

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Neerukasvajate kemoteraapia (ravikombinatsioon nivolumab+ipilimumab)
Taotluse number	1387
Kuupäev	mai 2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb immuunravi nivolumab kombinatsioonis ipilimumabiga lisamist ravimiteenusesse 352R „Neerukasvajate kemoteraapia, 2-nädalane ravikuur“ metastaatilise/ kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi (*advanced/metastatic Renal Cell Carcinoma, a/mRCC*, RHK-10 järgi C64) esimese rea raviks keskmise ja halva riskigrupiga patsientidele.

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%. Enamasti avastatakse haigus juhuslikult teisel eesmärgil tehtud visualiseeriva uuringu kaudu (eelkõige ultraheli või kompuutertomograafia kõhuõõnest), sest haigus ei anna pikka aega patsiendile mingisuguseid kaebusi. Diagnoosimise hetkel on 25 – 30% haigetel RCC metastaseerunud ning sellisel juhul on 5 aasta elulemus 10%¹. Levinud neeruvähiravi on kompleksne, ravi võib kesta mõnest kuust (keskmise/kõrge riski kategooria patsientidel on keskmine elulemus umbes 8 kuud - 1 aasta) mitme aastani (soodsa riski kategooria patsientidel keskmine elulemus kuni 4- 5 aastat). Kaugelearenenud haiguse ravi eesmärgiks on progressiooni edasi lükkamine ja elulemuse pikendamine.

1.2. Taotletav teenus

Nivolumab (Opdivo) kombinatsioonis ipilimumabiga (Yervoy) (edaspidi N+I) on näidustatud keskmise/halva riskitasemega kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi esmavaliku raviks täiskasvanutel. Raviskeemi efektiivsus- ja ohtusandmed tuginevad peamiselt ühele randomiseeritud III faasi avatud uuringule CheckMate214/CA209214², milles hinnati nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust a/mRCC korral võrdluses sunitiniibiga. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata nende tuumori PD-L1 staatusest. Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad keskmise/halva riskitasemega patsientidel (847 pt randomiseeriti suhtega 1:1) olid üldine elulemus (OS), objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja progressioonivaba elulemus (PFS), mis põhinesid sõltumatul tsentraalsel pimehindamisel. Esmase analüüsi tulemustel (jälgimisaja mediaan **25,2 kuud**) vähenes N+I grupi patsientidel **surma risk 37% (HR=0,63; 99,8% CI 0,44-0,89, p < 0,0001)**, elulemusmediaanini kombinatsioonravi osas polnud jõutud (28-NE), sunitiniibil 26 kuud (22,1 – NE). **PFS** osas gruppide vahel **statistiliselt olulist erinevust ei leitud** (11,6 vs. 8,4 kuud; HR=0,82; 99,1% CI 0,64-1,05; p =0,033). ORR oli vastavalt 42% vs. 27% (p < 0,0001). Uuringus randomiseeriti ka 249 soodsa riskitasemega patsienti (1:1), kuid neid ei hinnatud esmase efektiivsuse populatsiooni osana ning elulemuskasu osas statistiliselt olulist erinevust ei ilmnenu (HR=1,13; 95% CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). Uuringu jätkuanalüüsi (jälgimisaja mediaan 32,4 kuud)³ andmetel vähenes N+I grupi patsientidel surma risk 34% (HR=0,66; 95% CI 0,54–0,80;

