

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Kaugelearenenud või retsidiveerunud lokaalselt levinud lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi PD-1 antikeha nivolumabiga
<b>Taotluse number</b>	1293
<b>Kuupäev</b>	juuni 2018

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

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

#### 1.2. Taotletav teenus

Nivolumab (Opdivo) on ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel näidustatud monoterapiiana pea- ja kaelapiirkonna vähi raviks täiskasvanutel, kellel on haigus progresseerunud plaatinapreparaadil põhineva ravi saamise ajal või pärast seda. Nivolumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub programmeeritud rakusurma 1. tüüpi (PD-1) retseptoriga, potentseerides seeläbi T-rakulist immuunvastust, sh kasvajakasvasteid reaktsioone.<sup>1</sup>

Randomiseeritud avatud III faasi uuringus CheckMate 141<sup>2</sup> hinnati nivolumabi ohutust ja efektiivsust metastaatilise või retsidiveerunud pea- ja kaelapiirkonna lamerakulise vähi ravis. Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid, kellel oli haigus taastekkinud või progresseerunud plaatinapreparaadil 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 3 mg/kg (n = 240) intravenoosselt iga 2 nädala järel või uurija valikul kas tsetuksimabi (n = 15) 400 mg/m<sup>2</sup> küllastusannusena, millele järgnes 250 mg/m<sup>2</sup> manustamine üks kord nädalas, või metotreksaati (n = 52) 40-60 mg/m<sup>2</sup> või dotsetakseeli (n = 54) 30-40 mg/m<sup>2</sup> 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.

Üldise elulemuse mediaan nivolumabi grupis oli **7,72 kuud** (95% UI 5,68-8,77) vs **5,06 kuud** standardravi grupis (95% UI 4,04-6,24). Üldine elulemus oli nivolumabiga pikem kui standardraviga (HR 0,71; 95% UI 0,55-0,90; p-väärtus 0,0048). Progressioonivaba elulemuse 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). 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). Objektiivse ravivastuse määr oli nivolumabi grupis **13,3%** (95% UI 9,3-18,3) ja standardravi grupis **5,8%** (95% UI 2,4-11,6).<sup>1</sup> Raviga seotud kõrvaltoimete määr oli nivolumabi ja standardravi grupis sarnane, kuid nivolumabi saanud patsientidel oli vähem 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid (13,1% vs 35,1% patsientidest).<sup>2</sup> Nivolumabiga ravitud patsientide ravitulemused püsisid 15 järelkontrolli nädala jooksul stabiilsed, standardravi saanud patsientidel ilmnes funktsioneerimise ja terviseseisundi oluline halvenemine.<sup>1</sup>

### 1.3. Alternatiiv

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu kuulub teenus koodiga 315R „Pea- ja kaelapiirkonna kasvajate kemoterapiakuur“, mille raames on rahastatud paklitakseeli monoravi patsientidele, kelle haigus on retsidiiveerunud või progresseerunud plaatinapõhise keemiaravi järel.

ESMO ravijuhend<sup>3</sup> ei anna konkreetset soovitus teise ravireas kasutatava raviskeemi kohta, lisaks pärineb juhend 2010. aastast, mistõttu ei kajasta see nivolumabi.

NCCN ravijuhend<sup>4</sup> soovitab kasutada plaatinapreparaati sisaldava ravi ajal või selle järgselt progresseerunud haiguse raviks nivolumabi kategooria 1 soovitusena. Kategooria 2A soovitusena soovitatakse kasutada paklitakseeli, dotsetakseeli, 5-fluorouratsiili, metotreksaati, tsetuksimabi, kapetsitabiini ja pembrolizumabi; kategooria 2B soovitusena soovitatakse kasutada afatiniibi.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Nivolumabi manustatakse pea- ja kaelapiirkonna lamerakulise vähi raviks intravenoosse infusioonina 240 mg iga kahe nädala järel.<sup>1</sup> Ühe patsiendi ühe ravikuuri maksumus on **eurot**. Uuringus CheckMate 141 oli ravikestvuse mediaan kõigis ravigruppides 1,9 kuud<sup>2</sup> ehk ligikaudu 8 nädalat, millele vastab 4 ravikuuri nivolumabiga. See teeb ühe patsiendi ravi arvestuslikuks maksumuseks **eurot**. Ravi nivolumabiga võib 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 ilmnmisel ravi nivolumabiga jätkata, kuni haiguse progresseerumine on kinnitatud.<sup>1</sup> Uuringus CheckMate 141 oli nivolumabi saanud patsientide keskmine ravikuuride arv 6,5; mille korral maksaks ühe patsiendi ravi **eurot**. Arvestades, et tegemist on viimase ravireaga, on tõenäoline, et ravi kestus reaalses kliinilises praktikas kujuneb pikemaks ning ravikulu veelgi suuremaks.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE<sup>5</sup> (Inglismaa) soovitab nivolumabi hüvitamist vähiravifondi (*Cancer Drugs Fund*) raames lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud plaatinapõhise kemoterapia 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<sub>QALY</sub> väärtus võrreldes dotsetakseeliga, arvestades nivolumabi hinda patsientide juurdepääsuskeemi raames, vahemikus 45 000 kuni 73 600 £, jäädes seejuures pigem vahemiku ülemisse otsa, mistõttu ei saa nivolumabi soovitada

rutiinseks kasutamiseks. Lisaks on vaja rohkem andmeid ravimi mõju kohta pikaajalisele elulemusele ja kasvajatele, mille PD-L1 ekspressioon on <1%.

