

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur
Taotluse number	1241
Kuupäev	Mai 2018

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts taotleb uue ravimi (pembrolizumab) lisamist teenuse 309R (Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur) koosseisu II valiku ravivõimalusena metastaseerunud mitteväikerakk kopsuvähi raviks patsientidel, kelle kasvajakoe PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ ning EGFR mutatsiooni ja ALK translokatsiooni olemasolul on patsient saanud vastava mutatsiooni-spetsiifilist ravi.

Hetkel ei ole Eestis PD-L1 ekspressiooniga patsientidele teenuses spetsiifilisi ravimeid ette nähtud. Mitteväikerakk kopsukasvajaga (NSCLC) patsientidele on teenuse 309R rakendustingimuste järgi kättesaadavad järgmised raviskeemid:

1. rida

- 1) platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi (gemtsitabiin, vinorelbiin, etoposiid, paklitakseel või dotsetakseel) kopsuvähi korral perioperatiivselt või koos samaaegse või järjestikuse kiiritusraviga või kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mitteväikerakk-kopsuvähi korral;
- 2) platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi pemetrekseediga kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral;
- 3) pemetrekseedi monoravi kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral säilitusraviks patsiendil, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapõhist kombinatsioonravi;
- 4) TKI (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib) kaugelearenenud EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi korral;
- 5) bevatsizumabi kombinatsioonravi paklitakseeli ja karboplatiiniga kaugelearenenud mittelamerakk-kopsuvähi 1. rea ravis heas üldseisundis patsientidel (ECOG 0 või 1) koos järgneva monoraviga, kui haigus ei ole progresseerunud pärast platinapõhist kombinatsioonravi.

2. rida

- 1) dotsetakseeli monoravi;
- 2) TKI (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib) kaugelearenenud EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi korral;
- 3) pemetrekseedi monoravi mittelamerakk-kopsuvähi korral, kui seda pole esimeses reas kombinatsioonina kasutatud.

ESMO ravijuhistes¹ 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 pemetrekseed

ja nintedaniib+dotsetakseel. Lamerakulise kopsuvähi puhul on alternatiivina nimetatud ka afatiniibi.

NCCN ravijuhised² soovivad:

- Lamerakulise kopsuvähi keemiaravis patsientidele, kelle üldseisund on ECOG 0-2 ja kelle haigus on progresseerunud esimese liini ravi ajal või peale seda, on näidustatud järgneva raviliini preparaadid, mille hulka kuuluvad nivolumab, **pembrolizumab**, atesolizumab, dotsetakseel (+/- ramutsirumab) või gemtsitabiin, kui neid preparaate pole patsient varem saanud.
- EGFR-negatiivsetele adenokartsinoomi patsientidele, kelle üldseisund on ECOG skaalal 0-2 ning kelle haigus on progresseerunud esimese rea ravi ajal või peale seda või peale säilitusravi, on näidustatud järgnevad preparaadid, mille hulka kuuluvad nivolumab, **pembrolizumab**, atesolizumab, dotsetakseel (+/- ramutsirumab) või gemtsitabiin, kui neid ravimeid pole patsient varem saanud.
- EGFR positiivse kopsuvähi ravis peale haiguse teist progressiooni, kui patsiendi üldseisund on ECOG skaalal 0-2, on soovitatud kasutada järgnevates raviliinides osimertiniibi, afatiniibi või gefitiniibi kui patsient ei ole varem neid ravimeid saanud.

1.2. Taotletav teenus

Pembrolizumab on müügiloa järgi näidustatud monoterapiana 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 monoterapiana 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.

Pembrolizumabi efektiivsust kopsuvähi ravis käsitleti Keynote seeria kliinilistes uuringutes, millest üks (KN010) oli randomiseeritud II-III faasi avatud uuring, kus võrreldi pembrolizumabi ja dotsetakseeli monoterapiat efektiivsust kaugelearenenud või metastaatilise mitte-väikerakk kopsuvähi korral. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli toimunud haiguse progresseerumine eelneva platinapreparaadil põhineva kemoterapia skeemi ajal või pärast seda ja kelle ECOG sooritusvõime oli 0 või 1.

Kaasati ainult patsiendid, kes olid positiivsed PD-L1 ekspressiooni suhtes (TPS $\geq 1\%$; kasutades PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit meetodit). EGFR mutatsiooniga või ALK translokatsiooniga patsientidel oli haigus progresseerunud vastava märklaudravi ajal. Uuritavate populatsiooni kopsukasvaja oli lamerakuline (21%) või adenokartsinoom (70%).

Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) saama iga 3 nädala järel pembrolizumabi annuses 2 mg/kg (n=344) või 10 mg/kg (n=346) või dotsetakseeli annuses 75 mg/m² (n=343) kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Üldise elulemuse mediaan pembrolizumabi 2 mg/kg rühmas oli 10,4 (95% CI 9,4–11,9), pembrolizumab 10 mg/kg rühmas 12,7 (95% CI 10,0–17,3) ja dotsetakseeli rühmas 8,5 kuud (95% CI 7,5–9,8). Ühe aasta elulemus oli vastavalt 43%, 52% ja 35%.

Surma riskide suhe pembrolizumab 2 mg/kg vs dotsetakseel oli 0,71 (95% CI 0,58–0,88, $p < 0,0008$) ja pembrolizumab 10 mg/kg vs dotsetakseel korral 0,61 (95% CI 0,49–0,75, $p < 0,0001$). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli kõigis kolmes rühmas 4,0 kuud.

Efektiiivsustulemused olid pembrolizumabi 2 mg/kg ja 10 mg/kg harudes sarnased. Uuritavate rühmas PD-L1 ekspressiooniga enam kui 50%-s kasvajarakkudest (42% haigetest) oli üldise elulemuse mediaan pembrolizumab 2 mg/kg rühmas 14,9 ja dotsetakseeli rühmas 8,2 kuud (HR 0,54; 95% CI 0,38–0,77).

Tõsiseid (3 ja 4 taseme) kõrvaltoimeid esines pembrolizumab 2mg/kg ja 10mg/kg ravirühmades 13%-l ja 16%-l ning dotsetakseeli rühmas 35%-l haigetest. Sagedasemad kõrvaltoimed pembrolizumabi ravirühmas olid väsimus (14%), langenud söögiisu (14%) ja iiveldus (11%) ning dotsetakseeli rühmas alopeetsia (33%), väsimus (25%) ja diarröa (18%).

Uuringus hinnati haigete elukvaliteeti skaalade EQ-5D, QLQ-C30 ja QLQ-LC-13 abil. Selgus, et elukvaliteedi hinnangud pembrolizumabi ja dotsetakseeli ravirühmades ei erinenud ravi käigus ühelgi ajahetkel oluliselt, mistõttu saab kinnitada, et pembrolizumab ei halvenda haigete elukvaliteeti.

1.3. Alternatiiv

Alternatiiviks pembrolizumabi kasutamisele II reas võib lugeda Eestis teenuse 309R rakendustingimuste järgi nii pemetrekseedi kui dotsetakseeli.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Teise rea ravis on ette nähtud annus 2 mg/kg iga 3 nädala järel. Patsiente tuleb pembrolizumabiga ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Uuringu Keynote 010 kohta avaldatud artiklis ei ole kirjeldatud pembrolizumabravi kestust, kuid protokollil alusel kestis ravi kuni progressioonini, mille mediaan oli 4,0 kuud ehk selle aja jooksul said haiged keskmiselt kuni 6 ravikuuri.

Müügiloahoidja esindaja on haigekassale teatanud 100 mg konfidentsiaalseks CIP hinnaks 1627,55 €, mis teeks hinnaks raviasutusele [redacted] mis teeb ühe keskmiselt 75 kg kaaluva patsiendi ravitsükli hinnaks [redacted] €. Uuringus alternatiividena käsitletud dotsetakseeli kuur maksab 34 €.

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

- Hematoksüliin-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

Inglismaa (NICE)³ ja Šotimaa (SMC)⁴ on kokkuleppehinna ja kulude jagamise skeemi alusel tunnistanud pembrolizumabi kasutamise põhjendatuks.

Austraalia (PBAC)⁵ otsuses ravimi kompenseerimist mitte toetada, ei avaldatud ravimi maksumust ega ICER väärtust, kuid selgitati, et esitatud mudel alahindab ICER väärtust ja kuni ei ole selge PD-L1 ekspressiooni testimise valideerimine ja maksumus, on ravimi kasutamisega seotud kogukulud teadmata.

