

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Uue näidustuse lisamine komplekshinda 237R : Adjuvantne pembrolizumab monoterapia peale melanoomi (AJCC klassifikatsiooni järgi III staadium) täielikku reseksiooni täiskasvanutel.
<b>Taotluse number</b>	1366
<b>Kuupäev</b>	05.2019

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb olemasoleva teenuse 237R „Kaugelearenenud melanoomi ravi PD-1 vastase antikehaga, üks ravinädal“ näidustuse laiendamist nii, et see võimaldaks kasutada toimeainet pembrolizumab monoterapiana III staadiumi lümfisõlmede haaratusega melanoomi adjuvantraviks pärast kasvaja täielikku reseksiooni. Teenus oleks näidustatud patsientidele, kelle haiguse staadium pärast kasvaja kirurgilist eemaldamist on IIIa- IIIc.

Melanoom on melanotsüütidest pärinev pahaloomuline kasvaja, mis enamasti lokaliseerub nahal, harvem limaskestadel (silma, seede-, hingamis- ja suguelunditel). Melanoomid moodustavad umbes 5% nahakasvajatest, ent samal ajal põhjustavad 80-90% nahakasvajatest tingitud surmadest. Maliigse melanoomi esinemine varieerub 3-5 juhust 100 000 elaniku kohta.

Haigekassa kompenseerib melanoomi raviks II staadiumi korral täieliku reseksiooni järgselt interferoon alfa, kaugelearenenud melanoomi raviks tervishoiuteenuse 313R komplekshinna raames kahte erinevat dakarbasiini sisaldavat raviskeemi ja BRAF V600 mutatsiooni esinemise korral ravimite loetelu kaudu toimaineid dabrafeniibi ja trametiniibi ning 2017. aastast PD-1 inhibiitoreid (pembrolizumabi ja nivolumabi) teenusega 237R. PD-1 inhibiitoreid kompenseeritakse kuni haiguse progresseerumiseni (vastavalt RECIST kriteeriumidele) mitteresektseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoomiga haigetele, kelle sooritusvõime on 0-1 ECOG skaalal.

Kõrge retsidiivi ja/või metastaseerumise riskiga III staadiumi melanoomi patsientide standardraviks Eestis on peale kasvaja täielikku reseksiooni hetkel patsientide jälgimine.

Taotletav PD-1 inhibiitor on näidustatud ka melanoomi adjuvantraviks täiskasvanutel, kellel on III staadiumi lümfisõlmede haaratusega melanoom ning kellele on teostatud täielik reseksioon.

NCCN<sup>1</sup> ravijuhend soovib III staadiumi lümfisõlmede haaratusega melanoomi raviks peale kasvaja täielikku eemaldamist nivolumabi (kategooria 1), pembrolizumabi (kategooria 1) või BRAF positiivsetele patsientidele dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni (kategooria 1). Lisaks on ühe võimalusena välja toodud patsiendi jälgimine (kategooria 2A).

<sup>1</sup> NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2019, Cutaneous Melanoma.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)

Kolmanda faasi randomiseeritud topeltpimedas uuringus (KEYNOTE-054)<sup>2</sup> resetseeritud III staadiumi (IIIA-IIIC) melanoomiga patsientidel võrreldi pembrolizumabi kasutamist platseeboga. Ühe aasta tulemuste kohaselt tagas pembrolizumab statistiliselt oluliselt pikema retsidiivivaba elulemuse (RFS) kui platseebo, retsidiivivaba elulemuse määr oli vastavalt 75,4% vs 61,0%, riskitiheduse suhe 0,57 (P<0,001). PD-L1 positiivse kasvajaga patsientide alagrupis (84%) oli retsidiivivaba elulemus vastavalt 77,1% vs 62,6%, riskitiheduse suhe 0,54 (P<0,001). 18 kuu tulemuste kohaselt oli pembrolizumabiga retsidiivivaba elulemuse määr 71,4% ja platseeboga 53,2%. 3-5 astme kõrvaltoimeid esines 14,7% pembrolizumabi grupist ja 3,4% platseebo grupist. Üldise elulemuse ja kaugete metastaaside vaba elulemuse andmed pole praeguseks veel teada, uuringu jälgimisaja mediaan oli andmete publitseerimise hetkel 15 kuud.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Müügiloahoidja andmetel on ravimi Keytruda (pembrolizumab) 100 mg annuse avalik hind koos käibemaksuga 3 894 eurot. Vastavalt ravimiomaduste kokkuvõttele kasutatakse Keytrudat monoterapiana kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Melanoomi adjuvantraviks tuleb Keytrudat manustada kuni haiguse retsidiivi või mittevastuvõetava toksilisuse tekkeni või kestusega kuni üks aasta. Esitatud hinnaga on kolmenädalase ravi maksumus 7 788 eurot. Hetkel maksab haigekassa teenusega 237R pembrolizumabi kolmenädalase ravi eest kaugelearenenud melanoomi raviks

