

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur
<b>Taotluse number</b>	1240
<b>Kuupäev</b>	Mai 2018

### 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 kaksikkombinatsioonid ning kolmikravi bevatsizumab+paklitakseel+karboplatiin. Samuti on alates 2018. aastast EGFR positiivsete kasvajaga patsientidele ette nähtud TKI inhibiitor (afatiniib, gefitiniib, erlotiniib) ning platiinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi pemetrekseediga kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral 1. rea ravis.

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

NCCN ravijuhised<sup>2</sup> soovivad mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidele PD-L1 ekspressiooniga  $\geq 50\%$  (EGFR, ALK, ROS1 ja BRAF negatiivsed või staatus teadmata) esmavalikuna pembrolizumabi (kat 1).

#### 1.2. Taotletav teenus

Pembrolizumab on müügiloa järgi näidustatud monoteeraapiana esimese rea ravina metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi (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 monoteeraapiana 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 ravimata haigetel. Kolmas uuring (KN021) hindas pembrolizumabi lisamise efektiivsust pemetekseedi ja karboplatiini kombinatsioonravile.

Antud taotluse hindamises kohaldatavas randomiseeritud III faasi avatud uuringus KN024<sup>3</sup> võrreldi pembrolizumabi efektiivsust platiinapõhise keemiaraviga seni keemiaravi mitte-saadud 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 vaheanalüüsi 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.

Tootja on esitanud nimetatud uuringust täiendavaid andmeid (vt tabel):

Keynote 024 : faas 3 uuring NSCLC-ga patsientidel, kes ei olnud enne saanud keemia- ravi, PD-L1 ekspr. TPS >=50%, EGFR-, ALK-	Brahmer presentatsioon, WCLC 2017 (1)	
	Mediaan jälgimisperiood 25.2 kuud	
	Pembrolizumab 200mg iga 3 nädala järel	Keemiaravi
Üldelulemuse riskide suhe	0,63 (0,47; 0,86) p-väärtus 0,002	
Üldelulemuse mediaan	30.0 kuud (18.3-NE)	14,2 kuud (9,8-19,0)
OS määr 12 kuud	70%	55%
OS määr 24 kuud	52%	35%
Cross-over anti PD-L1 ravitele 2.ravireas - märkmeh	-	1) 1% algne keemia 2) 62% pembro/PD-1 3) 37% muu, 2.rida ei ole kohane / surm
Ravi kestvuse mediaan	7,9 kuud	3,5 kuud
Grade 3-5 kõrvaltoimed :	pembro 27-31% vs keemiaravi 53%	
Juhised :	NCCN category 1 recommendation, ASCO strong recommendation, ESMO MCBS 5	

### 1.3. Alternatiiv

Alterantiiviks pembrolizumabi kasutamisele I reas võib lugeda võib Eestis teenuse 309R rakendustingimuste järgi gemtsitabiin+tsisplatiin, tsisplatiin+etoposiid, tsisplatiin+vinorelbiin,

tsisplatiin+taksaan, bevatsizumab+paklitakseel+karboplatiin või platiinapreparaat+pemetrekseed raviskeeme.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Esimese rea ravi on 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 200 mg konfidentsiaalseks hinnaks raviasutusele (ühe 3- nädalase ravitsükli hind) [redacted] Alternatiividena käsitletavat platiinal põhinevat kemoteraapia kuurid maksavad 65 – 938 €, 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<sup>4</sup> soovib pembrolizumabi rahastada piiratud tingimustel läbi konfidentsiaalse hinnakokkuleppe vähivafondi (*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 elulemuse 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 platiinapõhise keemiaraviga eelnevalt ravimata patsientidel.

Iirimaal<sup>5</sup> on hinnatud tootja esitatud 20-aastase ajahorisondiga mudelit, mille abil leiti, pembrolizumabi 1. reas kasutamise kulutõhususeks 192 241€/QALY ning sellest tulenevalt ei soovitatud pembrolizumabi kasutusele võtta. Hiljem on NCPE kodulehel avaldatud info, et konfidentsiaalse hinnakokkuleppe tulemusel on pembrolizumabi kasutamine taotletud näidustusel heaks kiidetud aprillis 2018.

Austraalias<sup>6</sup> on taotletud pembrolizumabi kasutamist. PBAC hindas pembrolizumabist saadava lisakuu üldelulemuse kui progressioonivaba elulemuse osas tõenäoliseks, kuid esitatud mudelis kasutatud ekstrapoleerimismeetodites nähti väga suurt ebakindlust ning rahastamise otsustamine lükati edasi, kuni usaldusväärse riskijagamise skeemi väljatöötamiseni.

