

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	T-rakklümfoomi kemoimmunoteraapia, 1 ravikuur
Taotluse number	1423
Kuupäev	2020

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Seltsi poolt esitatud taotluse eesmärgiks on uue ravimiteenuse „Perifeerse nodaalse T-rakklümfoomi esmavaliku ravi brentuksimabvedotiini ja keemiaravi kombinatsiooniga“ lisamine tervishoiuteenuste loetellu. Hetkel pole brentuksimabvedotiini (Adcetris) kasutamine sellisel kujul veel näidustatud. 26.03.2020 võttis Euroopa Ravimiameti Inimravimite Komitee (CHMP) vastu otsuse toetada Adcetris müügiloo tingimuste muutmist järgmisel näidustusel: ravim Adcetris on näidustatud eelnevalt ravimata süsteemse anaplastilise suurrakklümfoomi raviks kombinatsioonis tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisolooniga¹. Taotleja sõnul peaks ravimi müügiluba uuenema 2020. a juunis-juulis.

Perifeersed T-rakklümfoomid (PTCL) moodustavad Euroopas ja USA-s umbes 10% kõikidest mitte-Hodgkini tüüpi lümfoomidest. Kõige sagedasemad T-rakklümfoomi alatüübid on perifeersed nodaalsed T-rakklümfoomid:

- perifeerne T-rakklümfoom, teisiti täpsustamata
- angioimmuunoblastne T-rakklümfoom
- anaplastne suurrakklümfoom, ALK positiivne
- anaplastne suurrakklümfoom, ALK negatiivne

Neid T-rakklümfoomi alatüüpe ravitakse enamasti CHOP tüüpi keemiaraviskeemidega (Eesti kättesaadav teenuse 308R kaudu). Neile on iseloomulik vähene täieliku ravivastuse saavutanute hulk ning lühike progressioonivaba ja üldine elulemus. 5-aasta elulemus on nende alatüüpide puhul 35-45%, veidi parema prognoosiga on ALK positiivne anaplastne suurrakklümfoom, mille 5-aasta elulemus võib ulatuda 70%, kuid patsientidel vanuses >40 eluaasta ja halbade prognostiliste näitajate (IPI \geq 2) puhul jääb see alla 50%^{2,3}. Meditsiiniline ekspert lisas oma hinnangus, et konsolideeriv ravi autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise näol võib parandada PTCL patsientide 5-aasta elulemust 47%-70%-ni.

1.2. Taotletav teenus

Brentuksimabvedotiin (Adcetris) on antikeha ja ravimi konjugaat, millest vabanev kasvajakasvavastane aine põhjustab CD30 ekspresseerivates kasvajakudedes selektiivselt rakkude apoptootilise suremise⁴. Brentuksimabvedotiini ühekordne annus perifeerse T-rakklümfoomi korral on 1,8 mg/kg ning seda manustatakse koos CHP keemiaravi skeemiga (tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, prednisoloon) iga kolme nädala tagant, kokku 6 või 8 ravikuuri.

Brentuksimabvedotiini efektiivsust ja ohutust perifeerse T-rakklümfoomi ravis hinnati topelt-pimedas, randomiseeritud, kontrollitud III faasi uuringus ECHELON-2⁵. Uuringusse kaasati eelnevalt ravimata kaugelearenenud perifeerse CD30+ T-rakklümfoomiga täiskasvanud patsiendid, kes jagati (452 patsienti, 1:1) ravi alusel kahte rühma: BV+CHP (brentuksimabvedotiin, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, prednisoloon) või CHOP (tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin, prednisoloon). Planeeritud ravikuuride arv oli uurija valikul 6 või 8 ning konsolideeriv autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine või kiiritusravi olid lubatud. Suur osa uuringus osalejatest olid süsteemse anaplastse suurakklümfoomiga patsiendid (ALK-pos 78% ja ALK-neg 22%).