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)<sup>3</sup> soovib pembrolizumabi kasutamist vähifondi raames ühe ravivõimalusena lümfisõlmede haaratusega III staadiumi melanoomi adjuvantraviks pärast täielikku resektsiooni, tingimusel et firma tagab patsientide juurdepääsu skeemis kokkulepitud tingimused. Andmed pembrolizumabi kohta pärinesid KEYNOTE-054 uuringust, mis olid NICE hinnangul ebaküpsed, kuna üldise elulemuse ja kaugete metastaaside vaba elulemuse andmed pole veel teada. Esitatud majandusmudel, mis võrdles pembrolizumabi rutiinse jälgimisega, andis ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks alla 10 000£ kõikide erinevate versioonidega (erinevate ajahorisontide ja parameetriliste mudelitega), mida tavaliselt loetakse kulutõhusaks. Ühendkuningriigi eksperdid ei teostanud ühtegi täiendavat analüüsi, kuna mudelis kasutatud KEYNOTE-054 andmed olid nii ebaküpsed, et ainult 1% diskonteeritud kvaliteetsetest eluaastatest pärinesid uuringu reaalistest andmetest. Tulenevalt väga ebakindlatest kulutõhuse andmetest ei soovita NICE pembrolizumabi kompenseerimist tavakorras vaid vähifondi kaudu.

Austraalia (PBAC)<sup>4</sup> ei soovita pembrolizumabi kasutamist III staadiumi melanoomi adjuvantraviks pärast kasvaja täielikku resektsiooni. PBAC tunnistas, et taotletaval sihtgrupil esineb katmata ravivajadus, kuna kasvaja taastekke risk on kõrge ning, et see risk on teatud

<sup>2</sup> Eggermont AMM et al (2018). Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. The New England Journal of Medicine 378:1789-801.

<sup>3</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta553/resources/pembrolizumab-for-adjuvant-treatment-of-resected-melanoma-with-high-risk-of-recurrence-pdf-82607020193221>

<sup>4</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/pembrolizumab-melanoma-psd-november-2018.pdf>

juhtudel pembrolizumabi kasutamise madalam kui platseeboga. Leiti, et kliinilise kasu suurus pembrolizumabiga on ebaselge, kuna uuringu (KEYNOTE-054) jälgimisaeg on olnud lühike ning sellest tulenevalt on ka ravimi kulutõhusus väga ebakindel. Samuti leiti, et ravimi kompenseerimisega kaasnev lisakulu on väga suur ning tulenevalt ravi vajavate patsientide prognoosi varieerumisest ka ebakindel.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, mis põhineb uuringu KEYNOTE-054 andmetel. Tegemist on Markovi mudeliga, mis on välja töötatud esitamiseks NICE-le ning mis on kohaldatud Eesti oludele, mudel kasutab pembrolizumabi avalikku hinda. Mudeli baasstenaarium kasutab 46 aastast ajahorisonti ja annab võrdluses patsiendi jälgimisega 1,95 kvaliteetset eluaastat (6,68 vs 4,73) ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks 17 251 eurot. 10 aastase ajahorisondi korral on ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks 38 198 eurot.

Arvestades, et uuringu KEYNOTE-054 tulemused on väga ebaküpsed, andmed üldise elulemuse ja kaugete metastaaside vaba elulemuse kohta pole selgunud, ei pea haigekassa esitatud mudeli andmeid kuigi usaldusväärseteks.

**Tabel 1.** Kulu ühe patsiendi raviks pembrolizumabiga

Toimeaine	Ühe tsükli hind (3 nädalat) (€)	Ravi maksumus (18 tsüklit) (€)
pembrolizumab	7 788	140 184

## 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

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

Patsientide arvu prognoosis võttis taotleja aluseks Eesti Vähiregistri 2015 aasta andmed ja osutatud tervishoiuteenuste statistika. Melanoomi diagnoosi kinnitumisel on näidustatud algkolde armi laiendatud lõikus koos valvurlümfisõlme uuringuga ja selektiivse lümfadenektoomiaga. Viimast on teenusega OP2101 „Lümfadenektoomia kaelal, aksillaarpiirkonnas või kubemes“, 2017. aastal melanoomi diagnoosi korral teostatud 124-le isikule, kellest 25-le on teenust osutatud kaks korda. Lähtuvalt eelnevast prognoosib taotleja, et potentsiaalne patsientide arv on 30-40 aastas, kuna Eestis puuduvad täpsemad andmed patsientide jaotuse kohta eri staadiumites on prognoositud arv oletuslik. Arvestades asjaoluga, et adjuvantne ravi kestab kuni 1 aasta, siis ei ole näha haigete kumulatsiooni järgnevatessse aastatesse.

**Tabel 2.** Taotleja prognoosist lähtuv teenust kasutavate patsientide hulk, teenuse maht ning lisakulu ravimile.

<b>Patsiente</b>	30	40
<b>Maht (tsüklike arv)</b>	540	720
<b>Lisakulu (€)</b>	4 205 520	5 607 360

#### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ravim kuulub tervishoiuteenuste loetellu, patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

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

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

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

Teenus on näidustatud III staadiumi (IIIa-IIIc) lümfisõlmede haaratusega melanoomi adjuvantraviks patsientidele kellele on teostatud täielik reseksioon ning kelle sooritusvõime ECOG skaalal on 0 või 1.

