

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Mao- ja söögitorukasvajate kemoteeraapiakuur
<b>Taotluse number</b>	1463
<b>Kuupäev</b>	17. mai 2021

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteeraapia Ühing taotleb nivolumabi lisamist tervishoiuteenuste loetelu teenusesse 323R „Mao- ja söögitorukasvajate kemoteeraapiakuur“. Soovitakse nivolumabi hüvitamist mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomi raviks täiskasvanutel pärast eelnevat fluoropürimidiinil ja plaatinal põhinevat kombineeritud kemoteeraapiat. See vastab nivolumabi ametlikule näidustusele antud paikme puhul<sup>1</sup>.

Söögitorukasvaja on üks kõige surmavamaid pahaloomulisi kasvajaid, peamiselt selle agressiivse loomuse ja kehva elulemuse määra tõttu. Söögitoruvähk on vähist põhjustatud surmade hulgas 6. kohal ja 8. kõige levinum vähk maailmas. Haigust esineb meestel 2-4 korda sagedamini kui naistel<sup>2</sup>. Söögitorukasvaja kaks peamist histoloogilist tüüpi on adenokartsinoom ja lamerakuline kartsinoom. Lamerakuline kartsinoom on levinuim Ida-Euroopas ja Aasias. See tekib enamasti söögitoru ülemises pooles<sup>3</sup>. Lamerakulist kartsinoomi esineb enam mustanahalistel inimestel ja valgetel naistel, peamised riskifaktorid on suitsetamine ja alkoholi tarvitamine<sup>2</sup>.

#### 1.2. Taotletav teenus

Nivolumabi efektiivsust ja ohutust mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomi ravis on uuritud III faasi avatud randomiseeritud uuringus ATTRACTION-3 (sünonüümina on kasutusel ka nimi CheckMate-473)<sup>4</sup>. Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid (20-aastased või vanemad), kes olid refraktaarsed või esines talumatus vähemalt ühe fluoropürimidiinil ja plaatinal põhineva kombinatsioonravi skeemi suhtes. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni tasemest<sup>1</sup>.

419 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas

- nivolumabi 240 mg i.v iga 2 nädala järel (n=210) või
- taksaanipõhist kemoteeraapiat: dotsetakseel 75 mg/m<sup>2</sup> i.v iga 3 nädala järel (n=65) või paklitakseel 100 mg/m<sup>2</sup> i.v üks kord nädalas 6 nädala jooksul, millele järgnes 1 ravivaba nädal (n=144)<sup>1</sup>.

Uurijad ja patsiendid olid teadlikud, missugune ravi on patsiendile määratud<sup>4</sup>. Ravi jätkati kuni haiguse progressioonini, mida hindas uurija RECIST versioon 1.1 alusel, või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Teatud juhtudel võis ravi pärast esialgset uurija hinnatud progressiooni jätkuda<sup>1</sup>.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS), põhilised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid uurija hinnatud objektiivse ravivastuse määr (ORR) ja progressioonivaba

elulemus (PFS)<sup>4</sup>. Nivolumab parandas võrreldes keemiaraviga üldist elulemust: kolmeaastase jälgimisajaga andmete järgi oli OS mediaan vastavalt 10,9 kuud (95% UI 9,2-13,3) vs 8,5 kuud (95% UI 7,3-9,9), erinevus 2,4 kuud, surma riskitiheduste suhe (HR) 0,79 (95% UI 0,64-0,97), p-väärtus 0,0264. PFS erinevus (1,7 vs 3,4 kuud) ei olnud statistiliselt oluline (HR 1,07; 95% UI 0,87-1,33). ORR oli vastavalt 19,3% vs 21,5%<sup>5</sup>. Esimese 2,5 kuu jooksul oli protsentuaalne suremus nivolumabi rühmas suurem (15,2%) kui kemoterapia rühmas (7,2%). Ravivastuse kestuse mediaan oli nivolumabi rühmas 6,9 kuud, keemiaravi saanud patsientidel 3,9 kuud<sup>1</sup>. 3. või 4. astme kõrvaltoimeid esines 18% patsientidest nivolumabi grupis ja 63% patsientidest keemiaravi grupis. Ravi nivolumabiga parandas võrreldes keemiaraviga märkimisväärselt patsientide elukvaliteeti<sup>4</sup>.

### 1.3. Alternatiiv

Teenuse 323R „Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur“ raames on rahastatud nii dotsetakseeli kui ka irinotekaani monoterapia maovähi teise rea palliatiivseks raviks heas üldseisundis haigel platinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud esimese rea ravi järel. Taotluse järgi kasutatakse neid raviskeeme käesolevalt ka kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kasvaja teises ravireas.

