

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Neerukasvajate kemoteraapia, kahenädalane ravikuur (ravikombinatsioon nivolumab+kabosantiniib)
Taotluse number	1524
Kuupäev	juuli 2023

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing koos Eesti Onkoloogide Seltsi ja Eesti Kliiniliste Onkoloogide Seltsiga taotleb immuunravi nivolumab kombinatsioonis kabosantiniibiga (NIVO + CABO) lisamist ravimiteenusesse 352R „Neerukasvajate kemoteraapia, 2-nädalane ravikuur“ metastaatilise/ kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi (*advanced/metastatic Renal Cell Carcinoma, a/mRCC*, RHK-10 järgi C64) esmavaliku raviks võimaldamaks senisest tõhusamat 1. rea ravi.

Neeruvähk on pahaloomuline kasvaja, mis moodustab kõikidest vähijuhtudest ligikaudu 3-5%. Neerurakk-kartsinoom on kõige levinum neeruvähi vorm täiskasvanute hulgas, moodustades kõikidest neeruvähi juhtudest 85-90%. Enamasti avastatakse haigus juhuslikult teisel eesmärgil tehtud ultraheli või kompuutertomograafia kõhuõõnest kaudu, sest haigus ei anna pikka aega patsiendile mingisuguseid kaebusi. RCC patsiendid saab klassifitseerida IMDC riski hindamise kriteeriumite kohaselt kolme riskirühma: hea (20%), keskmise (60%) ja halva prognoosiga (20%)¹. Levinud neeruvähiravi on kompleksne, ravi võib kesta mõnest kuust kuni mitme aastani. Keskmise ja halva prognoosiga patsientide elulemus on oluliselt lühem (8-12 kuud) kui madala riskiga patsientidel (kuni 5 aastat). Kaugelearenenud haiguse ravi eesmärgiks on progressiooni edasi lükkamine ja elulemuse pikendamine.

1.2. Taotletav teenus

Kabosantiniib (Cabometyx) kombinatsioonis nivolumabiga (Opdivo) on näidustatud esimese rea ravina kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel². NIVO+CABO kombinatsiooni (323 pt) ohutust ja efektiivsust võrdluses sunitiniibiga (328 pt) heledarakulise a/mRCC esimese valiku ravis hinnati randomiseeritud, avatud III faasi uuringus (CheckMate 9ER / CA2099ER)³. Kaasatud patsientide jaotus vastavalt IMDC riskikategooriatele oli järgmine: 23% soodne, 58% keskmine ja 20% halb. NIVO+CABO ravikombinatsioon parandas uuringu andmetel (minimaalne jälgimisaeg 25,4 kuud, jälgimisaja mediaan 32,9 kuud, konverentsi kokkuvõtte)⁴ esmast tulemusnäitajat, kliinilist pimendatud sõltumatu tsentraalse hindamise alusel määratletud **progressioonivaba elulemust (PFS) 8,3 kuud** (16,6 kuud vs 8,3 kuud, HR=0,56; 95% CI: 0,46-0,68; p<0,0001) ning objektiivset (ehk täielikku või osalist) ravivastuse määra **ORR 27,3%** protsendipunkti (55,7% vs 28,4%; p < 0,0001). **Üldist elulemust pikendas NIVO+CABO 3,4 kuu võrra** (37,7 vs 34,3 kuud; HR=0,7; 95% CI: 0,55 - 0,9). Raviga seotud kõrvaltoimeid esines vastavalt 97,2% (NIVO+CABO) vs 93,1% (sunitiniib); ≥ 3 astme kõrvaltoimeid oli enam kombinatsioonraviga (75,3% vs 70,6%). Kombinatsioonravi oli seotud arvestava toksilisusega - ca 20% kombinatsioonravi saajatest katkestas vähemalt ühe ravimi võtmise, 5,6% mõlema.