Kanada (pCODR)⁶ hinnangus nimetati, et aktsepteeritava ICER väärtuse saavutamiseks peab ravimi hinda mitmekordselt langetama. Hinnangus rõhutati, et kuigi pembrolizumabi efektiivsus on tõendatud võrdluses dotsetakseeliga, ei ole andmeid selle ravimi efektiivsusest võrreldes teiste ravivalikutega (nivolumab, pemetreksed, parim toetav ravi).

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja esindaja on esitanud Haigekassale omapoolse kulutõhususe analüüsi mudeli, milles on kasutanud sarnaseid lähteandmeid (KEYNOTE-010) nagu NICE-le esitatud mudelis, aga, haigekassale esitatud mudelis pole tehtud võrdlusravimi grupis andmete korrigeerimist (pole tehtud *cross-over adjustment*), samal ajal kui UK NICE korral suudeti suuremate ressursside korral mudeleid kohandada nii 6-kuud pikemate andmetega kui ka korrigeerides andmeid arvestamiseks *cross-over*-it. Seega on Eestis esitatud analüüs ressursside puudumisel konservatiivsem kui UK NICE. Mudelis on hinnatud loodetavaks tervisevõiduks pembrolisumabiga 0,78 aastat ning kliinilise kasu suuruseks 0,68 QALY. Müügiloahoidja on Eesti tingimustes leidnud täiendkulu tõhususe määrad mis on vastavalt: 52 908 €/LYG ja 60 217 €/QALY. Haigekassa korrigeeris sisendandmetes võrdluses kasutatud ravimite hinnad 2017. a kehtivatele hindadele vastavaks, mille tulemusel annab mudel tulemuseks 52 574 €/LYG ja 59 806 €/QALY. Tundlikkusanalüüsi järgi on üldelulemus üks tulemust enim mõjutav näitaja. Otsene elulemuskasu uuringu KEYNOTE-010 järgi on pembrolizumabi kasutamisel dotsetakseeli ees 1,9 kuud, mis aga jääb alla statistilise olulisuse piiri (vt pl.2.).

Tartu Ülikoolilt tellitud Tervisetehnoloogia hindamise raportis „Kopsukasvajate kemoteraapia kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus“ TTH 28 on leitud, et modelleerimisel leitud kasu on maksimaalne võimalik ning selle kõrval on tehtud lihtsustatud kulutõhususe arvutus ka uuringus KEYNOTE-010 tõendatud tervisekasuga (0,16 LYG ehk 0,11 QALY). Mille tulemusel jääb tõenäoline täiendkulu tõhususe määr vahemikku 42 708–236 840 € / QALY.

Haigekassa koostas lihtsustatud kulutõhususe kalkulatsiooni, kasutades KN-010 uuringu peamisi mediaan-tulemusnäitajaid (OS, PFS) ja tootja esitatud mudeli elukvaliteedikoeffitsiente progressioonieelselt ja -järgselt ([REDACTED]). Selle tulemusel ilmnes kliiniliseks kasuks 0,13 QALY ning kulutõhususeks 110 451 €/QALY.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks igal aastal ligikaudu 43-47 patsienti.

Uuringus KEYNOTE-010 kujunes pembrolizumab- ravi mediaan-kestuseks 4,0 kuud, mis vastab 6 infusioonile iga kolme nädala järel. Seega võib ühe patsiendi lisanduvaks ravimikuluks kujuneda [redacted] ning 43 - 47 patsiendi ravimikuluks vastavalt [redacted] €.

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 lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	jah	Dotsetakseel
Kulutõhusus	42 708–236 840 € / QALY	
Omaosalus	ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis: 43 - 47 teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 258-282	
Teenuse piirhind	[redacted] €	
Kohaldamise tingimused	jah/ei	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	682 tuhat- 745 tuhat €.	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Tartu Ülikoolilt tellitud Tervisetehnoloogia hindamise raportis „Kopsukasvajate kemoteeraapia kliiniline tõendus põhjus ja kulutõhusus“ TTH 28 on leitud, et modelleerimisel leitud kasu on maksimaalne võimalik ning selle kõrval on tehtud lihtsustatud kulutõhususe arvutus ka uuringus KEYNOTE-010 tõendatud	

	tervisekasuga (0,16 LYG ehk 0,11 QALY).	
--	---	--

6. Kasutatud kirjandus

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

² https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta428>

⁴ [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pembrolizumab Keytruda FINAL Dec 2016 amended 020117 for website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pembrolizumab_Keytruda_FINAL_Dec_2016_amended_020117_for_website.pdf)

⁵ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/pembrolizumab-nsclc-psd-november-2016.pdf>

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