

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Ravikuur pembrolizumabiga, 200 mg
<b>Taotluse number</b>	1209
<b>Kuupäev</b>	2017

### 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. 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) vastane antikeha, mis on näidustatud retsidadeerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi (cHL) raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on ebaõnnestunud autoloogne tüvirakkude siirdamine (ASCT, *autologous stem cell transplant*) ja ravi brentuksimabvedotiiniga (BV) või kes ei sobi siirdamiseks ja kellel on ebaõnnestunud BV ravi.

Ravimi efektiivsusandmed tuginevad kahel kontrollgrupita uuringul: Ib faasi uuring 31 patsiendiga, Keynote-013 ning II faasi uuring 150 patsiendiga (kohort 1 ja 2), Keynote-087. Objekttiivse ravivastuse saavutasid Keynote-087 uuringu 1. ja 2. kohordis 64-74% patsientidest, täieliku remissiooni (CRR) 22-25% patsientidest. PFS mediaan (ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel) uuringus Keynote-013 oli 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 esimeses uuringus oli 12 kuu hinnanguline elulemus 87%.

#### 1.3. Alternatiiv

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

Patsiendid, kes saavutavad brentuksimaabvedotiin-raviga ravivastuse (eelistatult peaks lümfoom olema täisremissioonis) on potentsiaalselt sobivad allogeenseks tüvirakkude siirdamiseks<sup>1</sup>. 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 väärub 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 HSCT-st 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 ehk 4 viaali suuruses 50 mg. Ühe infusiooni maksumuseks kujuneb konfidentsiaalse hinnaga haiglale ■■■■ eurot. Tuginedes ravipikkuse arvutustes Keynote-013 PFS andmetele ehk 16,51 ravitsükli, teeb see ühe patsiendi ravi maksumuseks ■■■■ eurot. Patsiente tuleb ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Arvestades, et tegu on viimase ravireaga, on tõenäoline, et ravi kestus reaalses kliinilises praktikas kujuneb pikemaks ning ravikulu veelgi suuremaks.

## **3. Kulutõhususe analüüs**

### **3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud**

NCCN ravijuhend<sup>2</sup> mainib pembrolizumabi ühe ravivõimalusena refraktaarse ja retsidiveerunud Hodgkini lümfoomi korral brentuksimabvedotiin-ravi ebaefektiivsuse korral.

Haigekassale teadaolevalt rahvusvahelisi kulutõhususe hinnanguid avalikustatud veel ei ole. Hindamine on hetkel käsil Ühendkuningriigis (NICE, eeldatav avaldamisaeg veebruar 2018)<sup>3</sup> ja Kanadas (CADTH)<sup>4</sup>.

### **3.2. Kulutõhusus Eestis**

Ravimi efektiivsusandmed tuginevad Ib ja II faasi avatud kontrollgrupita uuringutel ja otsesed võrdlusuuringud palliatiivse keemiaraviga puuduvad. Ravimi müügiloahoidja esitas haigekassale küll tootja koostatud võrgustik-metaanalüüsi, milles võrreldi Keynote 087 I ja II kohordi koondtulemusi retrospektiivse jälgimisuuringu tulemustega, kuid haigekassa hinnangul tuleb madala tõendus põhise tasemega uuringute kaudsesse võrdlusesse suhtuda väga suure ettevaatusega. Eeltoodud põhjustest lähtuvalt ei ole usaldusväärset kulutõhususe analüüsi võimalik teha.

## **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 alates 2014. aastast kuni 2017. aasta kevadeni ravi saanud 9 patsienti, kes juuni 2017 seisuga on kõik elus. Teenus 370R on kättesaadav nii klassikalise Hodgkini lümfoomi kui ka mitte-Hodgkini lümfoomi korral, neist Hodgkini lümfoomi diagnoosiga on 7 patsienti, kellest tõenäoliselt paljud võiksid potentsiaalselt olla raviks sobivad. 2-3 patsiendi ravi tooks lisakulu ravikindlustuse eelarvele ■■■■ - ■■■■ eurot.

### **4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane**

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

väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamise oht võib seisneda selles, et ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel.

#### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

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

### 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Ravikuur pembrolizumabiga, 200 mg	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Hematoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	parim toetav ravi	
<b>Kulutõhusus</b>	ei ole võimalik arvutada	
<b>Omaosalus</b>	ei	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis: 2-3 aastas teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 33-50	
<b>Teenuse piirhind</b>	pembrolizumabi 200 mg maksumus ehk 1 ravikuuri maksumus	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	jah	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	■ - ■ eurot	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	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. Samuti ei ole avaldatud veel ühtegi rahvusvahelist kulutõhususe hinnangut. Eeltoodud põhjustest lähtuvalt ei ole usaldusväärset kulutõhususe analüüsi võimalik teha. 2-3 patsiendi ravi korral on lisakulu eelarvele ■ - ■ eurot.	

### 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup>NCCN Hodgkin lymphoma versioon 1.2017 March

<sup>3</sup><https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10130>

<sup>4</sup><https://www.cadth.ca/pembrolizumab-keytruda-classical-hodgkin-lymphoma-details>