

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Immuunravi avelumabiga monoteerapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast plaatinapõhist keemiaravi.
Taotluse number	1504
Kuupäev	mai 2022

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse „Immuunravi avelumabiga monoteerapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast plaatinapõhist keemiaravi.“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Taotletav näidustus on kooskõlas ravimi Bavencio (avelumab) müügiloajärgse näidustusega¹.

Uroteliaalne kartsinoom lokaliseerub põies (90-97%), neeruvaagnas (8%), kusejuhas või kusitis (2%). Kusepõievähk on kõige sagedasem kuseelundkonda haarav pahaloomuline kasvaja. Uroteliaalne (ehk transitoorakuline) kartsinoom on selle peamine histoloogiline tüüp nii Ameerika Ühendriikides kui ka Euroopas, kus see moodustab 90% kõigist põievähkidest. Mittepereeritava lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kasvaja standardravi on plaatinat sisaldav süsteemne kemoterapia. Elulemuse mediaan tsisplatiini sisaldava keemiaravi korral on 14-15 kuud ja karboplatiini sisaldava keemiaravi puhul 9-10 kuud².

1.2. Taotletav teenus

Avelumab on inimese immunoglobuliini G1 (IgG1) monoklonaalne antikeha, mis on suunatud programmeeritud rakusurma ligand-1 (PD-L1) vastu, reaktiveerides kasvajakasvatuse immuunvastust¹.

Avelumabi efektiivsust ja ohutust esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast plaatinapõhist keemiaravi (4-6 tsüklit gemtsitabiini ja tsisplatiini kombinatsiooni või gemtsitabiini ja karboplatiini kombinatsiooni), on hinnatud kolmanda faasi avatud randomiseeritud kliinilises uuringus JAVELIN Bladder 100². Uuringusse värvatud 700 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas säilitusravi avelumabi (10mg kg kohta iga 2 nädala tagant) ja parima toetava ravi kombinatsiooniga või ainult parimat toetavat ravi (kontrollgrupp). Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS) kogu populatsioonis ja OS PD-L1 positiivsete kasvajakasvatuste korral. Ühe aasta möödudes oli elus 71,3% avelumabi grupi patsientidest ja 58,4% kontrollgrupi patsientidest (mediaan OS 21,4 vs 14,3 kuud; P = 0.001) ning PD-L1 positiivsete korral 79,1% avelumabi grupi patsientidest ja 60,4% kontrollgrupi patsientidest (P<0.001). Progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan oli avelumabi grupis 3,7

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_et.pdf

² Powles T et al (2020). Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 383:1218-30.

kuud ja kontrollgrupis 2,0 kuud ning PD-L1 positiivsete korral avelumabi grupis 5,7 kuud ja kontrollgrupis 2,1 kuud. Raskemaid kui 3 astme kõrvaltoimeid esines 47,4% avelumabi grupi patsientidest ja 25,2% kontrollgrupi patsientidest.

1.3. Alternatiiv

Tervishoiuteenuste loetellu kuulub ravimiteenus 351R „Kusepõie- ja kusetee kasvaja kemoteeraapiakuur“, mis sisaldab järgnevaid raviskeeme:

- 1) gemtsitabiini ja tsisplatiini kombinatsioonravi: kusepõievähi neoadjuvantne, adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsiendile ei ole näidustatud ravi M-VAC skeemi järgi;
- 2) kombinatsioonravi M-VAC skeemi järgi: kusepõievähi neoadjuvantne, adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsiendi seisund võimaldab läbi viia toksilisemat keemiaravi.

ESMO (*European Society of Medical Oncology*) põievähi ravijuhendis³ soovitatakse kaugelearenenud või metastaatilise haiguse esmavaliku raviks tsisplatiin sobilikele patsientidele tsisplatiini sisaldavat kemoteeraapiat (I, A), millele järgnevalt progressiooni puudumise korral avelumabi säilitusravi (I, A; ESMO skoor 4). Patsientidele, kellele tsisplatiin ei sobi, soovitatakse karboplatiini ja gemtsitabiini kombinatsiooni (II, B), millele järgnevalt progressiooni puudumise korral avelumabi säilitusravi (I, A). PD-L1 positiivsetele, kellele tsisplatiin ei sobi, soovitatakse alternatiivina ka pembrolizumabi või atezolizumabi (III,B).

NCCN-i (*National Comprehensive Cancer Network*) põievähi ravijuhend⁴ soovitab patsientidele, kellele sobib tsisplatiin, esimeses ravireas tsisplatiini ja gemtsitabiini kombinatsiooni (kategooria 1), millele järgnevalt avelumabi säilitusravi (kategooria 1) või tiheda annustamisega M-VAC skeemi (kategooria 1), millele järgnevalt avelumabi säilitusravi (kategooria 1). Patsientidele, kellele tsisplatiin ei sobi, soovitatakse karboplatiini ja gemtsitabiini kombinatsiooni (kategooria 2A), millele järgnevalt avelumabi säilitusravi (kategooria 1). Kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 või sõltumata PD-L1 ekspressioonist, kui ükski platinat sisaldav keemiaravi ei sobi, soovitatakse atezolizumabi või pembrolizumabi (kategooria 2A).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Avelumabi (Bavencio) soovitatav annus on 800 mg intravenoosselt manustatuna 60 minuti jooksul iga 2 nädala järel. Ravimi manustamist tuleb jätkata soovitatava raviskeemi kohaselt kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Müügiloa hoidja esindaja on teinud haigekassale hinnapakkumise ravimpreparaadi Bavencio (200mg, 20mg/ml vial) osas, mille korral on pakendi hind haigekassale [redacted] eurot.