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (PFS), mille mediaanväärtus oli BV+CHP rühmas 27,4 kuud pikem – vastavalt 48,2 kuud (95% UI 35,2- pole määratav) vs 20,8 kuud (95% UI 12,7- 47,6), riskisuhe 0,71 (95% UI 0,54-0,93, p=0,011). 3-aasta progressioonivaba elulemus oli 57,1% (UI 95% 49,9-63,7) ja 44,4% (UI 95% 37,6- 50,9) BV+CHP kasuks ning ravi BV+CHP-ga vähendas võrreldes CHOP-ga progressiooni riski 29%. Ka alarühmade PFS väärtused olid kooskõlas uuringu üldtulemustega, kuid angioimmuunoblastse T-rakklümfoomi korral oli riskisuhe 1,4 (UI 95% 0,64-3,07). Samas rõhutasid uuringu läbiviijad, et uuring polnud üles ehitatud eesmärgiga võrrelda ravi efektiivsust erinevate patsientide alarühmade vahel.

Uuringu üheks teiseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus (OS). 42-kuulise mediaanjälgimisaja jooksul kummaski rühmas veel üldise elulemuse mediaanaega ei saavutatud, kuid leiti, et BV+CHP vähendas võrreldes CHOP-ga surma riski 34% võrra, riskisuhe 0,66 (95% UI 0,46-0,95), p=0,0244. Ka alarühmades olid OS tulemused numbriliselt BV+CHP ravi kasuks, kuid erinevused ei olnud usaldusvahemike kattumise tõttu statistiliselt olulised. Taaskord rõhutasid uuringu läbiviijad, et uuring polnud üles ehitatud eesmärgiga võrrelda ravi efektiivsust erinevate patsientide alarühmade vahel.

Kokkuvõtvalt leiti, et perifeerse CD30+ T-rakklümfoomi esmavaliku ravi brentuksimabvedotiini ja keemiaravi kombinatsiooniga on CHOP raviskeemist parem, sest haiguse PFS ja OS paranesid ning kõrvaltoimete profiil oluliselt rühmade vahel ei erinenud.

1.3. Alternatiiv

Praegu on taotletud teenuse alternatiiviks ravi CHOP või CHOP analoogi kombinatsiooniga, mida haigekassa hüvitab läbi tervishoiuteenuste loetelu raviteenuse „308R – Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur“ raames. 2020. aastal on selle teenuse piirhinnaks 897,19 eurot.

Meditiinilise eksperdi sõnul pole teostatud palju uuringuid, mis defineeriks perifeersete T-rakklümfoomide kontekstis standardravi, sest haigus on harva esinemissageduse ja kompleksse bioloogiaga. Seetõttu põhineb senine PTCL standardravi CHOP või CHOP analoogiga agressiivsete B-rakklümfoomide standardis kasutatavate skeemide ülevõtmisega. Samas on teada, et nimetatud raviskeemidega saavutatud ravivastus võrreldes B-rakuliste haigustega on selgelt madalam.

NCCN 2020. aasta ravijuhendi (versioon 1)⁶ järgi soovitatakse anaplastilise suurakklümfoomi raviks esmavalikuna brentuksimabvedotiini ja CHP kombinatsioonravi (*category 1*) ja CHOP, CHOEP või EPOCH raviskeemi (*category 2A*). Teiste T-rakklümfoomi alatüüpide korral on

esmaavalikuks brentuksimabvedotiini ja CHP kombinatsioonravi (*category 2A*) ja CHOP, CHOEP või EPOCH raviskeemi (*category 2A*).

