

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Neerukasvajate kemoteraapiakuur, ravimi nivolumab lisamine olemasolevatele ravidele
Taotluse number	1242
Kuupäev	juuni 2017

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb teenusesse „Neerukasvajate kemoteraapiakuur“ 352R, ravimi nivolumab lisamist nii 2. kui ka 3. ravirea võimalusena neerurakk-kartsinoomi (*Renal Cell Carcinoma, RCC, RHK-10 järgi C64*) ravis. Valdaval enamikul patsientidel progresseerub metastaatiline haigus mingil raviperioodil, osadel patsientidel esineb talumatus olemasoleva ravi osas, mistõttu on olemas vajadus metastaatilise neeruvähi täiendavateks ravivõimalusteks.

1.2. Taotletav teenus

Nivolumab (Opdivo) on ravimiomaduste kokkuvõtte andmetel näidustatud monoterapia kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi raviks täiskasvanutel eelneva ravi järgselt. Randomiseeritud III faasi avatud uuringus CheckMate 025¹ leiti, et nivolumab pikendab üldelulemust võrreldes everoliimusega 5,4 kuud (25,0 vs 19,6 kuud, HR 0,73, p=0,0018). Seejuures progressioonivabas elulemuses statistiliselt olulist erinevust ei leitud (4,6 vs 4,4 kuud, HR 0,88 p-väärtus 0,1135).

ESMO ravijuhendi² kohaselt on nivolumab metastaatilise neeruvähi standardravi türosiinkinaasi inhibiitorravi järgselt 2. ravireas (IA soovitus) või 3. ravireas peale kahe türosiinkinaasi inhibiitorravi järgselt (tugev soovitus, mis tugineb erineva tasemega uuringutel). Ravijuhendis kajastatakse ravimile antud skoori ESMO kliinilise kasu skaalal (*ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale*), mille järgi on nivolumab hinnatud skooriga „5“.

NCCN 2017³ - ravimi hüvitamist soovitatakse teises ravireas (*category 1, preferred subsequent therapy option*).

Siiski tuleb silmas pidada, et antud ravijuhendid lähtuvad soovitude andmisel vaid kliinilisest efektiivsusest, kuid ei arvesta majanduslikku mõju.

1.3. Alternatiiv

Neerukasvajate raviks on tervishoiuteenuste loetelu kaudu kättesaadav teenus „Neerukasvajate kemoteraapiakuur“ (kood 352R) ning erinevad preparaadid ravimite loetelus: sunitiniib, sorafeniib, pasopaniib, aksitiniib. Nimetatud neljale toimeainele on kehtestatud järgmised väljakirjutamise tingimused: patsiendi üldseisund ECOG kriteeriumide järgi on 0-1, haiguse prognoos Hengi kriteeriumide järgi hea või keskmine ning mitte enam kui 3 ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus või haigus püsib stabiilsena. Seejuures nii teenus 352R kui soodusravimid (erandiks interferoon alfa-2a) on rahastatud ainult kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi raviks. Bevatsizumabi, interferooni ja temsiroliimuse osakaal on oluliselt

vähenenud seoses suukaudsete türosiinkinaasi inhibiitorite (sunitiniib, pasopaniib) kasutusega. Eestis on erialaekspertide selgituste kohaselt heledarakulise neeruvähi standardravi sunitiniib või pasopaniib 1. rea ravis ning aksitiniib 2. rea ravis. 3. ravireas on kättesaadav parim toetav ravi, sest everoliimus ei ole rahastatud. Otsene võrdlus nii aksitiniibi kui ka parima toetava raviga puudub. Meditsiiniline ekspert mainib alternatiividena ka toimeaineid kabosantiniib ja lenvatiniib, kuid need ei ole rahastatud.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Nivolumabi manustatakse intravenoosse infusioonina 3 mg/kg iga 2 nädala järel. Ühe 75-80 kg kaaluva patsiendi infusiooni maksumus on ■■■ eurot. Uuringus CheckMate 025 oli ravikestuse mediaan 5,5 kuud ehk ligikaudu 12 ravikuuri, mis teeb patsiendi ravi arvestuslikuks maksumuseks ■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)⁴: ravimi hüvitamist soovitatakse tingimusel et ravimile rakendatakse konfidentsiaalset kokkuleppehinda. Võrdlusravimitena käsitleti kulutõhususe analüüsis nii aksitiniibi, everoliimust (patsiendid, kellele aksitiniib ei ole näidustatud) kui ka parimat toetavat ravi (2. reas aksitiniibi ja everoliimuse vastunäidustuste korral ja 3. reas alternatiivide puudumisel). Muudetud analüüsis leiti, et ravimi kulutõhusus kõikide võrdluste puhul jääb tõenäoliselt alla £50 000 kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta.