Uuringus JAVELIN Bladder 100 oli avelumabi saanud patsientide mediaan ravikestus 24,9 nädalat, millest lähtuvalt on ühe patsiendi ravi maksumus avelumabiga keskmiselt [redacted] eurot (50 vial).

3. Kulutõhususe analüüs

³ Powles T et al (2021). Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* vol 33, is 1.

⁴ Flaig TW et al (2022). Bladder Cancer, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)⁵ soovib avelumabi kasutamist esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platinapõhist keemiaravi järgmistel tingimustel:

- avelumabi kasutamine lõpetatakse pärast 5-aastast katkematut ravi või haiguse progressiooni korral varem;
- firma tagab avelumabi hinna vastavalt kokkuleppele.

Leiti, et esineb katmata ravivajadus ja avelumab vastab NICE elu lõpus elupikendavate ravimite kriteeriumitele. Baasstsenaariumi kulutõhususe näitaja ICER tõusis pärast NICE tehtud modifikatsioone üle 70 000£. Pärast firma tehtud patsientide juurdepääsu skeemi pakkumist ja 5 aastase ravi pikkuse piirangu seadmist, oli ICER NICE jaoks aktsepteeritav.

Šotimaa (SMC)⁶ soovib avelumabi kasutamist esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platinapõhist keemiaravi. Soovitus põhineb Patsientide Juurdepääsu Skeemi kokkuleppel, mis tagab aktsepteeritava kulutõhususe. SMC tõi välja, et esineb ebakindlus avelumabi ravikestuse osas, suur proportsioon uuringu patsientidest said ravi ka pärast progressiooni ning lisaks esineb ebakindlus ka pikaajalise elulemuskasu osas.

Kanada (CADTH)⁷ soovib avelumabi kasutamist kombinatsioonis parima toetava raviga esmavaliku säilitusraviks mitte opereeritava, paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platinapõhist keemiaravi, järgmistel tingimustel:

- kulutõhusus on paranenud vastuvõetava tasemeni;
- eelarve mõju on kohandatud.

Patsiendid võivad saada ravi kuni progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Leiti, et pakutud hinnaga ei ole avelumab kulutõhus ning sellega kaasneb ka oluline eelarve mõju. CADTH analüüs andis kulutõhususe näitaja ICER-i väärtuseks 278 373\$ (võideti 0,65 täiendavat qaly-t), arvestades, et Kanadas aktsepteeritav kulutõhususe tase on 50 000\$, eeldab see vähemalt 83% hinnalangust, et ravimit saaks lugeda kulutõhusaks.

Austraalia (PBAC)⁸ soovib avelumabi kasutamist paikset levinud (staadium III) või metastaatilise (staadium IV) uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast esimese rea platinapõhist keemiaravi, sektsioon 100 raames. Soovitus põhines tingimusel, et allahindluse ja riskijagamise skeemiga saavutatakse sobilik kulutõhususe tase. PBAC oli rahul, et avelumab tagab teatud patsientidele olulise üldise elulemuse kasu võrreldes parima toetava raviga, samas nentis aga, et selle kasu PD-L1 negatiivsete patsientide hulgas on ebakindel. PBACi hinnangul jäi kulutõhususe näitaja ICER vahemikku 55 000 kuni 75 000\$ (võideti 0,47 täiendavat qaly-t), mis oli nende hinnangul kõrge. Esitatud majandusmudel is korrigeeris PBAC ajahorisondi 7,5 aasta peale, kasutas avelumabi

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta788/resources/avelumab-for-maintenance-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-after-platinumbased-chemotherapy-pdf-82611563554501>

⁶ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6187/avelumab-bavencio-final-july-2021-amended-050821-for-website.pdf>

⁷ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10225AvelumabUC_FnRec_REDACT_EC23Mar2021_final.pdf

⁸ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/avelumab-urothelial%20carcinoma-psd-mar-2021.pdf>

grupis ravi lõpetamise eksponentsiaalset ekstrapoleerimist ja ei kasutanud ravi lõpetamise reeglit (ehk 3% patsientidest sai avelumabi kuni 10 aastat).

