

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Süsteemne ravi PD-1 vastase antikehaga (pembrolizumab või nivolumab) mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoomiga haigetel, kelle sooritusvõime on vähemalt 2 (ECOG skaalal).
<b>Taotluse number</b>	1147

### **Lühikokkuvõtte taotlusest**

Eesti Onkoloogide selts taotleb uue teenuse „Süsteemne ravi PD-1 vastase antikehaga (pembrolizumab või nivolumab) mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoomiga haigetel, kelle sooritusvõime on vähemalt 2 (ECOG skaalal).“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Nimetatud teenus sisaldaks toimeainete pembrolizumab või nivolumab kasutamist.

Melanoom on melanotsüütidest pärinev pahaloomuline kasvaja, mis on enamasti lokaliseeruvad nahal, harvem limaskestadel (silma-, 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 pahaloomulise melanoomi raviks tervishoiuteenuse 313R komplekshinna raames kahte erinevat dakarbasiini sisaldavat raviskeemi ning alates 2016 aasta algusest BRAF V600 mutatsiooniga kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise (IIIc-IVst) melanoomi raviks toimainet dabrafeniib. Viimast kompenseeritakse patsientidele, kelle üldseisund ECOG kriteeriumide järgi on 0-1. Taotletavad PD-1 inhibiitorid on näidustatud kõigile kaugelearenenud melanoomiga patsientidele, sõltumata BRAF mutatsiooni olemasolust.

NCCN ravijuhend<sup>1</sup> soovib metastaatilise või mitteresetseeritava melanoomi korral immuunravi PD-1 vastaste antikehadega pembrolizumabi või nivolumabiga. Juhul kui patsiendid on BRAF mutatsiooniga soovitatakse ka suunatud monoravi darafeniibi või vemurafeniibiga või kombinatsioonravi dabrafeniib/ trametiniib või vemurafeniib/ kobimetiniib preparaatidega.

### **1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus;**

Müügiloahoidja andmetel on ravimi Keytruda (pembrolizumab) 50 mg annuse hind koos käibemaksuga [redacted] eurot ning ravimi Opdivo (nivolumab) 40mg annuse hind koos

<sup>1</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2016). Melanoma.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf)

käibemaksuga [redacted] eurot ning 100mg hind [redacted] eurot. Vastavalt ravimiomaduste kokkuvõttele kasutatakse Keytrudat 2mg/kg kohta iga kolme nädala tagant ning Opdivot 3mg/kg kohta iga kahe nädala tagant.

## 2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

### 2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

PD-1 inhibiitoritele on teatud patsientide grupis (BRAF mutatsiooniga) alternatiiviks soodusravimite loetelus olev preparaas Tafinlar (dabrafeniib).

**Tabel 1.** Kulu ühe 75kg patsiendi 6-nädalaseks raviks alternatiivsete ravimite kasutamisel

Ravim	Toimeaine	Viaale ühel manustamisel	6 nädalase ravi maksumus EHK-le
Tafinlar 75mg N120	dabrafeniib	-	[redacted]
Keytruda 50mg N1	pembrolizumab	3	[redacted]
Opdivo 40mg N1 ja 100mg N1	nivolumab	2 (100mg)+ 1 (40mg)	[redacted]

Pembrolizumabi ja nivolumabi maksumuse arutamisel on arvestatud 75kg patsiendiga.

Taotletavad preparaadid on sarnase hinnatasemega, kuid märkimisväärselt kallimad soodusravimite loetelus olevast preparaadist Tafinlar. Lisaks kaasneb ravimiga Tafinlar kulujagamise skeem, mille korral saavad patsiendid ravi alguses [redacted].