Rahvusvaheliste ravijuhiste soovitus

ESMO ravijuhend (2021)⁵: esmavalikuna soovitatakse nii hea, keskmise kui halva riski korral immuunraviskeeme lenvatiniib+pembrolizumab, aksitiniib+pembrolizumab, NIVO+CABO, keskmise ja halva riski korral ka ipilimumab+nivolumab. Kõik loetletud skeemid on I A* soovitusena ning ESMO-MCBS skaalal skooriga „4“ (märkimisväärne kliiniline kasu)[†]. Seejuures sunitiniibi ja pasopaniibi peetakse potentsiaalseteks alternatiivides PD-1 inhibiitoritel baseeruvale kombinatsioonravile hea riskiga patsientidel, sest selge paremus kombinatsioonraviga on võrreldes sunitiniibiga tõendamata ning COMPARZ uuringu⁶ andmetel on sunitiniib ja pasopaniib võrreldava efektiivsusega (*non-inferior*) (I B)[‡].

EAU⁷ ravijuhis annab sarnaselt ESMO-le immunraviskeemidele tugevad 1b soovitus[§], kuid kui patsient ei saa/talu immuunravi, siis on soovitatud veel sunitiniib ja pasopaniib (mõlemad 1b) või kabosantiniib mõõduka ja kehva riskiga patsientidele (2a**).

NCCN⁸: 1 ravirea raviks on 1 kategooria soovitus^{††} antud skeemidele lenvatiniib+pembrolizumab, aksitiniib+pembrolizumab, NIVO+CABO ning keskmise ja kehva riski korral ka ipilimumab+nivolumab (kategooria 1) või kabosantiniib (2A^{‡‡}). Alternatiivsete ravivalikutena tuuakse välja veel kõikidele riskigruppidele aksitiniib+avelumab (2A), pasopaniib (2A), sunitiniib (2A) ning soodsa riski korral kabosantiniib (2B^{§§}) või ipilimumab + nivolumab (2A).

Kokkuvõtteks soovitavad kõik peamised rahvusvahelised ravijuhised alustada levinud RCC ravi immuunravi kombinatsioonraviga. Siiski tuleb silmas pidada, et antud ravijuhendid lähtuvad soovitusete andmisel vaid kliinilisest efektiivsusest, kuid ei arvesta majanduslikku mõju.

1.3. Alternatiiv

Eestis on kauglearenenud RCC esimese rea ravivõimalusteks olnud peamiselt TKI-d (**sunitiniib, pasopaniib**) hea kuni keskmise prognoosiga patsientidel ning mTOR inhibiitor temsirolimust halva prognoosiga patsientidel (kuni 31.03.23 teenuse 352R raames, alates 01.04.2023 eraldiseisva teenusena 414R „Neerukasvaja ravi temsirolimusega, 1 mg“). Samuti on vajadusel kättesaadav bevatsizumab (297R), mis varasemalt oli rahastatud kitsalt 1. rea raviks madala ja keskmise riskiga patsientidel kombinatsioonis interferoon alfaga, kuid on tänaseks tulenevalt biosimilaride turule tulekust rahastatud ilma piiranguteta. Peale käesoleva taotluse esitamist on toimunud olulised muudatused RCC 1. rea ravi rahastuses: alates 01.04.2023 on **keskmise või halva riskitasemega** kauglearenenud neerurakk-kartsinoomi 1. reas rahastatud **nivolumab kombinatsioonis ipilimumabiga** (NIVO+ IPI, teenused 409R „Neerukasvaja ravi nivolumabiga, 1 mg“ ja 410R „Neerukasvaja ravi ipilimumabiga, 1 mg“). CheckMate214/CA209214⁹ uuringus, milles hinnati NIVO+IPI ohutust ja efektiivsust a/mRCC korral võrdluses sunitiniibiga, parandas kombinatsioonravi keskmise ja halva prognoosiga patsientidel minimaalse 60 kuu jälgimisaja andmetel¹⁰ progressioonivaba elulemust 3,3 kuud (11,6 vs 8,3, HR=0,73; 95% CI 0,61-0,87) ja

* I A – arvestatava kliinilise kasuga tugev soovitus, mis tugineb vähemalt ühel kvaliteetsel RTC-I või metaanalüüsil

† ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) on Euroopa meditsiinilise onkoloogia ühingu (ESMO) poolt vähiravimitele antud hinnang, mis võtab arvesse ravimiuuringutest leitud tulemusi ja nende kliinilist olulisust. Kuratiivses ravifaasis hinnatakse ravimeid skaalal A-C, millest arvestatavat kliinilist kasu (substantial magnitude of clinical benefit) peegeldavad hinnangud A ja B.