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale lihtsustatud kulutõhususe analüüsi, milles on võetud arvesse avelumabi maksumust ning JAVELIN Bladder 100 uuringu tulemusnäitajaid avelumabi ja parima toetava ravi gruppides. Viimase järgi arvutati välja täiendav elulemuskasu, milleks oli 7,1 kuud (OS 21,4 vs 14,3 kuud) ehk 0,59 aastat. Võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastad (QALY) saadi kasutades Šotimaa hinnangus välja toodud tervisekasu koefitsiente (pärinevad JAVELIN Bladder 100 uuringust): progressioonieelsel perioodil 0,772 ja progressioonijärgsel perioodil 0,698. Lähtuvalt eelnevast leiti, et avelumabi ja parima toetava ravi kombinatsiooniga võidetakse võrreldes ainult parima toetava raviga 0,42 täiendavat QALY-t. Arvestades Bavenciole tehtud hinnapakkumist (■■■■€ viaal) ja ühe patsiendi kohta kuluvat viaalide arvu (50 viaali), sai taotleja ühe eluaasta (ICERly) maksumuseks ■■■■€ ja ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta (ICERqaly) maksumuseks ■■■■€.

Haigekassa sai arvestades 50 viaaliga ühe eluaasta maksumuseks ■■■■€ ja ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta maksumuseks ■■■■€. Võttes arvesse Eestis aktsepteeritavat kulutõhususe taset, peaks avelumabi pakendi hind langema täiendavalt veel ca ■■■■% (tehtud hinnapakkumisest), et ravimit saaks lugeda kulutõhusaks.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja lähtub patsientide arvu prognoosis Eesti surma põhjuste registri andmetest, millest järeldab, et IV staadiumi uroteliaalvähiga ravivajajaid on ligikaudu 100 patsienti aastas. Üldseisundi tõttu sobivad nendest ravile ligikaudu 40-45 patsienti. Viimastest omakorda ca 20-1 patsiendil peatab plaatinat sisaldav kemoterapia haiguse progresseerumise ja need patsiendid on sobilikud avelumabi säilitusraviks. Taotleja hinnangul lisanduks esimesel aastal ravile 15, teisel 18 ja kolmandal 20 patsienti aastas.

Täpsemate andmete puudumise tõttu tugineb haigekassa taotleja poolt esitatud prognoosile.

Arvestades asjaolu, et avelumab ei asenda mitte ühtegi teist teenust, siis võib avelumabi kulu täies mahus lisakulukuks lugeda. Lähtudes taotleja esitatud patsientide arvu prognoosist ja punktis 2 arvutatud ühe patsiendi ravi maksumusest avelumabiga, kaasneks taotletava teenuse hüvitamisega kolmandaks kompenseerimise aastaks ravikindlustuse eelarvele lisakulu ca ■■■■ eurot aastas.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

4.3. Teenuse vää- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine võib olla tõenäoline, kui ravi jätkatakse pärast haiguse progresseerumist või ravimi kliinilise kasu kadumist.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohaldamise tingimuste väljatöötamisel tuleb arvesse võtta avelumabi müügiloajärgset näidustust: esmavaliku säilitusraviks paiksest levinud või metastaatilise uroteliaalse

kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platiinapõhist keemiaravi. Lisaks peaks arvestama ka asjaolu, et uuringusse JAVELIN Bladder 100 kaasati patsiendid, kelle toimetuleku staatus oli ECOG ≤ 1 ning kes olid eelnevalt saanud 4-6 tsükli platiinat sisaldavat kemoterapiat.

Ravimi omaduste kokkuvõtte soovib avelumabi kasutada kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, uuringus JAVELIN Bladder 100 sai suur proportsioon uuringu patsientidest ravi ka pärast progressiooni, mistõttu on näiteks Ühendkuningriik seadnud ravimile 5 aastase kasutamise piirangu. Haigekassa hinnangul peaks ravi kestuse piirama kas progressiooniga või samuti mõne ajalise piiranguga. Täpsed kohaldamise tingimused on vaja välja töötada koostöös onkoloogide erialaseltsidega.

5. Kokkuvõtte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Immuunravi avelumabiga monoterapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platiinapõhist keemiaravi.	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Ei	Säilitusravile otsesed alternatiivid puuduvad
Kulutõhusus	■ eurot/QALY	
Omaosalus	Puudub	
Vajadus	ca 20 patsienti Keskmiselt 24,9 ravinädalat patsiendi kohta	
Teenuse piirhind	Pakutud hinnaga ■ eurot (2-nädalane ravikuur)	
Kohaldamise tingimused	Jah	Esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel (ECOG ≤ 1), kes on progressioonivabad pärast platiinapõhist keemiaravi (4-6 tsükli).
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Ca ■ eurot kolmandaks aastaks	

Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	<p>Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue teenuse "Immuunravi avelumabiga monoterapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platiinapõhist keemiaravi" lisamist tervishoiuteenuste loetellu.</p> <p>Kolmanda faasi avatud randomiseeritud kliinilise uuringu JAVELIN Bladder 100 andmetel võidetakse avelumabi ja parima toetava ravi kasutamisel võrreldes ainult parima toetava raviga 7,1 täiendavat elukuud.</p> <p>Avelumabi säilitusravi hüvitamisega kaasneks ligi [redacted] euro suurune lisakulu aastas. Taotletava hinnaga ei saa avelumabi kulutõhusaks pidada, selle saavutamiseks on vajalik täiendav hinnalangus [redacted] %.</p>
--	---

TÄIENDATUD HINNANG 2023

Kuupäev	07.12.2023
---------	------------

1. Lühikokkuvõtte taotlusest ja senisest menetlusest

2022: Eesti Onkoterapia Ühing taotles avelumabi (Bavencio) kasutuselevõttu ja uue raviteenuse „Immuunravi avelumabiga monoterapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platiinapõhist keemiaravi“ lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu.

