

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Nivolumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao ja söögitoru adenokartsinoomide esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 5
Taotluse number	1604
Kuupäev	juuni 2024

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse „Nivolumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao ja söögitoru adenokartsinoomide esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 5 “ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Taotleja kirjelduse järgi on maovähk, sealhulgas mao-söögitoru ühenduskoha (GEJ) vähk (RHK-10 järgi C15, C16) neljas peamine vähisurma põhjus maailmas. Adenokartsinoom on söögitoru ja mao-söögitoru ühenduskoha vähi kõige levinum vorm (üle 90%) ning hõlmab ligikaudu 65% ja 40% söögitoru vähkidest vastavalt Põhja-Ameerikas ja Euroopas. Eestis diagnoositakse Vähiregistri andmetel aastas umbes 370 maovähi esmasjuhtu¹. Vähiregistri 2020.a. statistika andmetel on 39,6% meestel ja 26,8% naistel esmasdiagnoosil kaugmetastaasidega vähk. Kaugmetastaasidega patsientide elulemus on äärmiselt madal. Patsientide viie aasta suhteline vähielulemus on Eestis 2016–2020 statistika alusel ainult 3%, kümne aasta alusel 2%².

Fluoropürimidiinide ja plaatina baasil põhinev keemiaravi on standardne esimese rea ravi mitteresetseeritavate kaugelearenenud või metastaatiliste inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivsete maovähi ja GEJ adenokartsinoomiga patsientidel, kuid vaatamata keemiaravile on haigete keskmine üldine elulemus alla ühe aasta. Taotletud näidustus on piiratud PD-L1 CPS-iga ≥ 5 , mille osakaal mao ja söögitoru adenokartsinoomiga haigete hulgas on ligikaudu 35%, eesmärgiga teha piiratud vahendite tingimustes ravi kättesaadavaks vähemalt patsientidele, kellel on ravist kõige suurem kasu.

1.2. Taotletav teenus

Nivolumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava kemoterapiaga on hinnatud III faasi rahvusvahelises mitmekeskuselises avatud

¹https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas_02Haigestumus_04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/

²<https://tai.ee/et/valjaanded/vahk-eestis-haigestumus-2020-elulemus-2016-2020-ja-hematoloogilised-kasvajad-2011-2020>

randomiseeritud uuringus CheckMate 649^{3,4} (CM 649). Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid (18-aastased või vanemad), kellel oli varasemalt ravimata, mitteopereeritav, mitte-HER2-positiivne mao/GEJ/söögitoru adenokartsinoom, olenemata PD-L1 ekspressiooni tasemest (ECOG 0-1). Lubatud olid patsiendid, kes olid eelnevalt saanud adjuvantset või neoadjuvantset keemiaravi, kiiritusravi ja/või kemoradioterapiat (manustatud vähemalt 6 kuud enne randomiseerimist). Kogu populatsioonis 60%-l (473) patsiendil oli nivolumab+kemoterapia rühmas ning 61 %-l (482) patsiendil kemoterapia rühmas kasvajakasv, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS ≥ 5 .

1581 patsienti randomiseeriti suhtega 1:1 saamaks:

- nivolumabi (360 mg iga 3 nädala järel või 240 mg iga 2 nädala järel) kombinatsioonis kemoterapiaga (**789 patsienti**), milleks oli:
 - o XELOX/CAPOX (kapetsitabiin 1000 mg/m² 2x päevas, päevadel 1–14 ja oksaliplatiin 130 mg/m², 1. päev) iga 3 nädala järel või
 - o FOLFOX (fluorouratsiil 400 mg/m², 1. päev ja 1200 mg/m², 1.–2. päev, leukovoriin 400 mg/m², 1. päev ja oksaliplatiin 85 mg/m², 1. päev) iga 2 nädala järel või
- kemoterapiat (XELOX/CAPOX või FOLFOX) (**792 patsienti**).

Lisaks määrati algselt ka patsiendid nivolumab+ipilimumab gruppi, kuid grupp suleti suurenenud toksilisuse ja varajaste surmade tõttu. Uuringu tulemused on esitatud patsientide kohta, kes olid randomiseeritud nivolumabi ja kemoterapia gruppi võrreldes ainult keemiaraviga. Uuring oli avatud, nii et uurijad ei olnud ravi suhtes pimedad. Ravi jätkus kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse, nõusoleku tühistamiseni või uuringu lõppemiseni. Nivolumabi manustati maksimaalselt 2 aastat. Lähtuvalt uurija otsusest lubati patsientidel nivolumabi koos kemoterapiaga jätkata ka pärast haiguse esialgset progresseerumist (vastavalt RECIST versioonile 1.1).

