

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Kaugelearenenud või retsiveerunud lokaalselt levinud lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi PD-1 antikeha nivolumabiga
Taotluse number	1293
Kuupäev	17. mai 2019

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse „Kaugelearenenud või retsiveerunud lokaalselt levinud lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi PD-1 antikeha nivolumabiga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Teenuse lisamist loetellu taotletakse järgmisel näidustusel: lokaalselt retsiveerunud või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi täiskasvanutel, haiguse progressioonil platinapõhise tsütostaatilise ravi ajal või 6 kuu jooksul peale platinapõhise keemiaravi lõppemist. Taotluse järgi on esmaselt metastaatilise haiguse või kirurgilise ja/või kiiritusravi järgselt retsiveerunud haiguse ainsaks ravialternatiiviks palliatiivne keemiaravi.

1.2. Taotletav teenus

Nivolumab (Opdivo) on ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel näidustatud monoterapiana retsiveerunud või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna vähi raviks täiskasvanutel, kelle haigus on progresseerunud platinapreparaadil põhineva keemiaravi saamise ajal või pärast seda¹. Kirjeldatud patsientide elulemuse mediaan on tavapäraselt kuni 6 kuud². Nivolumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub programmeeritud rakusurma 1. tüüpi (PD-1) retseptoriga, potentsierides seeläbi T-rakulist immuunvastust, sh kasvajakasvasteid reaktsioone.¹

Randomiseeritud avatud III faasi uuringus CheckMate 141² hinnati nivolumabi ohutust ja efektiivsust metastaatilise või retsiveerunud pea- ja kaelapiirkonna lamerakulise vähi ravis. Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid, kellel oli haigus taastekkinud või progresseerunud platinapreparaadil põhineva keemiaravi saamise ajal või 6 kuu jooksul pärast seda ning kellel oli ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1. 361 patsienti randomiseeriti suhtes 2:1 saama kas nivolumabi (n = 240) intravenoosselt iga 2 nädala järel või uurija valikul kas tsetuksimabi (n = 15), metotreksaati (n = 52) või dotsetakseeli (n = 54) üks kord nädalas. Ravi jätkati kuni ravimi talumatu toksilisuseni või haiguse progressioonini, ravi nivolumabiga võis jätkata pärast haiguse progresseerumist, kui uurija hinnangul oli ravi kliiniliselt kasulik. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Põhilised teised tulemusnäitajad olid uurija hinnatud progressioonivaba elulemus ja objektiivse ravivastuse määr RECIST versiooni 1.1 järgi.

Juunis 2018 publitseeritud 2-aastase jälgimisperioodi tulemuste järgi³ oli üldise elulemuse mediaan nivolumabi grupis **7,7 kuud** (95% UI 5,7-8,8) vs **5,1 kuud** standardravi grupis (95% UI 4,0-6,2). Nivolumab vähendas surma riski 32% võrra (riskitiheduste suhe (HR) 0,68; 95% UI 0,54-

0,86). 2-aastase jälgimisperioodi progressioonivaba elulemuse (PFS) tulemused (HR 0,87; 95% UI 0,68-1,11) olid sarnased varasematele tulemustele, mille järgi PFS mediaan oli nivolumabi grupis **2,04 kuud** (95% UI 1,91-2,14) vs **2,33 kuud** standardravi grupis (95% UI 1,97-3,12) ja progressioonivaba elulemuse erinevus ravigruppides ei olnud statistiliselt oluline (haiguse progresseerumise või surma HR 0,87; 95% UI 0,69-1,11; p-väärtus 0,2597)¹. Ka objektiivse ravivastuse määra tulemused olid 2-aastase jälgimisperioodi korral sarnased varasematele tulemustele: nivolumabi grupis **13,3%** (95% UI 9,3-18,3) ja standardravi grupis **5,8%** (95% UI 2,4-11,6). Eelmääratletud alagrupianalüüsi järgi oli nivolumabi parem efektiivsus selgemini väljendunud patsientide populatsioonis, kelle PD-L1 ekspressiooni tase oli $\geq 1\%$ (üldine elulemus 8,2 vs 4,7 kuud; HR 0,55; 95% UI 0,39-0,78), kui PD-L1 ekspressiooni taseme $< 1\%$ korral (üldine elulemus 6,5 vs 5,5 kuud; HR 0,73; 95% UI 0,49-1,09). Raviga seotud kõrvaltoimete määr oli nivolumabi ja standardravi grupis sarnane, kuid nivolumabi saanud patsientidel oli vähem 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid (15,3% vs 36,9% patsientidest)³.

Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Ühingu (*European Society of Medical Oncology, ESMO*) kliinilise kasu suuruse skaalal (*Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS*) on nivolumabile kaugelearenenud pea- ja kaelapiirkonna vähi teises ravireas omistatud skoor 4, kasutamisel PD-L1 ekspresseeriva kasvaja ravis on skoor 5 (5-palli skaala, skoorid 5 ja 4 tähistavad märkimisväärset kliinilist kasu)⁴.

1.3. Alternatiiv

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu kuulub teenus koodiga 315R „Pea- ja kaelapiirkonna kasvaja kemoterapiakuur“, mille raames on rahastatud paklitakseeli monoravi patsientidele, kelle haigus on retsiveerunud või metastaseerunud platinapõhise keemiaravi järel.

ESMO ravijuhend⁵ ei anna konkreetset soovitus teises ravireas kasutatava raviskeemi kohta, lisaks pärineb juhend 2010. aastast, mistõttu ei kajasta see nivolumabi.

NCCN ravijuhend⁶ soovitab kasutada platinapreparaati sisaldava ravi ajal või selle järgselt progresseerunud haiguse raviks nivolumabi kategooria 1 soovitusena. Kategooria 2A soovitusena soovitatakse kasutada pembrolizumabi, kategooria 2B soovitusena afatiniibi. Lisaks märgitakse, et PD-L1 ekspressioon võib immuunteraapia korral olla seotud paremate ravitulemustega.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Nivolumabi manustatakse pea- ja kaelapiirkonna lamerakulise vähi raviks intravenoosse infusioonina 240 mg iga kahe nädala järel.¹ Ühe patsiendi ühe ravikuuri maksumus on taotleja 2019. aastal tehtud hinnapakkumise järgi **███ eurot**. Uuringus CheckMate 141 oli ravikestuse mediaan kõigis ravigruppides 1,9 kuud² ehk ligikaudu 8 nädalat, millele vastab 4 ravikuuri nivolumabiga. See teeb ühe patsiendi ravi arvestuslikuks maksumuseks **███ eurot**. Ravimi omaduste kokkuvõtte järgi võib ravi nivolumabiga jätkata, kuni täheldatakse kliinilist kasu või kuni patsient enam ravi ei talu. Kuna on täheldatud ebatüüpilisi ravivastuseid, on soovitatav kliiniliselt stabiilsetel patsientidel esialgsete haiguse progresseerumise tunnuste ilmnemisel ravi nivolumabiga jätkata, kuni haiguse progresseerumine on kinnitatud.¹ Arvestades, et tegemist on viimase ravireaga, on tõenäoline, et ravi kestus reaalses kliinilises praktikas kujuneb pikemaks ning ravikulu veelgi suuremaks. Uuringus CheckMate 141 oli nivolumabi saanud patsientide keskmine ravikuuride arv 6,6⁷; mille korral maksaks ühe patsiendi ravi **███ eurot**.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE⁸ (Inglismaa) soovib nivolumabi hüvitamist vähiravifondi (*Cancer Drugs Fund*) raames lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle haigus on progresseerunud plaatinapõhise kemoterapia ajal või järel, vaid järgmistel tingimustel:

- haigus on progresseerunud 6 kuu jooksul pärast kemoterapia lõppemist;
- ravi nivolumabiga lõpetatakse haiguse progressiooni korral või pärast 2-aastast katkematut ravi (kumb saabub enne);
- järgitakse ravimitootjaga sõlmitud lepingu (*managed access agreement*) tingimusi.

