

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Kombineeritud immuunravi CTLA4 antikeha ipilimumab ja PD-1 antikeha nivolumab metastaatilise melanoomi ravis esimeses raviliinis
Taotluse number	1419
Kuupäev	05.2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb ravimiteenusesse 237R „Kaugelearenenud melanoomi ravi PD-1 vastase antikehaga, üks ravinädal“ uue ravimikomponendi lisamist, et see võimaldaks kasutada toimeainete nivolumab (ATC: L01XC17) ja ipilimumab (ATC: L01XC11) kombinatsiooni esimeses raviliinis lokaalselt levinud mitteresetseeritava (staadium IIIC ja IIID) või metastaatilise (staadium IV) melanoomi ravis (sõltumata BRAF V600 mutatsiooni olemasolust). Taotluse eesmärgiks on parandada taotleva sihtgrupi elulemust.

Ravimiteenus 237R, mida taotlusega soovitakse muuta, oli kaugelearenenud melanoomi näidustusel kättesaadav kuni aasta 2019 lõpuni. Alates 2020 aasta algusest ei ole teenust 237R tervishoiuteenuste loetelus, vaid selles kirjeldatud toimeaine pembrolizumab on kättesaadav uue ravimiteenusega 254R ja toimeaine nivolumab uue ravimiteenusega 255R. Teenused 254R ja 255R katavad ravi mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (**staadium IIIc**) või kaugelearenenud (**staadium IV**) korral.

Melanoom on melanotsüütidest pärinev pahaloomuline kasvaja, mis enamasti lokaliseerub nahal, harvem limaskestadel (silma, seede-, hingamis- ja suguelunditel). AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) 7 väljaande¹ kohaselt jagatakse nahamelanoom nelja staadiumisse (I-IV), sealjuures eristatakse ka nende subgrupe (III staadiumi puhul A, B, C ja uue klassifikatsiooni kohaselt ka D²) ning need jagatakse kategooriateks vastavalt metastaaside olemasolule: regionaalne (N) ja kaug (M). III-staadiumi puhul on kasvaja levinud regionaalsesse lümfisõlmedesse, IV-staadiumi puhul on kasvaja levinud kaugemale (M1a- naha, nahaalustesse või kaugematesse lümfisõlmedesse; M1b – kopsud ja M1c - kõigisse teistesse siseelundite piirkondadesse või esinevad kaugemad metastaasid mistahes kohta). Eesti Vähiregistri andmeil oli 2017. a nahamelanoomi esmasjuhte Eestis 225. Haigestunutest 23% moodustavad noored täiskasvanud (vanuses 20-45a).

Otseseid võrdlusuuringuid Eestis rahastatud alternatiividega (pembrolizumab, BRAF_{inh}/MEK_{inh}, dakarbaasiin) ei ole läbi viidud. Küll aga on taotleja esitanud **III-faasi randomiseeritud topeltpimedat uuringu (Checkmate067)**³, kus hinnati nivolumab+ipilimumab kombineeritud ravi tõhusust varasemalt ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidel, kellel oli **mitteresetseeritav (III) või metastaatiline (IV) melanoom** (ECOG staatus 0-1) sõltumatult BRAF mutatsioonist. Viidatud kliinilise uuringu eesmärgiks oli näidata, et võrreldes ipilimumabiga pikendab a)

¹ <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>

² Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Annals of Surgical Oncology* volume 25, pages2105–2110(2018)

³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844505?term=NCT01844505&draw=2&rank=1>

nivolumab mono ja b) nivo+ipi kombo progressioonivaba ja üldist elulemust. Esitatud uuring ei olnud disainitud võrdlemaks kombinatsioonravi nivolumab monoterapiaga, võrdlused on esitatud uuringus kirjeldavana. Uuringusse ei kaasatud silmast lähtuvaid melanome ega ka aktiivsete ajumetastaasidega patsiente. Kokku randomiseeriti 945 patsienti (1:1:1) saama kas: 1) nivo+ipi kombinatsiooni või 2) nivolumab monoterapiat või 3) ipilimumab monoterapiat. Patsiendid stratifitseeriti ka M staadiumi alusel (M0/M1a/M1b vs M1c). Kombinatsioonravi (ipi+nivo) ning nivolumab monoravi rühmad jätkasid peale 12 nädalast induktsioonperioodi säilitusravi (nivolumabiga) kuni haiguse progressioonini, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või patsiendi nõusoleku lõppemiseni. Uuringu peamised tulemusnäitajad kombinatsioonravi vs nivolumab on: Progressioonivaba elulemus (PFS):

- 5a^{4,6} – PFS_{median} segapopulatsioonis 11,5-kuud (ipi+nivo) vs 6,9-kuud (nivolumab mono), riskitiheduse suhe HR=0,79 (95% CI: 0,64-0,96). Subgrupiti: BRAF_{neg} 11,2-kuud kombinatsioonravi grupis ja 8,2-kuud nivolumab grupis, riskitiheduse suhe **HR=0.89 (95% CI: 0,70-1,13)**; BRAF_{pos} 16,8-kuud kombinatsioonravi grupis ja 5,6-kuud nivolumab grupis, riskitiheduse suhe HR=0,60 (95% CI: 0,43-0,86).