### 2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

### 2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Pembrolizumab ja nivolumab raviks sobilikele patsientidele, kes on BRAF positiivsed on alternatiiviks haigekassa soodusravimite loetellu kantud preparaas Tafinlar (dabrafeniib). Patsientidele, kes on BRAF negatiivsed, efektiivsed alternatiivid puuduvad. PD-1 inhibiitorite pembrolizumabi ja nivolumabi omavahelisi võrdlusuuringuid teostatud pole, lisaks pole kumbagi neist võrreldud BRAF inhibiitoritega.

Pembrolizumabiga on läbi viidud üks kolmanda faasi kliiniline uuring<sup>2</sup>, mis võrdles selle efektiivsust ipilimumabiga. Hinnanguline progressioonivaba elulemuse mediaan oli pembrolizumabi iga kahe nädala tagant saanute grupis 5,5 kuud, iga kolme nädala tagant saanute grupis 4,1 ning ipilimumabiga 2,8 kuud. Tulenevalt pembrolizumabiga kaasnevatest headest ravitulemustest otsustati uuring sõltumatute uuringu monitooriatsiooni soovitusel varakult lõpetata ning kõik ipilimumabi patsiendid lülitati ümber pembrolizumabile. Üldise elulemuse mediaani ei saavutatud üheski grupis. Teise faasi kliiniline uuring<sup>3</sup> võrdles pembrolizumabi uurija valitud kemoteraapiaga (paklitaksel plus

<sup>2</sup> Robert C et al (2015). Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. The New England Journal of Medicine 372:2521-32.

<sup>3</sup> Ribas A et al (2015). Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-02): a randomised, controlled, phase 2 trial. The Lancet 16: 908–18.

karboplatiin, paklitakseel, karboplatiin, dakarbasiin või temosolomiid) patsientidel, kelle haigus oli ipilimumabi foonil progresseerunud, osad patsiendid olid eelnevalt saanud ka BRAF (MEK) inhibiitorit. Progressioonivaba elulemus oli pembrolizumabi grupis 2,9 kuud ning kemoterapia grupis 2,7 kuud. Üldise elulemuse andmed olid avaldamiseks veel ebaküpsed.

Nivolumabiga on läbi viidud kolm kolmanda faasi kliinilist uuringut, esimeses<sup>4</sup> neist võrreldi nivolumabi kasutamist dakarbasiiniga patsientidel, kes ei olnud varasemalt ravi saanud. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli nivolumabi grupis 5,1 kuud ning dakarbasiini grupis 2,2 kuud. Nivolumabi grupis ei saavutatud üldise elulemuse mediaani ning dakarbasiini grupis oli see 10,8 kuud. Antud uuringu hilisemad tulemused<sup>5</sup> näitasid, et 18,5 kuulise jälgimisperioodi jooksul polnud nivolumabi grupis üldise elulemuse mediaani veel saavutatud, 60% patsientidest olid endiselt elus ning dakarbasiini grupis oli see 11,2 kuud. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli selleks hetkeks nivolumabi grupis 5,4 kuud ning dakarbasiini grupis endiselt 2,2 kuud. Teises uuringus<sup>6</sup> randomiseeriti varasemalt ravi mitte saanud patsiendid saama nivolumabi, ipilimumabi või nende kahe kombinatsiooni. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli kombinatsioonravi saanutel 11,5 kuud, ainult ipilimumabi saanutel 2,9 kuud ning ainult nivolumabi saanutel 6,9 kuud. Üldise elulemuse andmed olid avaldamiseks veel ebaküpsed. Kolmandas<sup>7</sup> võrreldi nivolumabi keemiaraviga (dakarbasiin või paklitakseel koos karboplatiiniga) patsientidel, kes olid progresseerunud ipilimumabi või BRAF inhibiitori foonil. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli nivolumabi grupis 4,7 kuud ja keemiaravi grupis 4,2 kuud. Üldise elulemuse andmed olid avaldamiseks veel ebaküpsed.

