

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Kaugelearenenud melanoomi ravi PD-1 vastase antikehaga, üks ravinädal
<b>Taotluse number</b>	1216
<b>Kuupäev</b>	06.2017

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Onkoloogide selts taotleb olemasoleva teenuse 237R „Kaugelearenenud melanoomi ravi PD-1 vastase antikehaga, üks ravinädal“ rakendustingimuste täiendamist nii, et see võimaldaks teenust kasutada ka patsientidel, kelle haigus on progresseerunud eelneva BRAF ja/või MEK raviga.

Melanoom on melanotsüütidest pärinev pahaloomuline kasvaja, mis on enamasti lokaliseeruvad 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 pahaloomulise melanoomi raviks tervishoiuteenuse 313R komplekshinna raames kahte erinevat dakarbasiini sisaldavat raviskeemi, alates 2016 aasta algusest BRAF V600 mutatsiooniga patsientide raviks toimainet dabrafeniib ning 2017 aastast PD-1 inhibiitoreid (pembrolizumabi ja nivolumabi) patsientidele, kes pole varasemalt BRAF inhibiitoreid saanud.

NCCN ravijuhend<sup>1</sup> soovib metastaatilise või mitteresetseeritava melanoomi korral immuunravi PD-1 vastaste antikehadega pembrolizumabi või nivolumabiga (soovituse tase 1 ehk soovitus põhineb kõrge tasemega tõendusmaterjalil). Juhul kui patsiendid on BRAF mutatsiooniga soovitatakse ka suunatud monoravi darafeniibi või vemurafeniibiga või kombinatsioonravi dabrafeniib/ trametiniib või vemurafeniib/ kobimetiniib preparaatidega (soovituse tase 1). Pärast progresseerumist PD-1 inhibiitoriga või BRAF/MEK inhibiitoriga sõltub ravi valik patsiendi seisundist. Patsiendid, kes on kehvemas seisus (PS 3-4) peaksid saama toetavat ravi, patsientidel, kes on paremas seisus (PS 0-2) võib kasutada pembrolizumabi, nivolumabi, dabrafeniibi, vemurafeniibi või kombinatsioonravi dabrafeniib/ trametiniib või vemurafeniib/ kobimetiniib (soovituse tase 2A ehk soovitus põhineb madalama tasemega tõendusmaterjalil).

Nivolumabiga läbi viidud avatud kolmanda faasi randomiseeritud uuringus<sup>2</sup> võrreldi nivolumabi keemiaraviga (dakarbasiin või paklitaksel koos karboplatiiniga) patsientidel, kes olid progresseerunud ipilimumabi ja/või BRAF (vemurafeniib) inhibiitori foonil. Eelnevalt oli 18% patsientidest saanud BRAF inhibiitorit. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli

<sup>1</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2017). Melanoma. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf)

<sup>2</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.

nivololumabi grupis 4,7 kuud ja keemiaravi grupis 4,2 kuud. Üldise elulemuse andmed olid artikli avaldamise hetkel veel ebaküpsed. Kliiniliste uuringute andmebaasi alusel oli antud uuringu üldise elulemuse mediaan nivolumabi grupis 15,74 kuud ja keemiaravi grupis 14,39 kuud, erinevus ei olnud statistiliselt oluline<sup>3</sup>.

Avatud esimese faasi kontrollgrupita uuringus<sup>4</sup> said eelnevalt ravitud patsiendid nivolumabi. Patsiendid olid eelnevalt saanud 1-5 ravirida, 62% patsientidest olid saanud vähemalt kaks eelnevat ravirida. Saavutatud üldise elulemuse mediaan oli 16,8 kuud, ühe aasta elulemus oli 62% ja kahe aasta elulemus 43%.