ESMO ravijuhend<sup>6</sup> soovib kaugelearenenud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kasvaja raviks palliatiivset monokemoterapiat või parimat toetavat ravi. Kuna ravijuhend pärineb 2016. aastast, ei kajasta see nivolumabi, mis sai käsitletava näidustuse 2020. aasta lõpus.

ESMO kliinilise kasu suuruse skaalal on nivolumabile omistatud taotletaval näidustusel skoor 4<sup>7</sup>.

NCCN-i ravijuhend<sup>8</sup> soovib kasutada mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomi teise rea raviks eelistatult nivolumabi, pembrolizumabi (kui PD-L1 ekspressiooni tase on kombineeritud positiivse skooriga  $\geq 10$ ), dotsetakseeli, paklitakseeli, irinotekaani (kõik eelnevad kategooria 1) või fluorouratsiili koos irinotekaaniga (kategooria 2A).

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Nivolumabi manustatakse söögitoru lamerakulise kartsinoomi raviks 240 mg iga kahe nädala järel<sup>1</sup>. Nivolumabi kahenädalase ravikuuri hind haigekassale on ■■■■■ eurot. Uuringus ATTRACTION-3 oli ravi kestuse mediaan nivolumabi rühmas 2,6 kuud<sup>4</sup> (ca 11,14 nädalat, keskmiselt 5,6 manustamiskorda patsiendi kohta). Seega on ravi hinnanguline maksumus ühe patsiendi kohta ■■■■■ eurot.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Haigekassale teadaolevalt ei ole ühtegi rahvusvahelist inglisekeelset eksperthinnangut veel avaldatud, kuid hindamine on käsil Inglismaa (NICE)<sup>9</sup> ja Šotimaa (SMC)<sup>10</sup> ekspertidel.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale MS Excel tarkvaral põhineva farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud nivolumabi kuluefektiivsust võrreldes dotsetakseeliga mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomi ravis. Analüüsi aluseks on jaotatud elulemusmudel, mis koosneb kolmest tervisestaadiumist: progressioonivaba ja progresseerunud haigus ning surm. Mudel

tugineb uuringu CheckMate-473 andmetele. Kasutatud on 20-aastast ajahorisonti, maksimaalne ravi kestus nivolumabiga on piiratud 24 kuuga. Lisaks ravimikuludele on mudelis arvestatud ka ravimite manustamise, ravi ja haiguse jälgimise, järgnevate raviridade ning kõrvaltoimetest tingitud ravikuludega. Tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga. Analüüsi järgi võidetakse nivolumabiga 0,37 QALY (1,23 vs 0,85) ja kulutõhususe näitaja on ■■■■ eurot/QALY.

Haigekassal on esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

1. Mudelis on kasutatud dotsetakseeli kuluna teenuse 323R kogukulu 310,67 eurot. Haigekassa hinnangul on õigem kasutada dotsetakseeli ravikuuri kulu, mille maksumus on alates aprillist 2021 25,88 eurot. Dotsetakseeli maksumuse muutmisel tõuseb kulutõhususe näitaja väärtuseni ■■■■ eurot/QALY.

2. Mudeli ajahorisont võib antud sihtgrupi elulemust (pärast kolme aastat oli elus 15,3% nivolumabi grupi patsientidest<sup>5</sup>) arvestades olla liialt pikk. Ka NICE`i tõendite hindamise rühm (*Evidence review group*, ERG) on märkinud, et neile esitatud mudeli 40-aastane ajahorisont on liialt pikk, kuna olemasoleva raviga on Ühendkuningriigi patsientide elulemus < 12 kuud<sup>11</sup>. Kui lisaks eelnevale korrektoorile lühendada mudeli ajahorisonti 10 aastale (kasutatud ka NICE`ile esitatud tundlikkusanalüüsis), langeb võidetud QALY-de arv 0,34-ni ja kulutõhususe näitaja on ■■■■ eurot/QALY.

Taotletava hinna juures ei saa nivolumabi hüvitamist mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomi raviks kulutõhusaks pidada. Nivolumabi kahenädalase ravikuuri kulutõhus hinnatase sel näidustusel on ■■■■ eurot, milleks on vajalik hinnalangus ■■■■%.