Müügiloa hoidja esitas Tervisekassale lihtsustatud kulutõhususe kalkulatsioonid ja hinnapakumise (ravimi hind Tervisekassale ■■■■■€), mille kohaselt tuli ühe eluaasta (ICER LY) maksumuseks ■■■■ eurot ja ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta (ICER QALY) maksumuseks ■■■■ eurot. Tervisekassa poolt tehtud kalkulatsioonide kohaselt tuli ühe eluaasta maksumuseks ■■■■ eurot ja ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta maksumuseks ■■■■ eurot. Võttes arvesse Eestis aktsepteeritavat kulutõhususe taset, peaks avelumabi pakendi hind langema täiendavalt veel ca ■■■■%, et ravimit saaks lugeda kulutõhusaks. Avelumabi säilitusravi hüvitamisega kaasneks Tervisekassale ligi poole miljoni euro suurune lisakulu aastas.

Haiglaravimite komisjon (16.06.2022)⁹ tõdes, et katmata ravivajadus on suur, kuid nentis, et pakutud hinna juures ei ole ravim kulutõhus. Komisjon soovitas taotluse rahuldada, kui kulutõhusus langeb aktsepteeritava piiresse (40 000 eurot).

Müügiloa hoidja esindaja esitas 12.2022 Tervisekassale uue kulutõhususanalüüsi ning lisaks teavitas Eesti Onkoterapia Ühing 01.2023 Tervisekassat soovist antud taotluse menetlemist jätkata.

Eeltoodust juhtuvalt täiendab Tervisekassa oma hinnangut.

2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloa hoidja on esitanud Tervisekassale kulutõhususanalüüsi Inglismaa NICE jaoks kasutatud mudeli alusel, mis on kohandatud Eesti kuludega. Ravimi farmakoökonoomiliseks hindamiseks on kasutatud parameetrist elulemusmudelit, mis põhineb uuringu JAVELIN Bladder 100² andmetel ning otsestel kuludel ravikindlustuse perspektiivist 25-aastasest (eluaeg) perioodis. Mudelis on ravist saadavat kasu ja kulusid diskonteeritud 5%-ga. Mudeli populatsiooniks on paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsiendid, kes on progressioonivabad pärast platiinapõhist keemiaravi. Mudel võrdleb avelumabi säilitusravi aktiivse jälgimisega (watchful waiting). Ühendkuningriigi ekspertide hinnangu kohaselt on kliinilises praktikas ebatõenäoline, et ravi avelumabiga kestaks kauem kui 5 aastat ning kui ravivastus on püsiv ja patsiendi üldseisund on hea, lõpetatakse ravi ära pärast 2 aastat. Selle põhjal rakendati mudelisse järgnev ravi peatamise reegel:

- Eeldatakse, et 2. aasta lõpuks on ravi lõpetanud 95% patsiente;
- ülejäänud 5% patsiente jätkavad ravi kuni maksimaalselt 5. aasta lõpuni.

Esitatud kulutõhususe analüüs näitas, et avelumab raviga saavutatakse 3,12 eluaastat (LY) ja 2,25 kvaliteedikohandatud eluaastat (QALY). Täiendkasu võrreldes aktiivse jälgimisega on

⁹ <https://www.tervisekassa.ee/haiglaravimite-komisjoni-koosolekute-protokollid>

0,72 LY ja 0,56 QALY. Täiendkulu tõhususmäär (ICER) on [redacted] eurot eluaasta kohta ja [redacted] eurot QALY kohta.

Tervisekassal on esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

- Mudelis on jätkuravina välja toodud NICE taotluses kasutatud ravide jaotus, mis põhineb JAVELIN uuringule, kuid on korrigeeritud peegeldamaks NICE poolt soovitatud ravimid uroteliaalkartsinoomi näidustusel. Immuunravimitest on soovitatud atesolizumab, teisi immuunravimid (durvalumab, nivolumab, pembrolizumab) saanud patsientide arv on lisatud atesolizumabile, eeldusega et kui üks immuunravi ei ole saadaval, kasutatakse teist. Eestis on soodustatud järgnevat raviridades ainult palliatiivne ravi. NICE poolt soovitatud ravimid ei ole Eestis uroteliaalkartsinoomi näidustusel läbi tervishoiuteenuste loetelu soodustusega kättesaadavad, mistõttu nende kuludega mudelis arvestada ei saa ning nende ravimite kulud on viidud nulli.
- Tervisekassa aktsepteerib eluaegset ajaperspektiivi, kuid lisaks võiks kasutada ka 15 aasta ajahorisonti.
- PBAC⁸ (Austraalia) leidis (tuginedes varasemale kaalutlusele pembrolizumabi kasutamisel uroteliaalkartsinoomi korral), et sobivad mudeli sisendid peaksid olema järgmised:
 - ajahorisont 7,5a;
 - avelumabi grupis peaks kasutama ravi lõpetamise eksponentsiaalset ekstrapoleerimist;
 - mitte kasutama ravi lõpetamise reeglit;
 - pembrolizumabi efektiivne hind (Eesti tingimustes ei saa arvestada).

