

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoterapiakuur kood 309R
Taotluse number	1166

Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts taotleb uue raviskeemi lisamist kopsukasvajate kemoterapiakuurile (kood 309R): Nivolumaab lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutel eelneva kemoterapia järgselt.

Hetkel on mitteväikerakk kopsukasvajaga (NSCLC) patsientidele, kellel on 1. rea platinapreparaat osutunud ebaefektiivseks teenuse 325R rakendustingimuste järgi 2. reas kättesaadavad:

- 1) dotsetakseeli monoravi;
- 2) erlotiniibi monoravi, kui dotsetakseel on osutunud ebaefektiivseks või on dotsetakseel vastunäidustatud;
- 3) pemetrekseedi monoravi, kui dotsetakseeli ja erlotiniibi monoravi on vastunäidustatud

Müügiloa kohaselt on nivolumab näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutel eelneva kemoterapia järgselt.

Taotluse aluseks on kaks juhuslikustatud III faasi pimendamata uuringut, milles võrreldakse nivolumabi monoravi dotsetakseeli monoraviga NSCLC patsientidel, kelle haigus oli pärast platinakaksikkeemiaravi progresseerunud. CheckMate 017¹ uuris nivolumabi mõju lamerakk mitteväikerakk kopsuvähi korral ning CheckMate 057², mittelamerakk mitteväikerakk kopsuvähi korral. ECOG sooritusvõime indeks oli 0 või 1.

Uuringutes osales vastavalt 272 ja 582 patsienti, kellest randomiseeriti vastavalt 135 ja 292 isikut ravile nivolumabga (3mg/kg iga kahe nädala järel) ning 137 ja 290 isikut ravile dotsetakseeliga (75 mg/m² iga kolme nädala järel). Esmane tulemusnäitaja oli mõlemas uuringus üldelulemus (OS), teised tulemusnäitajad olid objektiivne ravivastus, progressioonivaba elulemus (PFS), patsiendi teatatud mõjud, PD-L1 ekspressioon ja ohutus.

Lamerakuline NSCLC: Üldise elulemuse mediaan oli nivolumaabi saanud patsientidel **9,2 kuud** (95% usaldusvahemik [UV] 7,3-13,3) versus **6,0 kuud** (95% UV 5,1-7,3) dotsetakseeli saanutel. Võrreldes dotsetakseeli saanud patsientidega oli surmarisk nivolumaabi saanutel 41% madalam (riskimäär 0,59; 95% UV 0,44-0,79, p<0,001). Ühe aasta elulemus oli nivolumaabi grupis 42% (95% UV 34-50) ning dotsetakseeli grupis 24% (95% UV 17-31). Ravivastuse määr oli 20% nivolumaabi ja 9% dotsetakseeli grupis (p=0,008). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli **3,5 kuud** nivolumaabi saanute hulgas ning **2,8 kuud** dotsetakseeli saanute hulgas (surma või haiguse progressiooni risk 0,62; 95% UV 0,47-0,81, p<0,001). PD-1 ligandi (PD-L1) ekspressioon ei olnud ei prognostilise ega ka ennustava väärtusega. Tõsiseid kõrvaltoimeid (raskusaste 3 ja 4) esines nivolumaabi grupis 7% haigetest ning dotsetakseeli grupis 55% haigetest.

Nivolumabi grupis sai patsient mediaanina 8 annust (arvestuslikult 16 nädalat ravi), dotsetakseeli grupis 3 doosi (9 nädalat ravi).