$p < 0,0001$), elulemusmediaanini kombinatsioonravi osas polnud endiselt jõutud (35,6-NE), sunitiniibil 26,6 kuud (22,1–33,4). PFS mediaan (hinnatud uurija poolt) oli N+I grupis 8,2 vs sunitiniibiga 8,3 kuud (HR=0,77; 95% CI 0,65–0,90; $p=0,0014$) ning ORR saavutas N+I grupis 42% vs sunitiniibiga 29% ($p=0,0001$). **42-kuu** vahekokkuvõtte tulemustel (presenteeritud *ASCO Genitourinary Cancers Symposium-1* 15.02.2020)⁴ **vähenes** N+I grupi patsientidel **surma risk 34%** (HR=0,66 95% CI 0,55–0,80; $p < 0,0001$) ja mediaanelulemused uuringugruppides olid vastavalt N+I 47,0 kuud (35,6-NE; tulemus võib olla ebastabiilne tulenevalt andmete tsenseerimisest) vs sunitiniib 26,6 kuud (22,1–33,5). ORR saavutas N+I grupis 42% vs sunitiniibiga 26% ($p < 0,0001$). Uuringu publikatsiooni, mis uuendatud andmeid käsitleks, haigekassale teadaolevalt avaldatud ei ole, mistõttu tuleb tulemustesse suhtuda teatava reservatsiooniga.

Raviga seotud kõrvaltoimeid esines N+I grupis 93% ja sunitiniibiga 97%, sh raskeid kõrvaltoimeid (3-4 aste) 46% vs 63% patsientidest, samas ravikatkestamisi oli enam N+I grupis (22% vs 12%). Tulemused olid sarnased ka pikendatud jälgimisuuringu andmetel: kõrvaltoimeid N+I grupis 94% vs 97% ning vähem 3.-4. astme kõrvaltoimeid: 47% vs. 64% patsientidest. Ohutusprofiili andmed peegeldavad tulemusi kõikide riskigruppide kohta kokku, andmeid eraldi keskmise/kõrge riskiga patsientide osas publikatsioonides kirjeldatud ei olnud.

Väärib märkimist, et Euroopa Raviamet on müügiloa andmisel⁵ kohustanud ravimi müügiloahoidjat läbi viima randomiseeritud kliinilise uuringu (PAES), mis võrdleb N+I kombinatsioonravi efektiivsust ja ohutust nivolumabi monoterapiaga eelnevalt ravimata täiskasvanud patsientidel, kellel on keskmise/halva riskitasemega kaugelearenenud RCC, et täiendavalt selgitada ipilimumabi rolli N+I kombinatsioonravi efektiivsuses ja toksilisuses arvestades, et ipilimumabiga kaasneb täiendav toksilisus (uuringu tähtaeg 30.09.2021).

Rahvusvaheliste ravijuhiste soovitusel keskmise/kõrge riskiga patsientidel:

ESMO ravijuhend^{6,7}: ravialgoritm on toodud järgmised tugevad (A) või üldised soovitusel (B), mis tuginevad vähemalt ühel kvaliteetsel RTC-1 või metaanalüüsil (tõendatuse tase, LoE I) või väikesemahulisel randomiseeritud uuringul, madalama kvaliteediga RTC-1/metaanalüüsil (LoE II): esmavalikuna soovitatakse pembrolizumab+aksitiniibi (IA) ja N+I (IA), mõlemal raviskeemil on ESMO- MCBS skaalal skoor „4“ (märkimisväärne kliiniline kasu). Alternatiivina soovitatakse kasutada sunitiniibi (IA), pasopaniibi (IA) ja kabosantiniibi (IIB).

EAU⁸ ravijuhis annab järgmised tugevad soovitusel 1. ravirea osas: pembrolizumab+aksitiniib või N+I, kuid kui patsient ei saa/talu immuunravi, siis on soovitatud veel sunitiniib ja pasopaniib (kõigi 4 ravimi tõendatuse tase 1b – baseerub ühel III faasi randomiseeritud kontrollitud uuringul, RTC) või kabosantiniib (2a- baseerub ühel II faasi randomiseeritud uuringul).

NCCN⁹: 1 ravirea raviks on 1 kategooria soovitusel (tugineb kõrgel tasemega tõendusel, uniformne NCCN konsensus, et sekkumine on asjakohane) antud N+I ja pembrolizumab+aksitiniibile ning 2A (tugineb madalama tasemega tõendusel, uniformne NCCN konsensus, et sekkumine on asjakohane) soovitusel kabosantiniibile. Soovitatakse veel pasopaniibi, sunitiniibi ning aksitiniibi kombinatsioonis avelumabiga (2A soovitusel).