ESMO 2015. aasta ravijuhendi⁷ järgi on perifeerse nodaalse T-rakklümfoomi ravi esmaavalikuks CHOP ja CHOEP raviskeem (*III,A*).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Brentuksimabvedotiini ühe viaali (50 mg) hind on koos käibemaksuga ■■■ eurot ning seda manustatakse 1,8 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala tagant. Võttes aluseks, et keskmine patsient kaalub 70kg, vajab suur osa patsientidest ühe ravikuuri jaoks kolme ravimi viaali, mis teeb brentuksimabvedotiini ühe ravikuuri maksumuseks ■■■ eurot. Siia lisandub veel CHP raviskeemi kulu. CHP raviskeem koosneb tsüklofosfamiidist (750 mg/m²), doksorubitsiinist (50 mg/m²) ja prednisoloonist (5 päeva) ja seda manustatakse iga kolme nädala tagant. Võttes aluseks keskmise patsiendi kehapiindala (1,8m²), kulub tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisolooni vastavalt 1350mg, 90mg ja 360mg ja taotleja sõnul maksavad need vastavalt ■■■ eurot, ■■■ eurot ja ■■■ eurot. Seega brentuksimabvedotiini ja CHP kombinatsioonravi üks kuur maksab kokku ■■■ eurot. Kokku korratakse ravikuuri 6 või 8 korda ning kogu ravi maksumus ühe patsiendi kohta on vastavalt ■■■ või ■■■ eurot.

Taotletavale teenusele lisanduvad juurde veel järgmised teenused*:

- Eriarsti korduv vastuvõtt (teenus 3004, piirhind 15,08 eurot)
- Tervishoiuteenused päevaravis (teenus 3075, piirhind 55,21)
- Sisehaigused (teenus 2065, ühe haige voodipäeva piirhind 117,03 eurot)
- Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi (teenus 7419, piirhind 49,24 eurot)

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Kanada (CADTH)⁸ toetab brentuksimabvedotiini ja CHP kombinatsioonravi (BV+CHP) täiskasvanud patsientidel, kellel on diagnoositud eelnevalt ravimata CD30+ süsteemne anaplastne suurakklümfoom, CD30+ teisiti täpsustamata perifeerne T-rakklümfoom või CD30+ angioimmuunoblastne T-rakklümfoom. ALK positiivse anaplastse suurakklümfoomi korral peaks rahvusvahelise prognoosi indeks (IPI) olema ≥ 2 . BV+CHP ravi toetatakse, sest selle PFS ja OS väärtused on võrreldes CHOP raviga paremad, ravi kõrvaltoimed on kontrollitavad ning vajadus alternatiivse ravi järele on olemas. Hinnangust selgub, et esialgne BV+CHP ICER QALY oli võrreldes CHOP raviga 32 470 \$ ja võrreldes CHOEP raviga 27 859 \$. Üheks mudeli kitsaskohaks peeti liiga pikka ajahorisonti (45 aastat), mille tulemusel näis nagu elaksid PTCL patsiendid kauem kui tavapopulatsioon. Lisaks polnud mudelis võimalik hinnata iga alarühma kuluefektiivsust eraldi. Samuti toodi välja, et mudelis kasutatud tervisekasu väärtused (*utility values*) võivad olla ülehinnatud, sest näiteks progressioonivaba seisundi tervisekasu väärtused olid väga ligilähedased tervete kanadalaste elanikkonnaga. Peale eelneva, ei võetud mudelis otseselt arvesse vereloome tüvirakkude siirdamise mõju üldisele elulemusele (siirdamine ise pikendab ka eluiga), mistõttu leidsid eksperdid, et tegelik BV+CHP kulutõhusus võib olla esitatust erinev. Eksperdid leidsid, et ICER QALY võrreldes CHOP-iga on 79 319 \$ ja võrreldes CHOEP-iga 72 991 \$ ning

* Need teenused lisanduvad ka CHOP tüüpi raviskeemide korral.

brentuksimabvedotiini hind peaks olema 30-35% soodsam (algne hind 4840 \$), et ICER QALY jääks 50 000 \$ piiresse.