### Pembrolizumab

Ühendkuningriik (NICE)<sup>8</sup> soovib pembrolizumabi ühe võimalusena kaugelearenenud melanoomiga patsientidele, keda pole varasemalt ravitud ipilimumabiga ning keda on varasemalt ravitud ipilimumabiga või BRAF(MEK) inhibiitoritega, juhul kui firma tagab kokkulepitud allahindluse. Tõenäoliselt jääb kulutõhususe määr (ICER) ühe kvaliteetse eluaasta kohta alla £50 000. Samas toodi välja, et andmete ebaküpsuse tõttu on ebakindlus õige elulemuse kasu osas võrreldes konventsionaalse raviga.

---

<sup>4</sup> Robert C et al (2015). Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. The New England Journal of Medicine 372:320-30.

<sup>5</sup> Atkinson V et al (2015). Two-Year Survival and Safety Update in Patients With Treatment-Naïve Advanced Melanoma (MEL) Receiving Nivolumab or Dacarbazine in CheckMate 066. Presented at Society for Melanoma Research (SMR) 2015 International Congress; November 18–21, 2015; San Francisco, California, USA.

<sup>6</sup> Larkin J et al (2015). Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. The New England Journal of Medicine 373:23-34.

<sup>7</sup> Weber JS et al (2015). Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet 16: 375–84.

<sup>8</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366/resources/pembrolizumab-for-advanced-melanoma-not-previously-treated-with-ipilimumab-82602732133573> ; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta357/resources/pembrolizumab-for-treating-advanced-melanoma-after-disease-progression-with-ipilimumab-82602673347013>

Austraalia (PBAC)<sup>9</sup>- soovib pembrolizumabi kasutamist kaugelearenenud melanoomi raviks patsientidele, kes pole varasemalt saanud ravi ipilimumabi ega PD-1 inhibiitoriga. BRAF positiivsetele patsientidele soovitatakse ravi juhul kui haigus on BRAF inhibiitori foonil progresseerunud. Ravi ei tohi kesta kauem kui 6 doosi annuses 2mg/kg kohta iga kolme nädala tagant.

Kanada (CADTH)<sup>10</sup>- soovib pembrolizumabi kasutamist kaugelearenenud melanoomi raviks ravinaiivsetele patsientidele ning neile, kelle haigus on progresseerunud ipilimumabi või BRAF inhibiitori foonil. Ravi soovitatakse patsientidele, kelle sooritusvõime on ECOG järgi 0-1 ning kaetakse maksimaalselt kahe aasta jooksul. Otsusele jõuti tulenevalt kokkulepitud hinnalangusest, mis tagas sobiva kulutõhususe. Samas toodi välja, et on ebakindlus kliinilise kasu osas.

#### Nivolumab

Ühendkuningriik (NICE)<sup>11</sup> soovib nivolumabi kasutamist kaugelearenenud melanoomi raviks, kuna see on ipilimumabist efektiivsem. Välja on toodud, et pikaajaline kasu on ebakindel ning et kulutõhususe määr (ICER) ühe kvaliteetse eluaasta kohta jääb alla £30,000 nii BRAF positiivsete kui negatiivsete patsientide korral.

Austraalia (PBAC)<sup>12</sup>- soovib nivolumabi kasutamist kaugelearenenud melanoomi raviks patsientidele, kes pole varasemalt saanud ravi ipilimumabi ega PD-1 inhibiitoriga. BRAF positiivsetele patsientidele soovitatakse ravi juhul kui haigus on BRAF inhibiitori foonil progresseerunud. Ravi ei tohi kesta kauem kui 9 doosi annuses 3mg/kg kohta iga kahe nädala tagant. Soovitus tehti kuluminimiseerimise põhjal võrreldes pembrolizumabiga.

Kanada (CADTH)<sup>13</sup>- soovib nivolumabi kasutamist kaugelearenenud melanoomi raviks ravinaiivsetele ja heas üldseisundis patsientidele. Nivolumabi ei soovitata BRAF positiivsetele patsientidele, tulenevalt kliinilise kasu ebakindlusest. Otsusele jõuti tulenevalt kokkulepitud hinnalangusest, mis tagas sobiva kulutõhususe.