### 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>	Uue näidustuse lisamine komplekshinda 237R : Adjuvantne pembrolizumab monoterapia peale melanoomi (AJCC klassifikatsiooni järgi III staadium) täielikku reseksiooni täiskasvanutel.	III staadiumi melanoomi ravi PD-1 inhibiitoriga
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoterapia Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Kõrge retsidiivi ja/või metastaseerumise riskiga III staadiumi melanoomi patsientide standardravi Eestis peale kasvaja täielikku reseksiooni on hetkel patsientide jälgimine.	
<b>Kulutõhusus</b>	Tulenevalt kliinilise uuringu KEYNOTE-054 väga ebaküpsetest andmetest pole pembrolizumabi kulutõhusust võimalik usaldusväärselt hinnata.	
<b>Omaosalus</b>	Teenuse lisamise korral loetellu patsiendipoolne omaosalus puudub	
<b>Vajadus</b>	30-40 patsienti aastas Maksimaalselt 18 tsüklit patsiendi kohta	
<b>Teenuse piirhind</b>	7 788, kolmenädalase ravi maksumus avaliku hinnaga	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	III staadiumi (IIIa-IIIc) lümfisõlmede haaratusega melanoomi adjuvantraviks patsientidele kellele on teostatud täielik reseksioon ning kelle sooritusvõime ECOG skaalal on 0 või 1.	

<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	4,2-5,6 miljonit eurot aastas	
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletav PD-1 inhibiitor pembrolizumab tagab III staadiumi resetseeritud melanoomi korral mõnevõrra pikema retsidiivivaba elulemuse (RFS) kui platseebo, kuid selle toime üldisele elulemusele pole veel selgunud. Tulenevalt ebaküpsetest uuringuandmetest pole teada ka ravimi kulutõhusus. Ravimi kompenseerimisega kaasneks väga suur lisakulu ravikindlustuse eelarvele.	

## TÄIENDATUD HINNANG 2020

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Haiglaravimite komisjon<sup>5</sup> tõdes 29.05.2019, et pembrolizumabi efektiivsuse kohta taotletud näidustusel ja patsiendirühmal on liiga vähe andmeid, majandusanalüüsi tulemused on ebakindlad, lisakulu märkimisväärne, mistõttu soovitas komisjon otsuse tegemiseks oodata pikemaajalisi efektiivsuse andmeid. Taotleja ega ka müügiloahoidja ei ole pembrolizumabi pikemaajalisi andmeid käesolevalt esitanud (neid ei ole publitseeritud), küll aga on soovitud taotlust hinnata samal näidustusel ja samal patsiendirühmal ravimi nivolumab aspektist. PD-1 inhibiitor nivolumab on monoteerapiana näidustatud ka melanoomi adjuvantraviks täiskasvanutel, kellel on kellel on haaratud lümfisõlmed või esineb metastaatiline haigus ning kellele on tehtud täielik reseksioon.

Ravimiteenus 237R, mida taotlusega soovitakse muuta, oli TTL kättesaadav 2019a lõpuni. Alates 2020a algusest viidatud teenuskoodi ei eksisteeri, selles kirjeldatud toimeained on kehtiva loetelu kohaselt kättesaadavad järgnevalt:

- **pembrolizumab** uue ravimiteenusega 254R „*Kaugelearenenud melanoomi, kopsukasvaja ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi pembrolizumabiga, 3-nädalane ravikuur*“
- **nivolumab** uue ravimiteenusega 255R „*Kaugelearenenud melanoomi ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi nivolumabiga, 2-nädalane ravikuur*“.

Kõrge retsidiivi ja/või metastaseerumise riskiga III staadiumi melanoomi patsientide standardraviks Eestis on peale kasvaja täielikku reseksiooni hetkel jätkuvalt patsientide jälgimine.

<sup>5</sup> [https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Haiglaravimite\\_komisjon\\_29.05.2019\\_avalik.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Haiglaravimite_komisjon_29.05.2019_avalik.pdf)

ESMO<sup>6</sup> ravijuhend (täiendatud 2019) soovib adjuvantraviks pärast kasvaja täielikku eemaldamist nivolumabi IIIb/c või IV-staadium (*AJCC, 7th edition*, soovitus IA), pembrolizumabi III-staadium (soovitus IA) või dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni BRAF600 mutatsiooni korral (soovitus IA).

### **Pembrolizumab**

Taotleja selgitas, et Keynote-054 uuringul ei ole kaasajastatud elulemuse andmeid publitseeritud, uuenenud andmeid on oodata 2020 aasta jooksul.

