

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Ravikuur pembrolizumabiga, 200 mg
Taotluse number	1209
Kuupäev	2018

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Ravikuur pembrolizumabiga, 200 mg“ lisamist loetellu. Teenus on suunatud klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks patsientidel, kellel on ebaõnnestunud ravi brentuksimabvedotiiniga (BV). Pembrolizumab-ravi eesmärgiks on täieliku või osalise ravivastuse saavutamine ning progressioonivaba (PFS) ja üldise elulemuse (OS) pikendamine.

1.2. Taotletav teenus

Pembrolizumab (Keytruda) on monoklonaalne programmeeritud rakusurma-1 (*programmed cell death-1*, PD-1) retseptori vastane antikeha, mis on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi (cHL) raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on ebaõnnestunud autoloogne tüvirakkude siirdamine (ASCT, *autologous stem cell transplant*) ja ravi BV-ga või kes ei sobi siirdamiseks ja kellel on ebaõnnestunud BV ravi.

Ravimi efektiivsusandmed tuginevad kahel kontrollgrupita uuringul: I faasi uuring Keynote-013 31 patsiendiga ning II faasi uuring Keynote-087 210 patsiendiga (ametlikule näidustusele vastavad kohort 1 ja 2 kokku 150 patsiendiga). Objektiivse ravivastuse (ORR) saavutasid Keynote-087 uuringu 1. ja 2. kohordis 64-74% patsientidest, täieliku remissiooni (CRR) 22-25% patsientidest. PFS mediaan (ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel) oli uuringus Keynote-013 11,4 (4,9; 27,8) kuud ning uuringus Keynote-087 (kõik kohordid kokku) 11,3 (10,8; ei saanud) kuud. Üldelulemuse andmeid uuringutest veel avaldatud ei ole, kuid 12 kuu hinnanguline elulemus oli Keynote-013 uuringus 87% ja Keynote-087 uuringus (kõik kohordid kokku) 98%.

NCCN ravijuhend¹ mainib nivolumabi ühe ravivõimalusena refraktaarse ja retsidiveerunud Hodgkini lümfoomi korral kolmandas või hilisemas ravireas (2A).ESMO ravijuhend² soovib kasutada pembrolizumabi või nivolumabi retsidiveerunud klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiiniga (tõendatuse tase III, soovitus tugevus B).

1.3. Alternatiiv

Patsientidele, kellel Hodgkini lümfoom retsidiveerub peale ASCT-d (või kes ei sobi siirdamiseks) ja ravi BV-ga, on alternatiiviks palliatiivne keemiaravi (teenus 307R, Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur) või nivolumab (ei ole rahastatud). Palliatiivse raviviisina kasutatakse ka kiiritusravi. Haigekassale teadaolevalt puuduvad otsesed võrdlusuuringud pembrolizumabi ja senise kättesaadava prima ravi vahel.

Patsiendid, kes saavutavad BV-raviga ravivastuse (eelistatult peaks lümfoom olema täisremissioonis) on potentsiaalselt sobivad allogeenseks tüvirakkude siirdamiseks³. Erialaselt selgituste kohaselt on pembrolizumabi kasutamine näidustatud kõige viimases ravireas, kui kõik muud ravivõimalused on ennast ammendanud sõltumata sellest, kas patsiendile on teostatud või

talle planeeritakse teostada allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist. Seejuures väärrib märkimist, et pembrolizumabi mõlemasse uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli allogeenne siirdamine läbi viidud viimase 5 aasta jooksul. Ravimi omaduste kokkuvõttes on tähelepanu juhitud, et patsientidel, kellele pärast eelnenud ravi pembrolizumabiga tehti allogeenne tüvirakkude siirdamine, on täheldatud transplantaat-peremehe vastu haigust (GVHD) ja maksa venooklusiivset haigust (VOD). Kuni täiendavate andmete avalikustamiseni tuleb juhtumipõhiselt hoolikalt kaaluda võimalikku allogeenset siirdamisest saadavat kasu võrreldes siirdamisega seotud tüsistuste riski võimaliku suurenemisega.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Pembrolizumabi manustatakse intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel. Ravimi soovitatav annus on 200 mg. Ühe infusiooni maksumuseks kujuneb konfidentsiaalse hinnaga haiglale [redacted] eurot. Tuginedes ravipikkuse arvutustes Keynote-013 PFS andmetele ehk 16,51 ravitsükli, teeb see ühe patsiendi ravi maksumuseks [redacted] eurot. Patsiente tuleb ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmneniseni. Arvestades, et tegu on hetkel viimase ravireaga ja asjaoluga, et ravil PD-1 inhibiitoritega võib tekkida pseudoprogressioon (mistõttu uuringutes lubati ravi jätkata kui haigus oli kliiniliselt stabiilne), on risk, et ravi kestus reaalses kliinilises praktikas kujuneb pikemaks ning ravikulu suuremaks. Et uuringutes on ravi kestus piiratud kahe aastaga, tuleks kaaluda ravimi rahastamist maksimaalselt kahe aasta vältel. Ühe patsiendi 2-aastane ravi maksaks [redacted] eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Hindamine on hetkel käsil Ühendkuningriigis (NICE) - eeldatav hinnangu avaldamisaeg on augusti lõpp 2018⁴.

