

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur
Taotluse number	1078

Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Hematoloogide Selts taotleb CD20-vastase monoklonaalse antikeha obinutuzumabi lisamist teenuse 321R „Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur“ piirhinna arvestusse. Nimetatud teenus sisaldaks toimeaine obinutuzumab kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga eelnevalt ravimata kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga täiskasvanud patsientidel, kellele ei sobi kaasnevate haiguste tõttu ravi fludarabiini täisannusega.

Krooniline lümfoidne leukeemia on kõige levinum leukeemia liik, sagedusega 4,2:100 000 aastas. Üle 80 aastate seas on sagedus >30:100 000 aastas. Haigestumise mediaan vanus on 72, umbes 10% patsientidest on alla 55 aasta vanused. Mediaan elulemus pärast diagnoosimist varieerub 18 kuu ja rohkem kui 10 aasta vahel¹.

ESMO ravijuhendi andmetel on heas üldseisundis (füüsiliselt aktiivne, pole olulisi kaasnevaid haigusi, normaalne neerutalitlus) patsientidele esmavalikuks FCR (fludarabiin, tsüklofosfamiid ja rituksimab) kuur. Oluliste kaasuvate haigustega patsientidele on standardraviks kloorambutsiil (kuulub haigekassa soodusravimite loetellu) ning alternatiivideks vähendatud doosidega puriini analooge sisaldavad kuurid (fludarabiin ja tsüklofosfamiid; pentostatiin, tsüklofosfamiid ja rituksimab) või bendamustiin. Antud ravijuhend on koostatud enne obinutuzumabi registreerimist¹.

NCCN ravijuhend soovib esmavalikuna nõrgestatud, oluliste kaasuvate haigustega patsientidele, kes ei talu puriini analooge (eelistuse järjekorras) obinutuzumabi koos kloorambutsiiliga, rituksimabi koos kloorambutsiiliga, ainult rituksimabi või ainult kloorambutsiili².

Taotleja andmetel on Eestis oluliste kaasnevate haigustega patsientide ravis kasutusel olnud kloorambutsiil kombinatsioonis rituksimabi või ofatumumabiga ning kloorambutsiil monoteraapiana. Suure osakaaluga on ka bendamustiin monoteraapiana või kombinatsioonis rituksimabiga. Monoteraapia rituksimabi või ofatumumabiga on kasutusel teise või järgnevate ravivalikutena.

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus;

¹ Eichhorst B et al (2009). Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

² National Comprehensive Cancer Network (2014). Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 4.2014

Ravimi müügiloa hoidja andmetel on ravimi Gazyvaro (obinutuzumab) 25mg/ml 40ml N1 hind koos käibemaksuga [redacted] eurot. Ravimit annustatakse maksimaalselt 8 infusiooni 6 ravitsükliina aastas.

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Hetkel sisaldab teenus 321R „Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoterapiakuur“ hinnaga 2 209,53€ järgnevaid ravikuure:

Kuur	Osakaal	Toimeaine
FCR	0,6	fludarabiin i.v.
		tsüklofosfamiid i.v.
		rituksimab i.v.
F	0,13	fludarabiin p.o.
CHOP	0,13	tsüklofosfamiid i.v.
		vinkristiin i.v.
		doksorubitsiin i.v.
		prednisoloon p.o.
Alemtuzumab	0,14	alemtuzumaab hematoloogiline i.v.

Lisaks on soodusravimite loetelu kaudu kättesaadav toimeaine kloorambutsiil.

Tabel. Kulu ühe patsiendi 6-le ravikuurile alternatiivsete ravimite kasutamisel

Teenus/Ravim	Ritüksimab+ kloorambutsiil*	Obinutuzumab+ kloorambutsiil*
Kulu EHK-le (€)	18 702	[redacted]

*Preparaati Leukeran (kloorambutsiil) 2mg N25 jaehinnaga 6,91 eurot, ostetakse välja kokku 3 korda 6 kuu jooksul.