¹ <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1504627>

² <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1507643>

Mittelamerakuline NSCLC: Üldise elulemuse mediaan oli nivolumaabi saanud patsientidel **12,2 kuud** (95% UV 9,7-15,0) versus **9,4 kuud** (95% UV 8,1-10,7) dotsetakseeli saanutel. Võrreldes dotsetakseeli saanud patsientidega oli surmarisk nivolumaabi saanutel 27% madalam (rsikimäär 0,73; 95% UV 0,59-0,89, p=0,002). Ühe aasta elulemus oli nivolumaabi grupis 51% (95% UV 45-56) ning dotsetakseeli grupis 39% (95% UV 33-45). Täiendava jälgimisperioodi jooksul oli 18 kuu elulemuse määr nivolumaabi grupis 39% (95% UV 34-45) ning dotsetakseeli grupis 23% (95% UV 19-28). Ravivastuse määr oli 19% nivolumaabi ja 12% dotsetakseeli grupis (p=0,02). Kõikides PD-L1 ekspressiooni taseme alagruppides ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$ ja $\geq 10\%$) oli nivolumaab efektiivsem kui dotsetakseel. Tõsiseid kõrvaltoimeid (raskusaste 3 ja 4) esines nivolumaabi grupis 10% haigetest ning dotsetakseeli grupis 54% haigetest. Nivolumaabi grupis sai patsient mediaanina 6 annust (arvestuslikult 12 nädalat ravi), dotsetakseeli grupis 4 doosi (12 nädalat ravi).

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus.

Tulenevalt taotluses esitatud teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldusest, koosneb teenusega seotud kulu peamiselt ravimi maksumusest, millele lisanduvad tavapärased ambulatoorse onkoloogia kulud. Nii taotletava kui võrdlusravi näol on tegemist veeninfusiooniga. Taotletavat ravimit manustatakse patsiendile iga kahe nädala järel, võrdlusravimit manustatakse iga kolme nädala järel.

Nivolumaabi müügiloahoidja on esitanud ravimi hinnaks raviasutusele vastavalt viaali suurusele [redacted]. Samuti on müügiloahoidja esitanud omapoolse kulutõhususe analüüsi mõlema NSCLC vormi kohta, kus käsitleb võrdlusravina praegu teenuse koosseisus olevat dotsetakseeli, kuid arvutustes on kasutanud teenuse 309R komplekshinda.

Lamerakulise NSCLC ravis kulus uuringus mediaanina 8 annust ning mittelamerakulise NSCLC ravis mediaanina 6 annust. Seega maksab ühe lamerakulise NSCLC patsiendi ravi [redacted] € ning ühe mittelamerakulise NSCLC patsiendi ravi [redacted] €

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega.

2.1. Teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega.

Alternatiiviks on dotsetakseeli monoravi, mille kuuri arvestuslik maksumus on käesolevalt 97,27 eurot ning uuringu järgi ravi kestus vastavalt lamerakulise NSCLC puhul 3 tsükli ning mittelamerakulise NSCLC puhul 4 tsükli. Sellest lähtuvalt kulub praegu ühe patsiendi raviks olemasoleva alternatiiviga 292 € (lamerakuline NSCLC) või 389 € (mittelamerakuline NSCLC)

2.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused.

Puuduvad

2.3. Tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega.

Nivolumaabi kasutamine 2. reas dotsetakseeli asemel võib tõsta lamerakulise NSCLC patsiendi üldise elulemuse 6,0 kuult 9,2 kuuni (vahe 3,2 kuud), mittelamerakulise NSCLC patsiendi üldise elulemuse võib tõsta 9,4 kuult 12,2 kuuni (vahe 2,8 kuud).

ESMO ravijuhend³ aastast 2014 nivolumaabi ei sisalda

³ <https://annonc.oxfordjournals.org/content/25/8/1475.full.pdf+html>

NCCN ravijuhend⁴ soovib nivolumabi lamerakulise ja mittelamerakulise NSCLC hea toimetulekustaatuses (PS 0-2) patsientide 2 ravireas. Seejuures soovitatakse ka mittelamerakulise NSCLC patsientidel PD-L1 ekspressiooni mitte testida, kuna isegi madal PD-L1 ekspressiooniga patsiendid, kes nivolumabi abil pikemat üldelulemust ei saavuta, saavad kasu vähematest kõrvaltoimetest ja kauem kestvast ravivastusest võrreldes dotsetakseeliga.