#### **4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos**

##### **4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele**

Taotleja on patsientide arvu prognoosis tuginenud Tervise Arengu Instituudi pahaloomuliste kasvajate esmasjuhtude statistikale söögitorukasvaja kohta (85), lamerakulise histoloogiaga söögitoruvähi esinemissagedusele (90%) ning mitmetele eeldustele kaugelearenenud haigusega patsientide osakaalu ja nivolumabi patsientide arvu kohta. Taotleja prognoosib raviks sobivate isikute arvuks 20 patsienti aastas. Täpsemate andmete puudumise tõttu tugineb haigekassa sellele prognoosile. Arvestades punktis 2 arvatud ühe patsiendi ravi maksumust ja alternatiivse ärajääva ravi (dotsetakseel) kulu, kaasneks taotletava teenuse hüvitamisega ravikindlustuse eelarvele lisakulu ca ■■■■ eurot aastas.

##### **4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole kohaldatav**

##### **4.3. Teenuse vääri- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud**

Ravimi väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine on võimalik, kui ravi nivolumabiga jätkatakse pärast haiguse progressiooni.

##### **4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks**

Haigekassa peab oluliseks lubada teenuse osutamist vastavalt taotletule nendele patsientidele, kellel on mitteresetseeritav kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatiline söögitoru lamerakuline kartsinoom ja haigus on progresseerunud või retsidiveerunud 6 kuu jooksul pärast eelnevat fluoropürimidiinil ja plaatinal põhinevat kombineeritud kemoterapiat või patsient ei talu

seda ravi. Patsientide sooritusvõime skoor peab olema ECOG skaalal 0-1 (vastab uuringusse kaasamise kriteeriumile) ja ravi tohib kesta haiguse progressioonini või selle puudumisel kuni kaks aastat (vastavalt majandusanalüüsis kasutatud eeldusele).

## 5. Kokkuvõte

	Vastus ja selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur – nivolumabi monoterapia lisamine hüvitatavate raviskeemide hulka
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoteraapia Ühing
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Jah: dotsetakseeli või irinotekaani monoterapia teenuse 323R raames
<b>Kulutõhusus</b>	■ eurot/QALY
<b>Omaosalus</b>	ei
<b>Vajadus</b>	ca 20 patsienti aastas (1.-4. a) ca 112 korda
<b>Teenuse piirhind</b>	■ eurot (nivolumabi monoterapia hind)
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Jah: mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomi teise rea raviks heas üldseisundis (ECOG 0-1) täiskasvanutele, kui haigus on progresseerunud või retsidiveerunud 6 kuu jooksul pärast eelnevat fluoropürimidiinil ja plaatinal põhinevat kombineeritud kemoterapiat või patsient ei talu seda ravi. Ravi võib kesta haiguse progresseerumiseni või selle puudumise korral maksimaalselt kaks aastat.
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Ca ■ eurot
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb nivolumabi monoterapia lisamist teenuse 323R kulumudelisse. Raviskeemi hüvitamist taotletakse mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomi raviks täiskasvanutel pärast eelnevat fluoropürimidiinil ja plaatinal põhinevat kombineeritud kemoterapiat. Hetkel on neile patsientidele alternatiiviks keemiaravi irinotekaani või dotsetakseeliga. Nivolumabi monoterapia parandas võrreldes keemiaraviga üldist elulemust 2,4 kuu võrra, nivolumabiga oli pikem ravivastuse kestus, esines vähem 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid ning paranes patsientide elukvaliteet. Nivolumabi hüvitamisega kaasneks lisakulu ca ■ eurot aastas. Taotletava hinnaga ei saa nivolumabi aga võrreldes käesolevalt hüvitatava alternatiiviga kulutõhusaks pidada, selle saavutamiseks on vajalik hinnalangus ■%.

## 6. Kasutatud kirjandus

---

<sup>1</sup> Opdivo SPC: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_et.pdf)

<sup>2</sup> Arnal, M. J. D., Arenas, A. F. & Arbeloa, A. L. 2015. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World Journal of Gastroenterology*, 21(26), 7933-7943.

<sup>3</sup> Masab, M. (2020, oktoober 12). Esophageal Cancer. *Medscape*. <https://emedicine.medscape.com/article/277930-overview>

<sup>4</sup> Kato, K. *et al.* (2019). Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 20(11), 1506-1517.

<sup>5</sup> Chin, K. *et al.* Three-year follow-up of ATTRACTION-3: A phase 3 study of nivolumab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma that is refractory or intolerant to previous chemotherapy. Poster presented at the ASCO Virtual Gastrointestinal Cancers Symposium, Jan 15–17, 2021.

<sup>6</sup> Lordick, F. *et al.* (2016). Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 27(Supplement 5), v50-v57.

<sup>7</sup> <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-229-1>

<sup>8</sup> Jaffer, A. A. *et al.* Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 1.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.

<sup>9</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10222>

<sup>10</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-full-smc2362/>

<sup>11</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10222/documents/committee-papers>