Antud muudatuste sisseviimisel sai Tervisekassa järgmised tulemused:

- 25a ajahorisondi korral on täiendkulu tõhususmäär (ICER) [redacted] eurot eluaasta kohta ja [redacted] eurot QALY kohta, võidetakse 3,12 eluaastat ja 2,25 kvaliteedile kohandatud eluaastat.
- 15a ajahorisondi korral on täiendkulu tõhususmäär (ICER) [redacted] eurot eluaasta kohta ja [redacted] eurot QALY kohta, võidetakse 2,98 eluaastat ja 2,15 kvaliteedile kohandatud eluaastat.
- Lähtudes PBAC sisenditest on 7,5 aastase ajahorisondi korral täiendkulu tõhususmäär (ICER) [redacted] eurot eluaasta kohta ja [redacted] eurot QALY kohta, võidetakse 2,57 eluaastat ja 1,87 kvaliteedile kohandatud eluaastat.

Majandusmudeli põhjal ületab avelumabi kulutõhus 40 000 euro piiri, mistõttu ei saa ravimit Eesti tingimustes kulutõhusaks pidada. Selleks, et ICER väärtus oleks 40 000 eurot, peaks ravimpreparaadi Bavencio (200mg, 20mg/ml viaal) ühe pakendi hind olema Tervisekassale [redacted] eurot. Seega peaks pakendi hind veel täiendavalt langema ca [redacted] %.

3. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

- a. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul lisanduks esimesel aastal ravile 15, teisel 18 ja kolmandal 20 patsienti aastas.

Arvestades asjaolu, et avelumab ei asenda ühtegi teist teenust, siis võib avelumabi kulu täies mahus lugeda lisakulaks. Müügiloa hoidja esindaja on teinud Tervisekassale hinnapakumise ravimpreparaadi Bavencio (200mg, 20mg/ml viaal) osas, mille korral on pakendi hind Tervisekassale [redacted] eurot. Uuringus JAVELIN Bladder 100 oli avelumabi saanud patsientide

mediaan ravikestus 24,9 nädalat, millest lähtuvalt on ühe patsiendi ravi maksumus avelumabiga keskmiselt ■■■ eurot (50 viaali). Lähtudes taotleja esitatud patsientide arvu prognoosist ja ühe patsiendi ravi maksumusest avelumabiga, kaasneks taotletava teenuse hüvitamisega kolmandaks kompenseerimise aastaks ravikindlustuse eelarvele lisakulu ca ■■■ eurot aastas.

b. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

c. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine võib olla tõenäoline, kui ravi jätkatakse pärast haiguse progresseerumist või ravimi kliinilise kasu kadumist.

d. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohaldamise tingimuste väljatöötamisel tuleb arvesse võtta avelumabi müügiloajärgset näidustust: esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platiinapõhist keemiaravi. Lisaks peaks arvestama ka asjaolu, et uuringusse JAVELIN Bladder 100 kaasati patsiendid, kelle toimetuleku staatus oli ECOG ≤1 ning kes olid eelnevalt saanud 4-6 tsükli platiinat sisaldavat kemoterapiat.

Ravimi omaduste kokkuvõtte soovib avelumabi kasutada kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, uuringus JAVELIN Bladder 100 sai suur proportsioon uuringu patsientidest ravi ka pärast progressiooni, mistõttu on näiteks Ühendkuningriik seadnud ravimile 5 aastase kasutamise piirangu. Tervisekassa hinnangul peaks ravi kestuse piirama kas progressiooniga või samuti mõne ajalise piiranguga. Täpsed kohaldamise tingimused on vaja välja töötada koostöös onkoloogide erialaseltsidega.

4. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Immuunravi avelumabiga monoterapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platiinapõhist keemiaravi.	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Ei	Säilitusravile otsesed alternatiivid puuduvad
Kulutõhusus	■■■ eurot/QALY <i>2023: Taotleja poolt esitatud majandusmudeli järgi on ravimi kulutõhusus ■■■ eurot QALY kohta. Tervisekassa muudetud sisendite järgi:</i>	