2.4. Kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta.

Šotimaa⁵ Scottish Medicines Consortium on võtnud hindamisele nivolumabi lamerakulise NSCLC 2. rea raviks. Lõplikku hinnangut on oodata juulis 2016.

Kanada – The pan-Canadian Oncology Drug Review Committee⁶ soovib nivolumaabi kasutada NSCLC raviks teises reas pärast progressiooni esimese rea kemoteraapia ajal või pärast seda hea toimetulekustaatuses patsientidel. Kui ravimi müügiloahoidja tagab vastuvõetava kulutõhususe. Ravi lõpetatakse progressiooni või talumatu toksilisuse tekkimisel. Ravi ei peaks piirama lähtuvalt patsiendi PD-L1 ekspressioonist. Leiti, et uuringud ei anna alust arvata, et nivolumab tõstaks või langetaks oluliselt patsiendi elukvaliteeti võrreldes dotsetakseeliga, aga 3. ja 4. astme kõrvaltoimete esinemine on nivolumabiga oluliselt väiksem. Müügiloahoidja esialgne küsitav hind Kanadas oli vastavalt 538,76 €/40mg ning 1346,9 €/100mg, ehk [redacted] % madalam kui Eestis küsitav hind.

Inglismaa (NICE)⁷ nivolumaabi kulutõhususe hindamine NSCLC raviks on pooleli.

Austraalia (PBAC)⁸ otsustas mitte soovitada nivolumabi NSCLC 2. rea raviks, kuna pole võimalik hinnata kulutõhusust peamise alternatiivi – pemetrekseediga. Leiti, et kulutõhususe võrdlus dotsetakseeliga pole adekvaatselt koostatud ning paljud eeldused esitatud analüüsis näitavad nivolumabi tegelikust paremana. Tulemuseks esitatud 45 000-75 000 dollarit QALY kohta on juba niigi liiga kõrge ning tõenäoliselt ka alahinnatud.

Nivolumabi müügiloahoidja on, toetudes ülal viidatud uuringu tulemustele, esitanud haigekassale omapoolse lihtsustatud kulutõhususe analüüsi koos konfidentsiaalse hinnapakumisega, mille järgi kujuneb ICER_{LYG} 107 739 € lamerakulise ning 86 854 € mittelamerakulise NSCLC raviks.

Haigekassa korrigeeris kulutõhususe analüüsis võrdlusravi maksumuse teenuse 309R kompleksinnalt dotsetakseeli ravikuuri tegelikule maksumusele, mis kujundas ICER_{LYG} 114 885 € lamerakulise ning 97 743 € mittelamerakulise NSCLC raviks. Taotletava ravimi kulutõhusus patsientidel, kellel kasutatakse praegu 2. reas mõnd muud saadaolevat raviskeemi, kui dotsetakseel on vastunäidustatud, pole selge.

⁴ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

⁵ http://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage_Search_Results?p=0&r=20&q=nivolumab&search=Search

⁶ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_nsclc_fn_rec.pdf

⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag524>

⁸ www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-03/first-time-decisions-not-to-recommend-2016-03.docx

Haigekassa on tellinud Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudilt teenuse 309R ning selle koosseisu taotletavate raviskeemide (sh. nivolumab) tervikliku kulutõhususe hindamise.

3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövoimetushüvitiste eelarvele.

Taotleja on toonud välja, et *Eestis haigestub kopsuvähki ligikaudu 660 inimest aastas. Ligikaudu 50%-l kopsuvähiga patsientidest diagnoositakse haigus levinud staadiumis (ca 330 patsienti IV staadiumis). Mitteväikerakk-kopsuvähk moodustab ca 80% kõikidest juhtudest (ca 264 IV staadiumis patsienti). I valiku keemiaravi saab ligikaudu 80% haigetest (ca 211 patsienti) ning ligikaudu 50% patsientidest sobivad kirjanduse põhjal järgnevaks II valiku keemiaraviks.11 Seega vajaksid Eestis II valiku ravi ligikaudu 106 patsienti aastas.*