SMC<sup>6</sup> (Šotimaa) soovib nivolumabi hüvitamist monoterapiana lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravis täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud pärast plaatinapõhist kemoterapiat, 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<sup>7</sup> (Austraalia) ei soovita nivolumabi hüvitamist lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravis, kuna pole selge nivolumabi kasutamisel lisanduva kliinilise kasu iseloom ja ulatus ning lisakulu tõhususe määr on kõrge ja ka liialt optimistlik.

pCODR<sup>8</sup> (Kanada) soovib nivolumabi hüvitamist tingimusel, et kulutõhusust parandatakse aktsepteeritava tasemeni. Ravimi hüvitamist soovitatakse lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravis heas üldseisundis patsientidel, 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). Ekspertid 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 MS Excel tarkvaral põhineva farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud nivolumabi kuluefektiivsust võrreldes dotsetakseeliga. Analüüsi aluseks on rühmapõhine jaotatud elulemusmudel. Mudelis on kasutatud efektiivsusandmeid uuringust CheckMate 141, tulemusi on ekstrapoleeritud 25-aastase ajahorisondi peale. Mudeli tulused ja kulused on diskonteeritud 5% määraga. Mudelis on kasutatud progressioonieelset tervisekasu (*utility*) väärtust 0,796 ja progressioonijärgset väärtust 0,729. Mudelis on nivolumabi keskmiseks hinnaks annuse kohta leitud [redacted] eurot (3 mg/kg, 66,9 kg, 200,7 mg), mis on madalam kui nivolumabi ühe ravikuuri hind ([redacted] eurot) ravimi omaduste kokkuvõtte annustamisskeemi järgi (uuendatud andmetel on annus kõikidel patsientidel olenemata kehakaalust 240 mg). Dotsetakseeli hind põhineb ravimite müügistatistikal, kasutatud 1 mg hind on 10% võrra väiksem kui haiglate hankehind. Analüüsi tulemused on esitatud tabelis 1.

**Tabel 1.** Nivolumabi kuluefektiivsuse analüüsi tulemused.

	Nivolumab	Dotsetakseel	Vahe
Kogukulu, €	[redacted]	3 290	[redacted]
QALYd	0.94	0.42	0.52
LYd	1.30	0.65	0.66
		ICER <sub>QALY</sub>	[redacted] €/QALY
		ICER <sub>LYG</sub>	[redacted] €/LYG

Analüüsis on leitud ICER<sub>LYG</sub> väärtuseks [redacted] eurot/LYG ja ICER<sub>QALY</sub> väärtuseks [redacted] eurot/QALY. Sensitiivsusanalüüsi järgi mõjutab saadud tulemust enim kasutatud keskmise

kehakaalu väärtus, kulude ja tulemite diskonteerimismäär ning kasutatud tervisekasu väärtused. Sensitiivsusanalüüsi järgi on maksimaalne ICER<sub>QALY</sub> väärtus [redacted] eurot/QALY.

Analüüsist nähtub, et nivolumabiga võidetakse 0,66 eluaastat ( $\Delta$ LYG) ja 0,52 kvaliteedile kohandatud eluaastat ( $\Delta$ QALY). Saadud tulemused on optimistlikumad kui tootja poolt SMC-le esitatud analüüsis leitud  $\Delta$ LYG väärtus 0,52 ja  $\Delta$ QALY väärtus 0,40. Korrigeerides müügiloahoidja esindaja analüüsis ravimite hindu ning  $\Delta$ LYG ja  $\Delta$ QALY väärtuseid, on ICER<sub>LYG</sub> [redacted] eurot/LYG ja ICER<sub>QALY</sub> [redacted] eurot/QALY.