	-25a ajahorisondi korral ■■■ eurot/QALY; -15a ajahorisondi korral ■■■ eurot/QALY.	
Omaosalus	Puudub	
Vajadus	ca 20 patsienti	
	Keskmiselt 24,9 ravinädalat patsiendi kohta	
Teenuse piirhind	Pakutud hinnaga ■■■ eurot (2-nädalane ravikuur)	
Kohaldamise tingimused	Jah	Esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel (ECOG≤1), kes on progressioonivabad pärast plaatinapõhist keemiaravi (4-6 tsükli).
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Ca ■■■ eurot kolmandaks aastaks	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue teenuse “Immuunravi avelumabiga monoterapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast plaatinapõhist keemiaravi“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.</p> <p>Kolmanda faasi avatud randomiseeritud kliinilise uuringu JAVELIN Bladder 100 andmetel võidakse avelumabi ja parima toetava ravi kasutamisel võrreldes ainult parima toetava raviga 7,1 täiendavat elukuud.</p> <p>Avelumabi säilitusravi hüvitamisega kaasneks ligi ■■■ euro suurune lisakulu aastas. Taotletava hinnaga ei saa avelumabi kulutõhusaks pidada, selle saavutamiseks on vajalik täiendav hinnalangus -■■■%.</p> <p>2023: Taotleja poolt esitatud majandusmudeli järgi on ravimi kulutõhusus ■■■ eurot QALY kohta. Tervisekassa muudetud sisendite järgi on kulutõhusus 25a ajahorisondi korral ■■■ eurot QALY kohta, 15a ajahorisondi korral ■■■ eurot QALY kohta. Taotletava hinnaga ei saa avelumabi kulutõhusaks pidada, selle saavutamiseks on vajalik täiendav hinnalangus -■■■%.</p>	

TÄIENDATUD HINNANG 2024

Kuupäev	31.01.2024
---------	------------

1. Lühikokkuvõte taotlusest ja senisest menetlusest

2022: Eesti Onkoterapia Ühing taotles avelumabi (Bavencio) kasutuselevõttu ja uue raviteenuse „Immuunravi avelumabiga monoterapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platinapõhist keemiaravi“ lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu. Müügiloa hoidja esitas Tervisekassale lihtsustatud kulutõhususe kalkulatsioonid, kus pakkus tagasimakse skeemi (hind TK-le peale tagasimakset ■■■■■€), ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta (ICER QALY) maksumuseks ■■■■■ eurot. Tervisekassa poolt tehtud kalkulatsioonide kohaselt tuli ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta maksumuseks ■■■■■ eurot. Tervisekassa leidis, et avelumabi pakendi hind peaks täiendavalt langema veel ca ■■■■■%, et ravimit saaks lugeda Eestis kulutõhusaks. Avelumabi säilitusravi hüvitamisega kaasneks Tervisekassale ligi poole miljoni euro suurune lisakulu aastas.

Haiglaravimite komisjon (16.06.2022)¹⁰ soovitas taotluse rahuldada, kui ravimi kulutõhusus langeb aktsepteeritava piirsesse (40 000 eurot).

Müügiloa hoidja esindaja esitas 12.2022 Tervisekassale uue kulutõhususanalüüsi ning lisaks teavitas Eesti Onkoterapia Ühing 01.2023 Tervisekassat soovist antud taotluse menetlemist jätkata.

2023: Müügiloa hoidja esindaja esitas 12.2023 majandusanalüüsi. Eeltoodust juhtuvalt täiendas Tervisekassa oma hinnangut.

Kulutõhususanalüüs esitati Inglismaa NICE jaoks kasutatud mudeli alusel, mis oli kohandatud Eesti kuludega. Kulutõhusemudel põhines uuringu JAVELIN Bladder 100² andmetel ning kulusid oli arvestatud ravikindlustuse perspektiivist 25-aastases (eluaeg) perioodis. Populatsiooniks oli paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsiendid, kes oli progressioonivabad pärast platinapõhist keemiaravi. Mudel võrdles avelumab ravi parima toetava raviga (BSC). Taotleja poolt esitatud majandusmudelis oli jätkuravina arvestatud immuunravimeid, mida Eestis järgmises raviridades ei kompenseerita (arvestatud NICE kasutatud ravide jaotust, mis põhineb JAVELIN uuringule). NICE poolt soovitatud ravimid ei ole Eestis uroteliaalse kartsinoomi näidustusel läbi tervishoiuteenuste loetelu soodustusega kättesaadavad, mistõttu nende kuludega mudelis arvestada ei saanud ning ravimi kulutõhususe hindamisel jättis Tervisekassa nende ravimite kulud välja. Taotleja poolt esitatud majandusmudeli järgi oli avelumabi kulutõhusus 25-aastase ajahorisondi korral ■■■■■ eurot QALY kohta. Tervisekassa muudetud sisendite järgi oli kulutõhusus ■■■■■ eurot QALY kohta (ajahorisont 25a) ja ■■■■■ eurot QALY kohta (ajahorisont 15a). Tervisekassa leidis, et taotletava hinnaga ei saa avelumabi kulutõhusaks pidada, selle saavutamiseks on vajalik täiendav hinnalangus -■■■■■%.

01.2024: Taotleja esitas tagasiside, milles nõustub Tervisekassa seisukohaga, et esitatud mudel ei peegelda hästi olukorda Eestis, kuna varasemas mudelis arvestatud immuunravimeid Eestis järgmistes raviridades ei kompenseerita (ainult palliativne ravi). Samas on taotleja seisukohal,

¹⁰ <https://www.tervisekassa.ee/haiglaravimite-komisjoni-koosolekute-protokollid>

et kui immuunravimite kulused mitte arvestada, siis on oluline mitte arvesse võtta ka immuunravi (eeldatavat positiivset) mõju ravitulemustele. Tervisekassa esitatud hinnangut arvesse võttes kohandati varem taotleja poolt pakutud mudelit nii, et see oleks paremini vastavuses Eesti oludega. Selleks eemaldati Eestis mitte kasutusel olevate immuunravimite kulud teises ja järgnevas raviridades ja samuti nende mõju elulemusele.