‡ I B – limiteeritud kliiniline kasuga üldine soovitus, mis tugineb vähemalt ühel kvaliteetsel RTC-I või metaanalüüsil

§ 1b – baseerub ühel III faasi randomiseeritud kontrollitud uuringul

**2a põhineb hästi disainitud mitte-randomiseeritud uuringule või randomiseeritud kontrollitud uuringu subgrupi analüüsile

†† tugineb kõrgel tasemega tõendusel, üksmeelne NCCN konsensus, et sekkumine on asjakohane

‡‡ tugineb madalama tasemega tõendusel, üksmeelne NCCN konsensus, et sekkumine on asjakohane

§§ tugineb madalamal tasemel tõendusmaterjalil; on NCCN konsensus, et sekkumine on asjakohane

üldist elulemust 20 kuud (47 vs 26,6, HR=0,68; 95 CI 0,58 -0,81). 5-aasta elulemuse määr 43% (NIVO+IPI) vs 31% (sunitiniib). Väärrib märkimist, et NIVO+IPI kohta on publitseeritud oluliselt pikemad jälgimisaja andmed ning numbriliselt on oluliselt kõrgem ka uuringutes leitud elulemuskasu (47 kuud vs 37,7 kuud). NIVO+IPI ja hea prognoosiga patsientidel sunitiniib, pasopaniib. Taotleja lisaselgituste¹ kohaselt ei ole tulenevalt otseste võrdlusuuringute puudumisest selgeid objektiivseid eelistusi keskmise/halva riskiga patsientide immuunravi osas (kas NIVO+IPI või NIVO+CABO) võimalik teha, kuid tõdetakse, et erinevad ravivalikud oleksid olulised valimaks konkreetsele patsiendile sobivaim raviviis. Hea prognoosiga patsiendid võivad sellest skeemist samuti kasu saada, aga statistilised andmed hetkel veel seda kindlalt ei toeta. Ka meditsiiniline ekspert on oma hinnangus¹¹ väljendanud sarnast seisukohta, et mõistlik lähtuda meditsiinilisest tõhususest üldises elulemuses ning analüüsida üldise elulemuse andmeid prognoosi gruppide kaupa, sest kombinatsioonravi lisandumine on neeruvähi raporti (TTH55, 2022. a)¹² alusel suure eelarvemõjuga.

Kokkuvõttes, arvestades immuunravi kombinatsioonide kõrgemat efektiivsust keskmise/halva riskiga patsientidel võrreldes TKI-ga, asendab NIVO+IPI tõenäoliselt lähiajal valdava enamuse sunitiniibi ja pasopaniibi kasutusest 1. ravireas. Seega antud taotluse kontekstis on kohaseimad võrdlused keskmise/halva riskiga patsientide sihtgrupis NIVO+IPI ning hea prognoosiga patsientidel pasopaniib ja sunitiniib.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Kabosantiniibi soovitatav annus on 40 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis nivolumabiga manustatuna intravenoosselt annuses 240 mg / 2 nädala järel või 480 mg/4 nädala järel. Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Ravi nivolumabiga tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuseni või kuni 24 kuu jooksul patsientidel, kellel haigus ei progresseeru. Ravikestuse mediaan uuringu vaheanalüüsis (jälgimisaja mediaan 18,1 kuud) oli 13,3 kuud nivolumabiga (ca 28,9 kahe nädalast tsükli) ja 13,8 kuud (ca 13,99 N30 pakendit) kabosantiniibiga ning sunitiniibiga 9,23 kuud.³ Eeldades, et müügiloahoidja on valmis kabosantiniibiga kombinatsiooni kasutamise korral pakkuma nivolumabile hetkel kehtivat hinda (vastav kinnitus puudub), siis maksab ühe patsiendi NIVO+CABO ravikombinatsioon kokku **xxx xxx €**. Väärrib märkimist, et üle poole (55,6%) kombinatsioonravi patsientidest ja 28,8% sunitiniibi rühma patsientidest olid analüüsi ajal jätkuvalt ravil. Kuigi on avaldatud konverentsi kokkuvõtte formaadis 32,9 kuu andmed, ei ole Tervisekassale esitatud küpsemaid ravikestuse andmeid. Tõenäoliselt on need pikemad. Teisalt on tõenäoline, et keskmise/halva prognoosiga patsientidel on keskmine ravipikkus veidi lühem kui kogupopulatsioonis, kuid ka selle osas täpsemad andmed Tervisekassal puuduvad, mistõttu on ravimaksumuse arvutus **seotud ebakindlusega**.