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

1.3. Alternatiiv

Soodusravimite loetelu kaudu on 100% soodusmääraga rahastatud interferoon alfa-2a ning patsientidele, kelle 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, kättesaadavad **sunitiniib ja pasopaniib** 1. rea ravina, sunitiniib, pasopaniib või sorafeniib 2. rea ravina pärast interferooni sisaldava ravi ebaõnnestumist ning aksitiniib või kabosantiniib 2. rea ravina pärast 1. rea sunitiniib- või pasopaniibravi. Lisaks on teenuse 352R kaudu kättesaadavad 1. reas **bevatsizumab kombinatsioonis interferoon alfaga** (madala ja keskmise riskiga patsiendil) ning **temsiroliimus**, (kõrge riskiga patsiendil) ning 2. reas nivolumabi monoravi: heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendil kuni haiguse progressioonini tingimusel, et mitte enam kui kolme ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus või haigus püsib stabiilsena. Seejuures ei või nivolumabile eelneeda ega järgneda 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. Nii soodusravimid (erandiks interferoon alfa-2a) kui teenus 352R on rahastatud ainult kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi raviks.

Erialaekspertide selgituste kohaselt¹⁰ on 1. ravireas on kasutuses valdavalt sunitiniib või pasopaniib (sõltuvalt toksilisusprofiilist); 2. ravireas aksitiniib, nivolumab või kabosantiniib. Käesoleva taotluse aluseks olevas põhiuuringus oli võrdlusravimiks sunitiniib (50 mg 1 x päevas 4 nädala jooksul, seejärel 2 ravivaba nädalat ehk kokku 42 päevane tsükkel), ravikestuse mediaan oli 7,8 kuud ehk ca 237 päeva, mis teeb ravi kogumaksumuseks raviminfo.ee andmetele tuginedes [redacted] **eurot**.

Käimas on läbirääkimised kabosantiniibi ning pembrolizumabi kombinatsioonis aksitiniibiga hüvitamiseks patsientidel 1. ravireas. Meditsiinilise eksperdi hinnangul võib uuringute KEYNOTE-426 ja CheckMate 214 kaudse võrdluse alusel ja rahvusvaheliste ravijuhiste soovitude kohaselt pidada N+I ja pembrolizumab+aksitiniibi võrreldava efektiivsusega raviviisideks 1. ravireas keskmise/halva prognoosiga patsientidel.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Esimese 4 annuse puhul on soovitatav annus 3 mg/kg nivolumabi kombinatsioonis 1 mg/kg ipilimumabiga manustatuna intravenoosselt iga 3 nädala järel. Sellele järgneb teine faas, mille käigus manustatakse monoteraapiana 240 mg nivolumabi iga 2 nädala järel või 480 mg iga 4 nädala järel. Monoteraapia faasis tuleb nivolumabi esimene annus manustada 3 nädalat pärast N+I kombinatsiooni viimast annust, kui kasutatakse annust 240 mg iga 2 nädala järel, või 6 nädalat pärast N+I kombinatsiooni viimast annust, kui kasutatakse annust 480 mg iga 4 nädala järel. Uuringus CheckMate 214 oli N+I ravi kestuse mediaan oli 7,9 kuud (14 doosi nivolumabi ja 4 doosi ipilimumabi). Müügiloa hoidja esindaja hinnapakkumise kohaselt maksab 240 mg nivolumabi [redacted] eurot ja 50 mg ipilimumabi [redacted] eurot. Maksimaalselt 80 kg kaaluva patsiendi ravi arvestuslik maksumus on seega [redacted] – [redacted] **eurot** (sõltuvalt sellest, kas lisaks arvestada, et patsient saab 80 mg või 2 vialit ehk 100 mg ipilimumabi, millest osa läheb raisku). Oluline on märkida, et uuringus CheckMate 214 jätkas pärast haiguse progresseerumist N+I ravi 29% patsientidest (see oli vastavalt uuringuprotokollile lubatud juhul kui täheldati kliinilist kasu ja uuringuravim oli uurija hinnangul patsiendi poolt talutatav). Nivolumabi ravi kestus aritmeetilise keskmisena on veel teadmata. Pidades silmas, et see mõjutab oluliselt ravi kulutõhusust, võib see ühtlasi tähendada ka veelgi suuremat lisakulu eelarvele.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud (aRRC 1. ravirea näidustusel keskmise/halva riskitasemega patsientidel)

