

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): Nivolumab lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutel eelneva kemoterapia järgselt.

Hetkel on mitteväikerakk kopsukasvajaga (NSCLC) patsientidele teenuse 309R rakendustingimuste järgi kättesaadavad järgmised raviskeemid:

1. rida

- 1) platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi (gemtsitabiin, vinorelbini, etoposiid, paklitakseel või dotsetakseel) kopsuvähi korral perioperatiivselt või koos samaaegse või järjestikuse kiiritusraviga või kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mitteväikerakk-kopsuvähi korral;
- 2) platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi pemetrekseediga kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral;
- 3) pemetrekseedi monoravi kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral säilitusraviks patsiendil, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapõhist kombinatsioonravi;
- 4) TKI (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib) kaugelearenenud EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi korral;
- 5) bevatsizumabi kombinatsioonravi paklitakseeli ja karboplatiiniga kaugelearenenud mittelamerakk-kopsuvähi 1. rea ravis heas üldseisundis patsientidel (ECOG 0 või 1) koos järgneva monoraviga, kui haigus ei ole progresseerunud pärast platinapõhist kombinatsioonravi.

2. rida

- 1) dotsetakseeli monoravi;
- 2) TKI (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib) kaugelearenenud EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi korral;
- 3) pemetrekseedi monoravi mittelamerakk-kopsuvähi korral, kui seda pole esimeses reas kombinatsioonina kasutatud.

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

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

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

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 nivolumabi 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 nivolumabi saanutel 41% madalam (riskimäär 0,59; 95% UV 0,44-0,79, p<0,001). Ühe aasta elulemus oli nivolumabi grupis 42% (95% UV 34-50) ning dotsetakseeli grupis 24% (95% UV 17-31). Ravivastuse määr oli 20% nivolumabi ja 9% dotsetakseeli grupis (p=0,008). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli **3,5 kuud** nivolumabi 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 nivolumabi 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).

Mittlamerakuline NSCLC: Üldise elulemuse mediaan oli nivolumabi 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 nivolumabi saanutel 27% madalam (riskimäär 0,73; 95% UV 0,59-0,89, p=0,002). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli **2,3 kuud** (95% UV, 2,2 - 3,3) nivolumabi saanute hulgas ning **4,2 kuud** dotsetakseeli rühmas (95% UV, 3,5 - 4,9). Ühe aasta elulemus oli nivolumabi grupis 51% (95% UV 45-56) ning dotsetakseeli grupis 39% (95% UV 33-45). Täiendava jälgimisperioodi jooksul oli 18 kuu elulemuse määr nivolumabi grupis 39% (95% UV 34-45) ning dotsetakseeli grupis 23% (95% UV 19-28). Ravivastuse määr oli 19% nivolumabi ja 12% dotsetakseeli grupis (p=0,02). Kõikides PD-L1 ekspressiooni taseme alagruppides ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$ ja $\geq 10\%$) oli nivolumab efektiivsem kui dotsetakseel. Tõsiseid kõrvaltoimeid (raskusaste 3 ja 4) esines nivolumabi grupis 10% haigetest ning dotsetakseeli grupis 54% haigetest.

Nivolumabi 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.

Käesoleva hinnangu koostamise hetkel on Raviametis kinnitamisel ravimi omaduste kokkuvõtte uus versioon, milles nähakse ette nivolumabi kasutamist kopsukasvaja ravis fikseeritud annusena (240mg iga kahe nädala järel).

Nivolumabi müügiloahoidja on esitanud ravimi hinnaks raviasutusele

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 NSCLC patsiendi ravi vastavalt ja [redacted] (lamerakk) ja [redacted] (mittelamerakk).

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega.

2.1. Teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega.

Alternatiiviks on dotsetakseeli monoravi, mille kuuri arvestuslik maksumus on käesolevalt 33,64 € ning uuringu järgi ravi kestus NSCLC puhul 4 tsükli . Sellest lähtuvalt kulub praegu ühe patsiendi raviks olemasoleva alternatiiviga 135 €.

2.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused.

Puuduvad

2.3. Tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega.

Nivolumabi 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 2016 soovib nivolumab 3 mg/kg iga kahe nädala järel eelnevalt ravitud kaugelearenenud lamerakulise kopsukasvaja ravis [I, A; ESMO-MCBS v1.0 skoor: 5]. Samuti on see arvestatav alternatiiv eelnevalt ravitud kaugelearenenud mittelamerakk kopsukasvaja ravis [I, B; ESMO-MCBS v1.0 skoor: 5]. Nivolumabist saavad võrreldes dotsetakseeliga kasu PD-L1-positiivse kasvajaga patsiendid [I, B]. PD-L1-negatiivse kasvajaga patsientide tulemused olid nivolumabi ja dotsetakseeliga sarnased, kuid kõrvaltoimete profiil oli parem nivolumabil [II, A].