Üldine elulemus (OS):

- 5a⁵ – OS_{median} ei ole segapopulatsioonis ipi+nivo grupis saavutatud (seega >60 kuu), nivolumab mono grupis 36,9 kuud, riskitiheduse suhe **HR=0,83 (95% CI, 0,66-1,03)**, Subgrupiti: BRAF_{neg} kombinatsioonravi (39,1 kuud) vs nivolumab (34,4 kuud), **HR=0.89 (95% CI: 0,69-1,15)** ja BRAF_{pos} kombinatsioonravi (>60 kuu) vs nivolumab (45,5 kuud) **HR=0,70 (95% CI: 0,46-1,05)**.

Kombinatsioonravi saavatest haigetest saavad raviefekti (ORR) 58% ning täieliku ravivastuse (CR) 22% patsientidest (nivolumab monoterapia grupis olid vastavad arvud 45% ja 19%)⁵. Lisaks analüüsiti grupiti PD-1 ekspressiooni ning jõuti järeldusele, et sellel ei ole ravi tõhususe aspektist määravat rolli. Peamisest rasketest kõrvaltoimetest (3. ja 4. aste) esines nt diarröa, koliit, aminotransferaaside (alaniin, aspartaat) tõus, lipaasi ja amülaasi tõus, väsimus, iiveldus ja nahalööbed. Immunomoduleerivat ravi teostati 83,4% patsientidest kombinatsioonravi grupis vs 47% nivolumab grupis. Esines ka ravimi toksilisusest tulenevaid surmajuhte, kombinatsioonravigrupis 2 (kardiomüopaatia ning maksa nekroos), nivolumabravi grupis 1 (neutropeenia). Tõsised kõrvaltoimed (3. ja 4. aste osakaal jälgimisperioodil):

- 1a⁴ - 55% kombinatsioonravi saanutel ja 16,3% nivolumabi saanutel;
- 3a⁵ - 59% kombinatsioonrav saanutel ja 23% nivolumabi saanutel;
- 5a⁵ - uusi hilisemaid kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Elukvaliteedi näitajaid⁶ hinnati kõigil randomiseeritud patsientidel EQ-5D-EL ning HRQoL instrumentidega. Muutus loeti kliiniliselt oluliseks kui baasväärtusega võrreldes erines skoor 0,08 punkti võrra. Kliiniliselt olulised muutused esinesid üksnes kombinatsioonravi ja nivolumab monoterapia gruppides, kuid uurijate hinnangul ei olnud need püsivalt halvenenud.

NCCN ravijuhend⁷ soovib mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi süstemaatilise ravi esimeses raviliinis: monoterapiat nivolumabi või pembrolizumabiga (Anti-PD-1) (soovituse tase 1), nivolumabi kombineeritult ipilimumabiga (Anti-PD-1+Anti-CTLA-4) (soovituse tase 1) ning

⁴ Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2019 Oct 17;381(16):1535-1546.

⁵ Supplementary Appendix. Supplement to: Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2019;381:1535-46.

⁶ Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. Eur J Cancer. 2017 Sep;82:80-91.

⁷ NCCN. Versioon 3.2020. Cutaneous Melanoma. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf

BRAF mutatsiooni korral ka märklaudravi (BRAFinh+MEKinh), mida tuleks eelistada kui on vajalik varajane ravivastus (soovituse tase 1). NCCN viitab, et võrreldes nivolumabiga on kombinatsioonravi (nivo+ipi) efektiivsus elulemuse osas teadmata.

ESMO ravijuhend⁸ soovib süstemaatilise ravi esimeses raviliinis mitteresetseeritava III/IV staadiumi korral monoteeraapiat nivolumabi või pembrolizumabiga (Anti-PD-1) (1, A), nivolumabi kombineeritult ipilimumabiga (Anti-PD-1+Anti-CTLA-4) (1, A) ning BRAF mutatsiooni esinemisel ka (BRAF inh+MEK inh) (1, A).