Ühendkuningriik (**NICE**)¹¹: N+I hüvitamist soovitatakse vähiravi fondi (*Cancer Drugs Fund*) vahendusel, eeldusel et konfidentsiaalne allahindlus kehtib, sest ravimil on potentsiaali saada kulutõhusaks, kuid elulemuse pikkuse ja progressiooniga seotud kliinilise ebakindluse vähendamiseks on vajalik täiendav andmete kogumine (kuni aastani 2021, s.o 6 aasta elulemuse andmed). CheckMate 214 uuringu andmetel on N+I kombinatsioon sunitiniibist lühiajaliselt efektiivsem, kuid pikaajalise kasu andmed on ebakindlad (andmed on ebaküpsed). Kombinatsioonravi ei vastanud elu pikendava elulõpuravi kriteeriumidele, sest oodatav eluiga on standardraviga üle 24 kuu. Arvestades andmetega seotud ebakindlust, peab aktsepteeritav kulutõhususe tase jääma £20,000 kvaliteedile kohandatud eluaasta (QALY) juurde. Ekspertide hinnangul oli N+I kulutõhusus võrreldes sunitiniibi või pasopaniibiga vastavalt £35,000 - £40,000/QALY, arvestades lisaks täiendavat hinnapakumist £20,000 - £30,000/QALY (sh enamus stsenaariumides £20,000/QALY läheduses).

Šotimaa (**SMC**)¹² – N+I hüvitamist soovitatakse arvestades konfidentsiaalset hinnalangust, mis parandab ravi kulutõhusust aktsepteeritavale tasemele. Lisaks võeti arvesse märkimisväärse elulemuskasu kriteeriumi täidetust. Taotleja baasstsenaariumis (40 a ajahorisont) võidetakse N+I raviga 3,35 eluaastat ja 1,69 QALY-t ning ravi kulutõhusus, ICER_{QALY} on £22,210 võrreldes sunitiniibiga ja £21,855 võrreldes pasopaniibiga. Tundlikkuse analüüsid mõjutas kulutõhusust enim OS andmete ekstrapoleerimise meetodika, ravi kestus ning immunoteraapiaga pikaajase elulemuskasu saavutamise tõenäosus. Tundlikkuse analüüsid tõsis kulutõhusus ICER_{QALY} £35,293-ni võrreldes sunitiniibiga ja kuni £34,667-ni võrreldes pasopaniibiga.

Iirimaa (**NCPE**)¹³: N+I hüvitamist soovitatakse tingimusel, et raviskeemi kulutõhusus paraneb võrreldes alternatiivsete raviviisidega aktsepteeritavale tasemele. Üldelulemuse andmed on ebaküpsed ja pikaajalised prognoosid väga ebakindlad. Kulutõhusust mõjutasid oluliselt ravi lõpetamise modelleerimine viis, pikaajalise tervenemise eeldus ning tervisekasu väärtused. Ekspertide poolt läbi viidud kordusanalüüsis (kulud ja tulud on diskonteeritud 4%) võidetakse N+I raviga 1,41 QALY-t ning ravi kulutõhusus, ICER_{QALY} on 64 614 eurot võrreldes sunitiniibiga ja 65 992 eurot võrreldes pasopaniibiga. Peale PAES uuringutulemuste avaldamist plaanitakse läbi viia raviskeemi efektiivsuse ja kulutõhususe kordushindamine.

