

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

| | |
|------------------------|---|
| Teenuse nimetus | Täiskasvanute retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga, 1 vial |
| Taotluse number | 1231 |
| Kuupäev | 05.2018 |

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Täiskasvanute retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga, 1 vial“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Nimetatud teenus sisaldaks toimeaine blinatumomab kasutamist täiskasvanud Philadelphia kromosoom-negatiivsetel B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsientidel, kelle haigus on retsidiveerunud <12 kuu jooksul pärast esmast remissiooni või retsidiveerunud <12 kuu jooksul pärast allogeenset vereloome tüviraku siirdamist või haigus ei ole allunud tsütotoksilisele keemiaravile.

Äge lümfoblastne leukeemia (ALL) on pahaloomuline progressiivne vereloomekoe haigus, millele on iseloomulik ebaküpsete leukotsüütide vohamine luuüdis ja/või perifeerias ning eeltoodust tulenevad sümptomid (väsimus, veritsused ja korduvad infektsioonid), haiguse esinemissagedus Euroopas on 1,2-1,4 : 100 000 isiku kohta aastas. ALL jaguneb mitmeteks alagruppideks vastavalt rakuliinile (T või B rakuline), raku tüübile (küps või eellasrakuline) ja Philadelphia kromosoomi olemasolule (positiivne ja negatiivne)¹. Haigus esineb enam lastel kui täiskasvanutel, samas on ALL diagnoosiga laste 5 aasta elulemus ligikaudu 80%, täiskasvanutest saavutab pikema haigusvaba elulemuse aga vaid 40-50% ning probleemiks on enamasti haiguse taasteke peale esimest täisremissiooni². Täiskasvanud ALL patsientide üldise elulemuse mediaan on retsidiveerunud või refraktaarse haiguse korral 2-6 kuud ning 3-5 aasta elulemus alla 10%³. Nimetatud populatsiooni korral on ravieesmärgiks eelkõige indutseerida piisava pikkusega remissiooni, mis võimaldaks viia patsiendid tüvirakkude siirdamiseni.

Taotletava ravimiga läbi viidud kolmanda faasi kliinilises uuringus (TOWER)³ randomiseeriti 405 täiskasvanud eelnevalt intensiivselt ravitud B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsienti saama blinatumomabi või standard keemiaravi. Blinatumomabi grupis saavutatud üldise elulemuse mediaan oli 7,7 kuud ja keemiaravi grupis 4,0 kuud (P=0,01). Täieliku (34% vs 16%, P<0,001) ja osalise (44% vs 25%, P<0,001) remissiooni saavutas 12 nädala jooksul statistiliselt enam patsiente blinatumomabi grupist kui keemiaravi grupist. Kolmanda astme ja raskemaid kõrvaltoimeid esines blinatumomabi

¹ Saltman D et al (2015). Management and treatment of relapsed or refractory Ph(-) B-precursor ALL: a web-based, double-blind survey of EU clinicians. BMC Cancer 15:771.

² Fielding AK et al (2012). Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood 109: 944-950.

³ Kantarjian H et al (2017). Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 376:836-47.

grupis 87% ja kemoterapia grupis 92% patsientidest, surmavaid kõrvaltoimeid vastavalt 19% ja 17,4%. 24% kummaski grupist teostati vereloome tüvirakkude siirdamine.

NCCN⁴ ravijuhend soovib täiskasvanud patsiendi retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom negatiivse ALL-i raviks kliinilises uuringus osalemist, kemoterapiat, blinatumomabi või inotuzumabosogamitsiini ning nende järel tüvirakkude siirdamise kaalumist.

Eestis on ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidele kättesaadav teenus 306R „Ägeda lümfoidse leukeemia kemoterapiakuur“, mis sisaldab kuure standardriskiga (4 kuuri), keskriskiga (5 kuuri) ja kõrgriskiga (6 kuuri) patsientidele. Lisaks võimaldatakse sobivas seisundis patsientidele ka tüvirakkude siirdamist (teenus 8101 ja 8102).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Müügiloahoidja andmetel on ravimi Blincyto (blinatumomab) 38,5mcg N1 (infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahus) pakendi hind koos käibemaksuga [redacted] eurot. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele saavad patsiendid 2 ravikuuri, järjestikuste ravikuuride vahele jääb ravivaba periood kestusega 14 päeva. Ravi alustamiseks on soovitatav patsient hospitaliseerida vähemalt esimese ravitsükli esimeseks 9 päevaks ning teise ravitsükli esimeseks 2 päevaks. Patsiendid, kes saavutavad täieliku remissiooni (täielik remissioon või täielik remissioon osalise hematoloogilise taastumisega) kahe ravikuuriga, võivad saada kuni 3 lisakuuri konsolideerivat ravi blinatumomabiga. Ravi alguses (1-7 päev) on annuseks 9 µg/ööpäevas, hiljem 28 µg/ööpäevas. 1 tund enne iga ravikuuri algust tuleb intravenoosselt manustada 20 mg deksametasooni.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Blinatumomabiga pole teadaolevalt teostatud kulutõhususe uuringuid.

SMC (Šotimaa)⁵ soovib blinatumomabi kasutamist täiskasvanud retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom-negatiivse B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsientidele arvestades patsientide juurdepääsu skeemi. Esitatud kulutõhususe analüüs võrdles blinatumomabi standardraviga ja põhines teise faasi kliinilistel uuringutel. Baasstsenaariumi korral oli kvaliteetse eluaasta maksumuseks 52 201£ (kulu 77 471£ ja kasu 1,48), sensitivsusanalüüsiga tõusis aga kuni 115 000£.

