

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

| | |
|------------------------|------------------------------|
| Teenuse nimetus | Ravikuur nivolumabiga, 10 mg |
| Taotluse number | 1210 |
| Kuupäev | 2018, täiendatud 2019 |

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Ravikuur nivolumabiga, 10 mg“ lisamist loetellu. Teenus on suunatud retsidiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutel pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiiniga. Nivolumab-ravi eesmärgiks on täieliku või osalise ravivastuse saavutamine ning progressioonivaba (PFS) ja üldise elulemuse (OS) pikendamine.

1.2. Taotletav teenus

Nivolumab (Opdivo) on monoklonaalne programmeeritud rakusurma-1 retseptori (*programmed cell death-1*, PD-1) vastane antikeha, mis on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutel pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiiniga. Ravimi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes mitmekeskuselises avatud ühe uuringurühmaga uuringus: Ib faasi uuring CA209039 ja käimasolev II faasi uuring CA209205/CheckMate 205^{1,2}. CheckMate 205 kohordi B (ametlikule näidustusele vastav sihtgrupp) 80 patsiendi andmete analüüsi kohaselt saavutas esmase tulemusnäitaja, objektiivse ravivastuse (ORR) 68% patsientidest, täieliku remissiooni (CRR) 13%. Üldelulemuse andmeid uuringutest veel avaldatud ei ole, kuid kohordis B oli 12 kuu hinnanguline elulemus 95% ja PFS mediaan 14,7 kuud.

NCCN ravijuhend³ mainib nivolumabi ühe ravivõimalusena refraktaarse ja retsidiveerunud Hodgkini lümfoomi korral kolmandas või hilisemas ravireas (2A). ESMO ravijuhend⁴ soovib kasutada nivolumabi või pembrolizumabi retsidiveerunud klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiiniga (tõendatuse tase III, soovitus tugevus B).

1.3. Alternatiiv

Patsientidele, kellel Hodgkini lümfoom retsidiveerub peale autoloogset tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimaabvedotiiniga, on alternatiiviks palliatiivne keemiaravi (teenus 307R, Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuur) või pembrolizumab (ei ole rahastatud). Palliatiivse raviviisina kasutatakse ka kiiritusravi. Haigekassale teadaolevalt puuduvad otsesed võrdlusuuringud nivolumabi ja senise kättesaadava parima ravi vahel.

Patsiendid, kes saavutavad brentuksimaabvedotiin-raviga ravivastuse (eelistatult peaks lümfoom olema täisremissioonis) on potentsiaalselt sobivad allogeenseks tüvirakkude siirdamiseks⁵. Erialaselt selgituste kohaselt on nivolumabi kasutamine näidustatud kõige viimasel ravireas, kui kõik muud ravivõimalused on ennast ammendanud sõltumata sellest, kas patsiendile on teostatud või talle planeeritakse teostada allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist. Ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel esialgsed tulemused, mis saadi järelkontrolli käigus patsientidelt, kellele tehti allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine pärast eelnevat ravi nivolumabiga, näitasid oodatust

suuremat arvu ägeda transplantaat-peremehe-vastu haiguse (aGVHD) ja siirikuga seotud suremuse juhtusid, mistõttu kuni täiendavate andmete selgumiseni tuleb hoolikalt ja individuaalselt hinnata vereloome tüvirakkude siirdamisest saadavat potentsiaalset kasu ja transplantaadiga seotud komplikatsioonide riski võimalikku suurenemist.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Nivolumabi manustatakse intravenoosse infusioonina 240 mg iga 2 nädala järel. Ühe infusiooni maksumus on [REDACTED] eurot. Arvestades II faasi uuringus kohordi B progressioonivaba perioodi (14,7 kuud ehk 32 annustamist), teeb see ühe patsiendi ravi maksumuseks [REDACTED] eurot. Patsiente tuleb ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Arvestades, et tegu on hetkel viimase ravireaga ja asjaoluga, et ravil PD-1 inhibiitoritega võib tekkida pseudoprogressioon (mistõttu uuringutes lubati ravi jätkata kui haigus oli kliiniliselt stabiilne), on risk, et ravi kestus reaalses kliinilises praktikas kujuneb pikemaks ning ravikulu suuremaks.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Saksamaa (IQWiG)⁶ - ravimist saadavat lisakasu hinnati kahes erinevas sihtgrupis: 1) patsientidel, kellele on näidustatud tüvirakkude siirdamine ja 2) patsientidel, kellel siirdamine ei ole näidustatud. Esimese sihtgrupi korral tõdesid eksperdid, et teaduskirjanduse otsing ei tuvastanud ühtegi uuringut, kus oleks võrdlusandmeid avaldatud, mistõttu lisakasu hindamine ei olnud võimalik ehk lisakasu ei ole ekspertide hinnangul tõendatud. Teises sihtgrupis tuvastati põhjaliku kirjandusotsingu tulemusel üks retrospektiivne uuring (Cheah et al 2016)⁵, kuid üksikute uuringuhaarade omavahelist võrdlust arvestades võrdlusuuringuga seotud küsitavusi ei peetud kohaseks tegemaks järeldusi nivolumabist saadava lisakasu osas.