Austraalia (**PBAC**)¹⁴: kordushindamisel, mis arvestas MLH muudatusi majandusanalüüsis ning täiendavat riskijagamise pakumist, soovitatakse ravimi hüvitamist, kui saavutakse lisaks täiendav hinnalangus, mis parandab ravimi kulutõhusust. Ekspertide hinnangul oli kulutõhusus ebakindel ja saadud tulemused liiga optimistlikud. Tulemusi mõjutasid enim elulemuskasu ekstrapoleerimine, valitud ajahorisont ja analüüsis kasutatud tervisekasu väärtused.

Kanada (**CADTH**)¹⁵: N+I hüvitamist soovitatakse tingimusel, et raviskeemi kulutõhusus paraneb aktsepteeritavale tasemele, taotletava hinnaga ei ole ravi võrreldes sunitiniibiga kulutõhus. Enim mõjutas analüüsis kulusid ravikestus ja nivolumabi maksumus, ravist saadavat kasu mõjutas enim raviefekti püsivuse modelleerimine. Kordusanalüüsis jäi N+I kulutõhusus võrdluses sunitiniibiga laia vahemikku (ebakindel): \$116 539 - \$ 255 796 /QALY (1,281 – 0,672 võidetud QALY-t). Eeldades, et N+I raviefekt ajas väheneb, sunitiniibi saanud patsiendid ei saa kordusravi sunitiniibiga, ravikestus on modelleeritud PFS (mitte ajani ravi katkestamiseni, mis oli lühem) andmetel, kasutatakse madalamaid tervisekasu väärtuseid (sunitiniibi NICE hinnangust) on

kulutõhusus pigem vahemiku ülemise piiri (\$ 255 796) läheduses, mida peeti realistlikumaks tulemuseks.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja (MLH) esitas haigekassale MS Excel tarkvaral põhineva kulukasulikkuse analüüsi, milles hinnati N+I kulutõhusust eluea (40 aastat) perspektiivis. Efektiivsusandmed võrdluses sunitiniibiga põhinevad peamiselt otsesel võrdlusuuringul CheckMate 214. Teiste võrdlusravimite (pasopaniib, bevatsizumab+interferoon, temsiroliimus) andmed tuginevad metanalüüsile. Analüüsis on kulusid ja tulused diskonteeritud 5% määraga. Analüüsi baasstsenaariumis leiti, et N+I-ga võrreldes sunitiniibiga võidetakse 1,1 eluaastat (LY), ICER võidetud eluaasta kohta 52 627 eurot ning võidetakse **1,08 QALY-t** ja kulutõhusus **ICER_{QALY} on 53 281** eurot. Seejuures N+I raviga võrreldes pasopaniibiga võidetakse 0,58 LY, ICER_{LYG}=108 383 eurot ning võidetakse 0,68 QALY-t, ICER_{QALY}=91 464 eurot. Pasopaniibi peetakse sunitiniibiga COMPARZ uuringule tuginedes efektiivsuselt samaväärseks¹⁶, mistõttu on üllatav, et kahe võrdlusravimiga saadud tulemused erinevad oluliselt. Arvestades, et MLH ei ole esitanud metaanalüüsi täpsemat kirjeldust ning asjaolu, et metaanalüüsi näol on tegu kaudse võrdlusega, on analüüsi tulemustega, mis käsitlevad pasopaniibi, bevatsizumab+interferooni ja temsiroliimust, seotud arvestatav ebakindlus. Täpsem ülevaade tulemustest on toodud tabelis 1.

