

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Mao- ja söögitorukasvajate kemoteraapiakuur
<b>Taotluse number</b>	1501
<b>Kuupäev</b>	mai 2022

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb järgnevate toimeainete lisamist tervishoiuteenuste loetelu teenusesse 323R „Mao- ja söögitorukasvajate kemoteraapiakuur“:

- pembrolizumab kombinatsioonis platinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoteraapiaga esimese rea raviks lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga (adenokartsinoom või lamerakuline kartsinoom) või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ ;

Söögitorukasvaja on üks kõige surmavamaid pahaloolumulisi kasvajaid, peamiselt selle agressiivse loomuse ja kehva elulemuse määra tõttu. Söögitoruvähk on vähist põhjustatud surmade hulgas 6. kohal ja 8. kõige levinum vähk maailmas. Haigust esineb meestel 2-4 korda sagedamini kui naistel<sup>1</sup>. Söögitorukasvaja kaks peamist histoloogilist tüüpi on lamerakuline kartsinoom ja adenokartsinoom. Lamerakuline kartsinoom on rohkem levinud Ida-Euroopas ja Aasias ning adenokartsinoom Põhja-Ameerikas ja Lääne-Euroopas. Lamerakuline kartsinoom võib paikneda igas söögitoru osas, kuid saab enamasti alguse ülemisest osast, adenokartsinoom areneb tavaliselt soole metaplaasiast (Barretti metaplaasia), seega saab alguse söögitoru alumisest osast ja haarab tihti mao-söögitoru ühenduskohta. Peamised söögitorukasvaja riskifaktorid on suitsetamine ja alkoholi tarvitamine<sup>2</sup>.

#### 1.2. Taotletav teenus

Pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust kaugelearenenud söögitoru kartsinoomi esimese rea ravis on uuritud III faasi randomiseeritud topelt pimedas platseebo kontrolliga uuringus KEYNOTE-590.

Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid (18-aastased või vanemad), kellel oli varasemalt ravimata lokaalselt kaugelearenenud ja mitteopereeritav või metastaatiline söögitoru kasvaja (adenokartsinoom või lamerakuline kartsinoom) või Siewert tüüp 1 mao-söögitoru ühenduskoha kasvaja. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni tasemest.

749 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas

<sup>1</sup> Arnal, M. J. D., Arenas, A. F. & Arbeloa, A. L. 2015. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. World Journal of Gastroenterology, 21(26), 7933-7943.

<sup>2</sup> Masab, M. (2021, aprill). Esophageal Cancer. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/277930-overview>

- pembrolizumabi 200 mg i.v iga 3 nädala järel (kuni 35 tsükli) kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinaga;
- platseebot kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinaga.

73% patsientidest oli lamerakuline söögitoru kasvaja, 27% adenokartsinoom (viimastest 12% mao-söögitoru ühenduskoha kasvaja) ning 51% ekspresseeris kasvajat PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ .

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS) lamerakulise kartsinoomiga patsientidel, kelle kasvajat ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ ; OS ja progressioonivaba elulemus (PFS) lamerakulise kartsinoomiga patsientidel; OS ja PFS kõigil patsientidel, kelle kasvajat ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$  ja OS ja PFS kõigil randomiseeritud patsientidel.

22,6 kuuse jälgimisaja andmetel parandas pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsioon võrreldes platseebo kemoteraapia kombinatsiooniga OS-i 5,1 kuu võrra (13,9 vs 8,8 kuud,  $p < 0,0001$ ) lamerakulise kartsinoomiga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ ; OS-i 2,8 kuu võrra (12,6 vs 9,8 kuud,  $p = 0,0006$ ) lamerakulise kartsinoomiga patsientidel; OS-i 4,1 kuu võrra (13,5 vs 9,4 kuud,  $p < 0,0001$ ) patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$  ja OS-i 2,6 kuu võrra (12,4 vs 9,8 kuud,  $p < 0,0001$ ) kõigil randomiseeritud patsientidel. PFS osas oli pembrolizumabi kemoteraapia kombinatsiooni paremus 0,5 kuud (6,3 vs 5,8 kuud,  $p < 0,0001$ ) lamerakulise kartsinoomiga patsientidel; 2 (7,5 vs 5,5 kuud,  $p < 0,0001$ ) kuud patsientidel, kelle kasvajat ekspresseeris PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$  ja 0,5 kuud (6,3 vs 5,8 kuud,  $p < 0,0001$ ) kõigil randomiseeritud patsientidel.