Ühendkuningriik (NICE)⁷: ravimi hüvitamist soovitatakse. Arvestades konfidentsiaalset allahindlust leiti, et ravimi kulutõhusus jääb tõenäoliselt suurusjärku 30 000 £ QALY kohta, kuid tõdeti, et tulemus on seotud arvestatava ebakindlusega tulenevalt ebaküpsetest uuringuandmetest, puudulikest võrdlusandmetest ning järgneva allogeense tüvirakkude siirdamise määra ja tulemustega seotud ebaselgusest. Samas arvestati selliste patsientide halba prognoosi.

Šotimaa (SMC)⁸: ravimi hüvitamist soovitatakse, sest II faasi uuringu andmetel parandas ravim patsientide üldist ravivastust ning et tänu müügiloahoidjaga kokku lepitud rahastamisskeemile (*Patient Access Scheme*) saavutati ravimi aktsepteeritav kulutõhususe tase. Ravimi kulutõhusust võrdluses standardraviga (keemiaravi, bendamustiin, BV). Baasstsenaariumis võideti nivolumabiga 2,8 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY), $ICER_{QALY} = 29\,690$ £ (sensitiivsusanalüüsis tõusis näitaja kuni 70 520 £-ni).

Iirimaa (NCPE)⁹: ravimi rahastamise osas on langetatud oktoobris 2017 positiivne otsus peale konfidentsiaalseid hinnaläbirääkimisi tootjaga.

Kanada (CADTH)¹⁰: ravimi hüvitamist soovitakse tuginedes tüüpilise remissiooni saavutanud patsientide määrale, võttes arvesse soodsat kõrvaltoimete profiili, ravimi potentsiaali parandada elukvaliteeti ning katmata ravivajadust. Seda tingimusel, et ravimi kulutõhus paraneb aktsepteeritavale tasemele. Taotletud hinna juures ei ole ravim kulutõhus. Juhiti tähelepanu, et tulenevalt kliiniliste uuringute andmetest on ravimi kliinilise kasu suurus ebaselge, mistõttu ka

kulutõhususe analüüsi tulemus ebakindel. Hüvitamise korral on sätestatud tingimus, et ravi võib kesta kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi efektiivsusandmed tuginevad Ib ja II faasi avatud kontrollgrupita uuringutel, mille üldelulemuse andmeid ei ole veel avaldatud ja otsesed võrdlusuuringud palliatiivse keemiaraviga puuduvad. Eksisteerib küll retrospektiivne jälgimisuuring (Cheah et al 2016)⁵ kuid haigekassa hinnangul tuleb madala tõendus põhise tasemega uuringute kaudsesse võrdlusesse suhtuda suure ettevaatusega. Ebakindlust võrdlusesse lisab veelgi asjaolu, et antud uuringusse kaasatud patsientidest ca kolmandik sai uuringuravimeid.

Püüdes siiski läbi viia robustne kulutõhususe hindamine, võttis haigekassa analüüsis arvesse teenuse 307R maksumust (491,16 eurot) ning Cheah uuringu andmeid võrdlusravi PFS kohta (3,5 kuud ehk ca 3,8 ravitsükli) ning nivolumab ravi maksumust ja CheckMate 205 kohordi B andmeid PFS kohta (14,7 kuud ehk 32 ravitsükli), teeb see nivolumabi kulutõhususeks progressioonivaba eluaasta kohta: $(\text{███} - 1867,43)/(14,7/12 - 3,5/12) = \text{███}$ eurot. Andmete puudumise tõttu ei ole võimalik arvutada kulutõhusust võidetud eluaasta ega kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta. Tuleb rõhutada, et saadud arvutuslik tulemus on seotud suure ebakindlusega.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on raviks sobivaid patsiente prognoosinud 1, meditsiiniline ekspert on hinnanud patsientide arvu adekvaatseks. Seejuures pembrolizumabile (näidustatud samal sihtgrupil) hinnangu andnud ekspert hindas patsientide arvu prognoosi mõnevõrra suuremaks: esimesel aastal 1-2, teisel kuni 2, kolmandal 3 ja neljandal aastal kuni 5 patsienti.

Teenusega 370R on haigekassa raviarvete statistika andmetel on ajavahemikul 2014 – 2017 ravi saanud 14 patsienti. Teenus 370R on kättesaadav nii klassikalise Hodgkini lümfoomi kui ka mitte-Hodgkini lümfoomi korral. Taotleja selgituste kohaselt on Eestis Hodgkini lümfoomi patsientidel nivolumabi kasutatud „*named patient*“ programmi raames 3 patsiendil. 2-3 patsiendi ravi tooks lisakulu ravikindlustuse eelarvele ███ eurot. Arvestades, et samal näidustusel taotletakse ka teise PD-1 inhibiitori lisamist loetellu, tuleb positiivse rahastamisotsuse korral tagada antud ravimiklassi soodsaim hinnatase.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamise oht võib seisneda selles, et ei peeta kinni kohaldamise tingimustest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Rakendustingimustes tuleks kaaluda sõnastada piirang, et ravi alustatakse hematoloogidest koosneva konsiiliumi otsusel, ravi lõpetatakse progressiooni ilmnemisel. Arvestades kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientide seisundit, tuleks kaaluda rakendustingimusena sätestada ECOG sooritusvõime 0 ja 1. Seejuures meditsiiniline ekspert on pidanud kohaseks hüvitada ravi ka rahuldava üldseisundi ECOG 2 korral.