Pembrolizumabiga on läbi viidud üks kolmanda faasi randomiseeritud kliiniline uuring<sup>5</sup>, mis võrdles selle efektiivsust ipilimumabiga. Pembrolizumabi iga kolme nädala tagant saanud patsientidest 66,8% polnud eelnevalt saanud ühtegi ravirida, 32,9% olid saanud ühte ravirida, eelnev ravi oli toimunud BRAF ja/või MEK inhibiitoriga 16,2%. 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. Üldise elulemuse andmed olid artikli avaldamise hetkel veel ebaküpsed. Kliiniliste uuringute andmebaasi alusel oli 12 kuu möödudes pembrolizumabi iga kahe nädala tagant saanutest elus 74,1%, iga kolme nädala tagant saanutest 68,4% ning ipilimumabi saanutest 58,2%<sup>6</sup>. 24 kuu möödudes oli pembrolizumabi iga kahe nädala tagant saanutest elus 55,1%, iga kolme nädala tagant saanutest 55,3% ning ipilimumabi saanutest 43,0%.<sup>7</sup> Alagrupi analüüsi eelnevalt ravitud patsientide kohta pole teostatud.

Teise faasi kliiniline uuring<sup>8</sup> võrdles pembrolizumabi uurija valitud kemoteraapiaga (paklitakseel plus karboplatiin, paklitakseel, karboplatiin, dakarbasiin või temosolomiid) patsientidel, kelle haigus oli ipilimumabi foonil progresseerunud, osad patsiendid olid eelnevalt saanud ka BRAF (MEK) inhibiitorit (26% pembrolizumabi 2mg/kg kohta saanutest ja 25% 10mg/kg kohta saanutest). Eelnevaid raviridasid oli üks pembrolizumabi 2mg/kg kohta saanutest 22%, kaks 44% ja kolm või enam 33%, pembrolizumabi annuses 10mg/kg kohta saanutest oli see vastavalt 31%, 36% ja 33%. Saavutatud progressioonivaba elulemus oli pembrolizumabi grupis 2,9 kuud ning kemoteraapia grupis 2,7 kuud. Üldise elulemuse andmed olid artikli avaldamise hetkel veel ebaküpsed. Kliiniliste uuringute andmebaasi alusel oli üldine elulemus pembrolizumabi 2mg/kg kohta saanutel 13,4 kuud, 10mg/kg kohta saanutel 14,7 kuud ja kemoteraapia grupis 11,0 kuud.<sup>9</sup> Alagrupi analüüsi eelnevalt BRAF inhibiitorit saanud patsientide kohta pole teostatud.

---

<sup>3</sup><https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01721746?sect=X80156&term=CheckMate+037&rank=1#outcome2>

<sup>4</sup> Topalian SL et al (2014). Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol* 32:1020-1030.

<sup>5</sup> Robert C et al (2015). Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England Journal of Medicine* 372:2521-32.

<sup>6</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01866319?sect=X870156&term=keynote+006&rank=1#outcome2>

<sup>7</sup> Schachter J et al (2016). Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006.

<sup>8</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.

<sup>9</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01704287?sect=X80156&term=keynote+002&rank=1#outcome2>

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Teenuse 237R hind on leitav kehtivast (2017) tervishoiuteenuste loetelust.

## 3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

### Pembrolizumab

Ühendkuningriik (NICE)<sup>10</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.

Austraalia (PBAC)<sup>11</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>12</sup> soovib pembrolizumabi kasutamist kaugelearenenud melanoomi raviks ravinaivsetele 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.

### Nivololumab

Ühendkuningriik (NICE)<sup>13</sup> soovib nivolumabi 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>14</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.

---

<sup>10</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>

<sup>11</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/pembrolizumab-psd-march-2015.pdf>

<sup>12</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>13</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384/resources/nivololumab-for-treating-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82602849706693>

<sup>14</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/nivololumab-psd-november-2015.pdf>

Kanada (CADTH)<sup>15</sup>- soovib nivolumabi kasutamist kaugelarenenud melanoomi raviks ravinaivsetele ja heas üldseisundis patsientidele. Nivolumabi ei soovitata BRAF positiivsetele patsientidele, tulenevalt kliinilise kasu ebakindlusest. Otsusele jõuti tulenevalt kokkulepitud hinnalangusest, mis tagas sobiva kulutõhususe.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Kliiniliste uuringute andmetel pole täpselt teada, kui suur on PD-1 inhibiitorite efektiivsus II raviliinis, pärast BRAF(MEK) inhibiitori kasutamist, seetõttu on kulutõhusust Eesti oludes ebaselge.