Haigekassa viis läbi lihtsustatud kulutõhususe analüüsi, leides nivolumabi kulutõhususe nii võidetud eluaasta kui ka kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta võrreldes paklitakseeliga, mis on teenuses 315R sisalduv alternatiiv pea- ja kaelapiirkonna vähi kemoterapias haiguse progresseerumisel platinapõhise keemiaravi järel. Kuna paklitakseeli ja dotsetakseeli hinnad on sarnased, siis on haigekassa ja müügiloahoidja esindaja analüüsi tulemused omavahel võrreldavad. Ravimite efektiivsusandmed pärinevad uuringust CheckMate 141<sup>1,2</sup>, arvestades ka NICE'i hinnangut<sup>5</sup>, et dotsetakseeli kliiniline efektiivsus on võrdne paklitakseeliga. Ravimite tervisekasu väärtused pärinevad müügiloahoidja esindaja esitatud analüüsist. Analüüsi järgi võidetakse nivolumabiga **0,1138** kvaliteedile kohandatud eluaastat. Ravimi kulutõhusus sõltub suures osas nivolumabi ravikuuride arvust patsiendi kohta. Võttes aluseks uuringu ravikestvuse mediaani 1,9 kuud, millele vastab 4 nivolumabi ravikuuri ja 8 paklitakseeli ravikuuri, ning uuringus nivolumabiga ravitud patsientide keskmise ravikuuride arvu 6,5, jääb ICER<sub>LYG</sub> vahemikku [redacted] - [redacted] eurot/LYG ja ICER<sub>QALY</sub> vahemikku [redacted] - [redacted] eurot/QALY.

#### 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% platinapõhise ravimiga, ning 30% patsientidest vajavad ravi ka teises raviliinis. Haigekassal puuduvad täpsemad andmed teises raviliinis ravi vajavate patsientide arvu hindamiseks. Kuna koodi 315R kasutus 2017. aastal oli võrdne 2016. aastaga, siis tugineb haigekassa taotleja prognoosile maksimaalselt 20 patsiendi kohta. 20 patsiendi ravi aastas (4-6,5 ravikuuri patsiendi kohta, kokku 80-130 ravikuuri) tähendaks tervishoiuteenuste eelarvele lisakulu [redacted] kuni [redacted] 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 retsidiveerunud või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi raviks heas üldseisundis täiskasvanutel (patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1) haiguse progressioonil plaažinapõhise tsütostaatilise ravi ajal või 6 kuu jooksul peale plaažinapõhise keemiaravi lõppemist. Ravi teostamise lisatingimusteks on aktiivsete kesknärvisüsteemi metastaaside või leptomeningealse leviku ning aktiivset immuunsupressiivset ravi vajava autoimmuunse haiguse puudumine.

Haigekassa hinnangul on lisaks vaja piirata ravi kestvust kuni haiguse progressioonini.

### 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Kaugelearenenud või retsidiveerunud lokaalselt levinud lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi PD-1 antikeha nivolumabiga	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoteraapia Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	jah	paklitakseeli monoravi teenuse 315R raames
<b>Kulutõhusus</b>	ICER <sub>LYG</sub> [redacted] - [redacted] eurot/LYG; ICER <sub>QALY</sub> [redacted] - [redacted] eurot/QALY	
<b>Omaosalus</b>	ei	
<b>Vajadus</b>	20 patsienti aastas (1.-4. a) 80-130 teenuse osutamise korda aastas	
<b>Teenuse piirhind</b>	[redacted] eurot	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	jah	Lokaalselt retsidiveerunud või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi raviks heas üldseisundis täiskasvanutel (patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1) haiguse progressioonil plaažinapõhise 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.
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	██████ - ██████ eurot	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	<p>Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue teenuse “Kaugelearenenud või retsidiveerunud lokaalselt levinud lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi PD-1 antikeha nivolumabiga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Teenus on näidustatud lokaalselt retsidiveerunud 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 paklitakseeliga. Ravimi efektiivsusandmed tuginevad kolmanda faasi avatud uuringule. Nivolumab pikendas uuringus CheckMate 141 üldist elulemust võrreldes standardraviga 2,66 kuu võrra, progressioonivaba elulemuse osas erinevust polnud, nivolumab on võrreldes standardraviga vähem toksiline. ICER<sub>LYG</sub> ██████ - ██████ eurot/LYG; ICER<sub>QALY</sub> ██████ - ██████ eurot/QALY. Sõltuvalt ravikuuride arvust patsiendi kohta maksaks ühe patsiendi ravi ██████ - ██████ eurot ning prognoositud 20 patsiendi raviga aastas kaasneks tervishoiuteenuste eelarvele lisakulu ██████ - ██████ eurot.</p>	

## 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> Pfister, D. G. et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.

<sup>5</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta490/resources/nivolumab-for-treating-squamous-cell-carcinoma-of-the-head-and-neck-after-platinumbased-chemotherapy-pdf-82605080236741>

<sup>6</sup> [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2050/nivolumab\\_opdivo\\_final\\_august\\_2017\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2050/nivolumab_opdivo_final_august_2017_for_website.pdf)

<sup>7</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/nivolumab-scchn-psd-november-2017.pdf>

---

<sup>8</sup> [https://cath.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_nivolumab\\_opdivo\\_scchn\\_fn\\_rec.pdf](https://cath.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_scchn_fn_rec.pdf)