Šotimaa (SMC)⁵ – ravimi hüvitamist ei soovitata, sest müügiloahoidja ei esitanud piisavalt usaldusväärset majanduslikku analüüsi. Ravimi hinda ei peetud arvestades ravist saadava kasu suurust õigustatuks. Nivolumabi alternatiividena käsitleti aksitiniib ja everoliimust, seejuures väärrib märkimist, et ekspertide hinnangul ei ole selge, kas aksitiniibi ja everoliimuse efektiivsuses progressioonivaba elulemuse ja üldelulemuse osas on erinevust. Müügiloahoidja ei esitanud tundlikkuse analüüsi, milles ravimeid oleks käsitletud samaväärsetena, mistõttu baasstsenaariumi analüüsi tulemusi ei peetud usaldusväärseteks.

Iirimaa⁶: ravimi hüvitamist ei soovitata tulenevalt ebasoodsast kulutõhususest.

Austraalia⁷: ravimi hüvitamist ei soovitata tulenevalt ebasoodsast ja ebakindlast kulutõhususest. Ekspertidid leidsid, et nivolumab-ravist saadav kasu suurus on ebakindel ja tõenäoliselt ülehinnatud ning müügiloahoidja poolt pakutud riskijagamise skeem ei maanda seda ebamäärasust.

Kanada⁸: ravimi hüvitamist soovitatakse heas üldseisundis patsientidele juhul, kui ravimi kulutõhusus paraneb aktsepteeritavale tasemele. Taotletud hinna juures ei peetud ravimit kulutõhusaks ning ravimi hüvitamisega kaasneks märkimisväärne eelarvemõju, mistõttu on vajalik saavutada oluline hinnalangus.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja esitas haigekassale MS Excel tarkvaral põhineva kulukasulikkuse analüüsi, milles hinnati nivolumabi kulutõhusust 10 aasta perspektiivis kasutatuna teises raviliinis (võrdluses aksitiniibiga) või kolmandas raviliinis (võrreldes parima toetava raviga, BSC). Võrdlus põhineb uuringul CheckMate 025, milles nivolumabi ravitoimet võrreldi everoliimusega. Võimaldamaks laiendada võrdlust ka teistele ravimitele, viidi läbi kaudne võrdlus võrgustiku metanalüüsi abil. Analüüsis on kulusid ja tulusid diskonteeritud 5% määraga. Analüüsi tulemusel

leiti, et nivolumabi kulutõhusus võrreldes aksitiniibiga 47 011 eurot ning võrreldes parima toetava ravimiga 62 565 eurot. Mõlemas sihtgrupis ei saa ravimit pidada kulutõhusaks. Müügiloahoidja analüüsi tulemused on kokkuvõtvalt toodud tabelis 1.

Tabel 1.