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS) PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (CPS) ≥ 5 patsientidel, pimendatud sõltumatu tsentraalse hindamise järgi. OS-i jälgimise mediaan oli nivolumab+kemoterapia rühmas 13,1 kuud (IQR 6,7–19,1) ja 11,1 kuud (IQR 5,8–16,1) kemoterapia rühmas. Kokku katkestas ravi nivolumabi+keemiaravi rühmas 698 ja keemiaravi rühmas 728 patsienti; kõige levinum ravi katkestamise põhjus mõlemas rühmas oli haiguse progresseerumine.

Minimaalse, 12,1 kuu jälgimisaja andmetel näitas nivolumab kombinatsioonis kemoterapiaga paremat OS-i PD-L1 CPS-iga ≥ 5 patsientidel:

- o koos **surmariski vähenemisega 29%** võrreldes ainult kemoterapiaga (HR 0,71 [98,4% UI 0,59–0,86]; $p < 0,0001$);
- o **3,3 kuu võrra** (14,4 kuud [95% UI 13,1–16,2] vs 11,1 kuud [vastavalt 10,0–12,1]);
- o 12 kuud hiljem elus olevate patsientide osakaal oli arvuliselt suurem nivolumab+kemoterapia rühmas (57% [95% UI 53–62]) vs kemoterapiat saanud patsientidel (46% [95% UI 42–51]), erinevus 11%.

Nivolumab koos kemoterapiaga andis ka parema **PFS-i** patsientidel, kelle PD-L1 CPS ≥ 5 :

- o **vähendades progresseerumise või surma riski 32%** võrreldes keemiaraviga (HR 0,68 [98% UI 0,56–0,81]; $p < 0,0001$);

³ Janjigian, Y.Y., et al. (2021). First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 398(10294): p. 27- 40.

⁴ Janjigian, Y.Y et al. (2024). First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *JCO* 0, JCO.23.01601.DOI:10.1200/JCO.23.01601

- mediaan PFS oli 7,7 kuud (95% UI 7,0–9,2) nivolumab+kemoterapia rühmas ja 6,05 kuud (5,6–6,9) kemoterapia rühmas (erinevus 1,65 kuud);
- 12-kuuline PFS-i hinnang oli 36% (95% UI 32–41) nivolumab+keemiaravi korral vs 22% (95% UI 18–26) kemoterapia korral.

Lisaks põhipopulatsioonile näitas nivolumab kombinatsioonis keemiaraviga PD-L1 CPS ≥ 1 patsientide ja kõigi randomiseeritud patsientide OS olulist paranemist võrreldes ainult keemiaraviga (HR 0,77 [99,3% CI 0,64–0,92]), $p < 0,0001$ ja 0,80 [0,68–0,94], $p = 0,0002$).

36,2 kuu jälgimisaja andmed:

OS:

- PD-L1 CPS-iga ≥ 5 patsientidel näitas nivolumab koos kemoterapiaga jätkuvalt elulemuse paranemist versus kemoterapiaga- vastavalt **14,4 kuud** (95% UI 13,1–16,2) ja **11,1 kuud** (95% UI 10,0–12,1); kogu populatsioonis vastavalt 13,7 (95% UI 12,4–14,5) ja 11,6 kuud (95% UI 10,9–12,5);
- PD-L1 CPS-iga ≥ 5 populatsioonis oli **riskitiheduste suhe** (HR) nivolumab+kemoterapia vs kemoterapia oli **0,70** (95% UI, 0,61–0,81), OS kasu oli ka kogu populatsioonis, HR 0,79 [95% UI, 0,71–0,88];
- PD-L1 CPS-iga ≥ 5 populatsioonis oli 36 kuu pärast elus vastavalt **21%** (nivolumab koos kemoterapiaga) ja **10%** (kemoterapia) patsientidest.

