

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Neerukasvajate kemoteraapiakuur, ravimi nivolumab lisamine olemasolevatele ravidele
<b>Taotluse number</b>	1242
<b>Kuupäev</b>	juuni 2018

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb teenuse „Neerukasvajate kemoteraapiakuur“ 352R raames ravimi nivolumab kasutamist 3. ravirea võimalusena neerurakk-kartsinoomi (*Renal Cell Carcinoma, RCC, RHK-10 järgi C64*) ravis. Valdaval enamikul patsientidel progresseerub metastaatiline haigus mingil raviperioodil, mistõttu on olemas vajadus täiendavateks ravivõimalusteks. Alates 01.01.2018 on nivolumab monoravina teenuse 352R raames kättesaadav koos järgmise rakendustingimusega: kaugelearenenud heledarakulise neeruvähiga heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendil 2. rea raviks kuni haiguse progressioonini tingimusel, et mitte enam kui kolme ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus (vastavalt RECIST kriteeriumidele) või haigus püsib stabiilsena. Seejuures ei või nivolumabile eelne ega järgne ravi aksitiniibiga, v.a juhul, kui aksitiniibi või nivolumabi kasutamisel ei saada kolme ravikuu jooksul täielikku või osalist ravivastust või kolme ravikuuga toimub haiguse progressioon või ravi katkestatakse kõrvaltoimete tõttu esimese kaheksa nädala jooksul.

#### 1.2. Taotletav teenus

Nivolumab (Opdivo) on ravimomaduste kokkuvõtte andmetel näidustatud monoterapia kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi raviks täiskasvanutel eelneva ravi järgselt. Randomiseeritud III faasi avatud uuringus CheckMate 025<sup>1</sup> 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= 0,1135). Uuringus ei esinenud statistiliselt olulist erinevust üldises elulemuses patsientide alagrupsis, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt kahe angiogeneesi inhibiitoriga (N=230; HR=0,89; 95% CI 0,61 –1,29). Uuringu uuendatud alagruppide analüüs<sup>2</sup> aga näitas, et 2 eelnevat ravirida saanud patsientidel oli erinevus nivolumabi kasuks (N=189; HR=0,65 95% CI 0,43-0,99). Millistel põhjustel kahe publikatsiooni andmed erinevad, ei ole haigekassale teada. Tegu on siiski mõlemal juhul väikese patsientide arvuga alagrupianalüüsiga, mille tulemustega on seotud teatav ebakindlus.

#### 1.3. Alternatiiv

Neerukasvajate raviks on läbi teenuse 352R ja soodusravimite loetelu rahastatud metastaatilise haiguse ravi järgmiste toimeainetega: sunitiniib, pasopaniib, sorafeniib, aksitiniib, nivolumab, interferoon alfa-2a, bevatsizumab ja temsiroliimus. Seejuures on ravimid (erandiks interferoon alfa-2a) 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 ja 2018. aastast ka nivolumab 2. rea ravis.

ESMO ravijuhendi<sup>3</sup> kohaselt on metastaatilise neeruvähi 3. ravireas peale kahe türosiinkinaasi inhibiitorravi (TKI) järgselt soovitatud nivolumab või kabosantiniib (IIA - tugev soovitus, mis tugineb erineva tasemega uuringutel). Peale ravi TKI ja nivolumabiga soovitatakse 3. reas kabosantiniibi (V, A), aksitiniibi (IV, C) või everoimust (IV, C).

Ravjuhendis kajastatakse ravimile antud skoori ESMO kliinilise kasu skaalal (*ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale*), mille järgi on nivolumab hinnatud skooriga „5“.

Euroopa Uroloogide Assotsiatsiooni juhised<sup>4</sup> soovivad 3. ravireas aksitiniibi järgselt nivolumabi või kabosantiniibi ning nivolumabi järgselt kabosantiniibi, everoliimust ja aksitiniibi.

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

Eestis everoliimus või kabosantiniib rahastatud ei ole (kabosantiniibi taotlus on menetlemisel), aksitiniib on kättesaadav ainult 2. ravireas. Seega 3. ravireas on kättesaadav parim toetav ravi, kuid otsene võrdlus nivolumabi ja parima toetava raviga puudub.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Nivolumabi manustatakse intravenoosse infusioonina 240 mg iga 2 nädala järel 30 minuti jooksul või 480 mg iga 4 nädala järel 60 minuti jooksul. Ühe patsiendi 4-nädalase ravi maksumus on [redacted] eurot. Uuringus CheckMate 025 oli ravikestuse mediaan 5,5 kuud ehk ligikaudu 12 ravikuuri, mis teeb patsiendi ravi arvestuslikuks maksumuseks [redacted] eurot.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

**Ühendkuningriik** (NICE)<sup>5</sup>: 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)<sup>6</sup> – teistkordsel hindamisel ravimi hüvitamist soovitatakse võttes arvesse ravimi müügiloahoidjaga kokku lepitud allahindlust, mis parandas ravimi kulutõhusust aktsepteeritavale tasemele.

**Iirimaa** (NCPE)<sup>7</sup>: kuigi ravimi hüvitamist esialgu ei soovitatud tulenevalt ebasoodsast kulutõhususest, otsustati peale täiendavaid konfidentsiaalseid hinnaläbirääkimisi oktoobris 2017 ravimi rahastamist siiski soovitada.

**Austraalia** (PBAC)<sup>8</sup>: ravimi hüvitamist ei soovitata tulenevalt ebasoodsast ja ebakindlast kulutõhususest. Eksperdid leidsid, et nivolumab-ravist saadav kasu suurus on ebakindel ja tõenäoliselt ülehinnatud ning müügiloahoidja poolt pakutud riskijagamise skeem ei maanda seda ebamäärasust.