	LYG	Δ LYG	ICER _{LYG} (€)	QALY	Δ QALY	ICER _{QALY} (€)
Nivolumab	2,72	-		2,15	-	
Aksitiniib	1,60	1,12	40 347	1,19	0,96	47 011
BSC	1,38	1,34	52 154	1,03	1,12	62 565

Võttes arvesse rahvusvaheliste ekspertide hinnanguid, ei ole selge, kas ja mil määral nivolumabi efektiivsus aksitiniibist erineb. Rahvusvahelised eksperdid (nt. NICE, NCPE) on tähelepanu juhtinud, et patsiendid erinevates kliinilistes uuringutes olid küllaltki heterogeensed, seejuures nt. AXIS uuringusse (aksitiniibi põhiuuring) oli kaasatud halvema prognoosiga/raskemas seisus patsiendid võrreldes CheckMate 25-ga. Šotimaa eksperdid leidsid, et on võimalik, et ravimid on samaväärsed. Ka Eesti meditsiiniline ekspert on tähelepanu juhtinud, et on selgusetu, kas nivolumab on efektiivsusest parem kui aksitiniib. Eeltoodust lähtuvalt tuleb analüüsi tulemustesse suhtuda ettevaatusega. Eeltoodule tuginedes on haigekassa hinnangul on kohasem analüüsi liik kulumineerimine.

Neljanädalase ravi jooksul manustatakse patsiendile 2 korda nivolumabi, aksitiniibi standardannus on 5 mg kaks korda päevas. Uuringus CheckMate 025 oli ravikestuse mediaan 5,5 kuud ehk nivolumabi kasutati ligikaudu 12 ravikuuri, mis teeb patsiendi ravi arvestuslikuks maksumuseks ■■■ eurot. AXIS⁹ uuringus oli aksitiniibi progressioonivaba periood 6,7 kuud, mis teeb patsiendi ravi arvestuslikuks maksumuseks tuginedes raviminfo.ee andmetele ■■■ eurot, ehk ravi nivolumabiga on ca. 65% kallim seejuures ilma selge kliinilise kasuta. Lisaks, erinevalt aksitiniibist, mis on suukaudne ravi, eeldab nivolumab-ravi läbiviimine arstivisiiti iga kahe nädala järel koos vereanalüüside, intravenoosse keemiaravi valmistamise ja manustamisega. Seevastu aksitiniib-ravi alustamise järel hea taluvus korral piisab visiidist raviasutusse 1-2 korda kolme kuu jooksul. Seega suureneb nivolumab-ravi korral arstivisiitide arv ja lisanduvad ravimi manustamise kulud.

Põhiuuringusse CheckMate 025 kaasatud patsientidest 28% said ravi nivolumabiga peale haiguse progresseerumist kahe varasema antiangiogeense raviskeemi kasutamise ajal või pärast seda. Ainult 12% kaasatud patsientidest olid eelnevalt saanud aksitiniibravi, mistõttu pole uuringu tulemused otseselt ülekantavad 3.raviritta pärast aksitiniibi, mis aga oleks Eestis ravimi hüvitamisel tekkiv situatsioon. Tulenevalt andmete ebapiisavusest, ei ole haigekassal võimalik kulutõhusust 3. ravireas võrreldes parima toetava raviga adekvaatselt hinnata.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Positiivse rahastamisotsuse korral võiks taotleja hinnangul kujuneda teenuse 352R kulumudel järgmiselt: bevacizumab 10%, temsirolimus 20% ja nivolumab 70%. Sellise jaotuse korral kujuneks teenuse maksumuseks 2 656,04 eurot.

Taotleja prognoosib patsientide arvuks 25-33 (esimene-neljas aasta) patsienti. Meditsiinilise eksperdi hinnangul võib patsientide arv olla kokku 50-70 patsienti (sh. kolmandas ravireas 20-25 patsienti). Haigekassa raviarvete statistika andmetel sai 2016.a teenusega 352R (esimese rea ravi)

ravi 19 patsienti, lisaks 2016. ravimistatistika andmetele sai soodusravimite loetelu kaudu ravi interferoon alfa-2a'ga (esimese rea ravi) 8 patsienti, sunitiniibi või pasopaniibi (esimese või teise rea ravi) kokku 116 patsienti, aksitiniibi 54 patsienti (teine ravirida) ja sorafeniibi (teine ravirida) 4 patsienti. Haigekassa hinnangul võib patsientide arvu prognoosi 50 patsienti kahe ravirea peale kokku pidada realistlikuks.