Rahvusvahelise Euripid andmebaasi andmetel on kabosantiniibi (40 mg N30) hind Eestis 20% kallim kui Ungaris. Tervisekassal puudub informatsioon täiendavate hinnakokkulepete kohta erinevates riikides, mis sageli on deklareeritud hindadest madalamad, seega ei saa välistada soodsamat hinda veel mõnes teises riigis.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)¹³: rahastussoovitust ei ole võimalik anda, sest taotleja Bristol Myers Squibb võttis taotluse tagasi.

Šotimaa (SMC)¹⁴: TKI ravimiklassi kuuluvad ravimid on RCC I ravireas heaks kiidetud elulõpu ravimite protsessi raames ning kabosantiniib (kombinatsioonis PD-1 inhibiitoriga) pakub täiendavat ravivõimalust. Soovituse eelduseks on heakskiidetud riskijagamise skeem kehtimine, st NIVO+CABO hind on samaväärne või madalam võrreldes alternatiividega.

Iirimaa (NCPE)¹⁵: läbi viidud nn. *rapid review* kohaselt on põhjendatud raviskeemi täismahus hindamine.

Kanada (CADTH)¹⁶: hindamine on pooleli, raporti avaldamine jääb tõenäoliselt 2023. a lõppu.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi kabosantiniib müügiloahoidja (MLH) esitas Tervisekassale Kanada jaoks arendatud MS Excel tarkvaral põhineva kulukasulikkuse analüüsi, mille eesmärgiks on hinnata NIVO+CABO kuluefektiivsust eelneva ravita kaugelearenenud RCC esimese rea ravis võrreldes alternatiivsete ravimeetoditega (baasjuhtumis võrdlusena enim kasutatud pasopaniib). Mudeli populatsioon vastab CheckMate 9ER uuringupopulatsioonile. Efektiivsusandmed võrdluses sunitiniibiga põhinevad peamiselt samal uuringul. Analüüs on kohandatud Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt eluaegses (50 a) ajahorisondis. Kulused ja tulused diskonteeriti 5% määraga. Baasstsenaariumi analüüsis leiti, et NIVO+CABO kombinatsioonraviga võidetakse võrreldes pasopaniibiga **0,944** eluaastat (LYG, 4,53 vs 3,59), **0,765** kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY, 3,701 vs 2,936) ning täiendkulu oli 149 251 eurot ning kulutõhusus **195 055 eurot/QALY** kohta. Peamiselt mõjutas tulemusi NIVO+CABO ravimikulu. Peamine QALY-de kasu tuleneb progressioonieelsest perioodist. Tundlikkuse analüüse kulutõhususe raport käsitletud ei ole.