Inglismaal (NICE)⁹ on hetkel hindamine käsil ning eeldatav hinnangu avaldamise kuupäev on 12.08.2020.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi Adcetris müügilohoidja Takeda Pharma AS esitas omapoolse kulutõhususe analüüsi, milles on modelleeritud BV+CHP ja CHOP raviskeemi eeldatavad kulud ja efektiivsusnäitajad 45 aastasele ajahorisondile, eeldades, et patsiendid elavad maksimaalselt 100-aastaseks. Võrdlusraviks valiti CHOP raviskeem, sest see on Eestis peamine ravivalik eelnevalt ravimata perifeerse T-rakklümfoomi korral. BV+CHP ravi ei võrreldud CHOEP raviskeemiga, sest selle kasutamine on Eestis toksilisuse tõttu väike. Mudelina kasutati jaotatud elulemusmudelit (*partitioned survival model*), mis töötati välja NHS-i (*UK National Health Service*) perspektiivist lähtuvalt, kuid seda kohandati ümber Eesti oludele, pidades silmas Eesti Haigekassa kuluperspektiivi. Kliiniliste andmetena kasutati analüüsis BV+CHP ja CHOP raviskeemi elulemuskõvera (OS ja PFS), mis pärinesid ECHELON-2 uuringust. Kuigi kõige paremini sobisid OS ja PFS väärtuste modelleerimiseks vastavalt Gompertz ja gamma distributsioon, kasutati nende modelleerimiseks eksponentsiaalset distributsiooni, sest see peegeldas müügilohoidja arvates kõige paremini Eesti patsientide 5-aasta elulemust (53%). Aluseks võeti kõikide Eesti mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientide 5-aasta elulemus (2014. a seisuga 57%), sest täpne info PTCL patsientide 5-aasta elulemuse kohta puudus. Kulude arvutamisel kasutati avalikest andmebaasidest ja haigekassa tervishoiuteenuste loetelust saadavaid andmeid. Kuna mudelis esitati ka kulusid, mida Eesti oludes polnud võimalik hinnata, kasutati osaliselt ka UK andmeid. Majandusanalüüs esitati Briti naelades, kasutades vahetuskurssi €1 = 0,85£ (06.01.2020 seisuga).

Baasanalüüsi järgi on BV+CHP ravi CHOP ravist ■■■ £ kallim ja annab 1,41 QALY, mis teeb ICER QALY väärtuseks ■■■ £. Konverteerides selle eelpool nimetatud kursil eurodesse, saame ICER QALY väärtuseks ■■■ eurot. BV+CHP ICER võidetud eluaastate kohta oli ■■■ £ ehk 22 567,06 eurot.

Peale sensitiivsusanalüüsi leiti, et kõige rohkem tõstis ICER QALY väärtust:

- Kui arvestati, et patsiendid saavad ravi 6 tsükli asemel 8 tsükli – ICER QALY tõusis 49% ehk tulemuseks saadi ■■■ £ ehk ■■■ eurot.
- Kui OS ja PFS modelleerimiseks kasutati eksponentsiaalse distributsiooni asemel vastavalt Gompertz ja gamma distributsiooni – ICER QALY tõusis 46% ehk tulemuseks saadi ■■■ £ ehk ■■■ eurot.

Haigekassa leiab, et üheks mudeli kitsakohaks on liigpikk ajahorisont 45 aastat. Taotleja kirjeldab, et PTCL patsientide 5-aasta elulemus on enamasti ca 35-45%. Natuke parema prognoosiga on ALK positiivne anaplastne suurrakklümfoom, mille 5-aasta elulemus võib ulatuda 70%, kuid patsientidel vanuses >40 eluaasta ja halbade prognostiliste näitajate (IPI ≥ 2) puhul (nagu ECHELON-2 uuringus) jääb see samuti alla 50%. Seetõttu leiab haigekassa, et mudelis kasutatud ajahorisont on liiga pikk. Lisaks, arvestades, et PTCL diagnoosi saavad enamasti ≥60 aastased patsiendid, siis on ebatõenäoline, et osa neist elab 100 aastani. Kuna majandusanalüüsis kirjeldatud

mudelit haigekassale ei esitatud, puudub haigekassal võimalus mudeli ajahorisonti iseseisvalt muuta ja selle mõju ICER QALY väärtusele kontrollida.