Taotleja esitas kaudsel võrdlusel põhineva olemasolevate uuringute (seisuga 08.02.2018) võrgustik-metanalüüsi (*network metanalysis*)<sup>7</sup> võrdlemaks III-staadiumi melanoomiga patsientide adjuvantravis progressioonivaba elulemuse tulemust (*vs* rutiinne jälgimine) sõltumata BRAF mutatsiooni esinemisest. Kokku kaasati lõplikku analüüsi 8 III-staadiumi melanoomi adjuvantravi uuringut, mis olid avalikustatud OVID MEDLINE, EMBASE ja Cochrane Central registris ning vastasid sissearvamise kriteeriumitele. Uuring Checkmate238 arvati valimist välja, kuivõrd selles võrreldi nivolumabi ipilimumabiga mitte rutiinse jälgimisega, ipilimumabi esindas seetõttu uuring EORT18071. Analüüsi kaasati Keynote-054 18-kuu jälgimisandmed pembrolizumab osas. Segapopulatsioonis (nii BRAF<sub>pos</sub> ja <sub>neg</sub>) teostati rutiinsele jälgimisele kaudne võrdlus uuringute Keynote-054 (pembrolizumab), EORT18071 (ipilimumab), WHO MPT16 (inf-2 $\alpha$ ), Nordic INF trial (inf-2b), SWOGS0008 (biokemoteraapia) ja EORT 18991 (pegüleeritud  $\alpha$ -interferooni) vahel. Saadud tulemuste kohaselt on pembrolizumabil statistiliselt parem progressioonivaba elulemus (*vs* rutiinne jälgimine) pärast 9-kuu jälgimisega võrrelduna teiste sekkumistega, küll aga ei ole pembrolizumabil progressioonivaba elulemuse eelist (*vs* rutiinne jälgimine) kogu vaatlusperioodil (kuni 24-kuud) biokemoteraapia ja ipilimumabi ees (puudus statistiliselt oluline erinevus). Metaanalüüsis eelist nivolumabi ees ei uurinud. BRAF+ patsientide populatsioonile teostati rutiinsele jälgimisele kaudne võrdlus uuringute BRIM-8 (vemurafeniib), Keynote054 (pembrolizumab) ja COMBI-AD (dabrafeniib/trametiniib kombinatsioon) vahel. BRAF+ patsientidel oli pembrolizumab statistiliselt oluliselt parem kui rutiinne jälgimine 3 kuu pärast ning 15 kuu möödudes oli statistiliselt parem mõlema BRAF inhibiitori (dabrafeniibi/trametiniibi kombinatsiooni kui ka vemurafeniibi) suhtes.

### **Nivolumab:**

Taotletava ravimi ohutust ja efektiivsust on hinnatud kolmanda faasi topeltpimesas randomiseeritud kliinilises uuringus **Checkmate238** (NCT02388906) võrdluses ipilimumabiga (ei rahastata Eestis). Puuduvad andmed võrdluses rutiinse jälgimisega, mis on Eestis kasutatav nn standardravi melanoomi täieliku eemaldamise järgselt. Taotlusega on esitatud Checkmate238 uuringu publitseeritud 18-kuu jälgimisandmed<sup>8</sup>, 24-kuu<sup>9</sup> publitseerimata jälgimisandmed ning 36-

<sup>6</sup> ESMO (Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines) 2019  
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32563-1/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32563-1/pdf)

<sup>7</sup> Lorenzi, M., Arndorfer, S., Aguiar-Ibanez, R, et al. An indirect treatment comparison of the efficacy of pembrolizumab versus competing regimens for the adjuvant treatment of stage III melanoma. *J Drug Assess.* 2019. 26;8(1):135-145

<sup>8</sup> Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1824-1835.

<sup>9</sup> ettekande slaidid, ASCO meeting 2018 (Bristol-Myers Squibb)

kuu esmased jälgimisandmed<sup>10</sup> ja <sup>11</sup>, mis on avalikustatud ESMO kongressil. Viidatud kliinilise uuringu käigus hinnati nivolumabi eelist ipilimumabi ees IIIB, IIIC või IV staadiumi (*AJCC, 7th edition*) melanoomi täieliku eemaldamise järgselt (ECOG 0-1, eelnevalt süsteemselt ravimata). Uuringusse ei kaasatud IIIA staadiumi melanoomiga patsiente. Kokku randomiseeriti 906  $\geq$ 15a patsienti, saama kas nivolumabi (n = 453) iga 2 nädala järel või ipilimumabi (n = 453) iga 3 nädala järel (4 esimest annust) ning seejärel iga 12 nädala järel. Enamikul patsientidest oli III-staadiumi haigus (81%), 19%-l IV-staadiumi haigus. Ravi teostati haiguse taastekkeni, vastuvõetamatute kõrvaltoimete esinemiseni, patsiendi nõusoleku lõppemiseni või maksimaalse kestusega kuni 1 aasta. Täispika ravi (12 kuud) läbis 61% nivolumab ja 27% ipilimumab grupist, mediaandoos vastavalt 24 ja 4.