#### 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Nii pembrolizumabi kui ka nivolumabi müügiloahoidjad on esitanud haigekassale kulutõhususe arvutused.

Keytruda müügiloahoidja on esitanud Markovi mudeli, mis arvestab 40 aastase ajahorisondiga ning mille põhjal võidetakse võrreldes dakarbasiiniga 3,77 eluaastat ja 2,81 kvaliteetset eluaastat. Ühe eluaasta maksumuseks on [REDACTED] € ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks [REDACTED] €. Arvestades 5 aastase ajahorisondiga (Austraalia eksperdid on

---

<sup>9</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/pembrolizumab-psd-march-2015.pdf>

<sup>10</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_pembrolizumab\\_keytruda\\_mm\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_mm_fn_rec.pdf)

<sup>11</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384/resources/nivolumab-for-treating-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82602849706693>

<sup>12</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/nivolumab-psd-november-2015.pdf>

<sup>13</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab\\_opdivo\\_mm\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_mm_fn_rec.pdf)

arvestanud 5 aastase ajahorisondiga) ning korrigeerides dakarbasiini hinda, sai haigekassa võidetud eluaastate arvuks 1,47 ja võidetud kvaliteetsete eluaastate arvuks 1,16, ühe eluaasta maksumuseks [redacted] € ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks [redacted] €.

Opdivo müügilohoidja on esitanud lihtsustatud kulutõhususe arvutused, milles on arvestanud, et nivolumabi patsiendid saavad ravi 5,4 kuud ning dakarbasiini patsiendid 2,2 kuud. Tulenevalt uuringu andmetest oli üldise elulemuse mediaan dakarbasiini grupis 11,2 kuud ning 18,5 kuuse jälgimisaja järel oli elus 60% nivolumabi patsientidest. Lähtuvalt viimasest on taotleja eeldanud, et üldise elulemuse mediaan on nivolumabi grupis 24 kuud ja saanud ühe eluaasta (ICER<sub>LYG</sub>) maksumuseks [redacted] €. Kuna üldise elulemuse täpne kestus nivolumabi grupis pole veel selgunud, teostas haigekassa arvutused ka kaks kuud lühema üldise elulemuse (22 kuud korral) mediaani väärtusega ja sai ühe eluaasta maksumuseks [redacted] €.

### 3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuukse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;

Taotleja hinnangul on võttes arvesse Vähiregistri andmeid ja kliinilisi kogemusi oletatav patsientide arv aastas, kes vajaksid süsteemset melanoomi ravi umbes 30. Teatud hulk patsientidest ei sobi oma üldseisundi (ECOG staatus), haiguse leviku (kesknärvisüsteemi sümptomaatilised metastaasid, silma melanoom) või kaasuvate haiguste (autoimmuunsed haigused) tõttu alustama ravi PD-1 antikehaga. Ligi pooled melanoomi haigetest on BRAFV600 mutatsioon positiivsed ning seetõttu võivad alustada ravi BRAF/MEK inhibiitoriga ning jätkata ravi PD-1 antikehaga peale haiguse progressiooni teises raviliinis. Ravijuhiste kohaselt on lubatud anti PD-1 ravi BRAF positiivsete haigete korral ka esimese valikuna. Orienteeruv haigete hulk, kes võiksid teenuse kriteeriumitele vastata on taotleja hinnangul 15, neist 5 oleks BRAF positiivsed.

