

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Ravikuur nivolumabiga, 10 mg
Taotluse number	1210
Kuupäev	2017

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 (*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 CA209205¹. Uuringu CA209205 kohordi B 80 patsiendi ja uuringu CA209039 15 patsiendi, kes said eelnevat ravi brentuksimabvedotiiniga autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt, andmed integreeriti (ehk kokku analüüsiti 95 patsiendi andmeid). Esmase tulemusnäitaja, objektiivse ravivastuse saavutasid kahe uuringu koondtulemustel kokku 66% patsientidest, täieliku remissiooni (CRR) 6%. Lõplikke andmeid PFS või OS osas avaldatud ei ole. Müügiloo hoidja on kohustatud esitama kliinilise uuringu CA209205 lõpparuande Euroopa Raviametile.

1.3. Alternatiiv

Patsientidele, kellel Hodgkini lümfoom retsidiveerub peale autoloogset tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimaabvedotiiniga, on alternatiiviks palliatiivne keemiaravi (teenus 307R, Hodgkini lümfoomi kemoteeraapiakuur) 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 siirdamiseks². Erialaselt selgituste kohaselt on nivolumabi kasutamine näidustatud kõige viimases 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 3 mg/kg nivolumabi iga 2 nädala järel. Ühe 75-80 kg kaaluva patsiendi infusiooni maksumus on ■■■■■ eurot. II faasi uuringus oli vaheanalüüsis mediaan-dooside arv 17 (13-20), kuid väärrib märkimist, et 64% patsientidest jätkasid ravi, mistõttu ravivastuse kestus ja PFS perioodi pikkus tõenäoliselt uuringu lõppanalüüsis suureneb.

Tuginedes ravimaksumuse arvutustes vaheanalüüsi käigus tuvastatud maksimaalsele infusioonide arvule 20, teeb see ühe patsiendi ravi maksumuseks ■■■■■ eurot, kuid arvestades, et lõplikke andmeid veel publitseeritud ei ole, tuleb tulemusse suhtuda ettevaatusega. Patsiente tuleb ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni. Arvestades, et tegu on viimase ravireaga, on tõenäoline, et ravi kestus reaalses kliinilises praktikas kujuneb pikemaks ning ravikulu veelgi suuremaks.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NCCN ravijuhend³ mainib nivolumabi ühe ravivõimalusena refraktaarse ja retsidiveerunud Hodgkini lümfoomi korral brentuksimabvedotiin-ravi ebaefektiivsuse korral.

Saksamaa: (IQWiG)⁴- 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), kuid üksikute uuringuhaarade omavahelist võrdlust arvestades võrdlusuuringuga seotud küsitavusi ei peetud kohaseks tegemaks järeldusi nivolumabist saadava lisakasu osas.

Hindamine on hetkel käsil Šotimaal (SMC)⁵ ja Ühendkuningriigis (NICE)⁶. Mõlemas riigis publitseeritakse hinnangud tõenäoliselt juulis 2017.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi efektiivsusandmed tuginevad Ib ja II faasi avatud kontrollgrupita uuringutel ja otsesed võrdlusuuringud palliatiivse keemiaraviga puuduvad. Madala tõenduspõhisusega uuringute kaudne võrdlemine ei ole haigekassa hinnangul kohane. Eeltoodud põhjustest lähtuvalt ei ole usaldusväärset kulutõhususe analüüsi võimalik teha.

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 alates 2014. aastast kuni 2017. aasta kevadeni ravi saanud 9 patsienti, kes juuni 2017 seisuga on kõik elus. Teenus 370R on kättesaadav nii klassikalise Hodgkini lümfoomi kui ka mitte-Hodgkini lümfoomi korral, neist Hodgkini lümfoomi diagnoosiga on 7 patsienti, kellest tõenäoliselt paljud võiksid potentsiaalselt olla raviks sobivad. 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. Eelarvemõju võib olla veelgi suurem, sest täpne ravipikkus ei ole teada.

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 ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Rakendustingimustes tuleks sõnastada piirang, et ravi alustatakse hematoloogidest koosneva konsiiliumi otsusel, ravi lõpetatakse progressiooni ilmnemisel. Arvestades kliinilistes 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.

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	ei ole võimalik arvutada	
Omaosalus	ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis: 2-3 aastas teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: täpne arv ei ole teada	
Teenuse piirhind	1 ravikuuri maksumus	
Kohaldamise tingimused	jah	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	■ - ■ eurot	
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 palliativse keemiaraviga	

	puuduvad. Avaldatud andmete põhjal ei pea haigekassa ega ka Saksamaa eksperdid kaudset võrdlust kohaseks. Eeltoodud põhjustest lähtuvalt ei ole usaldusväärset kulutõhususe analüüsi võimalik läbi viia. 2-3 patsiendi ravi korral on lisakulu eelarvele ■ - ■ eurot.
--	---

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

²Cheah 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

³NCCN Hodgkin lymphoma versioon 1.2017 March

⁴https://www.iqwig.de/download/A16-76_Nivolumab_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

⁵http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/nivolumab_Opdivo_for_Hodgkin_lymphoma

⁶<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10100>