2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Kaasuvate haigustega eelnevalt ravimata kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel viidi läbi III faasi avatud randomiseeritud uuring (BO21004/CLL11)³, milles patsiendid said, kas ainult kloorambutsiili, obinutuzumabi kombinatsioonis kloorambutsiiliga või ritüksimabi kombinatsioonis kloorambutsiiliga. Uuringus osalesid patsiendid, kelle kaasuvate haiguste skoor oli vastavalt CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) kõrgem kui 6 ja/või kellel oli kreatiniini kliirens <70 mL/min. Kõiki ravimeid said patsiendid 6 28

³ Goede V et al (2014). Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 370:1101-10.

päevast tsükli. Uuringu esimeses staadiumis randomiseeriti 589 patsienti saama obinutuzumabi + kloorambutsiili, rituksimabi + kloorambutsiili või kloorambutsiili monoterapiat. Patsiendid, kellel kloorambutsiili monoterapia ajal või kuus kuud pärast seda haigus progresseerus, lülitusid ümber saama obinutuzumabi ja kloorambutsiili kombinatsiooni. Progressioonivaba elulemus oli esimese staadiumi järgselt kloorambutsiili monoterapia grupis 11,1 kuud, obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis 26,7 kuud ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 16,3 kuud. Uuringu teises staadiumis randomiseeriti veel 193 patsienti saama obinutuzumabi koos kloorambutsiiliga või rituksimabi kloorambutsiiliga. Progressiooni vaba elulemus oli teise staadiumi järgselt obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis 26,7 kuud ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 15,2 kuud. Raskusastmega 3 ja raskemaid kõrvaltoimeid esines obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis märkimisväärselt rohkem kui rituksimab+ kloorambutsiil grupis (70% vs 55% patsientidel). Jätku-uuringu⁴ tulemustel (2014 aprilli seisuga) oli progressiooni vaba elulemus obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis 29,2 kuud ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 15,4 kuud. Üldise elulemuse statistiliselt olulist erinevust kahe grupi vahel ei esinenud.

Tõenduspõhised uuringud obinutuzumabi efektiivsusest võrreldes teiste raviskeemidega puuduvad.

Ühendkuningriik (NICE⁵)- soovitab obinutuzumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kaasuvate haigustega lümfoidse leukeemiaga patsientidele, kellele pole sobilik täisdoosis fludarabiini sisaldavad raviskeemid järgmistel tingimustel:

- bendamustiin ravi ei sobi;
- tootja tagab kokkulepitud allahindluse (patsientide juurdepääsu skeem).

Järeldati, et patsiendid, kes ei talu fludarabiini täisannust jagunevad kaheks: patsiendid, kellel saab kasutada bendamustiini ja patsiendid, kellel ei saa. Viimaste korral (arvestades patsientide juurdepääsu skeemi) kasutades obinutuzumabi kombinatsioonis kloorambutsiiliga võrreldes kloorambutsiili monoterapiaga või rituksimabi koos kloorambutsiiliga jääb kulutõhususe määr (ICER) NHS jaoks aktsepteeritavasse vahemikku (20 000-30 000£ QALY).

Austraalia (PBAC⁶)- Ei toeta obinutuzumabi kasutamist kaasuvate haigustega eelnevalt ravimata kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel, kuna taotluses ei suudetud tõestada obinutuzumabi kulutõhusust. Esitatud taotluses võrreldi obinutuzumabi + kloorambutsiili kulukasulikkust kloorambutsiili monoterapiaga ning rituksimabi + kloorambutsiiliga. Eksperdid leidsid, et potentsiaalselt loetakse obinutuzumab raviks sobilikeks ka meditsiiniliselt terveid (medically fit) patsiente, kuna CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) skoor sisaldab subjektiivseid hinnanguid ning seeläbi hakkaks ravi saama ka osa patsiente, kellel oleks sobilik fludarabiin ravi, samas pole hetkel kaasuvate haiguste

⁴ Goede V et al (2015). Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukeemia* 1-3.

⁵ <http://www.nice.org.uk/guidance/ta343/resources/guidance-obinutuzumab-in-combination-with-chlorambucil-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf>

⁶ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/obinutuzumab-psd-07-2014.pdf>

hindamiseks ka paremat skoori. Nõustuti, et progressioonivaba elulemuse osas on obinutuzumab parem kui ainult kloorambutsiil või rituksimab koos kloorambutsiiliga. Põhiline probleem esitatud mudeli juures oli see, kuidas oli tuletatud progressiooni järgne elulemus. Selleks, et PBAC ravimit soovitaks on nende hinnangul vajalik riskijagamise skeem.

Šotimaa (SMC⁷)- soovib obinutuzumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kaasuvate haigustega eelnevalt ravimata lümfoidse leukeemiaga patsientidele, kellele pole sobilik täisdoosis fludarabiini sisaldavad raviskeemid.