PFS:

- PD-L1 CPS-iga ≥ 5 populatsioonis oli PFS nivolumabi ja kemoterapia grupis **8,3 kuud** (95% UI 7,0–9,3) ja **6,1 kuud** kemoterapia grupis (95% UI 5,6–6,9) (erinevus 2,2 kuud); kogu populatsioonis vastavalt 7,7 kuud (95% UI 7,1–8,6) ja 6,9 kuud (95% UI 6,7–7,2);
- PD-L1 CPS-iga ≥ 5 populatsioonis oli **riskitiheduste suhe** (HR) **0,70** (95% UI 0,60–0,81); PFS kasu oli ka kogu populatsioonis HR 0,79 (95% UI 0,71–0,89).
- PD-L1 CPS-iga ≥ 5 populatsioonis oli 36 kuu PFS-i määrad olid vastavalt **13%** vs **8%**.

Kõigi ravitud patsientide seas oli ravi keskmine kestvus 6,8 kuud (vahemikus 0,1–57,7) nivolumab+kemoterapia puhul ja 4,9 kuud (vahemikus 0,0–55,2) ainult kemoterapia puhul. Keskmise ravivastuse kestus oli rühmades vastavalt 9,6 kuud (95% UI 8,2–12,4) vs 7,0 kuud (95% CI 5,6–7,9).

Tõsisemaid (3.–4. aste) kõrvaltoimed esines küll immuunravi saanute rühmas sagedamini (15% võrra) kui ainult keemiaraviga, kuid kergemaid (1.–2.aste) samas vähem (9% võrra), elukvaliteet sealjuures säilis võrreldaval tasemel kogu ravi aja (immuunravi rühmas esines trend ajas paranemisele).

Taotleja juhib tähelepanu sellele, et uuringu muutmise ajal eeldati PD-L1 CPS ≥ 5 esinemissageduseks 35%, tuginedes piiratud hulga kättesaadavatele andmetele selle haigusseisundi kohta. Antud randomiseeritud kontrollitud uuringus näidatud PD-L1 CPS levimus ≥ 5 (60% kõigist randomiseeritud patsientidest) oli arvuliselt kõrgem kui varasemates mao-, GEJ- või söögitoru adenokartsinoomi uuringutes (17–50%). Selline varieeruvus PD-L1 CPS ≥ 5 levimuses võib olla tingitud mitmetest tegurist, sealhulgas kasvaja heterogeensusest, patsientide populatsiooni erinevustest ja meetodikast.

1.3. Alternatiiv

Teenuse **323R „Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur“** raames on rahastatud järgnevad raviskeemid:

- 1) 5 FU kombinatsioon tsisplatiiniga: mao- ja söögitoruvähi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on vastunäidustus oksaliplatiinile ja suukaudsele ravile;
- 2) dotsetakseeli kombinatsioon tsisplatiiniga: mao- ja söögitoruvähi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kes talub agressiivset keemiaravi, kuid esineb vastunäidustus oksaliplatiinile;
- 3) trastuzumabravi: HER2 retseptor positiivselt kaugelearenenud kasvaja haigel;
- 4) karboplatiin kombinatsioonis paklitakseliga preoperatiivseks samaaegseks kiiritus- ja keemiaraviks patsiendil, kellel esineb lokaalselt ja/või regionaalselt levinud söögitoru- või mao ja söögitoru ühenduskoha vähk;
- 5) dotsetakseeli, oksaliplatiini, fluorouratsiili ja foliinhappe kombinatsioonravi: maovähi perioperatiivne ravi agressiivset keemiaravi taluval haigel;
- 6) oksaliplatiini, fluorouratsiili ja foliinhappe kombinatsioonravi: maovähi palliatiivne ja perioperatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on vastunäidustus suukaudsele ravile;
- 7) oksaliplatiini kombinatsioon kapetsitabiiniga: maovähi palliatiivne ja perioperatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on vastunäidustus dotsetakseelile;
- 8) irinotekaani monoterapia: maovähi 2. rea palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel plaatinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi järel;
- 9) dotsetakseeli monoterapia: maovähi 2. rea palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel plaatinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi.

Nivolumab on kättesaadav retsidiveerunud või metastaatilise lamerakulise söögitoru kartsinoomi esimese rea raviks kombinatsioonis plaatina ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga heas üldseisundis (ECOG 0–1) täiskasvanud patsiendile, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 1\%$, kuni haiguse progresseerumiseni või progressiooni puudumise korral maksimaalselt kaks aastat (teenus **411R** „Söögitoruvähi ravi nivolumabiga kombinatsioonis plaatinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga, kahenädalane ravikuur“).