Eeltoodust juhtuvalt täiendab Tervisekassa oma varasemat hinnangut.

2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloa hoidja on esitanud Tervisekassale uue kulutõhususanalüüsi, mis on kohandatud Eesti kuludega. Antud mudel põhineb uuringul JAVELIN Bladder 100² avelumabi ja parima toetava ravi (BSC) kohta, võrreldes ainult BSC-ga, säilitusravina patsientidele, kellel on mitteopereeritav lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline uroteeli kartsinoom (UC), kelle haigus ei progresseerunud pärast esmaavaliku plaataravi lõpetamist. Patsientidel, kes said uuringus BSC-d, lubati teise või täiendava vähivastase ravina saada immuno-onkoloogia ravimeid (IO). Avelumabi grupis sai neid ravimeid 6,3% patsientidest, võrdlusrühmas 43,7% patsientidest. Antud ravimid ei ole Eestis uroteliaalse kartsinoomi näidustusel läbi tervishoiuteenuste loetelu soodustusega kättesaadavad ning esitatud uues mudelis on nende kulud välja jäetud. Kuna immuunravimid omavad märkimisväärset efekti järgmistes raviridades, võib nende kulude välja jätmine mõjutada oluliselt üldist elulemust kontrollrühmas. Seetõttu viidi läbi täiendav analüüs, hinnates mõju üldisele elulemusele, kui kontrollrühma patsiendid ei saa kasvaja progresseerumisel sekkumisravimit. Täiendavat analüüsi avelumabi grupis läbi ei viidud, kuna korduvalt IO-d saanud patsientide arv oli väike ning eeldatavasti ei oma see ka kliiniliselt olulist mõju selles patsientide rühmas.

Eesti oludele kohandatud mudeli tulemused on järgmised:

- Keskmine üldine elulemus korrigeeritud võrdlusrühmas oli 12,4 kuud, mis on 3,5 kuud lühem kui eelmises analüüsis ja 1,9 kuud lühem kui uuringus JAVELIN Bladder 100. See peegeldab IO ravivõimaluse puudumist, sest Eestis ei ole need ravimid rahastatud hetkel.
- IO-kulude kaotamisel on märkimisväärne ja kahanev mõju võrdlusrühma kogukuludele ning väiksem mõju avelumabi saavatele patsientidele. Järgneva raviga seotud kulud vähenesid võrdlusravi rühmas 99,4% ja avelumabi rühmas 87,3%.
- Järgnevas raviridades kasutatud immuunraviga seotud kulude eemaldamine vähendas kogukulusid avelumabi rühmas 5,7% ja võrdlusrühmas 90%.
- Avelumabi efektiivsuse tulemused jäävad samaks eelnevalt esitatud analüüsiga: saadud 3,12 eluaastat ja 2,25 kvaliteediga kohandatud eluaastat (QALY).
- Võrdlusrühmas on immuunravi välja jätmise tulemusel saadud 1,41 eluaastat ja 1,02 kvaliteedile kohandatud eluaastat (varasemas analüüsis võideti 2,39 eluaastat ja 1,69 kvaliteedile kohandatud eluaastat).
- Kohandatud analüüs pakutud avelumabi hinnaga (■■■■€/viaal) andis täiendkulu tõhususmääraks (ICER) ■■■■€ eluaasta kohta ja ■■■■€ QALY kohta.

Tervisekassa viis läbi ka analüüsi 15a ajahorisondi korral, mille korral on täiendkulu tõhususmäär (ICER) ■■■■ eurot eluaasta kohta ja ■■■■ eurot QALY kohta, võidetakse 2,98 eluaastat ja 2,15 kvaliteedile kohandatud eluaastat.

Tervisekassa leiab, et endiselt on lokaalselt kaugelearenenud ja metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel suur katmata ravivajadus. Müügiloa hoidja poolt pakutud hinna juures (arvestades tagasimakse skeemi) on avelumab Eesti tingimustes kulutõhus.

5. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

e. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul lisanduks esimesel aastal ravile 15, teisel 18 ja kolmandal 20 patsienti aastas.