Täiendatud hinnang (2019)

1.3 Alternatiiv

Alates 2019.a on tervishoiuteenuste loetelus teenus 248R „Kopsukasvaja ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi pembrolizumabiga, 3-nädalane ravikuur“. Teenus on rahastatud retsidiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsiendile, kellel on ebaõnnestunud autoloogne tüvirakkude siirdamine ja ravi brentuksimabvedotiiniga või kes ei sobi siirdamiseks ja kellel on ebaõnnestunud ravi brentuksimabvedotiiniga, tingimusel et mitte enam kui nelja ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus (hinnatuna vastavalt Lugano klassifikatsioonile, Cheson B. D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32: 3059–3068) ning edasistel ravivastuse hindamistel vähemalt iga kolme kuu järel ei ole toimunud haiguse progressiooni (hinnatuna vastavalt Lugano klassifikatsioonile). Ühe patsiendi ravi koodiga 248R tähistatud ravimiteenusega võib klassikalise Hodgkini lümfoomi näidustusel kesta maksimaalselt kaks aastat.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Nivolumabi manustatakse intravenoosse infusioonina 240 mg iga 2 nädala järel. Ravimi müügilahoidja on teinud uue hinnapakkumise, mille kohaselt ühe infusiooni maksumus on [redacted] eurot. Arvestades II faasi uuringus kohordi B progressioonivaba perioodi (14,7 kuud ehk 32 annustamist), teeb see ühe patsiendi ravi maksumuseks [redacted] eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.2 Kulutõhusus Eestis: arvestades asjaolu, et patsientidele on kättesaadav alternatiivne PD-1 inhibiitor pembrolizumab, peab lisakulu nivolumabiga olema välistatud. Uue hinnapakkumise kohaselt on 1-nädalase ravi maksumused samaväärsed.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1 Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele: arvestades pembrolizumabi ja nivolumabi samaväärset maksumust, lisakulu nivolumabi hüvitamisega ei kaasneks, kuid laieneks ravimite valik.

4.4 Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks: nivolumabile peaksid kohalduma samad tingimused, mis teenuse 248R rahastamisel klassikalise Hodgkini lümfoomiga korral.

5. Kokkuvõte Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

| | Vastus | Selgitused |
|------------------------------|--|------------|
| Teenuse nimetus | Ravikuur nivolumabiga, 10 mg | |
| Ettepaneku esitaja | Eesti Hematoloogide Selts | |
| Teenuse alternatiivid | parim toetav ravi | |
| Kulutõhusus | Kuluminimeerimise tulemusel lisakulu võrreldes pembrolizumabiga (teenus 248R) ei kaasne. | |
| Omaosalus | ei | |

| | | |
|--|--|--|
| Vajadus | patsientide arv Eestis: 2-3 aastas | Pt. arv jaguneks kahe PD-1 inhibiitori vahel |
| | teenuse osutamise kordade pt kohta: 32 | |
| Teenuse piirhind | 1 ravikuuri maksumus | |
| Kohaldamise tingimused | Jah, 248R tingimused | |
| Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku | puudub | |
| Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta | Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Ravikuur nivolumabiga, 10 mg“ lisamist loetellu. Teenus on suunatud klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks patsientidel, kellel on ebaõnnestunud ravi brentuksimabvedotiiniga. Ravimi efektiivsusandmed tuginevad Ib ja II faasi avatud kontrollgrupita uuringutel ja otsesed võrdlusuuringud palliatiivse keemiaraviga puuduvad. Arvestades rahastatava pembrolizumabi ja nivolumabi samaväärset maksumust, lisakulu nivolumabi hüvitamisega ei kaasneks, kuid laieneks ravimite valik. | |

6. Kasutatud kirjandus

¹Younes A. et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016

²Armand P. et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol* 2018. 36:1428-1439.

³NCCN Hodgkin lymphoma version 3.2018

⁴Eichenauer DA et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 0 (Supplement 0): iv1–iv11, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy080

⁵Cheah CY. et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Annals of Oncology* 27: 1317–1323, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw169

⁶https://www.iqwig.de/download/A16-76_Nivolumab_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

⁷<https://www.nice.org.uk/guidance/ta462/resources/nivolumab-for-treating-relapsed-or-refractory-classical-hodgkin-lymphoma-pdf-82604902197445>

⁸http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/nivolumab_Opdivo_for_Hodgkin_lymphoma

⁹<http://www.ncpe.ie/drugs/nivolumab-opdivo-for-classical-hodgkin-lymphoma/>

¹⁰<https://www.cadth.ca/opdivo-classical-hodgkin-lymphoma-after-failure-asct-details>