Melanoomi raviks on Eestis käesoleval hetkel kättesaadavad alljärgnevad ravimid:

- dakarbasiin koos 5HT3 ja CBT (5HT3, aprepitant, tsisplatiin, karmustiin ja dakarbasiin) teenusega **313R**;
- pembrolizumab monoteeraapia teenusega **254R** - kuni haiguse progresseerumiseni mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelarenenud (staadium IV) melanoomiga haigetele, kelle sooritusvõime on 0-1 (ECOG skaalal);
- nivolumab monoteeraapia teenusega **255R** - kuni haiguse progresseerumiseni mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelarenenud (staadium IV) melanoomiga haigetele, kelle sooritusvõime on 0-1 (ECOG skaalal);
- BRAF V600 mutatsiooni esinemise korral ravimite loetelu kaudu 100% soodustusega toimeained **dabrafeniib** ja **trametiniib**.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Müügiloahoidja andmetel on ravimi ipilimumab 50mg 1 viaali hind koos käibemaksuga haiglaapteegile [redacted] ja ravimi nivolumab hinnad haiglaapteegile: 240 mg viaali hind 2596,81 €, 100mg viaal 1086,07 € ja 40mg viaal 438,61 €. Hetkel maksab haigekassa teenuse 255R raames mitteresetseeritava IIIc ja metastaseerunud IV melanoomi korral, [redacted]. Müügiloa hoidja on palunud eelarvemõju hindamisel kasutada nivolumabi hinnana konfidentsiaalset hinda. Lisandub tervishoiuteenus 7419 – „Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi“. Lisaks tuleb arvestada, et ravimi maksumusele võivad lisanduda ravi perioodil kõrvaltoimete ohjamisest tulenevad kulud (uuringu andmetel vajab 83% immuunmoduleerivat ravi). Imuunravi kõrvaltoimete diagnoosimiseks ja raviks on koostatud vastavad juhised⁹.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)¹⁰ soovib kasutada nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooni ühe võimalusena kaugelarenenud (mitteresetseeritav või metastaatiline) melanoomi raviks täiskasvanud patsientidel (olenemata BRAF staatusest) tingimusel, et müügiloahoidja tagab kokkulepitud allahindluse. Komitee jõudis järeldusele, et võrrelduna pembrolizumabiga, on nivo+ipi kombinatsiooni ICER tõenäoliselt väiksem kui £ 30 000 kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta (kokkulepitud allahindlust arvestades), kuid möönab, et kuivõrd esitatud andmed olid otsuse

⁸ ESMO (2019) „Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“. *Annals of Oncology* 30: 1884–1901, 2019.

⁹ NCCN. versioon 1 2020. Management of immunotherapy-related toxicities.

(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf)

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400/resources/nivolumab-in-combination-with-ipilimumab-for-treating-advanced-melanoma-pdf-82604536041157>

tegemisel ebaküpsed ning üldise elulemuse ning optimaalse ravi kestvuse aeg ei olnud selgunud, on vajalik andmete lõpliku selgumise järgselt eeltoodud soovitus ülevaatamine.

Šotimaa (SMC)¹¹ soovib kasutada esimese raviliinis kauglearenenud melanoomiga patsientidel. Otsusele jõuti arvestades, et tegemist on elulõpuravimiga, seejuures aktsepteeriti veidi suuremat kulutõhususe ebakindlust, mh saavutati müügiloahoidjaga kokkulepe ravimi sobiva hinna osas. Detailsemad andmed on konfidentsiaalsed.

Kanada (CADTH)¹² soovib nivolumab ja ipilimumab kombinatsiooni kasutamist mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsientidel (olenemata BRAF staatuses), kes ei ole varasemalt ravi saanud ning kelle ECOG sooritusvõime on 0-1, sealjuures ajumetastaasid stabiilses olekus (kui esinevad). Ravi tuleks teostada kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini. EGP teostatud analüüsi kohaselt jääb ICER_{QALY} 6 601-72 128 CAD vahele (0,271-0,325 QALY). pERC täheldas, et kombinatsioonravi on kulutõhus võrrelduna ipilimumab või nivolumab monoterapiaga, kuid möönas, et kulutõhusus võrrelduna pembrolizumabi või BRAF inhibiitoritega on teadmata.

Iirimaa (NCPE)¹³ ei soovita kauglearenenud (mitteresetseeritav ja metastaatiline) melanoomi ravis kuna ei pea esitatud hinnaga kulutõhusaks ipilimumab monoterapiat, pembrolizumabi ning dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni ees. NCPE toob välja, et andmed üldise elulemuse osas ei olnud otsuse tegemiseks selgunud.