NCCN ravijuhend⁴ soovib nivolumabi lamerakulise ja mittelamerakulise NSCLC hea toimetulekustaatusena (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 soovib kasutada nivolumabi lamerakk-mitteväikerakk-kopsuvähi teise rea ravis .

Kanada – The pan-Canadian Oncology Drug Review Committee⁶ soovib nivolumabi kasutada NSCLC ravis teises reas pärast progressiooni esimese rea kemoteraapia ajal või pärast seda hea toimetulekustaatusena patsientidel. Kui ravimi müügilohoidja 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.

³ <http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

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

⁵ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-scchn-fullsubmission-126117/>

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

Inglismaa (NICE)⁷ soovib nivolumabi nii lamerakk-, kui mittelamerakk-mitteväikerakk-kopsuvähi teise rea ravis pärast kemoteraapiat, kui kasvaja on PD-L1 positiivne. Ravi ei rahastata pikemalt kui 2 aastat.

Austraalia (PBAC)⁸ otsustas mitte soovitada nivolumabi NSCLC 2. rea ravis, 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 uuringute tulemustele, esitanud haigekassale omapoolse lihtsustatud kulutõhususe analüüsi, mille järgi kujuneb viimase hinnapakumise tulemusel ICER_{LYG} 77 818 € lamerakulise ning 66 557 € mittelamerakulise NSCLC raviks.

Lisaks koostas haigekassa lihtsustatud analüüsi, võttes lisaks eelnevale arvesse PFS ning progressioonijärgsete elulemuste perioodide pikkuseid ning NICE hindajate poolt kasutatud elukvaliteedi koefitsiente (QoL PFS 0,713; progressioonijärgselt 0,476). Selle tulemusel kujunes nivolumabi ICER väärtuseks lamerakulise kopsukasvaja ravis [redacted] ning mittelamerakulise kasvaja puhul [redacted].

Taotletava ravimi kulutõhusus võrreldes dotsetakseeli mittesisaldavate raviskeemidega 2. reas pole selge.

3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste 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 nivolumabi hinnanguliselt vajada ligikaudu 64 inimest aastas. Kui taotletavat ravimit rakendada vaid heas üldseisundis patsientidele (ECOG 0 ja 1), võiks eeldatav ravi vajavate patsientide arv olla ligikaudu 30.

Lisaks eeldab taotleja üldist vähki haigestumuse 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 [redacted] € lamerakulise ning [redacted] € mittelamerakulise NSCLC patsiendi kohta.

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

⁸ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/nivolumab-squamous-psd-march-2016.pdf>

Seega 30 patsiendi ravi tooks aastas kaasa lisakulu sõltuvalt lamerakulise ja mittelamerakulise NSCLC osatähtsusest [REDACTED]

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 kaasatud patsiendid, kelle toimetulekustaatus ECOG oli 0-1.

7. Kokkuvõte.

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur kood 309R	
Ettepaneku esitaja	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	1) dotsetakseeli monoravi; 2) TKI (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib) kaugelearenenud EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi korral; 3) pemetrekseedi monoravi mittelamerakk-kopsuvähi korral, kui seda pole esimeses reas kombinatsioonina kasutatud.	
Kulutõhusus	Võrdluses dotsetakseel monoraviga: ICER _{LYG} [redacted] lamerakulise [redacted] mittelamerakulise NSCLC raviks. ICER _{QALY} [redacted] € lamerakulise ning [redacted] € mittelamerakulise NSCLC raviks.	
Omaosalus	Puudub	
Vajadus	Taotleja hinnangul hetkel umbes 30 patsienti aastas.	Tuleb defineerida ravi kohaldamise tingimused
Teenuse piirhind	1 ravitsükli (2 nädalat) maksumus [redacted] €	
Kohaldamise tingimused	Nivolumab on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutel eelneva kemoteeraapia järgselt. Uuringusse olid kaasatud hea toimetulekustaatusega (ECOG 0 -1) patsiendid.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	30 patsiendi kohta [redacted] aastas, sõltuvalt lamerakulise ja mittelamerakulise NSCLC osatähtsusest.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Nivolumabi kasutuselevõtt mitteväikerakk-kopsuvähi eelneva kemoteeraapia järgselt võib tõsta patsiendi elulemust 0,2-0,3 aastat. Mediaanse ravi pikkuse arvestamine annab ühe patsiendi ravikuluks [redacted] lamerakulise ning [redacted] € mittelamerakulise NSCLC puhul. Nivolumabi kulutõhusus patsientidel, kelle kasutatakse praegu 2. reas mõnd muud saadaolevat raviskeemi, kui dotsetakseel on vastunäidustatud, pole selge.	