Arvestades asjaolu, et avelumab ei asenda ühtegi teist teenust, siis võib avelumabi kulu täies mahus lugeda lisakulukuks. Müügiloa hoidja esindaja on teinud Tervisekassale hinnapakkumise ravimpreparaadi Bavencio (200mg, 20mg/ml viaal) osas, mille korral on pakendi hind Tervisekassale peale tagasimakset [REDACTED] eurot. Uuringus JAVELIN Bladder 100 oli avelumabi saanud patsientide mediaan ravikestus 24,9 nädalat, millest lähtuvalt on ühe patsiendi ravi maksumus avelumabiga keskmiselt [REDACTED] eurot (50 viaali). Lähtudes taotleja esitatud patsientide arvu prognoosist ja ühe patsiendi ravi maksumusest avelumabiga, kaasneks taotletava teenuse hüvitamisega kolmandaks kompenseerimise aastaks ravikindlustuse eelarvele lisakulu ca [REDACTED] eurot aastas.

f. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

g. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine võib olla tõenäoline, kui ravi jätkatakse pärast haiguse progresseerumist või ravimi kliinilise kasu kadumist.

h. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohaldamise tingimuste väljatöötamisel tuleb arvesse võtta avelumabi müügiloajärgset näidustust: esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast plaatinapõhist keemiaravi. Lisaks peaks arvestama ka asjaolu, et uuringusse JAVELIN Bladder 100 kaasati patsiendid, kelle toimetuleku staatus oli ECOG ≤ 1 ning kes olid eelnevalt saanud 4-6 tsükli plaatinat sisaldavat kemoterapiat.

Ravimi omaduste kokkuvõtte soovib avelumabi kasutada kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, uuringus JAVELIN Bladder 100 sai suur proportsioon uuringu patsientidest ravi ka pärast progressiooni, mistõttu on näiteks Ühendkuningriik seadnud ravimile 5 aastase kasutamise piirangu. Tervisekassa hinnangul peaks ravi kestuse piirama kas progressiooniga või samuti mõne ajalise piiranguga. Täpsed kohaldamise tingimused on vaja välja töötada koostöös onkoloogide erialaseltsidega.

6. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Immuunravi avelumabiga monoterapijana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on	

	progressioonivabad pärast plaatinapõhist keemiaravi.	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Ei	Säilitusravile otsesed alternatiivid puuduvad
Kulutõhusus	<p>■ eurot/QALY</p> <p>2023: Taotleja poolt esitatud majandusmudeli järgi on ravimi kulutõhusus ■ eurot QALY kohta. Tervisekassa muudetud sisendite järgi: -25a ajahorisondi korral ■ eurot/QALY; -15a ajahorisondi korral ■ eurot/QALY.</p> <p>2024: Taotleja poolt esitatud uue majandusmudeli järgi: - 25 ajahorisondi korral ■ eurot/QALY, võidetakse 3,12 eluaastat ja 2,25 kvaliteediga kohandatud eluaastat. Tervisekassa muudetud sisendi järgi: -15a ajahorisondi korral ■ eurot/QALY, võidetakse 2,98 eluaastat ja 2,15 kvaliteedile kohandatud eluaastat.</p>	
Omaosalus	Puudub	
Vajadus	ca 20 patsienti	
	Keskmiselt 24,9 ravinädalat patsiendi kohta	
Teenuse piirhind	Pakutud hinnaga ■ eurot (2-nädalane ravikuur)	
Kohaldamise tingimused	Jah	Esmavaliku säilitusraviks paiksest levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel (ECOG≤1), kes on progressioonivabad pärast plaatinapõhist keemiaravi (4-6 tsüklit).
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Ca ■ eurot kolmandaks aastaks	

<p>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</p>	<p>Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue teenuse “Immuunravi avelumabiga monoterapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platiinapõhist keemiaravi“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.</p> <p>Kolmanda faasi avatud randomiseeritud kliinilise uuringu JAVELIN Bladder 100 andmetel võidetakse avelumabi ja parima toetava ravi kasutamisel võrreldes ainult parima toetava raviga 7,1 täiendavat elukuud.</p> <p>Avelumabi säilitusravi hüvitamisega kaasneks ligi poole miljoni euro suurune lisakulu aastas. Taotletava hinnaga ei saa avelumabi kulutõhusaks pidada, selle saavutamiseks on vajalik täiendav hinnalangus -███%.</p> <p>2023: Taotleja poolt esitatud majandusmudeli järgi on ravimi kulutõhusus ███ eurot QALY kohta. Tervisekassa muudetud sisendite järgi on kulutõhusus 25a ajahorisondi korral ███ eurot QALY kohta, 15a ajahorisondi korral ███ eurot QALY kohta. Taotletava hinnaga ei saa avelumabi kulutõhusaks pidada, selle saavutamiseks on vajalik täiendav hinnalangus -███%.</p> <p>2024: Taotleja poolt esitatud uue majandusmudeli järgi on ravimi kulutõhusus ███ eurot QALY kohta, võidetakse 3,12 eluaastat ja 2,25 kvaliteediga kohandatud eluaastat. Tervisekassa hindas ravimi kulutõhusust ka 15-aastase ajahorisondi korral ning sai täiendkulu tõhususmääraks (ICER) ███ eurot QALY kohta ning võidetakse 2,98 eluaastat ja 2,15 kvaliteedile kohandatud eluaastat. Müügiloa hoidja poolt pakutud hinna juures (arvestades tagasimakse skeemi) on avelumab Eesti tingimustel kulutõhus ning Tervisekassa toetab uue ravimiteenuse lisamist Tervishoiuteenuste loetellu.</p>
---	--