ESMO ravijuhend (2022, täiendatud 2023)^{5,6} soovib kaugelearenenud HER2-negatiivse mitteresetseeritava või metastaatilise mao ja söögitoru kasvaja esimese rea raviks:

- fluoropürimidiini ja plaatina kombinatsiooni (soovituse tase I, A);
- pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooni patsientidele, kelle PD-L1 CPS ≥ 1 (soovituse tase I, B; ESMO-MCBS skoor 3);
- nivolumabi ja kemoterapia kombinatsiooni patsientidele, kelle PD-L1 CPS ≥ 5 (soovituse tase I, A; ESMO-MCBS skoor 4);
- pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooni patsientidele, kelle PD-L1 CPS ≥ 10 (soovituse tase II, C; ESMO-MCBS skoor 4) või nivolumabi ja kemoterapia kombinatsiooni (soovituse tase I, A; ESMO-MCBS skoor 4).

NCCN-i ravijuhend (2024)⁷ soovib kaugelearenenud HER2-negatiivse mitteresetseeritava või metastaatilise mao söögitoru kasvaja esimese rea raviks kasutada:

- fluoropürimidiini ja oksaliplatiini kombinatsiooni, soovitusel on kategooria 2A tase;
- fluoropürimidiini ja tsisplatiini kombinatsiooni, soovitusel on kategooria 2A tase;

⁵ Obermannová R et al. (2022). Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology.

⁶ <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-gastric-cancer-living-guideline/metastatic-disease/metastatic-disease>

⁷ NCCN (2024). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, versioon 3.2022
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf

- nivolumabi, fluoropürimidiini ja oksaliplatiini kombinatsiooni adenokartsinoomi korral, PD-L1 CPS-iga ≥ 5 korral on soovitusel kategooria 1 tase;
- pembrolizumabi, fluoropürimidiini ja oksaliplatiini kombinatsiooni, PD-L1 CPS-iga ≥ 1 (PD-L1 CPS-iga 1 kuni <10 kategooria tase 2B, PD-L1 CPS ≥ 10 korral kategooria tase 1);
- pembrolizumabi, fluoropürimidiini ja tsisplatiini kombinatsiooni, PD-L1 CPS-iga ≥ 1 (PD-L1 CPS-iga 1 kuni <10 kategooria tase 2B, PD-L1 CPS ≥ 10 korral kategooria tase 1).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Nivolumabi annustamine sõltub kasutatavast kombinatsioonravist: XELOX kombinatsiooni korral on nivolumabi annus 360 mg iga 3 nädala järel, FOLFOX kombinatsiooni korral on nivolumabi annus 240 mg iga 2 nädala järel. Uuringu CHECKMATE-649 andmetel oli mediaan ravi kestus nivolumabi grupis 6,8 kuud (9,85 ja 14,77 tsükli). Taotleja eeldab teenuskoodi defineerimist kolmenädalase ravitsükli jaoks. Nivolumabi hind on Tervisekassale [redacted] eurot, seega oleks ravi maksumus **1 patsiendi kohta on [redacted] eurot**, millele lisanduvad kulud kemoterapiale.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE, 2023)⁸ soovib nivolumabi kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao ja söögitoru adenokartsinoomide raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 5 . Ravim on soodustatud ainult tingimusel, et firma tagab seda vastavalt kokkuleppele. NICE hinnangul vastab nivolumab antud näidustusel elulõpus eluiga pikendavate ravimite kriteeriumitele. Võrdlusravina peeti asjakohasemaks XELOX skeemi, kuna see on mugavam kasutada ja soodsam kui FOLFOX ning kahe skeemi efektiivsus on samaväärne. Lisaks tõid eksperdid välja, et kui keemiaraviga saavutatakse pikaajaline remissioon ligikaudu 4% patsientidel, siis nivolumabi lisamisel keemiaravile võib see arv kahekordistuda 8%-ni. Ravimitootja esitas NICE-ile kulutõhususanalüüsi, mis võrdles nivolumabi koos kemoterapiaga ja kemoterapiat ning baasjuhtumi ICER/QALY oli 46 221£. NICE poolt testiti erinevaid stsenaariume ning ravimitooja pakutud konfidentsiaalse hinna juures jäid kõik stsenaariumid oluliselt alla aktsepteeritava 50 000£ läve ning nivolumabi hinnati kulutõhusaks raviks.