Kuigi ECHELON-2 uuring näitas BV+CHP ravi paremust praeguse alternatiivi CHOP ees ning uue ja parema raviviisi lisamine tervishoiuteenuste loetellu on oodatud, jääb haigekassa hetkel arvamusele, et BV+CHP ravi ei saa kulutõhusaks pidada enne, kui müügiloahoidja esitab haigekassale täpsemaid andmeid, kuidas lühem ajahorisont (20 aastat) võiks ICER QALY väärtust mõjutada. Seega on haigekassa hetkel seisukohal, et BV+CHP ravi kulutõhusus on ebakindel.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Patsientide arv, kes on saanud 2014-2019. a ravi teenusega 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur“, on välja toodud tabelis 1. Taotleja kirjeldab, et perifeersed T-rakklümfoomid moodustavad Euroopas umbes 10% kõikidest mitte-Hodgkini tüüpi lümfoomidest. Selle alusel võiks öelda, et igal aastal sai Eestis ravi keskmiselt 31 PTCL diagnoosiga patsienti, kuid haigekassa väljavõtte ei kajasta kui suur osa neist patsientidest saab ravi esmakordselt. Taotleja kui ka meditsiiniline ekspert kirjeldab, et aastatel 2014-2018 diagnoositi Eestis 54 perifeerset nodaalset T-rakklümfoomi esmajuhtu (nendest süsteemse anaplastse suurrakk-lümfoomi diagnoosiga oli 11 patsienti). Selle info alusel lisandus igal aastal PTCL esmajuhte keskmiselt 11 tk ehk haigekassa arvutuste järgi oli keskmiselt ca 37% PTCL patsientidest esmadiagnoosiga (7% neist anaplastse suurrakk-lümfoomiga ja 30% neist teise alavormiga). Meditsiiniline ekspert kirjeldab oma hinnangus, et CD30 on ekspresseeritud kõikidel anaplastse lümfoomi juhtudel ning teiste alatüüpide puhul on pinnamarkeri ekspressioon variaabelne – ca 50%-l juhtudest teiste alavormide puhul. Eeldades, et mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuuri vajavate patsientide arv võrreldes 2018. a ja 2019. a suures osas ei muutu ning esmajuhtude protsentuaalne osakaal, mis eelnevalt arvutuste käigus leiti, võiks ka tulevikus sama olla, leiab haigekassa, et järgnevate aastate jooksul võiks BV+CHP esmavaliku ravi vajada kuni 7 patsienti. Seega võib pidada taotleja poolt prognoositud patsientide arvu 6 üsna tõenäoliseks. Taotleja leiab, et iga patsient võiks saada aastas ravi keskmiselt 7 korda. Kui ravi saaks taotleja prognoosi kohaselt 6 patsienti, osutatakse uut teenust 42 korda aastas. Arvestades, et BV+CHP ravi üks kuur maksab vastavalt punktis 2 toodud arvutustele kokku ■■■ eurot, tasuks haigekassa igal aastal taotletud teenuse eest ■■■ eurot. Võrdluseks, ravi CHOP või CHOP analoogiga maksaks ravikindlustusele 6 patsiendi korral ■■■ eurot. Seega aastane lisakulu ravikindlustusele oleks uue teenuse lisamisel ■■■ eurot.

Tabel 1. Teenuse 308R kasutamise statistika 2014-2019. a.

Aasta	Teenus	Teenuse nimetus	Patsientide arv	Kordade arv	Teenuse summa
2014	308R	Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur	292	1 321	2 519 085,65
2015	308R	Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur	271	1 137	2 147 718,29
2016	308R	Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur	291	1 296	2 475 371,20
2017	308R	Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur	317	1 442	2 655 232,40

2018	308R	Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur	341	1 446	2 747 501,58
2019	308R	Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur	342	1542	2 054 493,38

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole põhjendatud.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks – taotleja leiab, et kohaldamise tingimuste lisamine on vajalik. Haigekassa soovib järgmisi kohaldamise tingimusi:

- kemoterapiakuuri võib läbi viia sellekohast tegevusluba omavas haiglas töötav onkoloog või hematoloog tingimusel, et ravikuuri ettevalmistamise ja läbiviimise ajal on tagatud tsütostaatiliste ravimite käsitsemisjuhendite tingimuste täitmine;
- ALK positiivse anaplastilise suurakklümfoomi korral peaks rahvusvahelise prognoosi indeks (IPI) olema ≥ 2 nagu ECHELON-2 uuringus osalejatel;
- Patsientide ECOG sooritusvõime skoor peab olema ≤ 2 – nii nagu ECHELON-2 uuringus osalejatel.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Eelnevalt ravimata T-rakklümfoomi kemoimmunoteraapia, 1 ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Teenus 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi ravikuur“	CHOP või CHOEP raviskeem
Kulutõhusus	Baasanalüüsi järgi annab BV+CHP ravi võrreldes CHOP raviga 1,41 QALY ning ICER QALY väärtuseks on ■■■ eurot. Peale sensitiivsusanalüüsi saadi kõrgeimaks ICER QALY väärtuseks ■■■ eurot. Haigekassa hinnangul on mudeli peamiseks puudujäägiks liiga pikk ajahorisont (45 aastat). Selle alusel elaksid PTCL diagnoosiga patsiendid Eesti tavapopulatsioonist kauem. Kuna majandusanalüüsis kirjeldatud mudelit haigekassale ei esitatud, puudub haigekassal võimalus mudeli ajahorisonti ise muuta ja sellest lähtuvalt selle mõju ICER QALY väärtusele kontrollida. BV+CHP ravi ei saa kulutõhusaks pidada enne, kui müügiloahoidja esitab haigekassale täpsemaid andmeid, kuidas erineva pikkusega ajahorisondid võiksid ICER QALY väärtust mõjutada. Seega hetkel on kulutõhusus ebakindel.	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	Taotleja hinnangul on iga-aastane patsientide arv Eestis 6. Haigekassa peab prognoositud patsientide arvu tõenäoliseks.	

	Keskmine teenuse osutamise kordade arv aastas ühe patsiendi kohta 7. Aastane teenuse kasutamise arv kokku on 42 korda.	Ravitsükli võib korrata 6 või 8 korda.
Teenuse piirhind	██ eurot, 1 ravikuur	
Kohaldamise tingimused	<ul style="list-style-type: none"> • kemoteraapiakuuri võib läbi viia sellekohast tegevusluba omavas haiglas töötav onkoloog või hematoloog tingimusel, et ravikuuri ettevalmistamise ja läbiviimise ajal on tagatud tsütostaatiliste ravimite käsitsemisjuhendite tingimuste täitmine; • ALK positiivse anaplastilise suurakklümfoomi korral peaks rahvusvahelise prognoosi indeks (IPI) olema ≥ 2 nagu ECHELON-2 uuringus osalejatel. • Patsientide ECOG sooritusvõime skoor peab olema ≤ 2 	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	██ eurot	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Eesti Hematoloogide Seltsi poolt esitatud taotluse eesmärgiks on uue ravimiteenuse „Perifeerse nodaalse T-rakklümfoomi esmavaliku ravi brentuksimabvedotiini ja keemiaravi kombinatsiooniga“ lisamine tervishoiuteenuste loetellu. Praegu on taotletud teenuse alternatiiviks ravi CHOP või CHOP analoogi kombinatsiooniga, mida haigekassa hüvitab läbi tervishoiuteenuste loetelu raviteenuse „308R – Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuur“ raames. Brentuksimabvedotiini ja keemiaravi (CHP skeem) kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust perifeerse T-rakklümfoomi ravis hinnati topelt-pimedas, randomiseeritud, kontrollitud III faasi uuringus ECHELON-2. Võrdlusraviks oli CHOP raviskeem. Progressioonivaba elulemus (PFS) mediaanväärtus oli BV+CHP rühmas 27,4 kuud pikem – vastavalt 48,2 kuud (95% UI 35,2- pole määratav) vs 20,8 kuud (95% UI 12,7- 47,6), riskisuhe 0,71 (95% UI 0,54-0,93, p=0,011). 42-kuulise mediaanjälgimisaja jooksul kummaski rühmas veel üldise elulemuse mediaanaega ei saavutatud, kuid leiti, et BV+CHP vähendas võrreldes CHOP-ga surma riski 34% võrra, riskisuhe 0,66 (95% UI 0,46- 0,95), p=0,0244. Taotletava teenuse kulutõhusus on hetkel ebakindel, sest andmed modelleeriti haigekassa hinnangul liiga pikale ajahorisondile ning lühema ajahorisondi mõju ICER QALY väärtusele pole võimalik hetkel hinnata. Aastane lisakulu uue teenuse lisamisel on eeldatavasti ██ eurot.</p>	