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

	aasta <i>t</i> * 2017	aasta <i>t+1</i> 2018	aasta <i>t+2</i> 2019	aasta <i>t+3</i> 2020
<b>Patsiente</b>	10	10	10	10
<b>Lisakulu pembrolizumabiga, €</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Lisakulu nivolumabiga, €</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\**t*- taotluse menetlemisele järgnev aasta

Kuna BRAF positiivsetele patsientidele on kättesaadav märkimisväärselt soodsam alternatiiv Tafinlari näol, siis haigekassa on arvestanud lisakulu arvestustes ainult taotleja poolt prognoositud 10 BRAF negatiivse patsiendiga. Tulenevalt uuringutes saavutatud progressioonivaba elulemuse väärtustest eeldab haigekassa, et mõlema toimeaine korral saavad patsiendid ravi ca 5,5 kuud ehk 24 nädalat (tegelikkuses oli PFS pembrolizumabi

korral 4,1 kuud ning nivolumabi korral 5,4/6,9 kuud). Lähtuvalt sellest on lisakulu mõlema ravimi korral enamvähem samas suurusjärgus. Otsesed võrdlusuuringud kahe taotletava ravimi vahel puuduvad. Meditsiinilise eksperti sõnul ei saa tõenduspõhiselt ühte teisele eelistada.

**4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;**

Teenust osutatakse kemoterapia tegevusluba omavas haiglas päevaravi raames.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Süsteemne ravi PD-1 vastase antikehaga on näidustatud mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoomiga haigetele, kelle sooritusvõime on 0-1 (ECOG skaalal).

Läbi viidud kliinilistesse uuringutesse olid enamasti kaasatud patsiendid, kelle sooritusvõime oli ECOG skaalal 0-1.

Tulenevalt BRAF positiivsetele patsientidele kättesaadavast preparaadist Tafinlar märkimisväärselt kallimast hinnast, võimaldada kättesaadavus vaid BRAF negatiivsetele patsientidele.

**7. Kokkuvõte**

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Süsteemne ravi PD-1 vastase antikehaga (pembrolizumab või nivolumab) mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoomiga haigetel, kelle sooritusvõime on vähemalt 2 (ECOG skaalal).	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoloogide selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	BRAF positiivsetele patsientidele soodusravimite loetelus olev preparaat Tafinlar, BRAF negatiivsetele efektiivsed alternatiivid puuduvad.	
<b>Kulutõhusus</b>	Pembrolizumabiga on haigekassa hinnangul ühe eluaasta maksumuseks ■■■■■ € ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ■■■■■ €. Nivolumabiga on ühe eluaasta maksumuseks kuni ■■■■■ €, kvaliteetse eluaasta maksumus pole teada.	
<b>Omaosalus</b>	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
<b>Vajadus</b>	Potentsiaalsete patsientide arv on taotleja hinnangul 15, neist 10 oleks BRAF negatiivsed.	
<b>Teenuse piirhind</b>	Pembrolizumabi korral ■■■■■ € ja nivolumabi korral ■■■■■ €.	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Süsteemne ravi PD-1 vastase antikehaga on näidustatud mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoomiga haigetele, kelle sooritusvõime on 0-1 (ECOG skaalal). Tulenevalt BRAF positiivsetele patsientidele kättesaadavast preparaadist Tafinlar märkimisväärselt kallimast hinnast, võimaldada kättesaadavus vaid BRAF negatiivsetele patsientidele.	

<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Pembrolizumabiga [redacted] € ja nivolumabiga [redacted] € aastas.	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Kaugelearenenud melanoomiga patsientidele, kes pole BRAF positiivsed, efektiivsed alternatiivid puuduvad. Taotletavad toimeained pembrolizumab (võrreldes ipilimumabiga) ja nivolumab (võrreldes dakarbasiini ja ipilimumabiga) on mõlemad näidanud progressioonivaba elulemuse pikenemist, kuid kummagi toimeainega läbi viidud kliinilistes uuringutes pole üldise elulemuse mediaanväärtuseid saavutatud. Nivolumabiga läbi viidud uuring viitab, et üldine elulemus on vähemalt 7,3 kuud pikem dakarbasiiniga saavutatud elulemusest. Mõlemad preparaadid on märkimisväärselt kallimad haigekassa poolt BRAF positiivsetele patsientidele kompenseeritavast dabrafeniibist.	