

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

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

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Onkoterapia 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 resektsiooni. Teenus oleks näidustatud patsientidele, kelle haiguse staadium pärast kasvaja kirurgilist eemaldamist on IIIa- III d.

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 resektsiooni järgselt interferoon alfa, kaugelearenenud melanoomi raviks tervishoiuteenuse 313R kompleksshinna raames kahte erinevat dakarbasiini sisaldavat raviskeemi ja BRAF V600 mutatsiooni esinemise korral ravimite loetelu kaudu toimaineid dabrafeniib ja trametiniib ning 2017. aastast PD-1 inhibiitoreid (pembrolizumabi ja nivolumabi) teenusega 237R. PD-1 inhibiitoreid kompenseeritakse kuni haiguse progresseerumiseni (vastavalt RECIST kriteeriumidele) mitteresetseeritava 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 resektsiooni 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 resektsioon.

NCCN<sup>1</sup> ravijuhend soovib III staadiumi lümfisõlmede haaratusega melanoomi raviks peale kasvaja täielikku eemaldamist nivolumabi (kategooria 1), pembrolizumabi (kategooria 1) või

<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)

BRAF positiivsetele patsientidele dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni (kategooria 1). Lisaks on ühe võimalusena välja toodud patsiendi jälgimine (kategooria 2A).

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 kaugeete 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 [REDACTED] eurot.

## 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 kaugeete 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 reaalsetest andmetest. Tulenevalt väga ebakindlatest kulutõhuse andmetest ei soovi NICE pembrolizumabi kompenseerimist tavakorras vaid vähifondi kaudu.

<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>

Austraalia (PBAC)<sup>4</sup> ei soovita pembrolizumabi kasutamist III staadiumi melanoomi adjuvantraviks pärast kasvaja täielikku reseksiooni. PBAC tunnistas, et taotletaval sihtgrupil esineb katmata ravivajadus, kuna kasvaja taastekke risk on kõrge ning, et see risk on teatud 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 tsükli) (€)
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 0P2101 „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 aastast, 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 järgnevasse aastatesse.

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

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

<b>Patsiente</b>	30	40
<b>Maht (tsüklite 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 tsükli 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>Lühikokkuvõtte 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.	