6. Kasutatud kirjandus

¹CHMP hinnang: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-adcetris-ii-70_en.pdf

² AbouYabis A.N. et al. (2007). Response and Survival Rates in Patients with Peripheral T-Cell Lymphoma Treated with Anthracycline-Based Regimens: A Comprehensive Meta-Analysis. Blood, 110 (11): 3452.

³ Laribi K. et al. (2018). Recent Advances in the Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma. The Oncologist, 23(9): 1039–1053.

⁴ Adcetris SPC: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190206143665/anx_143665_et.pdf

⁵ Horwitz S. et al. (2019). Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 393(10168):229–240. doi:10.1016/S0140-6736(18)32984-2.

⁶NCCN ravijuhend: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf

⁷ESMO ravijuhend: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)47172-X/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)47172-X/pdf)

⁸https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10199BrentuximabVedotinPTCL_inRec_approvedbyChair_NOREDACT_Post02Apr2020_final.pdf

⁹<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10514>

Täiendatud 13.05.2020

Ravimi Adcetris müügiloahoidja Takeda Pharma AS esitas 13.05.2020 haigekassale uuendatud kulutõhususe analüüsi, milles modelleeriti BV+CHP ja CHOP raviskeemi eeldatavad kulud ja efektiivsusnäitajad 20-aastasele ajahorisondile, eeldades, et patsiendid elavad maksimaalselt 75-aastaseks. Uue mudeli baasanalüüsi järgi on BV+CHP ravi CHOP ravist ■■■ £ kallim ja annab 1,41 QALY asemel kasu 1,17 QALY, mis teeb ICER QALY väärtuseks ■■■ £ asemel ■■■ £. Konverteerides selle eurodesse (vahetuskursus €1 = 0,85£), saame ICER QALY väärtuseks ■■■ euro asemel ■■■ eurot. Peale sensitiivsusanalüüsi leiti, et kõige rohkem tõusis ICER QALY väärtus:

- kui arvestati, et patsiendid saavad ravi 6 tsükli asemel 8 tsükli – ICER QALY tõusis 49% ehk tulemuseks saadi ■■■ £ ehk ■■■ eurot.
- kui OS ja PFS modelleerimiseks kasutati eksponentsiaalse distributsiooni asemel vastavalt Gompertz ja gamma distributsiooni (parim sobivus AIC ja BIC kriteeriumite alusel) – ICER QALY tõusis 45% ehk tulemuseks saadi ■■■ £ ehk ■■■ eurot.

Täiendavalt hindas haigekassa ka 15-aastase ajahorisondi mõju ICER QALY väärtusele. Sellisel juhul tuli BV+CHP kombinatsioonravi ICER QALY väärtusteks vastavalt ■■■ £ ehk ■■■ eurot ja ravist saadav kasu oli 0,97 QALY. Kasutades OS ja PFS väärtuste modelleerimiseks eksponentsiaalse distributsiooni asemel vastavalt Gompertz ja gamma distributsiooni, sai haigekassa ICER QALY väärtuseks ■■■ £ ehk ■■■ eurot.

Lisaks oli mudelis võimalik eraldi hinnata kahe alapopulatsiooni ICER QALY väärtust – teisiti täpsustamata perifeerse T-rakklümfoomi (PTCL-NOS) ja süsteemse anaplastse suurrakklümfoomi (sALCL) korral, mille tulemused leiab tabelist 2.