NICE'i hinnangul on nivolumabi kõige tõenäolisem ICER_{QALY} väärtus võrreldes dotsetakseeliga, arvestades nivolumabi hinda patsientide juurdepääsuskeemi raames, vahemikus 45 000 kuni 73 600 £/QALY, jäädes seejuures pigem vahemiku ülemisse otsa, mistõttu ei saa nivolumabi soovitada rutiinseks kasutamiseks. Lisaks on vaja rohkem andmeid nivolumabi efektiivsuse kohta kasvaja PD-L1 ekspressiooni taseme <1% korral ja pikaajalise elulemuskasu kohta (pärast 2 aastat).

SMC⁹ (Šotimaa) soovib nivolumabi hüvitamist monoterapiana lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud plaatinapõhise kemoterapia ajal või järel, tingimusel, et ravi kestab maksimaalselt 2 aastat ja patsientide juurdepääsuskeem (*Patient Access Scheme, PAS*) on jätkuvalt kättesaadav või turuhind ei ületa PAS-i hinda.

PBAC (Austraalia) soovib märtsis 2018. a antud hinnangus¹⁰ nivolumabi hüvitamist lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi raviks, võttes arvesse selle patsiendipopulatsiooni suurt katmata ravivajadust ja nivolumabi mõõdukast, aga siiski tähendusrikast kliinilist kasu teatud patsientidele. Võrreldes 2017. aasta novembri hinnanguga¹¹ oli tootja vähendatud ravimi hinda ja patsientide prognoosi ning korrigeeritud farmakoökonomilise mudeli järgi jäi kulutõhususe näitaja vahemikku 45 000-75 000 \$/QALY.

pCODR¹² (Kanada) soovib nivolumabi hüvitamist tingimusel, et kulutõhusust parandatakse aktsepteeritava tasemeni. Ravimi hüvitamist soovitatakse lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi raviks heas üldseisundis patsientidele, kelle haigus on taastekkinud 6 kuu jooksul pärast neoadjuvantset, adjuvantset või palliatiivset plaatinapõhist kemoterapiat, seejuures võib ravi jätkuda kuni haiguse progressioonini või talumatu toksilise toime ilmnemiseni (kumb saabub enne). Ekspertidid leidsid, et nivolumab on nimetatud patsiendigruppidel kliiniliselt kasulik, parandades üldist elulemust ja elukvaliteeti, kuid esitatud hinna juures ei saa nivolumabi võrreldes standardraviga pidada kulutõhusaks. Lisaks leiti, et ravimi mõju eelarvele võib olla alahinnatud ja see võib olla märkimisväärne.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja esindaja esitas haigekassale 04.06.2018. a MS Excel tarkvaral põhineva farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud nivolumabi kuluefektiivsust võrreldes taksaanide ravimirühmaga. 28.08.2018. a esitas müügiloahoidja esindaja korrigeeritud farmakoökonomilise analüüsi. Analüüsi aluseks on rühmapõhine jaotatud elulemusmudel, mis koosneb kolmest tervisestaadiumist: progressioonivaba ja progresseerunud haigus ning surm. Mudelis on kasutatud efektiivsusandmeid uuringust CheckMate 141. Mudeli tulused ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga. Mudelis on kasutatud progressioonieelset tervisekasu (*utility*) väärtust

0,796 ja progressioonijärgset väärtust 0,729. Kasutatud tervisekasu väärtused põhinevad uuringu CheckMate 141 patsientide EQ-5D elukvaliteedi küsimustiku tulemustel.