Lisaks erinevatele II valiku alternatiividele on Eestis võimalik adenokartsinoomiga patsientidel kasutada säilitusravi pemetrekseediga (ca 40% mitteväikerakulise kopsuvähiga haigetest, ligikaudu 42 haiget aastas). Seega võiksid nivolumaabi hinnanguliselt vajada ligikaudu 64 inimest aastas. Kui taotletavat ravimit rakendada vaid heas üldseisundis patsientidele (ECOG 0 ja I), võiks eeldatav ravi vajavate patsientide arv olla ligikaudu 30

Lisaks eeldab taotleja üldist vähki haigesutumuse tõusu, millest tulenevalt oleks kolme aasta pärast potentsiaalseid nivolumabile sobivaid patsiente 34

Ühe patsiendi ravi, arvestades, et nivolumab asendab välja dotsetakseeli monoravi, toob kaasa lisakulu ████████ € lamerakulise ning ████████ € mittelamerakulise NSCLC patsiendi kohta. Seega 30 patsiendi ravi tooks aastas kaasa lisakulu sõltuvalt lamerakulise ja mittelamerakulise NSCLC osatähtsusest 684 202 – 919 078 €.

4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega.

Teenusega on seotud onkoloogia eriala. Teenuse rahastamisel tuleb planeerida täiendavad vahendid piirkondlike ja keskhaiglate ravi rahastamise ambulatoorse onkoloogia lepingutesse. Ravimi osakaalu määramisel tuleb arvestada dotsetakseel monoravi osakaalu proportsionaalselt väiksemaks.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud.

Väärkasutamine ei ole tõenäoline.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Teenuse täiendamisel taotletava raviskeemiga tuleb selgelt defineerida selle kohaldamise kriteeriumid. Ravimi uuringutesse olid kaasataud patsiendid, kelle toimetulekustaatus ECOG oli 0-1.

7. Kokkuvõte.

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoteraapiakuur kood 309R	
Ettepaneku esitaja	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	1) dotsetakseeli monoravi; 2) erlotiniibi monoravi, kui dotsetakseel on osutunud ebaefektiivseks või on dotsetakseel vastunäidustatud; 3) pemetrekseedi monoravi, kui dotsetakseeli ja erlotiniibi monoravi on vastunäidustatud	
Kulutõhusus	Võrdluses dotsetakseel monraviga: ICER _{LYG} 114 885 € lamerakulise ning 97 743 € mittelamerakulise NSCLC raviks. Haigekassa on tellinud Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudilt teenuse 309R ning selle koosseisu taotletavate raviskeemide (sh. nivolumab) tervikliku kulutõhususe hindamise.	
Omaosalus	Puudub	
Vajadus	Taotleja hinnangul hetkel umbes 30 patsienti aastas.	Tuleb defineerida ravi kohaldamise tingimused
Teenuse piirhind	1 ravitsükli maksumus ■■■■■ €	
Kohaldamise tingimused	Nivolumaab on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutel eelneva kemoteraapia järgselt. Uuringusse olid kaasatud hea toimetulekustaatusega (ECOG 0 -1) patsiendid.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	30 patsiendi kohta 684 202 – 919 078 € aastas, sõltuvalt lamerakulise ja mittelamerakulise NSCLC osatähtsusest.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Nivolumabi kasutuselevõtt mitteväikerakk-kopsuvähi eelneva kemoteraapia järgselt võib tõsta patsiendi elulemust 0,2-0,3 aastat. Mediaanse ravi pikkuse arvestamine toob ühe patsiendi ravikuluks ■■■■■ € lamerakulise ning ■■■■■ € mittelamerakulise NSCLC puhul. Nivolumaabi kulutõhusus patsientidel, kellel kasutatakse praegu 2. reas mõnd muud saadaolevat raviskeemi, kui dotsetakseel on vastunäidustatud, pole selge.	