Tabel 2. ICER QALY väärtused PTCL-NOS ja sALCL alapopulatsioonides.

	15-aastane ajahorisont, tulemuste eksponentsiaalne distributsioon	15-aastane horisont, tulemuste Gompertz ja gamma distributsioon	20-aastane ajahorisont, tulemuste eksponentsiaalne distributsioon	20-aastane ajahorisont, tulemuste Gompertz ja gamma distributsioon
PTCL-NOS	■	■	■	■
sALCL	■	■	■	■

Tulemustest selgub, et PTCL-NOS alapopulatsiooni korral ületavad kõik ICER QALY väärtused haigekassa kuluefektiivsuse piirmäära (40 000 eurot). sALCL alapopulatsiooni korral jäävad eksponentsiaalse distributsiooni korral mõlema ajahorisondi ICER QALY väärtused aga alla 40 000 euro. Samas kasutades modelleerimiseks Gompertz ja gamma distributsiooni, ületab ka sALCL ICER QALY väärtus haigekassa kuluefektiivsuse määra. PTCL-NOS kõrgemad ICER QALY väärtused on tingitud ECHELON-2 uuringus saadud kehvematest PFS ja OS tulemustest CHOP raviskeemi ees. Seega mõnevõrra lisab see teadmine BV+CHP kombinatsioonravi kulutõhususele ebakindlust juurde. Samas rõhutasid ECHELON-2 uuringu läbiviijad, et uuring polnud üles ehitatud eesmärgiga võrrelda ravi efektiivsust erinevate patsientide alarühmade vahel, mistõttu ei pruugi saadud andmed tegelikku brentuksimabvedotiinist saadavat kasu peegeldada.

Seega kokkuvõtvalt mõningane ebakindlus BV+CHP kombinatsioonravi kulutõhususe osas püsib. Kuigi baasanalüüsi käigus jäi 20-aastase ajahorisondi korral ICER QALY 40 000 euro piiridesse ja 15-aastase ajahorisondi korral ületas ICER QALY 40 000 euro piiri vähesel määral (■ eurot), mõjutas ICER QALY väärtust ka OS ja PFS väärtuste modelleerimisviis. Kasutades tulemuste modelleerimiseks alternatiivselt Gompertz ja gamma distributsiooni, mis olid AIC ja BIC kriteeriumite alusel parimaks tulemuste modelleerimisviisiks, ületati mõlema ajahorisondi korral haigekassa poolt määratud kuluefektiivsuse piirmäära.

Haigekassa hinnangul saab BV+CHP kombinatsioonravi pidada kulutõhusaks siis, kui brentuksimabvedotiini ühe viaali hind langeks 35%. Allahindluse arvutamisel lähtus haigekassa ICER QALY väärtusest ■ eurot, mis saadi, kui ECHELON-2 uuringu tulemused modelleeriti 15-aastasele ajahorisondile, kasutades Gompertz ja gamma distributsiooni, sest:

1. perifeerse T-rakklümfoomiga patsientide 5-aasta elulemus on ca 50% ehk tegemist on üsna kehva prognoosiga haigusega;
2. mudelis kasutatud OS ja PFS väärtused on saadud suhteliselt lühikese jälgimisperioodi jooksul, kuid need andmed modelleeritakse üsna kaugesse tulevikku – seega, mida pikem on mudeli ajahorisont, seda suurem ebakindlus saadud tulemuste osas tekib;

-
3. varasemalt haigekassale esitatud brentuksimabvedotiini majandusanalüüside korral on haigekassa eksperdid pidanud oluliseks kasutada mudelis 10-aastast ajahorisonti (algse 40 aasta asemel) – kuna praegusel juhul on tegemist brentuksimabvedotiini kasutamisega esimeses reas, sobib tulemuste modelleerimiseks haigekassa hinnangul veidi pikem ajahorisont.