24-kuud jälgimisandmete kohaselt tagab nivolumab statistiliselt oluliselt pikema retsidiivivaba elulemuse (RFS) kui ipilimumab (**RFS<sub>median</sub> vastavalt 30,8 kuud ja 24,1 kuud, HR=0,66 (0,54-0,81, p<0,0001)**), kuid antud mediaanhinnang on eelduslik ja ei ole väheste riskirühma kuuluvate patsientide tõttu usaldusväärne ega stabiilne. Kuigi RFS kasu demonstreeriti järjekindlalt sõltumatult kasvaja PD-L1 ekspressioonist või BRAF staatusest, siis haiguse staadiumil põhinevas subgruppide analüüsis ilmnes, et staadiumi IIIB korral reseksiooni järgselt on erinevus nivolumab ja ipilimumab gruppide vahel piiripealselt oluline HR= 0,68 (0,47-1,00) ja IV-staadiumi reseksiooni järgse ravi korral ei saavutatud ravirühmade vahel statistiliselt olulist erinevust HR=0,68 (0,44-1,06). 36-kuu jälgimisandmete kohaselt ei ole retsidiivivaba elulemuse (RFS) mediaani nivolumab grupis saavutatud NR (38,7-NR), küll aga on see ipilimumab grupis 24,9 kuud (16,6-35,1). Kaugmetastaaside vaba elulemuse mediaan (DMFS) ei ole saavutatud mh 36-kuu jälgimisaja jooksul, riskitiheduse suhe DFMS puhul III-staadiumiga patsientidel 0,68 (0,55-0,84). Üldise elulemuse kasu ei ole hinnatud andmete ebaküpsuse tõttu.

Ohutusprofiili ja elukvaliteedi andmed põhinevad 12-kuu jälgimisandmetel, kus täheldati nivolumab ravil olnud patsientidel oluliselt vähem 3. ja 4. astme kõrvaltoimed kui ipilimumab ravil olnud patsientidel, vastavalt 14,4% ja 45,9%. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi nivolumab grupis 9,7% ja ipilimumab grupis 42,6%. Järgnevat ravi vajas 31,1% nivolumabi ravil oluist ja 41,1% ipilimumab ravil oluist. Elukvaliteet püsis nivolumab ravi jooksul muutumatuna või oli lähedane ravieelsetele väärtustele ning selle hindamiseks kasutati skaalasi nagu EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) QLQ-C30 ning EQ-5D indeks ja visuaalne analoogskaala (VAS).

---

<sup>10</sup> Annals of Oncology 30 (Supplement 5): v533–v563, 2019

<sup>11</sup> ettekande slaidid. ESMO congress.2019. (Bristol-Myers Squibb)

### Kokkuvõtvalt pembrolizumabi ja nivolumabi uuringute tulemused:

	<b>Pembrolizumab</b>	<b>Nivolumab</b>
	<b>Keynote-054<sup>2</sup> ja <sup>12</sup></b>	<b>Checkmate238<sup>8, 9, 10, 11</sup></b>
võrdlusalune	platseebo, st rutiinne jälgimine	ipilimumab
uuritav staadium (AJCC ver 7)	IIIA, IIIB, IIIC	IIIB, IIIC, IV
12-kuud RFS, %	75,4% (vs 61%)	70% (vs 60%)
18-kuud RFS, %	71,4% (vs 53,2%)	66% (vs 53%)
24-kuud RFS, %	-	63% (vs 50%)
36-kuud RFS, %	-	58% (vs 45%)
RFS <sub>median</sub> , kuudes (95%)	-	NR (38,7-NR)**
RFS HR	0,56 (CI: 0,44-0,72)*	0,68 (95% CI: 0,56-0,82)**
DMFS <sub>median</sub>	NR	NR
DMFS HR (95% CI)	III-staadium 0,53 (99% CI:0,37-0,76)*	III-staadium 0,68 (0,55-0,84)** IV-staadium 0,71 (0,46-1,08)**
OS HR	ei ole hinnatud	ei ole hinnatud

\*18-kuu jälgimisandme põhjal

\*\*36-kuu jälgimisandmete põhjal

NR- not yet reached (ei ole veel saavutatud)

Pembrolizumab ja nivolumabi võrdlevaid uuringuid naha pahaloolumulise melanoomi adjuvantses ravis ei ole läbi viidud. Meditsiinilise eksperdi hinnangul saab uuringute CheckMate 238 ja KEYNOTE-054 tulemustel eeldada, et IIIB ja IIIC staadiumi puhul on nivolumab ja pembrolizumab võrdselt efektiivsed.

## **2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud**

### Pembrolizumab:

Müügiloahoidja andmetel on ravimi Keytruda (pembrolizumab) 100 mg annuse konfidentsiaalne hind koos käibemaksuga ■■■■■ eurot. Vastavalt SPC-le kasutatakse Keytrudat monoteerapiana kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Melanoomi adjuvantraviks tuleb Keytrudat manustada kuni haiguse retsidiivi või mittevastuvõetava toksilisuse tekkeni või kestusega kuni üks aasta (st 18 tsükli). Esitatud hinnaga on adjuvantravi pembrolizumabiga kolmenädalase ravi maksumus ■■■■■ eurot.

### Nivolumab:

Müügiloahoidja andmetel on ravimi Opdivo (nivolumab) 240 mg annuse hind koos käibemaksuga ■■■■■ eurot. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele kasutatakse Opdivot monoteerapiana melanoomi adjuvantravis veenisisesse infusioonina 240 mg iga 2 nädala järel või 480 mg iga 4 nädala järel. Ravi Opdivoga teostatakse melanoomi adjuvantravi puhul kuni täheldatakse kliinilist kasu või kuni patsient enam ravi ei talu, maksimaalse kestusega kuni 12 kuud (st 26 tsükli). Esitatud hinnaga on adjuvantravi nivolumabiga kahe nädalase ravi maksumus ■■■■■ eurot.