Tervisekassa hinnangul on vaadeldav ajahorisont ebarealistlikult pikk^{***}, nivolumabi ja bevatsizumabi hinnad mudelis tegelikest hindadest kõrgemad, tervisekasu väärtused tõenäoliselt ülehinnatud^{†††}, eeldus, et raviefekt säilib läbi aja on väheusutav (eeldus uuringuga kontrollimata) ning 2. ravirea saajate osakaalud ebakindlad (NIVO+CABO soosivad ning tõenäoliselt ei peegelda tegelikku kliinilist praktikat)^{‡‡‡}. Kordusanalüüsis kasutas Tervisekassa 15-aastast ajahorisonti, korrigeeris ravimite (nivolumab, ipilimumab, bevatsizumab) maksumused, kasutas elukvaliteedi hindamisel TTH55 kasutatud sisendeid (PF 0,76 ja PD 0,66)¹⁷ ning arvestas raviefekti vähenemisega järk-järgult alates 12. kuust pärast ravi lõppu. **Kordusanalüüsis** leidis Tervisekassa, et NIVO+CABO kombinatsiooniga võrreldes pasopaniibiga võidetakse 0,19 LY, ICER_{LYG}=510 975 eurot ning võidetakse **0,176 QALY-t** ja ICER_{QALY} on **546 809** eurot.

^{***} Tervisekassa 2021 soodusravimite statistika andmetel oli keskmine vanus pasopaniibi või sunitiniibi saaval patsiendil 71 aastat, mis on vanem kui uuringusse kaasatutel (61 aastat). Uuringu jälgimisaja mediaan on ca 3 aastat, mis tähendab, et suurem osa majandusanalüüsi tulemustest on modelleeritud. Tervisekassa hinnangul on kohasem lähtuda maksimaalselt 15 aastast ajahorisondist nagu aktsepteeriti alternatiivsete RCC immuunravi kombinatsioonide korral sarnase jälgimisajaga andmete olemasolu ajal. Väärrib märkimist, et TTH55 koostajad pidasid kohaseks veelgi konservatiivsema, 10-aastase ajahorisondi kasutamist.

^{†††} Taotleja lähtus analüüsis CheckMate 9ER uuringu tulemustest hinnatuna EQ-5D-3L küsimustiku põhjal (PF 0,8467, PD 0,8235). Kasutatud väärtused on veelgi kõrgemad kui NIVO+IPI kulutõhususe analüüsis (KTH 1387) kasutatud väärtused, mida Šotimaa, Austraalia ja Kanada eksperdid pidasid ülehinnatuks, sest sarnanesid mitteusutavalt üldpopulatsioonile ning olid kõrgemad kui teistes sarnastes uuringutes.

^{‡‡‡} Mudelis on teise rea ravid kujundatud võttes arvesse peamiselt CheckMate 9ER ja Sternberg 2013 uuringute andmeid ning ravimite tänast rahastust Eestis. Taotleja on prognoosinud, et järgnevat ravi sai peale NIVO+CABO ainult 29% patsientidest, pasopaniibi järgselt 93,2% ning sunitiniibi järgselt 48,6% patsientidest. Tervisekassa hinnangul on ennatlik tugineda järgmise ravirea saajate osakaalude prognoosis CheckMate 9ER tulemustele, sest neid on publitseeritud vaid mõne aasta kohta ehk järgmise ravirea ravi ei ole pruukinud veel alata. TTH55 raportis eeldati, et immuunravi järgselt saavad 2. ravirida 54-57% patsientidest, sunitiniibi 69%.

Tõenäosuslikus tundlikkuse analüüsis (PSA) võidetakse 0,175 QALY-t, kulutõhusus 552 779 €/QALY. Kulutõhusus on äärmiselt ebasoodne.