Austraalia (PBAC)¹⁴ soovib kasutada mitteresetseeritav (III staadium) ja metastaatilise (IV staadium) melanoomi ravis esimeses raviliinis BRAF_{neg} patsientidel, hilisemas ravireas ka BRAF_{pos} patsientidel, eeldusel, et lisakulu ei teki. Sealjuures möönab, et kombinatsioonravi kõrvaltoimete profiil on kehvem ning elukvaliteedi ja üldise elulemuse andmed ebaselged. Küsimusi tekitas 3 jälgimisaasta riskide suhe (HR=0,85, 95% CI, 0,68-1,07), mis hindajate arvates ei pruugi saavutada elulemuses erinevust nivolumab monoterapiaga.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja on esitanud kulukasulikkuse analüüsi. Tegemist on jaotatud-elulemuse mudeliga (ajahorisont seatud 30a), mis on esitatud haigekassa kuluperspektiivist (diskonteerimismäär 5%). Mudel põhineb peamiselt uuringu Checkmate067 andmetel (vähemalt 28-kuuline jälgimine, mitteresetseeritav III ja metastaatiline IV ning koosneb kolmest tervisestaadiumist: 1) progressioonivaba elulemus, 2) progressioonijärgne elulemus ja 3) surm. Patsiendid sisenesid mudelisse progressioonivabas staadiumis, said esmavaliku ravi kuni katkestamise või haiguse progressioonini ning jaotati mudelis vastavalt - ravivastusega, ravivastuseta, ravil olevaks või mitte olevaks. Keskmiseks kehakaaluks on mudelis 72,3kg ning keskmiseks vanuseks 59,6 aastat, mudel kasutab taustal ka Eesti üldpopulatsiooni suremust (2018 a statistika). Tsükli pikkus on seatud ühele nädalale, arvestab pooltsükli korrektsiooni. Eeltoodud viisil võrreldakse taotletavat ravimit: nivolumab monoterapiat, pembrolizumab monoterapiat, dakarbasiini, dabrafeniibi, dabrafeniibi+trametiniib kombinatsiooni ning ipilimumab monoterapiaga. Haigekassa eemaldas mudelist võrdluse ipilimumab monoterapiaga, kuna sellel puudub haigekassa rahastus. Teiste

¹¹ https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2048/nivolumab_opdivo_final_oct_2016_amended_011116_for_website.pdf

¹² <https://www.cadth.ca/opdivo-combo-yervoy-metastatic-melanoma-details>

¹³ <http://www.ncpe.ie/drugs/nivolumab-plus-ipilimumab-opdivo-plus-yervoy/>

¹⁴ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/nivolumab-and-ipilimumab-melanoma-psd-july-2018.pdf>

rahastatud alternatiividega ei ole otseseid võrdlusuuringuid läbi viidud, väärtused mudelis põhinevad kaudsetel võrdlustel. Müügiloahoidja poolt esitatud mudeli baasstsenaariumi kohaselt on kombinatsioonravi kulukasulikkus esimeses ravireas alternatiividega võrreldes järgmine (tabel 1):

Tabel 1. taotleja leitud kombinatsioonravi kulukasulikkus võrreldes alternatiividega 30a ajahorisondiga

Ravim	LY	ICER _{LY} (€)	QALY	ICER _{QALY} (€)
nivo+ipi	6,361		4,432	
nivolumab	5,255	22 923	3,686	33 985
dakarbasiin	2,031	17 768	1,398	25 355
dabrafeniib	2,364	15 761	1,630	22 478
pembrolizumab	3,680	17 697	2,568	25 355
dabrafeniib+trametiniib	2,733	11 260	1,881	16 013

Haigekassa tuvastas alljärgnevad aspektid:

- Kuivõrd uuring Checkmate067 ei olnud disainitud kombinatsioonravi ja nivolumab monoterapia võrdlemiseks, tegemist oli üksnes uuringu raames kirjeldava võrdlusega, ei saa teha kombinatsioonravi kasu osas nivolumab monoterapia ees põhjapanevaid järeldusi. Antud asjaolule on viidanud ka teised rahvusvahelised kulutõhususe hindajad. Lisaks ei ole kombinatsioonravi grupis elulemuse mediaan 5-aastase jälgimisperioodi jooksul saavutatud, veel enam, saadud riskitiheduse suhe ei olnud võrreldes nivolumab monoterapiaga statistiliselt oluline, mistõttu tuleks mudelis esitatud ekstrapolatsioone tõlgendada äärmise ettevaatusega.
- Ebakindlust mudelis tõstab asjaolu, et see põhineb Checkmate067 uuringu andmetel, mis viidi läbi kogu mitteresetseeritava III staadiumi ja metastaatilise IV staadiumiga. Taotlus kombinatsioonravi kasutamiseks on tehtud mitteresetseeritavale IIIC, IIID ja metastaatilisele IV-staadiumile (vt taotluse punkt 3.1 ja lisaandmed). Seega kirjeldab mudel laiema populatsiooni tulemusi kui taotletakse, mis lisab tulemusse veelgi ebakindlust. Lisaks eeldab mudel, et tänane rahastatav nivolumab monoterapia ja pembrolizumab monoterapia laieneb tervele III staadiumile (kehtiva TTL kohaselt üksnes IIIC ja IV).
- Ebakindlust tõuseb mudelis veelgi asjaolust, et võrdlus pembrolizumabiga, mis on käesoleval hetkel üks peamistest arvestatavatest alternatiividest, põhineb kaudsetel tõenditel (Keynote-002 ja Keynote-006 uuringu andmetel, ehk võrdluses pembrolizumab vs kemoterapia ja pembrolizumab vs ipilimumab). Seejuures ei olnud ka Keynote-006 uuringus üldise elulemuse mediaan saavutatud, mistõttu tuleks saadud tulemusi tõlgendada äärmise ettevaatusega.
- Mudelis on kasutatud 30-aastast ajahorisonti. CADTH on viidanud, et olukorras kus pikaajalise elulemuse andmed on ebakindlad ning saadud ekstrapoleerimise teel, on kliiniliselt usutavam kasutada eelnevalt ravimata patsientide populatsioonis ajahorisonti 10 aastat, et leida tasakaal ebakindluse ja liiga pika ajahorisondi vahel. Lisaks kasutatakse mudelis patsiendi keskmise kehakaaluna (72,3kg), mis ei vasta uuringu Checkmate067 andmetele. CADTH on tuvastanud, et tegelik Checkmate067 uuringu patsientide keskmine kehakaal oli 82kg¹³, kuid haigekassa kasutab mudelis 80kg eeldust.
- Mudel kasutab nivolumabi monoterapia, pembrolizumabi monoterapia ja dabrafeniib/trametiniib osas nende avalikke hindu, kuid haigekassa rakendab melanoomi korral hinnakokkuleppeid, mida tuleks käesolevalt kulutõhususe hindamisel arvesse võtta.