## 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

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

Taotleja hinnangul on PD-1 inhibiitoreid II raviliinis pärast BRAF (MEK) inhibiitorit vajavaid patsiente aastas kuni 8. Haigekassa statistika andmetel sai 2016 aastal ravi dabrafeniibiga (BRAF inhibiitor) 13 patsienti, kõik neist ei ole piisavalt heas seisus, et alustada ravi PD-1 inhibiitoriga. Arvestades, et progressioonivaba elulemus ja ühtlasi ka ravikestus on teises raviliinis lühem, kui esimeses raviliinis, on arvutustes lähtutud, et patsient saab keskmiselt ravi 20 nädalat (2,9-4,7 kuud).

**Tabel 1.** Lisakulu II raviliini rahastamise korral

	aasta 2018
<b>Patsiente</b>	8
<b>Lisakulu teenusega 237R (€)</b>	

### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui teenuse rakendustingimusi muudetakse, 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

Hetkel kehtivas teenuste loetelus on teenusel 237R järgnevad rakendustingimused:

- Koodiga 237R tähistatud ravimiteenuse korral võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle kuni haiguse progresseerumiseni (vastavalt RECIST kriteeriumidele) mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelarenenud (staadium IV) melanoomiga haigetel, kelle sooritusvõime on 0-1 (ECOG skaalal).
- Koodiga 237R tähistatud ravimiteenust ei tohi kasutada patsientidel, kes on raviks saanud soodusravimite loetellu kuuluvat BRAF inhibiitorit.

Antud taotluse eesmärgiks on viimase rakendustingimuse ära kaotamine.

<sup>15</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)

## 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Kaugelearenenud melanoomi ravi PD-1 vastase antikehaga, üks ravinädal	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoloogide selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Teises ravireas on alternatiiviks teenuse 313R kasutamine	
<b>Kulutõhusus</b>	Kliiniliste uuringute andmetel pole täpselt teada, kui suur on PD-1 inhibiitorite efektiivsus II raviliinis, pärast BRAF(MEK) inhibiitori kasutamist, seetõttu on kulutõhusust Eesti oludes ebaselge.	
<b>Omaosalus</b>	Juhul kui teenuse rakendustingimusi muudetakse, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
<b>Vajadus</b>	8 patsienti	
<b>Teenuse piirhind</b>	███€	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Koodiga 237R tähistatud ravimiteenuse korral võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle kuni haiguse progresseerumiseni (vastavalt RECIST kriteeriumidele) mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoomiga haigetel, kelle sooritusvõime on 0-1 (ECOG skaalal).	Taotluse rahuldamise korral eemaldatakse rakendustingimus: Koodiga 237R tähistatud ravimiteenust ei tohi kasutada patsientidel, kes on raviks saanud soodusravimite loetellu kuuluvat BRAF inhibiitorit.
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	███€	
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletakse olemasoleva teenuse sihtgrupi laiendamist, et see võimaldaks PD-1 inhibiitoreid kasutada ka patsientidel, kelle haigus on progresseerunud eelneva BRAF ja/või MEK raviga. Kliiniliste uuringute andmetel pole täpselt teada, kui suur on PD-1 inhibiitorite efektiivsus II raviliinis pärast BRAF(MEK) inhibiitori kasutamist, seetõttu on kulutõhusus Eesti oludes ebaselge ning ilmselt ebasoodsam kui I raviliinis. NCCN ravijuhendi andmetel on tõendus põhine	Taotluse rahuldamise eelduseks on ravimi hinna mõningane langus.

	kasutamisele II raviliinis kehvem kui I raviliinis.	
--	---	--