Arvestades Eesti ja Šotimaa ekspertide seisukohti ning rahvusvaheliste ravijuhendite soovitusi, võib sobivaimaks võrdluseks keskmise ja halva prognoosiga patsientidel pidada **NIVO+IPI** raviskeemi ning kohaseimaks analüüsiks **kuluminineerimist**. Arvestades NIVO+IPI annustamisskeemi^{§§§}, CheckMate 214 ravikestuse mediaani 7,9 kuud (14 doosi nivolumabi ja 4 doosi ipilimumabi) ning mõlema ravimi konfidentsiaalseid hindu, maksab 81,53 kg kaaluva patsiendi ravi kokku **xx xxx eurot ehk xx xxx eurot soodsam**. Kui aga eeldada, et nivolumabi ravikestus on mõlema kombinatsiooni (ipilimumab vs kabosantiniib) korral keskmise/halva prognoosiga patsientidel praktikas sarnane, siis saab kulude võrdluses määravaks kabosantiniibi maksumus (xx xxx € kallim). Kuluneutraalsuse saavutamiseks peab **kabosantiniibi** jaemüügihind koos käibemaksuga **langema xx,x%**. Pidades silmas punktis 2 toodut, on keskmise/halva prognoosiga patsientide immuunraviskeemide ravipikkuste täpsemaks võrdlemiseks vaja esitada täiendavad andmed CheckMate 9ER uuringust.

Hea prognoosiga patsientidel on kohaseks võrdluseks sunitiniib ja pasopaniib. Arvestades CheckMate 9ER sunitiniibi teadaolevat ravikestust 9,23 kuud, siis maksab ravi sunitiniibi (6,7 ravimpakki) kehtiva piirhinnaga **4971 €** ehk monoravi on **xx korda soodsam**.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

2022. a hüvitas Tervisekassa neerukasvaja (C64) raviks soodusravimeid 169-le isikule. Valdavalt 1. reas kasutatud sunitiniibi ja pasopaniibi kokku 134 isikut (vastavalt sunitiniibi 64 ja pasopaniibi 76). NIVO+IPI kombinatsioonravi on alates aprillist 2023 kasutanud vähemalt 14 patsienti. Kokkuvõttes kasutab 1. ravirea ravimeid ca 140-150 patsienti ja 2. rea ravimeid ca 95-100 patsienti. Taotleja on prognoosis on eeldatud, et esimese rea immuunravi patsiente on maksimaalselt 100 isikut aastas (esimesel aastal 75). Tervisekassa hinnangul on prognoos usutav, kuid võib ajas mõnevõrra ka kasvada. Kuidas jaguneksid patsiendid, kui NIVO+IPI kõrvale lisanduks NIVO+CABO kombinatsioon, on teadmata. Kuluneutraalsuse saavutamisel pole täpne prognoos määrav. Kui pooled patsiendid ehk **50 patsienti** kasutaks NIVO+CABO kombinatsioonravi, tähendaks see **põhjendamatu lisakulu eelarvele aastas x,x – x,x mln €** (vastavalt kas võrrelda kabosantiniibi ipilimumabiga või lisaks arvestada mõlemas skeemis teadaoleva nivolumabi ravikestuse ja maksumusega).

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused - ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

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

Kehtivat teenuse 409R tingimust „*kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi 1. rea raviks keskmise või halva riskitasemega patsiendilt kuni haiguse progressioonini*“ ei ole vaja muuta. Soodusravimite loetelus tuleks laiendada kabosantiniibi rahastust kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi 1. rea kombinatsioonraviks keskmise või halva riskitasemega patsiendilt kuni haiguse progressioonini.