### 1.3. Alternatiiv

Teenuse 323R „Mao- ja söögitorukasvajate kemoteraapiakuur“ raames on rahastatud järgnevad raviskeemid:

- 1) 5 FU kombinatsioon tsisplatiiniga: mao- ja söögitoruvähi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on vastunäidustus oksaliplatiinile ja suukaudsele ravile;
- 2) dotsetakseeli kombinatsioon tsisplatiiniga: mao- ja söögitoruvähi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kes talub agressiivset keemiaravi, kuid esineb vastunäidustus oksaliplatiinile;
- 3) trastuzumabravi: HER2 retseptor positiivselt kauglearenenud kasvajaga haigel;
- 4) karboplatiin kombinatsioonis paklitakseeliga preoperatiivseks samaaegseks kiiritus- ja keemiaraviks patsiendil, kellel esineb lokaalselt ja/või regionaalselt levinud söögitoru- või mao ja söögitoru ühenduskoha vähk;
- 5) dotsetakseeli, oksaliplatiini, fluorouratsiili ja foliinhappe kombinatsioonravi: maovähi perioperatiivne ravi agressiivset keemiaravi taluval haigel;
- 6) oksaliplatiini, fluorouratsiili ja foliinhappe kombinatsioonravi: maovähi palliatiivne ja perioperatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on vastunäidustus suukaudsele ravile;
- 7) oksaliplatiini kombinatsioon kapetsitabiiniga: maovähi palliatiivne ja perioperatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on vastunäidustus dotsetakseelile;
- 8) irinotekaani monoterapia: maovähi 2. rea palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel platinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi järel;
- 9) dotsetakseeli monoterapia: maovähi 2. rea palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel platinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi järel.

ESMO ravijuhend<sup>1</sup> soovib kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kasvaja esimese rea raviks fluoropürimidiini ja plaatina kombinatsiooni. Kuna ravijuhend pärineb 2016. aastast, ei kajasta see pembrolizumabi ega nivolumabi. ESMO kliinilise kasu suuruse skaalal (ESMO-MCBS) on pembrolizumabile ja nivolumabile omistatud taotletud näidustustel skoor 4.

NCCN-i ravijuhend<sup>3</sup> soovib kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kasvaja esimese rea raviks kasutada:

- fluoropürimidiini ja oksaliplatiini kombinatsiooni;
- fluoropürimidiini ja tsisplatiini kombinatsiooni;
- pembrolizumabi, fluoropürimidiini ja tsisplatiini kombinatsiooni, PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$  korral on soovitusel kategooria 1 tase;
- pembrolizumabi, fluoropürimidiini ja oksaliplatiini kombinatsiooni, PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$  korral on soovitusel kategooria 2A tase;
- nivolumabi, fluoropürimidiini ja oksaliplatiini kombinatsiooni ainult adenokartsinoomi korral, PD-L1 CPS-iga  $\geq 5$  korral on soovitusel kategooria 1 tase.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Pembrolizumabi manustatakse 200 mg iga 3 nädala järel, uuringu KEYNOTE-590 andmetel oli keskmine ravi kestus pembrolizumabi grupis 7,7 kuud ehk 11,15 tsüklit. Pembrolizumabi kolmenädalase ravikuuri konfidentsiaalne hind haigekassale on [redacted] eurot, seega on ravi hinnanguline maksumus ühe patsiendi kohta [redacted] eurot, millele lisanduvad kulud kemoterapiale (5-FU+tsisplatiin).

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)<sup>4</sup> soovib pembrolizumabi kasutamist kombinatsioonis plaatinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga esimese rea raviks lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ . Ravim on soodustatud ainult tingimusel, et firma tagab seda vastavalt kokkuleppele. NICE hinnangul vastab pembrolizumab antud näidustusel elulõpus eluiga pikendavate ravimite kriteeriumitele. Ravimi kulutõhususe näitaja ICERqaly jääb aktsepteeritavale tasemele ehk ka peale NICE sisse viidud muudatusi jääb alla 50 000£.

Kanada (CADTH)<sup>5</sup> soovib pembrolizumabi kasutamist sobiva hinnalanguse korral kombinatsioonis plaatinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga esimese rea raviks lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või

<sup>3</sup> NCCN (2022). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, versioon 2.2022

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf)

<sup>4</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta737/resources/pembrolizumab-with-platinum-and-fluoropyrimidinebased-chemotherapy-for-untreated-advanced-oesophageal-and-gastrooesophageal-junction-cancer-pdf-82611259544005>

<sup>5</sup> <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0250%20Keytruda%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>

mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele. Leiti, et pembrolizumab parandas patsientide OS-i ja PFS-i lamerakulise kartsinoomi ja PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$  gruppides enam kui kogu populatsioonis, kuid kuna kliiniline kasu oli oluline ka kogu populatsioonis, siis järeldati, et rahastama peaks kogu populatsioonile. Esitatud majandusmudel põhines uuringul KEYNOTE-590 ning selle baasstsenaariumi põhjal, mis kasutas 20 aastast ajahorisonti, oli kulutõhususe näitaja ICERqaly 170 819\$, aktsepteeritava kulutõhususe (50 000\$) saavutamiseks peaks CADTH hinnangul hind langema 75%.