Šotimaa (SMC)⁵: ravimi hüvitamist soovitatakse, sest II faasi uuringu andmetel parandas ravim patsientide üldist ravivastust ning et tänu müügiloahoidjaga kokku lepitud rahastamisskeemile (*Patient Access Scheme*) saavutati ravimi aktsepteeritav kulutõhususe tase, seejuures rahastatakse ravimit maksimaalselt kaheaastaseks raviks patsiendi kohta. Ravimi kulutõhusust võrdluses standardraviga (keemiaravi, bendamustiin, uuringuravimid) hinnati kahes kohordis - 1) patsiendid, kellel on ebaõnnestunud ASCT ja ravi BV-ga ning 2) patsiendid, kes ei sobi siirdamiseks ja kellel on ebaõnnestunud BV ravi. Esimeses kohordis võideti baasstsenaariumis pembrolizumabiga 1,27 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY), $ICER_{QALY} = 40\,765 \text{ £}$ (sensitiivsusanalüüsis tõsis näitaja kuni 67 384 £-ni, kui arvestati, et ühegi patsiendi ravi ei jätku allogeense siirdamisega), teises kohordis võideti vastavalt 0,87 QALY-t ja $ICER_{QALY} = 45\,379 \text{ £}$ (85 106 £).

Kanada (CADTH)⁶: ravimi hüvitamist soovitakse tuginedes uuringutes täieliku remissiooni saavutanud patsientide määrale, võttes arvesse soodsat kõrvaltoimete profiili, ravimi potentsiaali parandada elukvaliteeti ning katmata ravivajadust. Seda tingimusel, et ravimi kulutõhus paraneb aktsepteeritavale tasemele. Taotletud hinna juures ei ole ravim kulutõhus. Juhiti tähelepanu, et tulenevalt kliiniliste uuringute andmetest on ravimi kliinilise kasu suurus ebaselge, mistõttu ka kulutõhususe analüüsi tulemus ebakindel. Hüvitamise korral on sätestatud tingimus, et ravi võib kesta kuni haiguse progressioonini, vastuvõetamatu toksilisuse või maksimaalselt 2 aasta vältel (milline saabub esimesena).

Austraalia (PBAC)⁷: ravimi hüvitamist soovitatakse teistkordsel hindamisel arvestades kuluminimeerimisanalüüsi tulemusi võrdluses BV-ga. Seejuures on Austraalias ravitavaks sihtgrupiks patsiendid, kellel on ebaõnnestunud ASCT või kes ei sobi siirdamiseks (st. eelnevat BV ravi nõuet ei ole), patsiendid peavad olema eelnevalt saanud vähemalt kahte süsteemravi.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi efektiivsusandmed tuginevad Ib ja II faasi avatud kontrollgrupita uuringutel, mille üldelulemuse andmeid ei ole veel avaldatud ning otsesed võrdlusuuringud palliatiivse keemiaraviga puuduvad. Ravimi müügilohoidja esitas haigekassale küll tootja koostatud võrgustik-metaanalüüsi, milles võrreldi Keynote 087 I ja II kohordi koondtulemusi retrospektiivse jälgimisuuringu (Cheah et al 2016)³ tulemustega, kuid haigekassa hinnangul tuleb madala tõenduspõhisuse tasemega uuringute kaudsesse võrdlusesse suhtuda suure ettevaatusega. Ebakindlust võrdlusesse lisab veelgi asjaolu, et antud uuringusse kaasatud patsientidest ca kolmandik sai uuringuravimeid.