<sup>12</sup> Keytruda. Assessment report (18.10.2018). EMA. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0047-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf)



### 3. Kulutõhususe analüüs

#### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

##### **Pembrolizumab:**

Šotimaa (SMC) (13.05.19)<sup>13</sup> soovib pembrolizumabi kasutamist lümfisõlmede haaratusega III staadiumi melanoomi adjuvantraviks pärast täielikku resektsiooni, tingimusel, et firma tagab patsientide juurdepääsu skeemis kokkulepitud tingimused, mis parandavad ravimi kulutõhusust. Andmed pembrolizumabi kohta pärinesid KEYNOTE-054 uuringust (02.10.17) ja olid kaugmetastaaside vaba elulemuse ja üldise elulemuse osas ebaküpsed. Esitatud majandusmudel võrdles pembrolizumabi rutiinse jälgimisega. Analüüsi miinustena toodi välja asjaolu, et uuringu KEYNOTE-054 jälgimisaeg oli ainult 15 kuud, aga andmeid oli ekstrapoleeritud 46 aastani (ajahorisont), lisaks toob madalad kulud pembrolizumabiga eeldus, et patsiendid veedavad selle ravile järgnevalt vähem aega kallis kaugmetastaaside faasis, samas pole aga pembrolizumabi mõju järgnevatele raviridadele teada. SMC järeldas, et kuna pembrolizumab on harvikravimiga ekvivalentne võib aktsepteerida kulutõhususe analüüsi suuremat ebakindlust.

Kanada (CADTH) (01.08.2019)<sup>14</sup> soovib pembrolizumabi kasutamist adjuvantravis staadiumi IIIA (lümfisõlmede metastaasid >1mm) kuni IIID korral naha melanoomi täieliku eemaldamise järgselt. Soovitatakse kui tagatakse kuluefektiivsuse vastuvõetav tase, esitatud hinnaga ei ole kuluefektiivne. Otsusele jõuti arvestades pembrolizumabi retsidiivivaba elulemuse kliinilist kasu võrreldes platseeboga (jälgimine) ja arvestades vastuvõetavat ohutusprofiili, mis ei alanda patsientide elukvaliteeti. Esitatud majandusmudeli miinuseks peeti liiga pikka ajahorisonti (46 aastat) ning üldise elulemuse ebakindlust ebaküpsede andmete tõttu. EGP teostas täiendava analüüsi ning leidis, et tõenäoliselt jääb ICER<sub>qaly</sub> 51 289- 114 584 CAD vahele (võidetakse 0,70-2,05 kvaliteetset eluaastat).

Austraalia (PBAC) (07.2019)<sup>15</sup> ei soovita rahastamist ka pärast kordustaotlust. Jätakuvalt on pembrolizumabi kliiniline eelis ebakindel ja majandusmudel ei ole piisavalt usaldusväärne kulutõhususe hindamiseks. Korduvtaotlusega ei esitatud uusi kliinilisi andmeid, mistõttu jäi PBAC seisukohale esitatud andmete ebaküpsuse osas ning leidis, et on vaja täiendavaid efektiivsuse andmeid nii retsidiivivaba elulemuse kui ka üldise elulemuse kohta. PBAC viitas, et 1,03 võidetud kvaliteetset eluaastast andis pembrolizumab üksnes 3% (0,03 QALY), ülejäänud kvaliteetsete eluaastate kasu kogunes modelleeritud perioodist.

##### **Nivolumab:**

Inglismaa (NICE)<sup>16</sup> soovitatakse vähifondi raames ühe võimalusena melanoomi täieliku eemaldamise järgselt lümfisõlmede haaratusega või metastaatilise haigusega täiskasvanud patsientidel (kui järgitakse tootjaga kokkulepitud juurdepääsu tingimusi). Esitatud majandusmudel võrdles nivolumabi (24-kuu jälgimisandmed) robustselt kaudsete tõendite alusel rutiinse jälgimisega (mudeldades võrdlusandmed ipilimumabi vs platseebo uuringu pinnalt). NICE

<sup>13</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-submission-smc2144/>

<sup>14</sup> <https://www.cadth.ca/keytruda-melanoma-adjuvant-treatment-details>

<sup>15</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/pembrolizumab-melanoma-psd-july-2019.pdf>

<sup>16</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta558>

möönab, et esineb ebakindlus üldise elulemuse kasu osas (andmed puuduvad) ning ei ole teada kas adjuvantravi mõjutab järgnevaid ravivõimalusi metastaatilise haiguse korral. Arvestades, et kliinilise uuringu varajased andmed on paljulubavad ning esineb usutav potentsiaal võimaliku kulutõhususe osas (kui värskemad andmed kinnitavad praegust efektiivsuse prognoosi) soovitatakse käesolevalt nivolumabi vähifondi raames. ERG teostas täiendava analüüsi, mille halvima stsenaariumi kohaselt (eeldades, et nivolumabil puudub OS kasu) on ICER<sub>qaly</sub> £ 80 401.