Muutes ajahorisonti esitatud mudelis lühemaks (10 aastale), korrigeerides seejuures patsientide kaalu (80kg) ning muutes hindu pembrolizumabi ja nivolumabi monoterapia puhul tegelikkusele vastavaks annab mudel täiendkulutõhususe määrakas **ICER_{QALY} võrdluses nivolumab monoterapiaga 112 921 eurot ja võrdluses pembrolizumab monoterapiaga 64 143 eurot.**

- Lisaks põhineb esitatud mudel eeldusel, et ravi pikkus nii kombinatsioonravi (ipi+nivo), pembrolizumab monoterapia kui ka nivolumab monoterapia puhul kestab kokku 156 nädalat (ehk 36 kuud). Checkmate067 uuringus teostati ravi uuringugruppides kuni haiguse progressioonini, mille mediaan kombinatsioonravi rühmas oli 11,5 kuud ja nivolumab monoterapia rühmas 6,9 kuud, pembrolizumabi puhul oli progressioonivaba elulemuse mediaan 4,1 kuud (keynote-006 uuringu andmeil). Sealjuures rahastab ka haigekassa nivolumab monoterapiat ja pembrolizumab monoterapiat üksnes haiguse progressioonini. Eeltoodust tulenevalt ei ole müügiloahoidja eeldus 156 ravinädala osas asjakohane. Eeltoodud progressioonivaba elulemuse andmetest kestab kombinatsioonravi 50 nädalat, nivolumab monoravi 30 nädalat ning ravi pembrolizumabiga 18 nädalat, millest tuleks mudelis lähtuda. **Tehes ka selle muudatuse on ICER_{QALY} võrdluses nivolumab monoterapiaga 177 742 eurot (võidetakse 0,28 QALY) ja võrdluses pembrolizumab monoterapiaga 69 673 eurot (võidetakse 0,75 QALY).**
- Elukvaliteedi osas on Austraalia (PBAC) tõstatanud kahtluse võimalikule nihkele, kui võrd kombinatsioonravi rühmas oli küsitluse lõpetanud isikute osakaal (5nädalal-19 nädalal) mõlema küsimustiku puhul >13% madalam kui nivolumab monoterapia rühmas (13 nädalal vastavalt 52,7% ja 77,5%) ning seostab seda 3. ja 4. astme kõrvaltoimete esinemisega kombinatsioonravi faasi ajal, mistõttu ei pruukinud patsiendid küsimustikke lõpuni täita. Seetõttu võivad kasutatud elukvaliteedi väärtused mudelis olla ebakindlad.
- Vastavalt Checkmate067 uuringu andmetele vajab 83% patsientidest immuunmoduleerivat ravi, millega mudelis ei ole arvestatud. Haigekassal puudub võimalus kontrollida kuidas täiendkulutõhususe määr sellest muutuks. Eelduslikult muudaks see saadud tulemuse veelgi ebasoodsamaks.

Eeltoodut arvestades ei ole esitatud mudel ning sellest lähtuvad kulukasulikkust näitavad väärtused kuigi usaldusväärsed, sh ICER_{QALY} kõigub suures ulatuses ning põhineb mitmel eeldustel mis teevad saadud tulemuse veel äärmiselt ebakindlaks.