^{§§§} Esimese 4 annuse puhul on nivolumabi soovitatav annus 3 mg/kg kombinatsioonis 1 mg/kg ipilimumabiga manustatuna intravenoosselt iga 3 nädala järel. Sellele järgneb teine faas, mille käigus manustatakse monoteerapiana 240 mg /2 nädala järel või 480 mg/ 4 nädala järel.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Neerukasvajate kemoterapia, kahepäevane ravikuur (ravikombinatsioon nivolumab+kabosantiniib)	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing koos Eesti Onkoloogide Seltsi ja Eesti Kliiniliste Onkoloogide Seltsiga	
Teenuse alternatiivid	nivolumab+ipilimumab (NIVO+IPI), sunitiniib, pasopaniib	
Kulutõhusus	Tervisekassa kordusanalüüsis ICER _{QALY} on 546 809 eurot (vs pasopaniib). Kohasem on kuluminimeerimise analüüs vs NIVO+IPI, kuluneutraalsuse saavutamiseks peab kabosantiniibi hind langema xx,x%. Analüüs on seotud ebakindlusega.	
Omaosalus	ei	
Vajadus	100 pt	
Teenuse piirhind	Eeldusel, et nivolumabi hinnapakkumine kehtib ka kombinatsioonis kabosantiniibiga, siis teenuse 409R hinda muuta ei ole vaja. Muudatus on vajalik soodusravimite loetelus kabosantiniibi osas.	
Kohaldamise tingimused	Jah (vt. p 4.4)	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	x,x-x,x mln €, ebaselge paremuse kontekstis on lisakulu põhjendamatu	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoterapia Ühing taotleb nivolumab kombinatsioonis kabosantiniibiga (NIVO+CABO) lisamist 1. rea raviks. NIVO+CABO efektiivsusandmed tuginevad ühele III faasi võrdlusuuringule sunitiniibiga, kus NIVO+CABO ravikombinatsioon parandas progressioonivaba elulemust 8,3 kuud, üldist elulemust 3,4 kuud ning objektiivset ravivastuse määra 27,3% protsendipunkti. Kõik peamised rahvusvahelised ravijuhised soovivad alustada levinud RCC ravi immuunravi kombinatsioonraviga. Kuluminimeerimise analüüsi tulemusel on ühe patsiendi NIVO+CABO raviskeem NIVO+IPI-st xx xxx eurot kallim, kabosantiniib ipilimumabist xx xxx € kallim. Kuluneutraalsuse saavutamiseks peab kabosantiniibi hind langema xx,x%. Pidades silmas punktis 2 toodut, on keskmise/halva prognoosiga patsientide immuunraviskeemide ravipikkuste täpsemaks võrdlemiseks vaja esitada täiendavad andmed CheckMate 9ER uuringust. Hea prognoosiga patsientidel on kohaseks võrdluseks sunitiniib ja pasopaniib. Ravi soodsaima sunitiniibiga on xx korda NIVO+CABO-st soodsam. Hea prognoosiga patsiendid võivad NIVO+CABO skeemist kasu saada, aga statistilised andmed hetkel veel seda kindlalt ei toeta. NIVO+CABO hüvitamine 50 patsiendile NIVO-IPI asemel võib kaasa tuua lisakulu x,x-x,x mln eurot aastas.	

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2023/1524_lisaandmed_avalik.pdf
- ² https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_et.pdf
- ³ Choueiri TK et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:829-41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982
- ⁴ Powles T, Choueiri TK, Burotto M, et al. Final overall survival analysis and organ-specific target lesion assessments with two-year follow-up in CheckMate 9ER: Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for patients with advanced renal cell carcinoma. Meeting Abstract | 2022 ASCO Genitourinary Cancers Symposium DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.350
- ⁵ Powles T, Albiges L, Bex A, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. Published: 28 September 2021. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-4>
- ⁶ Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722-731. *N Engl J Med* 2021;384:829-41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982
- ⁷ Ljungberg B, Albiges L, Bedke J, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2022. <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma>
- ⁸ NCCN Guidelines: Kidney Cancer v.1.2024 – June 21, 2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
- ⁹ Motzer et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126
- ¹⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_et.pdf
- ¹¹ https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2023/1524_MTH_2023.pdf
- ¹² Lutsar K, Alloja J, Oselin K, Rooväli L, Nurk K, Kiivet R, Jürisson M. Kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi immuunravi kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022. https://tervis.ut.ee/sites/default/files/2022-06/TTH55_Neeruva%CC%88hk_0.pdf
- ¹³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta785>
- ¹⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabozantinib-cabometyx-abb-smc2386/>
- ¹⁵ <https://www.ncpe.ie/cabozantinib-cabometyx-in-combination-with-nivolumab-opdivo-for-11-rcc-hta-id-22018/>
- ¹⁶ <https://www.cadth.ca/cabozantinib-0>
- ¹⁷ 56 - de Groot S, Redekop WK, Versteegh MM, et al. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Qual Life Res*. 2018; 27(1): 115–24.