Tabel 1 MLH baasstsenaariumi tulemused

First-line therapy	Totals			Incremental (nivo vs comparator)			Cost per QALY (N+I vs comparator)	Cost per LY (N+I vs comparator)
	Treatment Arm	Costs	QALYs	LY	Costs	QALYs		
N+I	€ 120 654	4,12	5,08					
Sunitinib	€ 63 024	3,04	3,98	€ 57 630	1,08	1,10	€ 53 281	€ 52 627
Pazopanib	€ 58 002	3,43	4,50	€ 62 652	0,68	0,58	€ 91 464	€ 108 383
Bevacizumab + Interferon	€ 39 780	2,59	3,41	€ 80 874	1,53	1,66	€ 52 929	€ 48 599
Temsirolimus	€ 61 419	3,06	4,01	€ 59 234	1,06	1,07	€ 56 083	€ 55 536

MLH toob esile, et võrreldes teiste raviskeemidega kaasneb N+I-ga suurim QALY juurdekasv progressioonieelses faasis ning suurim eluaastate lisandumine stabiilse haiguse staadiumis. Kulutulemusi mõjutab N+I paremad PFS-tulemused.

Haigekassal on majandusanalüüsi osas lisaks järgmised tähelepanekud:

- Ajahorisont. Arvestades, et uuringu jälgimisaja mediaan oli 42 kuud, aRCC 5 aasta elulemus 10%, on kohasem lähtuda sarnaselt Kanada hinnangule 15-aastasest ajahorisondist.

- Ravikestus ja sellega seotud kulud. Taotleja on eeldanud, et ravi 1. ravireas kestab maksimaalselt 5 aastat, kuid sellist piirangut ei olnud uuringus, samas eeldati, et raviefekt jätkuvalt püsib. NICE pidas eeldust põhjendamatuks, sest eeldus on uuringuga kontrollimata ja mõju ravitulemustele teadmata. Lisaks, kuigi ei ole teada, kui kaua jätkavad progresseerunud patsiendid ravi, pidas Kanada mõlema grupi ravikulude ekstrapoleerimisel kohasemaks lähtuda PFS andmetest (mitte andmetest ravi katkestamiseni), sest need olid konservatiivsemad (pikemad). Haigekassa eemaldas samuti 5 raviaasta piirangu mõlemast ravihaarast ja kasutas ravikulude prognoosimisel PFS andmeid.

- Elukvaliteet ja tervisekasu väärtused: taotleja lähtus analüüsis CheckMate 214 uuringu

tulemustest hinnatuna EQ-5D küsimustiku põhjal (progressioonivaba PF N+I grupis „0,827“ vs sunitiniib „0,786“ ning progresseerunud haigusega vastavalt PD „0,804“ vs „0,761“). Šotimaa, Austraalia ja Kanada ekspertide hinnangul olid analüüsis kasutatud terviskasu väärtused ülehinnatud (sarnanesid mitteusutatavalt üldpopulatsioonile ning olid kõrgemad kui teistes sarnastes uuringutes). Samuti peeti tervisekasu erinevust PF ja PD haiguse staadiumis liiga väikeseks. Kuigi ühelt poolt on põhiuuringu tulemustel on N+I-ga elukvaliteet parem võrreldes sunitiniibiga¹⁷, on teisalt Euroopa Ravimiamet oma hinnangus¹⁸ leidnud, et N+I ja sunitiniibi ohutusprofiilid on väga erinevad (sh N+I kõrvaltoimed võivad teatud juhtudel vajada pikaajalist kortikosteroidravi) ja N+I ravi tundub olevat halvemini talutav (seda ilmestab ka kõrgem ravikatkestamise määr uuringust). Samas Kanada eksperdid olid seisukohal, et N+I ravi ei halvenda patsientide elukvaliteeti. Eeltoodud erinevaid seisukohti arvesse võttes pidas haigekassa kohaseks mõlemas grupis kasutada ühesuguseid tervisekasu väärtuseid tuginedes sarnaselt Kanadale NICE-i sunitiniibi hinnangu¹⁹ andmetele (PF „0,78“ ja PD „0,7“).