Arvestades III-faasi kliinilise uuringu andmeid ning ravimi maksumust, arvutas haigekassa ühe progressioonivaba eluaasta maksumuse (võrdluses nivolumab monoterapiaga) sõltumata BRAF mutatsioonist (st segapopulatsioon) eeldusel, et säilitusravi kompenseeritakse teenuskoodist 255R.

$$ICER_{pfs} \frac{\text{---} - \text{---}}{(11,5 - 6,9)/12} = \text{---} \text{ €}$$

Andmete puudumise tõttu ei ole võimalik arvutada ühe võidetud eluaasta maksumust (OS_{mediaan} ei ole uuringus saavutatud).

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele
Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele on melanoomi raviks kasutatav skeem järgmine:

	Kombinatsiooni faas, iga 3 nädala järel 4-ks annustamise korras	Monoteraapia faas
Nivolumab	1 mg/kg 30 minuti jooksul	240 mg iga 2 nädala järel 30 minuti jooksul või 480 mg iga 4 nädala järel 60 minuti jooksul
Ipilimumab	3 mg/kg 90 minuti jooksul	-

Nivolumab ja Ipilimumab kombinatsioonravi tuleb jätkata seni, kuni täheldatakse kliinilist kasu, või kuni patsient enam ravi ei talu.

Tabel 2. Ravimi kulu ravikindlustusele arvestades PFS andmeid III-faasi kliinilises uuringus (Checkmate067)

	KOMBINATSIOONRAVI (ipi+nivo)		
	I faas Kombinatsioonravi (induktsioon)		II faas Säilitusravi (Nivolumab monoteraapia)***
toimeaine	Nivolumab	Ipilimumab	Nivolumab
1 mg hind	■	■	■
ühe tsükli hind, €	■*	■*	■
tsükleid	4		19**
kulu kokku tsükli	■		■
ravi maksumus I+II faas kokku, €	■		■
ravi maksumus I+II faas 25 patsienti, €	■		■

*arvestatud 80kg patsiendiga

**arvutatud PFS põhjal

***arvestades 255R tagasimakse skeemi

Seega maksaks fikseeritud pikkusega kombinatsioonravi I faas (induktsioon) patsiendi kohta ■ eurot. Arvestades aga, et ravile lisandub ka II faas (säilitusravi), siis oleks kulu ühe patsiendi kohta kokku (I+II faas) hinnanguliselt (võttes aluseks PFS andmed Checkmate067 uuringus) ■ eurot. Tuleb arvestada, et ravi maksumus võib kujuneda ka suuremaks, kui säilitusravi kestab kauem (ravi teostatakse kuni täheldatakse kliinilist kasu või kuni patsient enam ravi ei talu), optimaalne ravi pikkus ei ole teada.

Taotleja hinnangul on oodatav patsientide arv aastas 20-25, ehk umbes pooled praegustest esmase raviliini patsientidest, mis on taotleja sõnul prognoositud teenuse 237R varasemate aastate kasutatavuse põhjal ning arvestades, et kõigile esmastele immuunravi saavatele patsientidele kombinatsioonravi ei sobi oma kõrvaltoimete tõttu. Seega põhineb patsientide arv eeldusel, et kombinatsioonravi ordineeritakse üksnes PD1-inhibiitorite asemel, võimalikke seniseid BRAF/MEK patsiente ei ole prognoosi kaasatud. Eeltoodust esineb prognoosis teatav ebakindlus, kuna ipi+nivo kombinatsioonravi on lubatud kasutada sõltumata BRAF mutatsiooni esinemisest. Kombinatsioonravi sobivuse üle otsustab taotleja hinnangul patsiendi raviarst (taotleja toob välja kriteeriumid nagu: kaasuvad haigused, haiguskoormus, mutatsioon, LDH väärtus ning vanus). Eesti Haigekassa raviarvete kohaselt on kasutatud teenuseid alljärgnevalt:

- **2017a** teenust 313R kasutanud 109 isikut, teenust 237R 44 isikut ning dabrafeniibi 29 isikut (kui suur osa nendest nivo+ipi kombinatsioonravi vajaks ei ole teada).
- **2018a** teenust 313R 108 isikut, 237R 63 isikut ja dabrafeniibi ja trametiniibi kokku 35 isikut (kui suur osa nendest nivo+ipi kombinatsioonravi vajaks ei ole teada).
- Teenused 254R ja 255R on kasutusel alates 2020a algusest, teenuste kasutatavus ei ole teada.