Püüdes siiski läbi viia robustset kulutõhususe hindamist, võttis haigekassa analüüsis arvesse teenuse 307R maksumust (491,16 eurot) ning Cheah uuringu andmeid võrdlusravi PFS kohta (3,5 kuud ehk ca 3,8 ravitsükli) ning pembrolizumab ravi maksumust ja Keynote-013 PFS andmeid PFS kohta (11,4 kuud ehk 16,51 ravitsükli), teeb see pembrolizumabi kulutõhususeks progressioonivaba eluaasta kohta: $(\text{███} - 1867)/(11,4/12 - 3,5/12) = \text{███}$ eurot. Andmete puudumise tõttu ei ole võimalik arvutada kulutõhusust võidetud eluaasta ega kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta. Tuleb rõhutada, et saadud arvutuslik tulemus on seotud suure ebakindlusega.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on raviks sobivaid patsiente prognoosinud 1, meditsiiniline ekspert on hinnanud patsientide arvu mõnevõrra suuremaks: esimesel aastal 1-2, teisel kuni 2, kolmandal 3 ja neljandal aastal kuni 5 patsienti.

Teenusega 370R on haigekassa raviarvete statistika andmetel on ajavahemikul 2014 – 2017 ravi saanud 14 patsienti. Teenus 370R on kättesaadav nii klassikalise Hodgkini lümfoomi kui ka mitte-Hodgkini lümfoomi korral. 2-3 patsiendi ravi tooks lisakulu ravikindlustuse eelarvele ███ eurot, kaheaastase ravi korral maksimaalselt ███ eurot. Arvestades, et samal näidustusel taotletakse ka teise PD-1 inhibiitori lisamist loetellu, tuleb positiivse rahastamisotsuse korral tagada antud ravimiklassi soodsaim hinnatase.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamise oht võib seisneda selles, et ei peeta kinni kohaldamise tingimustest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Rakendustingimustes tuleks kaaluda sõnastada piirang, et ravi pembrolizumabiga lõpetatakse progressiooni ilmnemisel. Arvestades kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientide seisundit, tuleks kaaluda rakendustingimusena sätestada ECOG sooritusvõime 0 ja 1. Lisaks võiks

Keynote-087 uuringust lähtuvalt kaaluda ravi lõpetamist patsientidel, kes saavutavad pembrolizumabiga täieliku ravivastuse (CRR), on saanud ravi vähemalt 6 kuud ja peale CRR saavutamist on saanud vähemalt 2 ravikuuri.

5. Kokkuvõte Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Ravikuur pembrolizumabiga, 200 mg	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	parim toetav ravi	
Kulutõhusus	Kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta ei ole võimalik arvutada. ICER _{PFS} = [redacted] eurot	Tulemus on seotud väga suure ebakindlusega.
Omaosalus	ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis: 2-3 aastas teenuse osutamise kordade arv pt kohta 16,51-34,67	
Teenuse piirhind	pembrolizumabi 200 mg maksumus ehk 1 ravikuuri maksumus	
Kohaldamise tingimused	Jah (vt. punkt 4.4)	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	[redacted] eurot, kaheaastase maksimaalse ravi korral [redacted] eurot.	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Ravikuur pembrolizumabiga, 200 mg“ lisamist loetellu. Teenus on suunatud klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks patsientidel, kellel on ebaõnnestunud ravi brentuksimabvedotiiniga. Ravimi efektiivsusandmed tuginevad Ib ja II faasi avatud kontrollgrupita uuringutel ja otsesed võrdlusuuringud palliatiivse keemiaraviga puuduvad. Eeltoodud põhjustest lähtuvalt ei ole usaldusväärset kulutõhususe analüüsi võimalik teha. 2-3 patsiendi ravi korral on lisakulu eelarvele [redacted] eurot (maksimaalse ravi korral [redacted] eurot).	

6. Kasutatud kirjandus

¹ NCCN Hodgkin lymphoma version 3.2018

² Eichenauer DA et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 0 (Supplement 0): iv1–iv11, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy080

³ Cheah CY. et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Annals of Oncology* 27: 1317–1323, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw169

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10130>

⁵ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3140/pembrolizumab-keytruda-chl-final-feb-2018-for-website.pdf>

⁶ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_chl_fn_rec.pdf

⁷ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/pembrolizumab-psd-july-2017.pdf>