Korrigeeritud mudelis on ajahorizonti lühendatud 25 aastalt 20 aastale. Üldise (OS) ja progressioonivaba elulemuse (PFS) ning ravi lõpetamiseni kuluva aja (TTD) modelleerimiseks on kasutatud samu distributsioone, mis olid kasutusel Šotimaale (SMC-le) esitatud mudelis (OS – *log-normal*; PFS ja TTD – *generalised gamma*). Sarnaselt Šotimaa mudelile ei ole korrigeeritud mudelis arvestatud ravimi kõrvaltoimetest tingitud tervisekasu vähenemisega (*disutilities*). Nivolumabi annustamisskeem on muudetud vastavaks ravimi omaduste kokkuvõtte uuendatud annustamisskeemile (kõikidel patsientidel olenemata kehakaalust fikseeritud annus 240 mg). Lisaks on nivolumabile rakendatud ravi kestuse ülempiiri 2 aastat (52 annust ehk 104 nädalat).

Haigekassa korrigeeris mudelis täiendavalt nivolumabi hinna vastavaks 2019. aasta hinnapakumisele ning võrdlusravimi ja kaasnevate tervishoiuteenuste hinna vastavaks nende maksumusele 01.04.2019. a jõustunud tervishoiuteenuste loetelu järgi^{13,14}.

	Nivolumab	Taksaanid	Vahe
Kogukulu, €	██████	3 498	██████
QALYd	0.97	0.49	0.48
LYd	1.30	0.65	0.65
		ICER _{QALY}	██████ €/QALY
		ICER _{LYG}	██████ €/LYG

Tabel 1. Nivolumabi kuluefektiivsuse analüüsi tulemused.

Korrigeeritud analüüsi järgi on nivolumabi lisakulu tõhususe määr võrreldes taksaanidega kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta (ICER_{QALY}) ██████ eurot/QALY. Analüüsist nähtub, et nivolumabiga võidetakse 0,65 eluaastat (ΔLYG) ja 0,48 kvaliteedile kohandatud eluaastat (ΔQALY). Saadud tulemused on optimistlikumad kui tootja poolt SMC-le esitatud analüüsis leitud ΔLYG väärtus 0,52 ja ΔQALY väärtus 0,40. Korrigeerides müügiloahoidja esindaja analüüsis ΔQALY väärtuse vastavaks Šotimaa analüüsile, on ICER_{QALY} ██████ eurot/QALY. Kulutõhususe saavutamiseks peaks ravikuur nivolumabiga maksma ██████ eurot ██████.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja prognoosib patsientide arvuks aastas 15-20 patsienti. Taotleja on patsientide arvu prognoosimisel tuginenud 2016. aastal koodiga 315R ravi saanud patsientide arvule (123), arvestades, et neist ligi pooled saavad palliatiivset keemiaravi, sh 90% platiinapõhise ravimiga, ning 30% patsientidest vajavad ravi ka teises raviliinis. Haigekassal puuduvad täpsemad andmed teises raviliinis ravi vajavate patsientide arvu hindamiseks ja tugineb seega taotleja prognoosile maksimaalselt 20 patsiendi kohta. 20 patsiendi ravi aastas (4-6,6 ravikuuri patsiendi kohta, kokku 80-132 ravikuuri) tähendaks tervishoiuteenuste eelarvele lisakulu ca ██████ kuni ██████ eurot. Lisakulu võib veelgi suurened, kui ravimi manustamist jätkatakse pärast haiguse progresseerumist.

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 on tõenäoline, kui ravi nivolumabiga jätkatakse pärast haiguse progressiooni. Taotleja hinnangul aitab liigkasutamist vältida regulaarsete raviefekti hindavate uuringute ning progressioonile viitavate tunnuste korrektne dokumenteerimine.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Taotleja ja meditsiinilise eksperdi hinnangul on teenuse osutamisele vajalik seada järgmine kohaldamise tingimus: lokaalselt retsiveerunud või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi raviks heas üldseisundis täiskasvanutel (patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1) haiguse progressioonil platinapõhise tsütostaatilise ravi ajal või 6 kuu jooksul peale platinapõhise keemiaravi lõppemist. Ravi teostamise lisatingimusteks on aktiivsete kesknärvisüsteemi metastaaside või leptomeningealse leviku ning aktiivset immuunsupressiivset ravi vajava autoimmuunse haiguse puudumine.

Haigekassa hinnangul peaks lisaks kaaluma ravi kestuse piiramist kuni haiguse progressioonini või maksimaalselt 2-aastase raviperioodiga (kumb saabub enne).