Tabel 3. Taotleja prognoosist lähtuv teenust kasutavate patsientide hulk ning lisakulu võrreldes alternatiividega

	RAVI MAKSUMUS			
	Patsientide arv	Ipi+nivo kombinatsioonravi (I+II faas kokku) PFS _{mediaan} 11,5 kuud	Nivolumab monoterapia, 255R, konf hinnal PFS _{mediaan} 6,9 kuud	Pembrolizumab monoterapia, 254R, konf hinnal PFS _{mediaan} 4,1 kuud
Arvestades PFS andmeid	25	■	■	■
		Lisakulu	■	■
Raviaasta lõikes	25	■	■	■
		Lisakulu	■	■

Seega oleks lisakulu taotleja prognoosist lähtudes (raviaasta lõikes) võrreldes nivolumab monoterapiaga (asendades 255R) ■ mlj eurot või asendades pembrolizumab monoterapiat (254R) ■ mlj eurot. Kui aga lisakulu arvestuses lähtuda uuringutulemustest progressioonivaba elulemuse osas, siis on lisakulu ■ mlj eurot (asendades teenust 255R) või ■ mlj (asendades teenust 254R). Kuidas tegelikkuses proportsioonid esimeses raviliinis erinevate alternatiivide vahel jaguneksid pole teada.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ravim kuulub tervishoiuteenuste loetellu, patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenus on näidustatud varasemalt ravimata lokaalselt levinud mitteresetseeritava (staadium IIIC ja IIID) või kaugelearenenud (staadium IV) naha melanoomiga täiskasvanud patsientidele, kelle sooritusvõime on 0-1 (ECOG skaalal) ja kellel puuduvad neuroloogilised aktiivsed metastaasid kesknärvisüsteemis ning kaasnevad autoimmuunhaigused. Kombinatsioonravi nivolumabi koos ipilimumabiga rakendatakse kuni 4 tsükli patsiendi kohta ning sellele järgnevat säilitusravi nivolumabiga kuni haiguse progressioonini. Täpsed kohaldamise tingimused tuleks kokku leppida koostöös Eesti Onkoterapia Ühinguga. Säilitusravi katta teenuskoodist 255R.

Meditiiniline hindaja toob välja, et ipi+nivo kombinatsioonravi ajal progresseerunud patsiendid ei peaks teises raviliinis saama ravi PD1-antikehaga ning optimaalse teenuse kasutamise

seisukohalt on teenuse osutamiseks vajalik multimodaalse paikmepõhise onkoloogilise konsiiliumi otsus (hindamaks patsiendi üldseisundit, haiguse levikut, kaasnevaid haigusi jne).

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kombineeritud immuunravi ipilimumabi ja nivolumabiga metastaatilise melanoomi ravis esimeses raviliinis	Taotletakse mitteresetseeritavatele IIIC; IIID ja IV
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Sõltumata BRAF staatusest: 313R- dakarbasiin või CBT 254R- pembrolizumab 255R- nivolumab BRAF _{pos} soodusravimid: dabrafeniib 100%, trametiniib 100 %	254R ja 255R mitteresetseeritav IIIC ja IV, progressioonini (ei kata hetkel IIID)
Kulutõhusus	Ühe progressioonivaba eluaasta maksumuseks võrdluses nivolumab monoterapiaga on haigekassa arvutuste kohaselt ■■■ eurot. Kvaliteetse eluaasta maksumus (ICER _{QALY}) kõigub HK kordusanalüüsis suures ulatuses: - võrdluses nivolumabiga kuni 177 742 eurot - võrdluses pembrolizumabiga kuni 69 673 eurot. Kuid nendesse väärtustesse tuleb suhtuda äärmise ettevaatusega sõltuvalt mudeli piirangutest ja selles kasutatud eeldustest.	Kulutõhusus alternatiivide ees ebakindel ja ebasoodne. Esitatud majandusmudel ei ole sõltuvalt mudeli piirangutest usaldusväärne.
Omaosalus	Teenuse lisamise korral loetellu patsiendipoolne omaosalus puudub	
Vajadus	patsientide arv taotleja hinnangul kuni 25	Taotleja on eeldanud, et kombinatsioonravi saaksid pooled I-RL PD1-inhibiitori kasutajatest. Patsientide prognoosis esineb oluline ebakindlus.
	Ipilimumabi ja nivolumabi kombinatsioon maksimaalselt 4 tsükli patsiendi kohta, jätkuna (säilitusena) nivolumabi monoterapiat kuni haiguse progresseerumiseni	Säilitusravi katta teenuskoodist 255R.
Teenuse piirhind	Hetkel ei hinnata	
Kohaldamise tingimused	Teenus on näidustatud varasemalt ravimata mitteresetseeritava (staadium IIIC ja IIID) või kauglearenenud (staadium IV) naha melanoomiga täiskasvanud patsientidele, kelle sooritusvõime on 0-1 (ECOG skaalal) ja kellel puuduvad neuroloogilised aktiivsed metastaasid kesknärvisüsteemis ning kaasnevad autoimmuunhaigused. Kombinatsioonravi nivolumabi koos ipilimumabiga rakendatakse maksimaalselt kuni 4 tsükli patsiendi kohta ning sellele järgnevat säilitusravi nivolumabiga kuni haiguse progressioonini.	Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Onkoterapia Ühingu Meditsiiniline hindaja toob välja, et ipi+nivo kombinatsioonravi ajal progresseerunud patsiendid ei peaks teises raviliinis saama ravi PD1-antikehaga ning optimaalse teenuse kasutamise seisukohalt on teenuse osutamiseks vajalik multimodaalse paikmepõhise onkoloogilise konsiiliumi otsus (hindamaks patsiendi üldseisundit, haiguse levikut, kaasnevaid haigusi jne).
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	lähitudes progressioonivabast elulemusest: ■■■ mlj eurot (asendades teenust 255R) või ■■■ mlj (asendades teenust 254R). lähitudes raviaastast: asendades nivolumab monoterapiat (255R) ■■■ mlj eurot või asendades pembrolizumab monoterapiat (254R) ■■■ mlj eurot.	Ravi maksumus võib kujuneda ka suuremaks, kui säilitusravi kestab kauem, optimaalne ravi kestus ei ole teada. Lisaks ei ole täpselt teada kuidas proportsioonid esimeses raviliinis erinevate alternatiivide vahel jaguneksid ning ebakindel on ka patsientide arv.

