

## HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *Teams*'i vahendusel

18.03.2021 nr 3

Algus kell 13.00, lõpp kell 13.30

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)  
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)  
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Marko Ölluk (Eesti Perearstide Selts)  
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)  
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Pembrolizumab monoteerapiana või kombinatsioonis platinat ja 5-fluorouratsiili sisaldava kemoteerapiaga metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele (Lisa 1. Väljavõte 18.06.2020 haiglaravimite komisjoni koosoleku protokollist, müügiloa hoidja lisainfo, meditsiinilise tõenduspõhise hinnang, kulutõhususe hinnang);

### 1. PEMBROLIZUMAB

**Jätk 18.06.2020 arutelule.**

**Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Taotleja on esitanud Uuringu KEYNOTE-048 pikema jälgimisaja andmed.

**Tulemused (nelja-aastane jälgimisaeg):**

Nii pembrolizumab monoteerapiana kui ka pembrolizumab koos keemiaraviga parandab PD-L1 CPS  $\geq$  20 patsientide populatsioonis võrreldes tsetuksimab + keemiaraviga üldist elulemust.

Monoteerapia puhul oli OS mediaan vastavalt 14,9 kuud (95% UI 11,5-20,6) vs 10,8 kuud (95% UI 8,8-12,8), erinevus 4,1 kuud, riskitiheduste suhe (HR) 0,61 (95% UI 0,46-0,81), p-väärtus 0,00034.

Pembrolizumab + keemiaravi puhul oli OS mediaan vastavalt 14,7 kuud (95% UI 10,3-19,3) vs 11,1 kuud (95% UI 9,2-13,0), erinevus 3,6 kuud, HR 0,62 (95% UI 0,46-0,84), p-väärtus 0,000826.

Progressioonivaba elulemuse erinevus ei olnud kummagi võrdluse puhul statistiliselt oluline.

**Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale MS Excel tarkvaral põhineva farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud pembrolizumabi monoteerapia ning pembrolizumabi ja kemoteerapia kombinatsiooni kuluefektiivsust võrreldes platinapreparaati (tsisplatiin või karboplatiin) ja 5-FU-d sisaldava keemiaraviga metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-

L1 CPS-ga  $\geq 20$ . Mudelis on kasutatud taotletava teenuse efektiivsusandmeid uuringust KEYNOTE-048, võrdlusravi efektiivsusandmed tuginevad võrgustik meta-analüüsile.

Mudeli ajahorisont on 20 aastat. Mudelis on maksimaalne ravi kestus pembrolizumabiga piiratud kahe aastaga. Tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga.

Analüüsi järgi võidetakse pembrolizumabi monoterapiaga 1,13 QALY (1,99 vs 0,86) ja kulutõhususe näitaja on 25 444 eurot/QALY. Kombinatsioonraviga võidetakse 1,80 QALY (2,60 vs 0,79) ja kulutõhususe näitaja on 20 694 eurot/QALY.

### **EHK tähelepanekud:**

- mudelis on OS modelleerimisel kasutatud monoterapiat puhul log-logistilist distributsiooni ja kombinatsioonravi korral log-normaalset distributsiooni. NICE on enda hinnangus pidanud kõige kohasemaks kasutada mõlemal juhul Weibulli distributsiooni, mis annab kliiniliselt kõige usutavama tulemuse. Kulutõhususe näitajad Weibulli distributsiooni kasutamisel on monoterapiat korral 31 833 eurot/QALY ja kombinatsioonravi korral 24 350 eurot/QALY, võidetud QALY-de arv langeb vastavalt 0,89 ja 1,51-ni;
- mudeli ajahorisont võib antud sihtgrupi üldise elulemuse mediaani arvestades olla liialt pikk. Šotimaa eksperdid on ühe tõenäolise stsenaariumi korral kasutanud 10-aastast ajahorisonti. Kui lisaks eelnevale korrektureile lühendada mudeli ajahorisonti 10 aastale, on kulutõhususe näitaja monoterapiat korral 36 052 eurot/QALY ja kombinatsioonraviga 31 420 eurot/QALY;
- mudelis on kasutatud nii taotletava teenuse kui võrdlusravi puhul samu tervisekasu (utility) väärtuseid, monoterapiat korral on progressioonieelne tervisekasu väärtus 0,77 ja progressioonijärgne väärtus 0,71, kombinatsioonravi korral vastavalt 0,76 ja 0,70. NICE on enda hinnangus pidanud progressioonijärgset tervisekasu väärtust 0,71 liialt kõrgeks ja kasutas selle asemel väärtust 0,66. Kui Eestile esitatud analüüsis kasutada NICE'i eeskujul sama väärtust, tõusevad kulutõhususe näitajad väärtusteni vastavalt 37 200 eurot/QALY ja 32 600 eurot/QALY;
- võrdlusravi puhul mõjutab ravikuluseid oluliselt järgnevate raviridade, sh nivolumabi kulu. Haigekassa korrigeeris mudelis nivolumabi maksumust, mille tulemusel tõusis kulutõhususe näitaja monoterapiat korral väärtuseni **41 412 eurot/QALY** ja kombinatsioonravi korral väärtuseni **35 896 eurot/QALY**.