Šotimaa (SMC, 2022)⁹ soovib nivolumabi kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga kasutada HER2-negatiivse, kaugelearenenud või metastaatilise GC/GEJ adenokartsinoomi korral täiskasvanutel, kelle kasvajakud ekspresseerivad PD-L1 CPS-iga ≥ 5 . Soovitus rakendub, kui ettevõtte pakub nivolumabi vastavalt heakskiidetud *Patient Access Scheme* kokkuleppele. SMC leidis, et ravim vastab elulemuse olulise pikendamise kriteeriumile. Pärast tõendite kaalumist ja elupikendava haiguse ICER-modifikaatorite rakendamist, kiitis SMC nivolumabi kasutamise ülalmainitud näidustusel heaks. Esitatud majandusmudel põhines uuringul CheckMate 649 ning selle baasstsenaariumi põhjal, mis kasutas 50 aastast ajahorisonti, oli kulutõhususe näitaja ICER(QALY 35,602£-38,984£. Stsenaariumanalüüsid varieerus ICER/QALY 22 097£- 67 650£.

⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta857>

⁹ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-goj-oa-full-smc2458/>

Kanada (CADTH, 2022)¹⁰ soovib nivolumabi kasutamist sobiva hinnalanguse korral kombinatsioonis plaatinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga esimese rea raviks lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele, kelle üldseisud on hea (ECOG 0-1). Ravimi hüvitamiseks oleksid veel järgnevad kriteeriumid: Ravi hüvitamine oleks maksimaalselt 24 kuud, patsiendid peaksid käima arstlikus ja radioloogilises kontrollis iga 2-4 kuu järel ning patsientidel ei tohi olla immuunravile vastunäidustusi ega ravimata kesknärvisüsteemi metastaase. Ekspertide poolt teostatud kordusanalüüs näitas, et ICER/QALY on 398,312\$ (võidetakse 1,26 QALY-t) nivolumab koos kemoterapiaga (FOLFOX või XELOX) vs kemoterapia. Aktsepteeritava kulutõhususe (50 000\$) saavutamiseks peaks CADTH hinnangul hind langema 95%.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud Tervisekassale farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud nivolumabi (Opdivo®) ja kemoterapia kombinatsioonravi kuluefektiivsust võrreldes ainult kemoterapiaga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao ja söögitoru (GC/GEJ) adenokartsinoomi esimese rea ravimis. Mudel tugineb uuringu CheckMate-649 andmetele. Uuringu keskmes on patsiendid, kellel on PD-L1 kombineeritud positiivne skoor (CPS) ≥ 5 . Keemiaravina sisalduvad mudelis CM 649 uuringus kasutatud skeemid XELOX (kapetsitabiin, oksaliplatiin; Eestis CAPOX) ja FOLFOX (foliinhape, fluorouratsiil, oksaliplatiin). Analüüsi aluseks on jaotatud elulemusmudel, mis koosneb kolmest tervisestaadiumist: progressioonivaba ja progresseerunud haigus ning surm. Kasutatud on 20-aastast ajahorisonti, ravi nivolumabiga kestab 24 kuud, mis on võrdne 104 mudeli tsükliga. Mudel on koostatud Eesti Tervisekassa kuluperspektiivist lähtuvalt. Kulused ja kasused diskonteeritakse 5% määraga aastas. Lisaks ravimikuludele on mudelis arvestatud ka ravimite manustamise, ravi ja haiguse jälgimise, järgnevate raviridade ning kõrvaltoimetest tingitud ravikuludega. Mudeli peamine tulemusnäitaja on täiendkulu kasulikkuse määr kvaliteedi kohandatud eluaasta kohta (ICUR/QALY). Analüüsis leiti, et nivolumab kombinatsioonis keemiaraviga parandab oluliselt PD-L1 CPS ≥ 5 patsientide elukvaliteeti, saavutades **0,65** lisanduvat **QALY-t** ning **1,06** lisanduvat eluaastat (**LY**) võrreldes ainult keemiaraviga, **20-aastase ajahorisondi** korral on **ICUR** tulemuseks **███** eurot **QALY** kohta.