Kanadas<sup>7</sup> soovitatakse pembrolizumabi kasutamist kuni haiguse progressioonini, kuid mitte kauem kui kahe aasta jooksul, kui tootja tagab hinnaga vastuvõetava kulutõhususe.

Šotimaa<sup>8</sup> soovitas pembrolizumabi kasutuselevõttu kuni kahe aasta jooksul või kuni haiguse progressioonini. Hinnangus on välja toodud ka võrdlevalt ICER väärtused vastavalt kaheaastase piiranguga (41 213 £) ning ilma ajalise piiranguta (84 868 £) stsenaariumide puhul.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Tartu Ülikoolilt tellitud Tervisetehnoloogia hindamise raport „Kopsukasvajate kemoteeraapia 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. Käesolevaks ajaks on ilmunud pembrolizumabi kasutamise efektiivsuse kohta NSCLC 1. rea ravis ilmunud täiendavaid andmeid (KEYNOTE 024 esialgsed lõpptulemused, mis on esitatud kinnitamiseks ka Euroopa raviametile).

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 võetud baas-stsenaariumis aluseks pembrolizumabi avalik hind ning ajahorisondiks 20 aastat. Mudelis piirati maksimaalne ravikestus kahe aastani. Mudel võtab arvesse kõrvalkulusid (sh PD-L1 testimine arvestusega, et iga kolmas testitu jõuab pembrolizumab-ravile. Kliinilise kasu suuruseks on leitud keemiaraviga võrreldes 1,43 QALY ning kulutõhususeks 93 731 €/QALY. Haigekassa korrigeeris sisendandmetes pembrolizumabi maksumuse vastavaks müügiloahoidja esindaja pakkumisele, mille tulemusel kujunes kulutõhususeks 43 474 €/QALY.

Lisaks koostas haigekassa võrdluseks lihtsustatud analüüsi, mis arvestas uuringu KN-024 vahetute mediaantulemuste (PFS, OS, ravikestused) ning tootja mudelis kasutatud elukvaliteedi koefitsientide baasväärtustega enne ja pärast progressiooni (vastavalt 0,78 ja 0,688) ning tootja pakutud konfidentsiaalse hinnaga. Koostatud analüüs ei arvesta kõrvalkulusidega (PD-L1 testimine, kõrvaltoimed jms), ega ekstrapoleeri kaugtulemusi. Koostatud kalkulatsiooni tulemusel kujunes kulutõhususeks 42 816 €/QALY. Kuigi müügiloahoidja koostatud mudelis tehtav kaugtulemuste ekstrapoleerimine hõlmab endas ebakindlust, näitab haigekassa hinnangul mudelanalüüsi ja lihtsustatud analüüsi tulemuste sarnasus müügiloahoidja esindaja koostatud mudeli suhtelist usaldusväärsust. Selleks et tootja mudeli alusel kujuneks pembrolizumabi kasutamise kulutõhusus taotletud näidustusel alla 40 000 €, peaks 200mg annus maksma haiglale mitte üle [redacted] ehk ravimi hind peaks olema viimase pakkumisega võrreldes [redacted] soodsam.

## 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 7,9 kuud, mis vastab 11,4 infusioonile iga kolme nädala järel. Seega võib ühe patsiendi ravimi lisakuluks [redacted] ning 34-38 patsiendi ravimikuluks vastavalt [redacted] 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 lühikokkuvõte 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+täksan, bevatsizumab+paklitaksee l+karboplatiin või platiin+pemetrekseed raviskeeme.
<b>Kulutõhusus</b>	43 474 €/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>	███ mln eurot.	
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletakse pembrolizumabi kasutuselevõttu NSCLC eelnevalt ravimata patsientidel, kelle PD-L1 TPS $\geq 50\%$ . Ravi võib tõsta üldise elulemuse mediaani 15,8 kuud ning ei ole kõraltõimete profiili poolest kehvem kasutusel olevast standardkeemiaravist. Vastuvõetava	

	kulutõhususe taseme saavutamiseks tuleks ravimi hinda langetada täiendavalt [REDACTED]	
--	----------------------------------------------------------------------------------------------	--

## 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, Csósz 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/ta447/resources/pembrolizumab-for-untreated-pd1positive-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82604789663173>

<sup>5</sup> <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/01/Summary-v1.2-pembro-1L.pdf>

<sup>6</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/pembrolizumab-nscic-psd-november-2017.pdf>

<sup>7</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_pembrolizumab\\_keytruda\\_nscic\\_1stln\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nscic_1stln_fn_rec.pdf)

<sup>8</sup> [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2142/pembrolizumab\\_keytruda\\_final\\_june\\_2017\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2142/pembrolizumab_keytruda_final_june_2017_for_website.pdf)