Mudeli järgi püsib pembrolizumabi raviefekt kogu ajahorisondi jooksul. Seda asjaolu on pidanud puuduseks nii Inglismaa, Šotimaa kui ka Kanada eksperdid. NICE'i hinnangul on õigem arvestada raviefekti püsimisega viie aasta jooksul, misjärel rakendati mudelis HR väärtust 1. Eestile esitatud mudelis ei õnnestunud haigekassal seda muudatust sisse viia, kuid tuleb arvestada, et sel võib olla oluline mõju tulemustele.

### **Diskussioon**

Komisjon tuletas meelde 18.06.2020 arutelu, mille kokkuvõtte oli järgmine:

*Komisjon nentis, et tegemist on halva prognoosiga haigusega. Praegu on 1. reas kättesaadav kemoterapia ning 2. reas nivolumab. Uuringu andmetel annab pembrolizumab keskmiselt 4,1 kuud elulemuse kasu. Pembrolizumabi + keemiaravi efekt on olnud väiksem (3,7 kuud). Komisjon tõdes, et arvestades elulemuse mediaani selle haigusega (6-15 kuud) on 4 kuune elulemuse kasu oluline efekt. Kuna uuringus võrdlusraviks olnud skeem on efektiivsem kui Eestis kasutatav ravi, siis ei ole ravi efekt võrreldes meil kättesaadavate skeemidega väiksem.*

*Komisjon tõdes, et kulutõhususe analüüs on siiski selle võrra ebakindlam, et otsesest võrdlust Eestis kasutatava alternatiiviga ei ole. Arvestades elulemuse mediaani on komisjoni hinnangul sobivaim*

*kasutada majandusanalüüsis 5-aastast ajahorisonti. Kokkuvõttes soovitas komisjon taotlus rahuldada tingimusel, et konservatiivsetel eeldustel jääb kulutõhususe näitaja 40 000 euro piiresse.*

### **18.03 arutelu:**

Ravimi müügiloa hoidja (MLH) on vastusena komisjoni eelmisel korral tehtud soovitusel edastanud pikema jälgimisaja (45 kuud) andmed. Muu hulgas on MLH rõhutanud, et ESMO MCBS (*ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale*) taotletud patsiendipopulatsioonil on pembrolizumabi monoterapia korral 5 ja pembrolizumab kombinatsioonravi korral 4. Täiendavat hinnapakkumist ei ole MLH esitanud.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Pikema jälgimisaja andmetest ning teiste riikide hinnangutest tulenevalt on haigekassa majandusanalüüsis aktsepteerinud 10-aastast ajahorisonti. Kuna eelarvemõju on märkimisväärne ja majandusanalüüsi tulemused suures osa modelleeritud, siis peab komisjon põhjendatuks kasutada analüüsis võimalikult konservatiivseid eeldusi. Konservatiivseid eeldusi on kasutanud ka teised riigid. Komisjoni hinnangul on haigekassa tehtud muudatused majandusanalüüsis põhjendatud ning toetab ravimi hüvitamist, kui ICER/QALY on nii monoravi kui ka kombinatsioonravi puhul konservatiivsetel eeldustel  $\leq 40\,000$  euro.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb tasemeni, mille juures ICER/QALY on nii monoravi kui ka kombinatsioonravi puhul konservatiivsetel eeldustel  $\leq 40\,000$  euro.

Ott Laius  
Juhataja

Marta Danilov  
Protokollija