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kaugelearenenud või retsiveerunud lokaalselt levinud lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi PD-1 antikeha nivolumabiga	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoteraapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	jah	paklitakseeli monoravi teenuse 315R raames
Kulutõhusus	ICER _{QALY} ■■■■■ eurot/QALY	
Omaosalus	ei	
Vajadus	20 patsienti aastas (1.-4. a) 80-132 teenuse osutamise korda aastas	
Teenuse piirhind	■■■■■ eurot	

Kohaldamise tingimused	jah	Lokaalselt retsiveerunud või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi raviks heas üldseisundis täiskasvanutel (patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1) haiguse progressioonil platinapõhise tsütostaatilise ravi ajal või 6 kuu jooksul peale platinapõhise keemiaravi lõppemist. Ravi teostamise lisatingimusteks on aktiivsete kesknärvisüsteemi metastaaside või leptomeningealse leviku ning aktiivset immuunsupressiivset ravi vajava autoimmuunse haiguse puudumine. Ravi võib läbi viia kuni haiguse progressioonini või maksimaalselt 2 aastat.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	■■■■■ - ■■■■■ eurot	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse “Kaugelearenenud või retsiveerunud lokaalselt levinud lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi PD-1 antiheparinivolumabiga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Teenus on näidustatud lokaalselt retsiveerunud või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi raviks täiskasvanutel haiguse progressioonil platinapõhise tsütostaatilise ravi ajal või 6 kuu jooksul pärast platinapõhise keemiaravi lõppemist. Hetkel on neile patsientidele alternatiiviks monoterapia paklitakseliga. Ravimi efektiivsusandmed tuginevad kolmanda faasi avatud uuringule. Nivolumab pikendas uuringus CheckMate 141 üldist elulemust võrreldes standardraviga 2,6 kuu võrra, progressioonivaba elulemuse osas erinevust polnud, nivolumab on võrreldes standardraviga vähem toksiline. ICER _{QALY} on ■■■■■ eurot/QALY. Sõltuvalt ravikuuride arvust patsiendi kohta maksaks ühe patsiendi ravi ■■■■■ - ■■■■■ eurot ning prognoositud 20 patsiendi raviga aastas kaasneks tervishoiuteenuste eelarvele lisakulu ■■■■■ - ■■■■■ eurot.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

² Ferris, R. L. et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. The New England Journal of Medicine, 2016, Nov; 375(19), 1856-1867.

³ Ferris, R. L. et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. Oral Oncology, 2018, June; 81, 45-51.

4

https://www.esmo.org/mcbs/search/list/261872?BrowsePageLimit=&SearchSubTreeArray%5B%5D=261872&SearchSectionID%5B%5D=20¤t_action=agent&filter%5Bagent%5D=attr_agent_s%3ANivolumab&filter%5Btopic%5D=attr_topic_s%3AHead+and+neck+cancer&filter%5Bsubtopic%5D=&filter%5Bsubtopic%5D=#mcbs_score_cards_form

⁵ Grégoire, V. et al. Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2010; 21 (Supplement 5), v184-v186

⁶ Pfister, D. G. et al. Head and Neck Cancers, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.

⁷ Supplementary Appendix to Ferris, R. L. et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. The New England Journal of Medicine, 2016, Nov; 375(19), 1856-1867.

⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta490/resources/nivolumab-for-treating-squamous-cell-carcinoma-of-the-head-and-neck-after-platinumbased-chemotherapy-pdf-82605080236741>

⁹ https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2050/nivolumab_opdivo_final_august_2017_for_website.pdf

¹⁰ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/nivolumab-psd-march-2018.pdf>

¹¹ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/nivolumab-scchn-psd-november-2017.pdf>

¹² https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_scchn_fn_rec.pdf

¹³ <https://www.riigiteataja.ee/akt/126032019021>

¹⁴ https://www.riigiteataja.ee/akt/lisa/1281/2201/8030/SOM_17122018_m59_lisa3.pdf#