Šotimaa (SMC)<sup>17</sup> soovib adjuvantravina lümfisõlmede haaratuse või metastaatilise haigusega melanoomi täieliku eemaldamise järgselt täiskasvanud patsientidel (arvestades patsientide ligipääsu skeemi), kuid möönab, et majandusmudel põhineb väga ebaküpsel andmetel (üldise elulemuse andmed puuduvad). SMC aktsepteeris majandusanalüüsi suuremat ebakindlust käsitledes nivolumabi harvikravimina.

Kanada (CADTH)<sup>18</sup> soovib kui müügiloahoidja tagab eelarve mõju ja kulutõhususe vastuvõetaval tasemel. Soovitatakse IIIB/C/D või IV staadiumi (*AJCC 8th edition*) melanoomi täieliku eemaldamise järgselt (regionaalsete lümfisõlmede mikrometastaasid on lubatud pärast ainult sentinel (e valvur lümfisõlme biopsiat). Otsusele jõuti arvestades nivolumabi retsidiivivaba elulemuse kasu ja vastuvõetavat toksilisuse profiili (minimaalsed kõrvaltoimed, elukvaliteedi säilitav). EGP täiendava analüüsi kohaselt jääb nivolumabi ICUR väärtus (võrrelduna jälgimisega) 66 082CAD/QALY-93 493CAD/QALY (võidetakse 0,92-1,31 QALY). Juhul kui müügiloahoidja eeldus üldise elulemuse kasu osas peab paika (HR-OS=0,71), siis on ICUR 66 082CAD/QALY.

Iirimaa (NCPE)<sup>19</sup> soovib kaaluda nivolumabi kasutamist kui selle kuluefektiivsus paraneb võrreldes olemasolevate raviviisidega. NCPE teostas mitmeid täiendavaid analüüse ning leidis, et nivolumab kuluefektiivsuse tõenäosus 45 000€ lävendi juures on 31% ja 20 000€ lävendiga 0%, muuhulgas tõdeti, et mudel põhineb väga ebaküpsel andmetel (24-kuu jälgimisandmed) ning ICER on väga ebakindel (seotud elulemuse ekstrapolatsiooniga), kõikides suures ulatuses (maksimaalne 330 000€).

Austraalia (PBAC)<sup>20</sup> kordustaotlus (varasemalt ei soovitatud), PBAC lükkab otsustamise edasi, et võimaldada hinna ja riskijagamise läbirääkimisi. Viitab, et asjakohane vaid IIIB-IV staadiumi korral, mitte IIIA. PBAC arutles, et juhul kui pembrolizumab saab loetellu samal näidustusel ja patsientide puhul, oleks asjakohane, et nivolumab saab rahastuse kuluminimeerimise alusel.

---

<sup>17</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-full-submission-smc2112/>

<sup>18</sup> <https://www.cadth.ca/opdivo-melanoma-adjuvant-therapy-details>

<sup>19</sup> <http://www.ncpe.ie/drugs/nivolumab-opdivo-as-mono-therapy-for-the-adjuvant-treatment-of-adults-with-melanoma/>

<sup>20</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/nivolumab-psd-july-2019.pdf>

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

#### Pembrolizumab:

Uuendatud majandusanalüüsi ei ole esitatud.

#### Nivolumab:

Müügiloahoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi (jaotatud elulemusega Markovi mudel), mis põhineb Checkmate238 (24-kuuline jälgimis periood) ja CA184-029 uuringu andmetel. Bucheri kaudse võrdluse abil hinnati nivolumabi platseeboga (patsiendi jälgimisega). Mudel kasutab nivolumab avalikku hinda ning selle baasstsenaarium kasutab 60 aastast ajahorisont ja annab võrdluses patsiendi jälgimisega **2,65 kvaliteetset eluaastat** (8,68 vs 6,04) ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks **15 383,63 eurot**, 10 a ajahorisondi korral on mudelis ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks 33 464 eurot (võidetakse 1,19 kvaliteetset eluaastat), saadud kulud ja kasud on diskonteeritud 5% määraga. Arvestades, et uuringu Checkmate238 tulemused on ebaküpsed, andmed üldise elulemuse ja kaugete metastaaside vaba elulemuse kohta pole selgunud, ei pea haigekassa esitatud mudeli andmeid kuigi usaldusväärseteks.

**Tabel 1.** Kulu ühe patsiendi raviks pembrolizumabiga või nivolumabiga

Ravi maksumus			
Toimeaine	Üks tsükel, (€) 3 nädalat	12-kuud, (€) 18 tsüklit	Mediaandooside arvuga 14 tsüklit
<b>pembrolizumab</b>	■	■	■
	Üks tsükel, (€) 2 nädalat	12-kuud, (€) 26 tsüklit	Mediaandooside arvuga 24 tsüklit
<b>nivolumab</b>	■	■	■

### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

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

Patsientide prognoosi ei ole korrigeerinud.