Austraalia (PBAC)<sup>6</sup> ei soovita pembrolizumabi kasutamist kombinatsioonis kemoteeraapiaga (5 FU kombinatsioon tsisplatiiniga) esimese rea raviks lokaalselt kaugelearenenud (staadium III) või metastaatilise (staadium IV) söögitoru adenokartsinoomiga või söögitoru lamerakulise kartsinoomiga või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele. Leiti, et esineb katmata ravivajadus ja pembrolizumab parandab kliiniliselt oluliselt patsientide OS-i ja PFS-i. Taotlus põhines uuringul KEYNOTE-590 ning selle baasstsenaariumi põhjal jäi kulutõhususe näitaja ICERqaly vahemikku 95 000 - 115 000\$, mis oli PBAC hinnangul liiga kõrge ja mõõdukalt ebakindel. Esitatud majandusmudel oli kõige tundlikum ajahorisondi pikkuse, ekstrapoleerimis meetodi valiku ja elulõpu kulude suuruse osas. Ajahorisont oli baasstsenaariumi põhjal 7,5 aastat, mis oli PBAC hinnangul liiga optimistlik, arvestades patsientide populatsiooni kehva prognoosi oleks kohasem 5 aastane ajahorisont, aga kuna varasemalt oli sama populatsiooni teises ravireas lepitud 5 aastase ajahorisondiga, siis aktsepteeriti 7,5 aastase ajahorisondiga. Esitatud majandusmudel kasutas OS ja PFS kaheosalist ekstrapoleerimist, PBAC hinnangul oleks kohane kasutada alates 98 nädalast üheosalist ekstrapoleerimist: *log-logistic* meetodit pembrolizumabi OS-i ja PFS-i mudeldamiseks ja sobilikku meetodit kemoteeraapia mudeldamiseks.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud pembrolizumabi ja kemoteeraapia (5FU+tsisplatiin) kombinatsioonravi kuluefektiivsust võrreldes ainult kemoteeraapiaga (5FU+tsisplatiin või erinevate kemoteeraapiate kombinatsioonid) lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga (adenokartsinoom või lamerakuline kartsinoom) või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientide esimese rea raviks. Analüüsi aluseks on jaotatud elulemusmudel, mis koosneb kolmest tervisestaadiumist: progressioonivaba ja progresseerunud haigus ning surm. Mudel tugineb uuringu KEYNOTE-590 andmetele. Kasutatud on 20-aastast ajahorisonti, maksimaalne ravi kestus on piiratud 35 tsükli ehk 24 kuuga. Lisaks ravimikuludele on mudelis arvestatud ka ravimite manustamise, ravi ja haiguse jälgimise, järgnevate raviridade ning kõrvaltoimetest tingitud ravikuludega. Tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga ja ekstrapoleerimiseks on kõigis rühmades kasutatud *log logistic* meetodit. Analüüsi järgi võidetakse patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$  pembrolizumabi ja kemoteeraapia kombinatsioonraviga

- võrreldes 5FU+tsisplatiini kombinatsiooniga 0,808 QALY (1,81 vs 1,0) ja kulutõhususe näitaja ICER<sub>QALY</sub> on [redacted] €;

<sup>6</sup> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/pembrolizumab-oac-psd-nov-2021.pdf>

- võrreldes erinevate kemoterapiate kombinatsioonidega 0,808 QALY (1,81 vs 1,0) ja kulutõhususe näitaja ICER<sub>QALY</sub> on [REDACTED] €.

Haigekassal on esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

Mudeli ajahorisont 20 aastat võib antud sihtgrupi elulemust (24 kuu üldise elulemuse tase pembrolizumabi sisaldavas grupis on 31%) arvestades olla liialt pikk. PBAC on märkinud, et ka 7,5 aastane ajahorisont on arvestades patsientide populatsiooni kehvaprognooosi liialt optimistlik. Kui lühendada mudeli ajahorisonti 10 aastale, langeb võidetud QALY-de arv 0,66-ni ja kulutõhususe näitaja on võrreldes 5FU+tsisplatiini kombinatsiooniga [REDACTED] €/QALY ning võrreldes erinevate kemoterapiate kombinatsioonidega [REDACTED] €/QALY.