Šotimaal esitati majandusmudelil võrdluseks 4 varianti:

Võrdluspreparaat	Lisakulu	Lisanduvad eluaastad	Kulutõhusus (ICER)
Kloorambutsiil	£26 868	1.06	£25 347
Ritüksimab+kloorambutsiil	£14 886	0.65	£22 901
Bendamustiin	£19 331	0.68	£28 428
Ritüksimab+bendamustiin	£7 673	0.34	£22 568

Võrdluseks kloorambutsiili ning selle kombinatsiooni ritüksimabiga oli esiatud uuring CLL11, millest saadi progressioonivaba elulemuse väärtused, üldine elulemus võeti uuringust CLL5, mis võrdles fludarabiini kloorambutsiiliga. Võrdlused bendamustiini ja selle kombinatsioon ritüksimabiga olid tuletatud kaudsest võrdlusest. Leiti, et majandusanalüüsil on küll mitmeid puudusi, kuid pärast asjakohaste modifikaatorite rakendamist otsustati taotlus rahuldada.

Kanada (pCODR⁸)- soovib obinutuzumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kaasuvate haigustega eelnevalt ravimata lümfoidse leukeemiaga patsientidele, kellele pole sobilik täisdoosis fludarabiini sisaldavad raviskeemid. Otsus tehti, kuna obinutuzumab kombinatsioonis kloorambutsiiliga on üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse näitajate osas parem kui kloorambutsiili monoterapiaga ning progressioonivaba elulemuse osas parem kui ritüksimabi ja kloorambutsiili kombinatsioon. Leiti, et obinutuzumab on kulutõhus.

Iirimaa (NCPE⁹)- ei soovita obinutuzumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kaasuvate haigustega eelnevalt ravimata lümfoidse leukeemiaga patsientidele, kellele pole sobilik täisdoosis fludarabiini sisaldavad raviskeemid. Leiti, et obinutuzumabi kombinatsioonis kloorambutsiiliga ei ole võrreldes ritüksimabiga (+bendamustiin) kulutõhus (50,942€/QALY). Mudel viitab, et obinutuzumab kombinatsioonis kloorambutsiiliga võib olla kulutõhus võrreldes ritüksimabiga (+kloorambutsiil) (29,676€/QALY) või kloorambutsiili monoterapiaga (36,521€/QALY), kuid elulemuse kasu võrreldes ritüksimabiga (+kloorambutsiil) pole tõestatud. Uuring CLL11 näitas, et obinutuzumabil on halvem ohutuse profiil kui ritüksimabil (+kloorambutsiil) või

⁷http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1008_14_obinutuzumab_Gazyvaro/obinutuzumab_Gazyvaro

⁸ <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-gazyva-cll-fn-rec.pdf>

⁹ <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2014/10/NCPE-Web-summary-obinutuzumab.pdf>

kloorambutsiilil ning esitatud majandusmudel alahindab kõrvaltoimete tulemusi ja maksumusi.

2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Obinutuzumabi kulutõhususe või kulukasulikkuse kohta pole avaldatud ühtegi tervik artiklit.

Kasutades uuringust CLL11 saadud progressioonivaba elulemuse tulemusi saab lihtsustatud kujul arvutada täiendkulu tõhususe näitaja (ICER) progressioonivaba eluaasta kohta:

Võrreldes rituksimabi ja kloorambutsiili kombinatsiooniga

$$\text{ICER/PFSYG} = (\text{███} - 18\,702) / [(29,2 - 15,4) / 12] = \text{███} \text{ €}$$

Võrreldes kloorambutsiili monoterapiaga

$$\text{ICER/PFSYG} = (\text{███} - 58,4) / [(26,7 - 11,1) / 12] = \text{███} \text{ €}$$

Antud arvutus ei arvesta asjaolu, et obinutuzumabi kasutamisega kaasneb märkimisväärselt enam raskeid kõrvaltoimeid (neutroopenia, leukopeenia, trombotsütoopenia ja infusiooniga seotud reaktsioonid) kui kloorambutsiili monoterapiaga või rituksimabi ja kloorambutsiili kombinatsiooniga, seega on obinutuzumabi saavate patsientide elukvaliteet kehvem ning kulud kõrvaltoimetele suuremad. Lisaks pole uuringu tulemused praeguseks hetkeks näidanud üldise elulemuse erinevust obinutuzumabi + kloorambutsiili ning rituksimab+ kloorambutsiil grupi vahel.