Arvestades teenuse 352R teenuse osutamise kordadega 2016 aastal (143) ja täiendavalt uusi teenuse osutamise kordi tulenevalt teise ja kolmanda ravirea valikute laienemise arvelt: $50 \cdot 8 = 400$ korda (8 teenuse osutamise korruga patsiendi kohta on arvestatud seetõttu, et kõik patsiendid ei lisandu ravile aasta algusest), tähendaks see lisakulu tervishoiuteenuste eelarvele 1,1 miljonit eurot. Lisakulu ravikindlustusele võib olla mõnevõrra väiksem tulenevalt aksitiniibi kasutuse vähenemisest 2. ravireas.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused - ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse vääri- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väärikasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine võib olla tõenäoline tulenevalt ravi heast taluvusest - uuringus Checkmate 025 jätkas näiteks 44% patsientidest nivolumabgrupis ravi nivolumabiga ka pärast progressiooni.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Ravi nivolumabiga tuleb jätkata seni, kuni täheldatakse kliinilist kasu, või kuni patsient enam ravi ei talu (kumb saabub enne). Arvestades asjaolu, et Eestis puudub rahastus mitte-heledarakulise neeruvähi metastaatilise haiguse raviks, oleks positiivse hüvitamisotsuse korral võimalik hüvitada nivolumabravi üksnes heledarakulise neeruvähiga patsientidel.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Neerukasvajate kemoteraapiakuur, ravimi nivolumab lisamine olemasolevatele ravidele	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoteraapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	jah/ei	
Kulutõhusus	Ravi nivolumabiga on üle kahe korra kallim võrreldes aksitiniibiga teises ravireas, seejuures ilma selge kliinilise lisakasuta. 3. ravireas ei ole hinnatav	
Omaosalus	ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis 25 – taotleja prognoos 1.aastal 50-70 – meditsiinilise eksperdi hinnang teenuse osutamise kordade arv aastas kokku	

Teenuse piirhind	2 656,04 eurot.	
Kohaldamise tingimused	jah/	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Arvestades teenuse 352R teenuse osutamise kordadega 2016 aastal (143) ja täiendavalt uusi teenuse osutamise kordi: $50 \times 8 = 400$, tähendaks see lisakulu tervishoiuteenuste eelarvele 1,1 miljonit eurot. Lisakulu ravikindlustusele võib olla mõnevõrra väiksem tulenevalt aksitiniibi kasutuse vähenemisest ravimite eelarves.	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb teenusesse 352R, ravimi nivolumab lisamist nii 2. kui ka 3. ravireas võimalusena neerurakk-kartsinoomi ravis. Ravimi efektiivsusandmed tuginevad võrdlusuuringule everoliimusega. Ravi nivolumabiga on ca 65% kallim võrreldes aksitiniibiga teises ravireas, seejuures ilma selge kliinilise lisakasuta. Tulenevalt usaldusväärsete andmete puudumisest, ei ole haigekassal võimalik kulutõhusust 3. ravireas hinnata. Ravimi hüvitamine mõlemas ravireas võib kaasata tuua lisakulu tervishoiuteenuste eelarvele kokku 1,1 miljonit eurot.	

6. Kasutatud kirjandus

¹Motzer RJ et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665

² B. Escudier. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v58–v68, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw328

³ NCCN Kidney Cancer. Version 2.2017 – October 31.2016

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417/resources/nivolumab-for-previously-treated-advanced-renal-cell-carcinoma-pdf-82604608264645>

⁵http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nivolumab_Opdivo_RCC_FINAL_Oct_2016_for_web_site.pdf

⁶ <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/05/Nivolumab-RCC-Summary-final.pdf>

⁷ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/nivolumab-rcc-psd-november-2016.pdf>

⁸ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-provfund_nivolumab-opdivo-mrcc.pdf

⁹ Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised Phase 3 trial. The Lancet. 2011;378:1931-9.