**Kanada** (CADTH)<sup>9</sup>: 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 kolmandas raviliinis võrreldes parima toetava raviga. Võrdlus põhineb uuringul CheckMate 025, milles nivolumabi ravitoimet võrreldi everoliimusega. Seejuures uuringusse kaasatud patsientidest 28% said ravi nivolumabiga peale haiguse progresseerumist kahe varasema antiangiogeense raviskeemi kasutamise ajal või pärast seda ning ainult 12% kaasatud patsientidest olid eelnevalt saanud aksitiniibravi. Võimaldamaks laiendada võrdlust ka teistele sekkumistele, viidi läbi kaudne võrdlus võrgustiku metanalüüsi abil. Analüüsis on kulusid ja tulusid diskonteeritud 5% määraga. Analüüsi tulemusel võidetakse nivolumabiga 1,12 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) ning kulutõhusus võrreldes parima toetava raviga, ICER<sub>QALY</sub>=56 537 eurot. Eeltoodud kitsaskohti arvesse võtte on haigekassa hinnangul 3. ravirea analüüsi tulemustega seotud arvestatav ebakindlus. Saavutamaks aktsepteeritavat kulutõhususe taset on vajalik täiendav allahindlus vähemalt 30,3% ravikuuri kohta.

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

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

Positiivse rahastamisotsuse korral tähendaks see uute ravijuhtude lisandumist. Tuginedes meditsiinilise eksperdi prognoosile, mille kohaselt 50% eelnevalt aksitiniibravi saanud patsientidest võimaldaks üldseisund jätkata 3. rea ravi ning 2016. ja 2017. a soodusravimite statistikale aksitiniibi osas (vastavalt 54 ja 44 patsienti), võiks 3. reas ravi vajajaid olla ca 20- 25 patsienti. Kui eeldada, et teenuse 352R maksumus (2545,99 eurot) ja [redacted], tähendaks see 20 patsiendi korral eelarvemõju 407 358 - 608 461 eurot (vastavalt, kas arvestatud on 8 teenuse osutamise korraga, sest tõenäoliselt kõik patsiendid ei lisandu ravile aasta algusest või CheckMate 025 ravikestuse mediaani). Tõenäoliselt vajavad [redacted] siiski ülevaatamist raviskeemide osakaalud, [redacted] osakaalude muutus täiendavat märkimisväärset lisakulu ei too.

##### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused - ei ole kohaldatav

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

Ravimi väärkasutamine 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

Positiivse hüvitamisotsuse korral tuleks nivolumabi monoravile rakendada järgmisi tingimusi: kaugelearenenud heledarakulise neeruvähiga heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendil 2. või 3. rea raviks kuni haiguse progressioonini tingimusel, et mitte enam kui kolme ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus (vastavalt RECIST kriteeriumidele) või haigus püsib stabiilsena.

#### 5. Kokkuvõte Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Neerukasvajate kemoteeraapiakuur, ravimi	

	nivolumab lisamine olemasolevatele ravidele	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoterapia Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Parim toetav ravi	
<b>Kulutõhusus</b>	ICER <sub>QALY</sub> =56 537 eurot	Võrreldes parima toetava raviga
<b>Omaosalus</b>	Ei	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis 20 - 25 teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 8-12 x pt kohta	
<b>Teenuse piirhind</b>	2545,99	Teenuse piirhind võib muutuda, [redacted]
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Vt. punkt 4.4	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	20 pt korral 407 358 - 608 461 eurot.	vastavalt, kas arvestatud on 8 teenuse osutamise korraga või CheckMate 025 ravikestuse mediaaniga
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Eesti Onkoterapia Ühing taotleb teenuse 352R raames ravimi nivolumab kasutamist 3. ravireas neerurakk-kartsinoomi ravis. Ravimi efektiivsusandmed tuginevad võrdlusuuringule everoliimusega. Parima toetava raviga (3. ravirea alternatiiv) võrdlusuuringud puuduvad. Kulutõhususe analüüsis tulemusel on ICER <sub>QALY</sub> =56 537 eurot. Saavutamaks aktsepteeritavat kulutõhususe taset on vajalik täiendav allahindlus vähemalt 30,3% ravikuuri kohta. Ravimi hüvitamine kolmandas ravireas võib kaasa tuua lisakulu tervishoiuteenuste eelarvele kokku 407 358 - 608 461eurot.	

## 6. Kasutatud kirjandus

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

<sup>2</sup>Escudier B et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. European Urology 72 (2017) 962 – 971. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.02.010>

<sup>3</sup>Escudier B et al. 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

<sup>4</sup>Powles T et al. Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. EUROPEAN UROLOGY 69 (2016) 4 – 6

<sup>5</sup><https://www.nice.org.uk/guidance/ta417/resources/nivolumab-for-previously-treated-advanced-renal-cell-carcinoma-pdf-82604608264645>

<sup>6</sup>[https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2049/nivolumab\\_opdivo\\_resubmission\\_final\\_may\\_2017\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2049/nivolumab_opdivo_resubmission_final_may_2017_for_website.pdf)

<sup>7</sup><http://www.ncpe.ie/drugs/nivolumab-opdivo-for-advanced-renal-cell-carcinoma/>

<sup>8</sup><http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/nivolumab-rcc-psd-november-2016.pdf>

<sup>9</sup>[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-provfund\\_nivolumab-opdivo-mrcc.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-provfund_nivolumab-opdivo-mrcc.pdf)