3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;

Eesti Vähiregistri andmeil diagnoositi aastatel 2006-2010 Eestis keskmiselt 75,4 kroonilise lümfoidse leukeemia (RHK-10: C91.1-C91.3) esmajuhtu aastas, aastail 2000-2006 oli see 65,4. Taotleja hinnangul vajab aastas ravi umbes 140 kroonilise lümfoidse leukeemia patsienti, neist saavad esmakordselt ravi umbes 50% ehk 70 patsienti (arvestades siinkohal aeglast kroonilise lümfoidse leukeemia esmadiagnooside hulga tõusu

Tabel. Taotleja prognoosist lähtuv teenust kasutavate patsientide hulk, teenuse maht ning kulu ravimile.

	aasta <i>t</i> * 2016	aasta <i>t</i> +1 2017	aasta <i>t</i> +2 2018	aasta <i>t</i> +3 2019
Patsiente	20	20	20	20
Maht (mg)	160 000	160 000	160 000	160 000
Kulu, €	███	███	███	███
Lisakulu, €	███	███	███	███

**t*- taotluse menetlemisele järgnev aasta

Obinutuzumabiga ravi saavate patsientide hulk aastas ei muutu kuni obinutuzumabi ravinäidustuse laienemiseni. Patsiendid saavad maksimaalselt 8 ravikuuri, tegelikkuses jääb see arv, arvestades raviasutuste statistikat koodi 321R kasutusest ning patsientide kontingenti (kaasnevate haigustega patsiendid) pigem 6-7 vahele. Taotleja hinnangul

väheneks obinutuzumabi kasutamise arvelt FCR kuuri saavate patsientide arv 10 võrra, ülejäänud 10 oleks patsiendid, kes senini on saanud kloorambutsiili monoterapiat.

Haigekassa andmetel kasutas teenust 321R 2012 aastal 112 patsienti, 2013 aastal 118 patsienti ning 2014 aastal 110 patsienti. Arvestades veel, et osad patsiendid on saanud soodusravimite loetelu kaudu kloorambutsiili monoterapiat võib patsientide arvu prognoosi realistlikuks pidada.

4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;

Teenust hakatakse kasutama regionaalhaiglas, kus on tingimused ja kogemused raviks monoklonaalsete antikehadega ning keemiaravi läbiviimiseks. Eestis on praegu käesolevat raviteenust võimalik osutada kahes raviasutuses:

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Onkoloogia- ja hematoloogiakliinik

SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Hematoloogia-onkoloogiakliinik

Teenuse osutamine toimub kas statsionaari (I ravikuur toimub reeglina statsionaaris), päevastatsionaari või keemiaravi päevaosakonna tingimustes.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Obinutuzumabi kasutamisele peaksid kehtima järgnevad piirangud:

Patsientidele, kellel kaasuvate haiguste tõttu on CIRIS (Cumulative Illness Rating Scale) skoor kõrgem kui 6 ja kellel on kreatiniini kliirens 30-69 mL/min.

Kokku tasutakse aastas maksimaalselt 8 infusiooni eest 6 ravitsükli patsiendi kohta.

Lisaks soovitab meditsiiniline ekspert lisada kriteeriumi:

ECOG/WHO ≤ 2 , see tähendab patsiendid, kes on võimelised enesehoolduseks ja vajavad voodisviibimist $< 50\%$ päevast. Nimetatud tingimus tagaks, et patsient suurema tõenäosusega suudab järgida raviskeemi.

7. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur	Soovitakse olemasolevale kuurile (teenus 321R) lisada toimeainet obinutuzumab
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Olemasoleva teenuse 321R raames kasutatav rituksimab koos kloorambutsiiliga	
Kulutõhusus	Obinutuzumabi kulutõhusus pole teada, praeguseks hetkeks pole obinutuzumab (+kloorambutsiil) üldise elulemuse osas näidanud paremust rituksimabist (+kloorambutsiil). Lisaks kaasneb obinutuzumabiga enam raskeid kõrvaltoimeid, seega võib ravi saavate patsientide elukvaliteet olla kehvem kui rituksimabi korral ning kulud kõrvaltoimetele suuremad.	
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	Potentsiaalsete patsientide arv on taotleja hinnangul 20.	
Teenuse piirhind		
Kohaldamise tingimused	Patsientidele, kellel kaasuvate haiguste tõttu on CIRS skoor kõrgem kui 6 ja kellel on kreatiniini kliirens 30-69 mL/min. ECOG/WHO ≤ 2, see tähendab patsiendid, kes on võimelised enesehoolduseks ja vajavad voodisviibimist < 50% päevast. Kokku tasutakse aastas maksimaalselt 8 infusiooni eest 6 ravitsükli kohta patsiendi kohta.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Lisakulu on üle [redacted] euro ([redacted]).	

Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Praeguseks hetkeks pole obinutuzumab (+kloorambutsiil) näidanud paremust üldise elulemuse osas alternatiivina kasutatavast rituksimabist (+kloorambutsiil), ravimi kulutõhusus pole teada.	
----------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--