**Tabel 2.** Taotleja prognoosist lähtuv teenust kasutavate patsientide hulk, teenuse maht ning lisakulu ravimile.

	Pembrolizumab		Nivolumab	
	30	40	30	40
Patsiente				
Lisakulu max tsüklite arvuga, € *	■	■	■	■
Lisakulu keskmise tsüklite arvuga, € **	■	■	■	■

\* pembrolizumab max tsüklite arv 18, nivolumab max tsüklite arv 26

\*\* pembrolizumab mediaandooside arv 14 (keynote-054), nivolumab mediaandooside arv 24 (checkmate238)

#### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Kui ravim kuulub tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

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

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

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

##### Pembrolizumab:

Teenus on näidustatud III staadiumi (IIIa-IIIc, klassifikatsioon: *AJCC 8th edition*) lümfisõlmede haaratusega melanoomi adjuvantraviks patsientidele kellele on teostatud täielik reseksioon ning kelle sooritusvõime ECOG skaalal on 0 või 1

##### Nivolumab:

Teenus on näidustatud III staadiumi (IIIb-d) ja IV staadiumi (klassifikatsioon: *AJCC 8th edition*) lümfisõlmede haaratusega melanoomi adjuvantraviks patsientidele kellele on teostatud täielik reseksioon ning kelle sooritusvõime ECOG skaalal on 0 või 1

Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Onkoterapia Ühinguga.

## Kokkuvõte (TÄIENDATUD 2020)

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul  
(kursiivis lisatud 2020 hindamise raames uuendatud info)

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Uue näidustuse lisamine komplekshinda 237R : Adjuvantne pembrolizumab monoterapia peale melanoomi (AJCC klassifikatsiooni järgi III staadium) täielikku reseksiooni täiskasvanutel.	<i>Teenuskoodi 237R alates 2020a ei eksisteeri - pembrolizumab on kirjeldatud ravimiteenuses 254R ja nivolumab ravimiteenuses 255R</i>
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoterapia Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Kõrge retsidiivi ja/või metastaseerumise riskiga III staadiumi melanoomi patsientide standardravi Eestis peale kasvaja täielikku reseksiooni on hetkel patsientide jälgimine.	
<b>Kulutõhusus</b>	Tulenevalt kliinilise uuringu KEYNOTE-054 väga ebaküpsetest andmetest pole <u>pembrolizumabi</u> kulutõhusust võimalik usaldusväärselt hinnata.  <i>Tulenevalt kliinilise uuringu Checkmate328 väga ebaküpsetest andmetest ei ole <u>nivolumab</u> kulutõhusust võimalik usaldusväärselt hinnata.</i>	<i>Pembolizumab kulutõhusus ei ole pärast haiglaravimite komisjoni muutunud, kaasasjastatud elulemuse andmeid ei ole publitseeritud.</i>
<b>Omaosalus</b>	Teenuse lisamise korral loetellu patsiendipoolne omaosalus puudub	
<b>Vajadus</b>	30-40 patsienti aastas  <u>Pembrolizumab:</u> maksimaalselt 18 tsüklit patsiendi kohta  <u>Nivolumab:</u> maksimaalselt 26 tsüklit patsiendi kohta	
<b>Teenuse piirhind</b>	Hetkel ei hinnata	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	<u>Pembrolizumab:</u> III staadiumi (IIIa-IIIc) lümfisõlmede haaratusega melanoomi adjuvantraviks patsientidele kellele on teostatud täielik reseksioon ning kelle sooritusvõime ECOG skaalal on 0 või 1.  <u>Nivolumab:</u> III-staadiumi (IIIb-d) ja IV-staadiumi lümfisõlmede haaratusega melanoomi adjuvantraviks patsientidele kellele on	<i>Klassifikatsioon: AJCC 8<sup>th</sup> edition</i>  <i>Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Onkoterapia Ühinguaga.</i>

	<i>teostatud täielik reseksioon ning kelle sooritusvõime ECOG skaalal on 0 või 1</i>	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	<u>Pembrolizumab:</u> ██████ milj eurot aastas  <u>Nivolumab:</u> ██████ milj eurot aastas	
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletav PD-1 inhibiitor pembrolizumab tagab III staadiumi resetseeritud melanoomi korral mõnevõrra pikema retsidiivivaba elulemuse (RFS) kui platseebo, kuid selle toime üldisele elulemusele pole veel selgunud. Tulenevalt ebaküpsetest uuringuandmetest pole teada ka ravimi kulutõhusus. Ravimi kompenseerimisega kaasneks väga suur lisakulu ravikindlustuse eelarvele.	Taotletav PD-1 inhibiitor nivolumab tagab III staadiumi resetseeritud melanoomi korral mõnevõrra pikema retsidiivivaba elulemuse (RFS) kui ipilimumab ( <i>mida eestis ei rahastata</i> ), kuid selle toime üldisele elulemusele ei ole veel selgunud. Puuduvad andmed võrdluses rutiinse jälgimisega. Tulenevalt ebaküpsetest uuringuandmetest ei ole teada ravimi kulutõhusus. Ravimi kompenseerimisega kaasneks väga suur lisakulu ravikindlustuse eelarvele.