Kordusanalüüsis leidis haigekassa, et N+I kombinatsiooniga võrreldes sunitiniibiga võidetakse 0,88 LY, ICER_{LYG}=156 683 eurot ning võidetakse **0,68 QALY-t** ja ICER_{QALY} on **202 967** eurot. Tundlikkuse analüüsis (DSA) mõjutas tulemusi enim tervisekasu väärtused. Võttes arvesse andmete ebaküpsust ja erinevate eelduste olulist mõju tulemustele, on kulutõhusus ebakindel ja ebasoodne.

Tabel 2 EHK kordusanalüüsi tulemused

First-line therapy	Totals			Incremental (N+I vs comparator)			Cost per QALY (N+I vs comparator)	Cost per LY (N+I vs comparator)
Treatment Arm	Costs	QALYs	LY	Costs	QALYs	LY		
N+I	€ 210 452	3,27	4,50					
Sunitinib	€ 72 753	2,60	3,62	€ 137 699	0,68	0,88	€ 202 967	€ 156 683
Pazopanib	€ 58 954	2,87	4,01	€ 151 497	0,40	0,48	€ 374 823	€ 313 751
Bevacizumab + Interferon	€ 39 729	2,25	3,17	€ 170 723	1,02	1,33	€ 166 851	€ 128 609
Temsirolimus	€ 61 345	2,59	3,64	€ 149 107	0,68	0,86	€ 219 231	€ 174 322

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja prognoosib patsientide arvaks esimesel aastal 80, seejärel 100. Uus teenus asendaks sunitiniibi ja pasopaniibi kasutust 1. ravireas (samas pole teada nende jaotumus erinevatesse riskigruppidesse ja raviridadesse, mistõttu patsientide arve ei kattu üks ühele) ning eeldatavasti vähendab nivolumabi kasutust 2. reas.

2019. a hüvitas haigekassa neerukasvaja (C64) raviks soodusravimeid 172-le isikule (sh peamiselt 1. ravireas kasutatavaid sunitiniibi ja pasopaniibi kokku 150 isikule), kulu ravimieelarvele oli 3,95 mln eurot. Teenust 352R kasutas 43 isikut, kulu eelarvele oli 1,06 mln eurot. Kuni 2017. aastani (k.a) sisaldas teenus 352R ainult 1. rea raviskeeme (bevatsizumab, temsiroliimus) ning teenust kasutas 2016-2017. a 19-18 patsienti aastas. Kui eeldada, et enam-vähem sama suurusjärg kasutab endiselt 1. ravirea ravimeid, oleks nivolumabi kasutajaid 25. Arvestades lisaks aksitiniibi ja kabosantiniibi kasutusstatistikaga (kokku 38 pt 2019. a), võiks 2. ravirea ravimite kasutajaid kokku olla 63. NICE-i pembrolizumab+aksitiniibi hinnangus²⁰ on kliinilised eksperdid leidnud, et vähemalt 50% 1. ravireas ravi saanud patsientidest jätkaksid ravi 2. ravireas. Sellele hinnangule tuginedes võiks 1. ravireas patsiente olla 63/0,5=126. Kanada ekspertide hinnangul on

moodustavad keskmise või kõrge riskiga patsiendid 75% mRCC patsientidest. Kui samasugune jaotus oleks ka Eestis, oleks keskmise ja kõrge riskiga patsiente ca 95. Seega võib kokkuvõttes taotleja prognoosi pidada realistlikuks. Arvestades uuringus CheckMate214 ravi mediaankestuseid, tähendaks N+I hüvitamine lisakulu patsiendi kohta sõltuvalt ipilimumabi kogusest [redacted] – [redacted] eurot, **80 - 100 patsiendi** ravi rahastamine tähendaks aastas lisakulu [redacted]-[redacted] mln eurot. Lisakulu võib olla suurem, kui ravi nivolumabiga kestab kauem.