Taotletava hinna juures ei saa pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi kulutõhusaks pidada, kolmenädalase ravikuuri kulutõhus hinnatase sel näidustusel on [REDACTED] eurot, milleks on vajalik hinnalangus ca -[REDACTED] %.

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

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

Taotleja on patsientide arvu prognoosis tuginenud Tervise Arengu Instituudi pahaloomuliste kasvaja esmasjuhtude statistikale, viimase kohaselt oli söögitoruvähi esmasjuhte 2019 aastal 105 ning seltsi hinnangul lisandub neile veel ca 30 mao-söögitoru ühenduskoha juhtu. Esmasjuhtudest ca 50% on primaarselt metastaatilised ja vastavad ECOG skaalal vahemikule 0-1 ning viimastest omakorda 51% ekspresseerib kasvaja PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ . Lähtuvalt eelnevast sai taotleja ravi vajavate patsientide arvuks 40. Haigekassa saab eelnevast lähtudes patsientide arvuks 35, täpsemate andmete puudumise tõttu tugineb haigekassa taotleja poolt esitatud prognoosile.

Arvestades asjaolu, et patsiendid saaksid ravi pembrolizumabiga kombinatsioonis kemoterapiaga, mida nad muidu saaksid asendatava teenuse 323R raames, siis võib pembrolizumabi kulu täies mahus lisakuludeks lugeda. Lähtudes taotleja esitatud patsientide arvu prognoosist ja punktis 2 arvatud ühe patsiendi ravi maksumusest pembrolizumabiga kaasneks taotletava teenuse hüvitamisega ravikindlustuse eelarvele lisakulu ca [REDACTED] eurot aastas.

##### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

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

Ravimi väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine on võimalik, kui ravi jätkatakse pärast haiguse progressiooni.

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

Haigekassa peab oluliseks lubada teenuse osutamist vastavalt taotletule:

- Kombinatsioonis platiinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga esimese rea raviks lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ . Patsientide sooritusvõime

skoor peab olema ECOG skaalal 0-1 (vastab uuringusse kaasamise kriteeriumile) ja ravi tohib kesta haiguse progressioonini või selle puudumisel maksimaalselt 24 kuud ehk 35 tsüklit.

## 5. Kokkuvõte

	<b>Vastus ja selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>	Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur – pembrolizumabi kombinatsioon kemoterapiaga söögitoruvähi ja mao-söögitoru ühenduskoha kartsinoomi esimese rea raviks lisamine hüvitatavate raviskeemide hulka
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoterapia Ühing
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Jah: platiina ja fluoropürimidiini kombinatsioon teenuse 323R raames
<b>Kulutõhusus</b>	■■■■■ eurot/QALY
<b>Omaosalus</b>	puudub
<b>Vajadus</b>	ca 40 patsienti aastas ca 11 korda patsiendi kohta aastas
<b>Teenuse piirhind</b>	■■■■■ eurot pakutud hinnaga (pembrolizumabi kombinatsioonravi hind)
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Jah: Kombinatsioonis platiinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga esimese rea raviks heas üldseisundis (ECOG 0-1) lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga $\geq 10$ . Ravi võib kesta haiguse progresseerumiseni või selle puudumise korral maksimaalselt kaks aastat.
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	■■■■■ eurot aastas
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	Eesti Onkoterapia Ühing taotleb pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi lisamist teenuse 323R kulumudelisse. Raviskeemi hüvitamist taotletakse esimese rea raviks lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga (adenokartsinoom või lamerakuline kartsinoom) või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga $\geq 10$ . Hetkel on neile patsientidele alternatiiviks fluoropürimidiini ja platiina kombinatsioon. Pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi parandas võrreldes ainult kemoterapiaga üldist elulemust 4,1 kuu võrra (13,5 vs 9,4 kuud, $p < 0.0001$ ) patsientidel, kelle kasvajat ekspresseeris PD-L1 CPS-iga $\geq 10$ .

	Pembrolizumabi hüvitamisega taotletud näidustusel kaasneks lisakulu ca ■ miljonit eurot aastas. Taotletava hinnaga ei saa pembrolizumabi aga võrreldes käesolevalt hüvitatava alternatiiviga kulutõhusaks pidada, selle saavutamiseks on vajalik hinnalangus - ■%.
--	--

---