<p>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</p>	<p>Eesti Onkoterapia Ühing taotleb ravimiteenus 237R „Kaugelearenenud melanoomi ravi PD-1 vastase antikehaga, üks ravinädal“ näidustuse laiendamist nii, et see võimaldaks kasutada toimeainete nivolumab ja ipilimumab kombinatsiooni esimeses raviliinis lokaalselt levinud mitteresetseeritava (staadium IIIC ja IIID) või metastaatilise (staadium IV) melanoomi ravis. Kombinatsioonravi tõhususe efektiivsusandmed põhinevad Checkmate067 andmetel, mille 5-aasta jälgimisandmete kohaselt pikendab nivo+ipi kombinatsioonravi progressioonivaba elulemust BRAF segapopulatsioonis võrreldes <u>nivolumabi monoterapiaga</u> 4,6 kuud (HR=0,79 (95% CI: 0,64-0,96)). <u>Subgrupiti ei olnud erinevus oluline BRAF_{neg} patsientidel HR=0,89 (95% CI: 0,70-1,13)</u>. BRAF_{pos} patsientide puhul oli riskitiheduse suhe HR=0,60 (95% CI: 0,43-0,86). BRAF_{pos} patsientide progressioonivaba elulemuse mediaan kombinatsioonravi grupis oli 16,8 kuud ja nivolumab monoterapias grupis 5,6 kuud. Uuring on veel käimas, üldise elulemuse lõplikud andmed ei ole veel teada (OS_{mediaan} ei ole kombinatsioonravigrupis saavutatud), kuid 5 jälgimisaasta andmetel HR=0,83 (95% CI, 0,66-1,03) ei ole <u>kombinatsioonravi ja nivolumab monoterapias ravi saanud gruppide üldises elulemuses erinevust ning see ei ilmne ka sõltuvalt BRAF mutatsioonist.</u></p> <p>Lisaks tuleb arvestada, et peaaegu kõigil patsientidel tekivad ravist tingitud kõrvaltoimed (96%, neist 59% rasked) ning kõrvaltoimete tõttu katkestab ravi märkimisväärne osa patsientidest (36,4%) ning täiendavalt vajavad kombinatsioonravil olevatest patsientidest suurem enamus (83%) immuunomoduleerivat ravi (nivolumab grupis 47%) ning võib esineda ka ravimi toksilisusest tulenevaid surmajuhte. Otseseid võrdlusuuringuid teiste rahastatud alternatiividega ei ole läbi viidud.</p>	<p>Ravimiteenus 237R, oli kaugelearenenud melanoomi näidustusel kättesaadav kuni aasta 2019 lõpuni. Alates 2020 aasta algusest on selles kirjeldatud pembrolizumab kättesaadav ravimiteenusena 254R ja nivolumab teenusega 255R.</p> <p>Müügiloahoidja esitatud kulukasulikkuse analüüsi kombinatsioonravi kohta ei saa haigekassa hinnangul pidada usaldusväärseks. Kulutõhusus alternatiivide ees ebakindel, lisakulu suur, katmata vajadust ei esine, toimivad alternatiivid olemas, kõrvaltoimete osakaal oluliselt suurem kui alternatiividel ning täiendav koormus nende käsitlemisele, teenuste loetellu lisamisel laiendaks esimese raviliini ravimivalikut väga suure lisakuluga.</p> <p>Checkmate067 uuringusse ei kaasatud aktiivsete ajumetastaasidega patsiente ega ka silmamelanoomi, mistõttu ei saa teha järeldusi kulutõhususe osas viidatud subgruppides.</p>
---	--	---