt suurest määramatusest, mis kaasneb ebaküpsete andmete ekstrapoleerimise ja erinevate elukvaliteedi näitajate modelleerimisega, ei soovita NICE pembrolizumabi rutiinselt kompenseerida, vaid rahastada seda piiratud tingimustel läbi konfidentsiaalse hinnakokkuleppe vähiravifondi (*Cancer Drug Fund*) kaudu. Seejuures on ravi kestus pembrolizumabiga piiratud 2 aastaga ning seda ka juhul, kui ravi ajal haigus ei progresseeru. Müügiloahoidja poolt esitatud kulutõhususe mudelis korrigeeriti elukvaliteedinäitajaid, üldelulemuse ekstrapoleerimise alguspunkte (14, 22 ja 30 nädalat), 5-aasta elulemust kontrollgrupis (2,4-5%) ning algsest ICERist (41 213 £/QALY) saadi (46 083 kuni 61 577 £/QALY. Samuti toonitati, et veebruaris 2018 peaks lõppema uus uuring (KEYNOTE-042), kus

võrreldakse pembrolizumabi efektiivust platinapõhise keemiaraviga eelnevalt ravimata patsientidel. Selle uuringu vaheanalüüsi on oodata detsembris 2017.

Irimaal on hinnangu koostamine pooleli.

Austraalias on taotletud pembrolizumabi kasutamist vaid eelnevalt ravitud patsientidel, tulemus oli negatiivne.

Kanadas ja Šotimaal pole hindamine pembrolizumabi kasutamise osas NSCLC esimeses reas veel alanud.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja esindaja on esitanud Haigekassale omapoolse kulutõhususe analüüsi mudeli, milles on kasutanud sarnaseid lähteandmeid (KEYNOTE-024) kus väidab olevat kasutanud samasuguseid eeldusi ja ekstrapoleerimise meetodeid, kui NICE-le esitatud versioonis. Mudelis on hinnatud loodetavaks tervisevõiduks pembrolisumabiga 0,54 aastat ning kliinilise kasu suuruseks 0,43 QALY. Müügiloahoidja on Eesti tingimustes leidnud täiendkulu tõhususe määrad mis on vastavalt: 54 512 €/LYG ja 67 765 €/QALY. Haigekassa korrigeeris sisendandmetes võrdluses kasutatud ravimite hinnad 2017. aastal kehtivatele hindadele vastavaks, mille tulemusel annab mudel tulemuseks 56 614 €/LYG ja 70 379 €/QALY. Mudeli tundlikkusanalüüsi järgi on üldelulemus üks tulemust enim mõjutav näitaja. Mudeli järgi on tõenäosus, et pemrolizumab on kulutõhus (ICER < 40 000), 1,3%.

Tartu Ülikoolilt tellitud Tervisetehnoloogia hindamise raport „Kopsukasvajate kemoteraapia kliiniline tõendus põhjus ja kulutõhusus“ TTH 28 autorid leiavad, et pembrolizumabi kasutamise kohta esimese rea ravina mitte-väikerakk kopsuvähiga haigetel, kelle kasvaja rakud on PD-L1 suhtes tugevalt positiivsed (TPS $\geq$ 50%), on andmed efektiivsuse ja ohutuse kohta piiratud, mistõttu kulutõhususe analüüs sellel näidustusel ei ole põhjendatud.

## 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

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

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks igal aastal ligikaudu 34-38 patsienti. Uuringus KEYNOTE-024 kujunes pembrolizumab- ravi mediaan-kestuseks 7,0 kuud, mis vastab 10 infusioonile iga kolme nädala järel. Seega võib ühe patsiendi ravimikuluks [redacted] € ning 34- 38 patsiendi ravimikuluks vastavalt 2-2,2 mln eurot.

### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ei kohaldu

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohalduvad tavapärased onkoloogilise keemiaravi tingimused.

## 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	jah	gemtsitabiin+tsisplatiin, tsisplatiin+etoposiid, tsisplatiin+vinorelbiin, tsisplatiin+taksaan või bevatsizumab+paklitaksee l+karboplatiin raviskeeme.
<b>Kulutõhusus</b>	56 614 €/LYG ja 70 379 €/QALY	
<b>Omaosalus</b>	ei	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis 34-38 patsienti teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 340-380	
<b>Teenuse piirhind</b>	███ €	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	jah	Kohalduvad tavapärased onkoloogilise keemiaravi tingimused.
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	2-2,2 mln eurot.	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Müügiloahoidja on Eesti tingimustes leidnud täiendkulu tõhususe määrad mis on vastavalt: 54 512 €/LYG ja 67 765 €/QALY. Haigekassa korrigeeris sisendandmetes võrdluses kasutatud ravimite hinnad 2017. aastal kehtivatele hindadele vastavaks, mille tulemusel annab mudel tulemuseks 56 614 €/LYG ja 70 379 €/QALY. Mudeli tundlikkusanalüüsi järgi on üldelulemus üks tulemust enim mõjutav näitaja. Mudeli järgi on tõenäosus, et pemrolizumab on kulutõhus (ICER < 40 000), 1,3%.	

## 6. Kasutatud kirjandus

---

<sup>1</sup> <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw326>

<sup>2</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

<sup>3</sup> Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. Epub 2016 Oct 8.

<sup>4</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10092/documents/final-appraisal-determination-document>

<sup>5</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10092/documents/appraisal-consultation-document>