N+ I rahastamine mõjutaks järgnevate raviridade kasutust. Kanada eksperdid tõdesid, et optimaalne ravijärjestus hilisemate raviridade osas on teadmata. Tõenäoliselt saaksid patsiendid 2. ravireas türosiinkinaasi inhibiitoreid (TKI). Seejuures Austraalia eksperdid olid arvamusel, et enne aksitiniibi, kabosantiniibi, sorafeniibi peaksid patsiendid ikkagi saama ravi TKI-ga.

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, kui ravi jätkatakse haiguse progresseerumisel.

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

nivolumab kombinatsioonis ipilimumabiga: kaugelearenenud neeruvähi 1. rea ravi keskmise/halva riskitasemega patsiendil kuni haiguse progressioonini.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Neerukasvajate kemoterapia (ravikombinatsioon nivolumab+ipilimumab)	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	sunitiniib, pasopaniib, temsiroliimus, bevatsizumab kombinatsioonis interferoon alfaga	
Kulutõhusus	ICER _{QALY} on 202 967 eurot (vs sunitiniib)	
Omaosalus	ei	
Vajadus	80-100	
Teenuse piirhind	240 mg nivolumabi [redacted] eurot ja 50 mg ipilimumabi [redacted] eurot.	
Kohaldamise tingimused	Jah (vt. p 4.4)	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	[redacted]-[redacted] mln eurot (sõltuvalt ipilimumabi kogusest). Kui ravi nivolumabiga kestab kauem, on suurem ka lisakulu.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoterapia Ühing taotleb teenusesse 352R nivolumab kombinatsioonis ipilimumabiga (N+I) lisamist 1. rea raviks keskmise ja halva riskigrupiga patsientidele. N+I efektiivsusandmed tuginevad III faasi võrdlusuuringule sunitiniibiga. N+I parandab statistiliselt oluliselt	

	<p>üldelulemust (surma risk vähenes 34%) ja objektiivset ravivastust. Ravim ei ole taotletud hinna juures kulutõhus (ICER_{QALY}=202 967 eurot vs sunitiniib). Tulemus on väga ebakindel ja ebasoodne. N+I hüvitamine 80-100 patsiendile võib kaasa tuua lisakulu ■■■ - ■■■ mln eurot aastas.</p>
--	---

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4464/nivolumab-opdivo-final-may-2019-amended-030619-for-website.pdf>
- ² 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
- ³ Motzer RJ et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(10):1370-85 <http://dx.doi.org/10.1016/>
- ⁴ Tannir N M et al. Overall survival and independent review of response in CheckMate 214 with 42-month follow-up: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). ASCO Genitourinary Cancers Symposium. 15.02.2020
- ⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_et.pdf
- ⁶ Escudier B et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2019); 30: 706-720.
<https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma>
- ⁷ <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm>
- ⁸ Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2019; 76; 151-156. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Albiges-L-et-al.-Eur-Urol-2019-762151-156.-Updated-European-Association-of-Urology-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-Immune-Checkpoint.pdf>
- ⁹ NCCN Guidelines: Kidney Cancer v.2.2020
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
- ¹⁰ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimikomisjon_04.06.2018.pdf
- ¹¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta581/resources/nivolumab-with-ipilimumab-for-untreated-advanced-renal-cell-carcinoma-pdf-82607198232517>
- ¹² <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4464/nivolumab-opdivo-final-may-2019-amended-030619-for-website.pdf>
- ¹³ <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/12/Technical-summary.pdf>
- ¹⁴ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/nivolumab-ipilimumab-rcc-psd-july-2018.pdf>; <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/nivolumab-and-ipilimumab-psd-november-2018.pdf>
- ¹⁵ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_rcc_fn_rec.pdf
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ Cella D et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(2):297-310.
- ¹⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yervoy-h-c-002213-ws-1278-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- ¹⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta169/resources/sunitinib-for-the-firstline-treatment-of-advanced-and-metastatic-renal-cell-carcinoma-pdf-82598383607749>
- ²⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10331/documents/129>