Tervisekassal on esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

1. Mudeli ajahorisont (20 aastat) võib antud sihtgrupi elulemust (pärast kolme aastat oli elus 21% nivolumabi grupi patsientidest⁴) arvestades olla liialt pikk. Tervisekassa lühendas kordusanalüüsil ajahorisonti 10-le aastale.
2. Keemiaravi (XELOX/CAPOX, FOLFOX) osakaalud on mudelis ümberkaalutud kahe võrdlusravina vastavalt teenuse 323R osakaalude järgi. Need on rakendatud mudelis võrdlusravis, kuid kombinatsioonis nivolumabiga on osakaalud teised. Tervisekassa leiab, et ümberkaalutud osakaalud on korrektsed, kuid mudelis võiks rakendada lisaks võrdlusravile (keemiaravi) samad osakaalud ka nivolumabi ravi korral koos kemoterapiaga. Uuringu järgi kasutati rohkem XELOX skeemi, mis on soodsam, kuid tegelikkuses ei ole teada, kas see ka praktikas nii on.

Kui lühendada mudeli ajahorisonti 10 aastale ning muuta keemiaravi osakaalud mõlemas grupis ühesuguseks, langeb võidetud **QALY-de arv 0,53-ni**, **lisanduvaid eluaastad 0,78** ja kulutõhususe näitaja on **███** eurot/QALY.

¹⁰ <https://www.cadth.ca/nivolumab-0>

Taotletava hinna juures ei saa nivolumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi kulutõhusaks pidada, 240 mg ravimi kulutõhus hinnatase sel näidustusel on ■■■■■ eurot, milleks on vajalik hinnalangus ca -■■■■■%.

Tervisekassas on hetkel menetluses sarnases kliinilises situatsioonis ja näidustusel pembrolizumab, mistõttu võib sellest sõltuda ka soovitud hinnataseme saavutamine.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul vajaks Eestis ravi aastas ca 31 patsienti. Avaldatud TAI andmetel saab Eestis esmasdiagnoosi umbes 370 maovähi patsienti, kellest 37% on metastaatilised (137 patsienti). Umbes 30% söögitoru ühenduskoha ja 15% mao vähkidest on HER2 positiivsed (hinnanguline keskmine 20%), (110 patsienti). Hinnanguliselt on 80% kaugelearenenud maovähiga patsientidest esimeses raviliinis ECOG staadiumitega 0-1 (88 patsienti). PD-L1 CPS \geq 5 osakaal mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga haigete hulgas on 35%, seega oleks ravi vajavate patsientide hulgas 31. Täpsemate andmete puudumise tõttu tugineb Tervisekassa taotleja poolt esitatud prognoosile. Meditsiiniline ekspert leiab, et teenust vajavate juhtude prognoos ning keskmise teenuse kasutuskordade arvu arvestus ühe isiku kohta on õige ja asjakohane. Lisaks toob ta välja, et arvestades ravi kõrvaltoimete profiili (3-4 raskusastmega kõrvaltoimeid ligi 60% vs 44% ainult keemiaraviga), võivad lisanduda nende käsitlemisega seotud kulud (sh tõsistel juhtudel hospitaliseerimine, ravi).

Arvestades asjaolu, et patsiendid saaksid ravi nivolumabiga kombinatsioonis kemoterapiaga, mida nad muidu saaksid asendatava teenuse 323R raames, siis võib seda kulu täies mahus lisakuluks lugeda. Lähtudes taotleja esitatud patsientide arvu prognoosist ja punktis 2 arvatud ühe patsiendi ravi maksumusest, kaasneks nivolumabi hüvitamisega ravikindlustuse eelarvele lisakulu ■■■■■ eurot (**31 patsienti, ravikuuri pikkus 6,8 kuud**). Tegelikuses võib ravi teha kuni 24 kuud ning seetõttu võivad ka taotleja poolt esitatud patsiendid aastatega summeeruda, ent kõikide patsientide ravivajadus ei pruugi olla 24 kuud. Arvestades taotleja poolt esitatud prognoosi (31 patsienti) ning maksimum 24 kuulist ravi pikkust, oleks maksimaalne lisakulu Tervisekassale ühe patsiendi korral ■■■■■ eurot, 31 patsiendi korral ■■■■■ eurot. Taotleja on välja toonud, et lihtsustatud eelarvemõju arvutamisel alustaksid kõik patsiendid (31) ravi 1.jaanuaril, kuid tegelikult alustavad patsiendid üle kuude ja taotleja hinnangul oleksid esimesel aastal eeldatavad kulud umbes poole väiksemad. Kuna patsientide prognoos ja ravi pikkus on küllaltki ebakindel, tuleks Tervisekassa hinnangul seada lepinguline eelarvelagi.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline, kuna teenust saavad ordineerida ainult erialase väljaõppe saanud onkoloogid vastavalt registreeritud näidustusele. Teoreetilist liigkasutamist aitab vältida regulaarsete raviefekti hindavate uuringute ning haiguse progressioonile viitavate tunnuste korrektne dokumenteerimine.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse kasutamisele peaksid kehtima järgnevad rakendustingimused:

Nivolumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-

söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele (ECOG skaalal 0-1), kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 5 . Ravi tohib kesta haiguse progressioonini või selle puudumisel maksimaalselt 24 kuud ehk 35 tsüklit.

Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Onkoterapia Ühinguga.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Nivolumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao ja söögitoru adenokartsinoomide esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 5	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Jah: plaatina ja fluoropürimidiini kombinatsioon teenuse 323R raames	
Kulutõhusus	Tervisekassa kordusanalüüsil: 10 a ajahorisondi korral ICER _{QALY} ■■■■ eurot	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	Taotleja prognoosib ~31 patsienti aastas	Kuna patsientide prognoos ja ravi pikkus on küllaltki ebakindel, tuleks Tervisekassa hinnangul seada lepinguline eelarvelagi
	Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 304 (31 patsienti x 9,8 kolmenädalat ravitsükli)	Taotleja on välja toonud, et lihtsustatud eelarvemõju arvutamisel alustaksid kõik patsiendid (31) ravi 1.jaanuaril, kuid tegelikult alustavad patsiendid üle kuude ja taotleja hinnangul oleksid esimesel aastal eeldatavad kulud umbes poole väiksemad.
Teenuse piirhind	1 ravikuuri maksumus: ühe patsiendi kohta minimaalselt ■■■■ eurot	
Kohaldamise tingimused	<ul style="list-style-type: none"> • Lokaalselt kaugelearenenud (inoperaabelne) või metastaatiline HER2-negatiivne • mao ja/või söögitoru adenokartsinoom; • varasemalt levinud (metastaatilise või inoperaabelse) haiguse tõttu ei ole palliativset süsteemravi saanud (esimese rea ravi); • patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1; • kasvajakoe ekspressioon PD-L1 CPS-iga ≥ 5; • ravi kuni haiguse progressioonini või maksimaalselt 2 aastat. Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Onkoterapia Ühinguga.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse	Nivolumabi kasutuselevõttust tulenev lisakulu hinnanguliselt 1 patsiendi kohta ■■■■ eurot ning 31 patsiendi korral ■■■■ eurot.	

eelarvele aastas kokku	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	<p>Eesti Okoteraapia Ühing taotleb uue teenuse „Nivolumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao ja söögitoru adenokartsinoomide esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 5“. Taotletakse uudset täiendavat teenust- standardsele palliatiivsele esimese valiku keemiaravile lisanduvat immuunravi komponenti nivolumabiga maksimaalselt 2 aastat heas seisundis levinud mao ja söögitoru adenokartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1-te vähemalt CPS 5. Nimetatud raviga CheckMate 649 uuringu tulemustele tuginedes saavutati 1,65-kuuline progressioonivaba elulemuse (PFS) paranemine võrreldes ainult keemiaraviga (senine standard): mediaan-PFS oli vastavalt 7,7 kuud ja 6,05 kuud (HR 0,68; $p < 0,001$). Samuti paranes üldine elulemus (mediaan) 3,3 kuu võrra võrreldes ainult keemiaraviga: vastavalt 14,4 kuud vs 11,1 kuud (HR 0,71; $p < 0,001$). Arvestatav osa (21%) kombineeritud immuun+keemiaravi saanutest püsisid elus pikemat aega (jälgimisperioodini 36 kuud) võrreldes ainult keemiaravi saanute 10%ga. Taotletav teenus on rahvusvahelistes ravijuhistes nimetatud näidustusel ja kõrgeima kategooria soovitusena. Tervisekassa hinnangul on 10 aastase ICER_{QALY} väärtus ■■■ eurot eurot. Nivolumabi kasutuselevõttust tulenev lisakulu hinnanguliselt oleks ühe patsiendi kohta ■■■ eurot ning 31 patsiendi korral ■■■ eurot. Taotletava hinna juures ei saa nivolumabi ja kemoteraapia kombinatsioonravi kulutõhusaks pidada, selle saavutamiseks oleks vajalik hinnalangus ca -■■■%.</p>