PBAC (Austraalia)⁶ soovib blinatumomabi kasutamist täiskasvanud retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom-negatiivse B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsientidele lähtudes kokkulepitud allahindlusest ja tingimustest (section 100). Otsus tehti tulenevalt katmata ravivajadusest antud populatsioonil ja lähtudes andmetest, et blinatumomab pikendab üldist elulemust võrreldes standardraviga. Ühe kvaliteetse eluaasta

⁴ NCCN (2018) Acute Lymphoblastic Leukemia. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

⁵ https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1340/dad_blinatumomab_blinicyto_final_may_2016_for_website.pdf

⁶ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/blinatumomab-psd-november-2016.pdf>

maksumus jäi vahemikku 45 000 – 75 000\$, mis oli PBACi hinnangul küll kõrge, kuid taotluse aluseks oleva patsiendipopulatsiooni korral aktsepteeritav.

CADTH (Kanada)⁷ soovib blinatumomabi kasutamist täiskasvanud heas seisus retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom-negatiivse B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsientidele, juhul kui saavutatakse sobiv kulutõhususe tase. Leiti, et pakutud hinnatasemel ning arvestades pikaajalise kasu ebakindlust, ei saa blinatumomabi taotletaval sihtgrupi ravis kulutõhusaks lugeda. Kulutõhususe analüüsis võrreldi blinatumomabi hetkel kättesaadava raviga.

Ühendkuningriik (NICE)⁸ soovib blinatumomabi kasutamist täiskasvanud retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom-negatiivse B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsientide ravivõimaluseks, juhul kui tootja tagab kokkulepitud allahindluse. Patsientide sihtgrupi korral, kes polnud varasemalt saanud parimat toetavat ravi, saadi ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks £49 190 (kogu sihtgrupi korral £55 501), juhul kui arvestati patsientide juurdepääsu skeemiga. Arvestades, et tegemist on elulõpu ravimiga, loeti seda kulutõhusaks. Esitatud majandusmudeli juures peeti ebakindlaks üldise elulemuse andmete ekstrapoleerimist, raviks kuluvat aega ja tervishoiukulude suurust.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Arvestades kolmanda faasi kliinilise uuringu³ andmeid võidetud elukuude ja ravi kestuse kohta ning ravimi maksumust, arvutas haigekassa ühe eluaasta maksumuse (ICERlyg)

$$\text{ICERlyg} = (\text{[redacted]} - 3\,984,1) / [(7,7 - 4,0) / 12] = \text{[redacted]} \text{€}$$

Võttes aluseks Šotimaa ekspertide tuvastatud kvaliteetsete eluaastate koguse ning ravimi maksumuse arvutas haigekassa ühe kvaliteetse eluaasta maksumuse (ICELqaly)

$$\text{ICERqaly} = (\text{[redacted]} - 3\,984,1) / 1,48 = \text{[redacted]} \text{€}$$

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Vastavalt ravimiomaduste kokkuvõttele saavad patsiendid esialgu 2 ravikuuri ning juhul kui saavutatakse täielik remissioon (täielik remissioon või täielik remissioon osalise hematoloogilise taastumisega) kahe ravikuuriga, võivad saada kuni 3 lisakuuri konsolideerivat ravi blinatumomabiga. Taotleja hinnangul vajavad patsiendid ainult kahte ravikuuri.

Tabel 1. Ravimi kulu ravikindlustusele

| | Esimesed kaks ravikuuri | Kolm lisakuuri |
|--------------|-------------------------|----------------|
| mcg | 1435 | 2352 |
| viaale | 37 | 61 |
| kordi (maht) | 56 | 84 |

⁷ https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blinicyto_all_resub_fn_rec.pdf

⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta450/resources/blinatumomab-for-previously-treated-philadelphia-chromosome-negative-acute-lymphoblastic-leukaemia-pdf-82604838372037>

| | | |
|-----------------------|--|--|
| Kulu (€) | | |
| Kulu kokku (€) | | |

Taotleja hinnangul on Eestis aastas ainult üks retsiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom negatiivse B-eellasrakulise ALL-iga patsient. Haigekassa andmetel oli 2017 aastal teenusega 306R „Ägeda lümfoidse leukeemia kemoteeraapiakuur“ ALL-i ravi saanud ja/või ALL-i näidustusel soodusravimeid saanud patsientide arv kokku 57. Haigekassale pole teada kui paljudele nimetatud ALL patsientidest oleks näidustatud blinatumomabi ravi ehk kui paljud neist on retsiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom negatiivse B-eellasrakulise ALL-iga.

Lähtudes lisakulu arvutustes taotletava ravimiga läbi viidud kolmanda faasi kliinilises uuringus² blinatumomabi saanud ja kemoteeraapiat saanud patsientide ravikuuride mediaan arvust (2 vs 1) on lisakulu ühe patsiendi kohta [redacted] € (tabel 2, v1)

Lähtudes lisakulu arvutustes taotletava ravimiga läbi viidud kolmanda faasi kliinilises uuringus² blinatumomabi saanud patsientide ravikuuride mediaan arvust ja kemoteeraapiat saanud patsientide mediaan elulemusest (4,0 kuud, 6 kuuri) on lisakulu ühe patsiendi kohta [redacted] € (tabel 2, v2).

Lähtudes lisakulu arvutustes blinatumomabi ravimiomaduste kokkuvõttest, mille kohaselt saavad patsiendid kuni 5 ravikuuri ja taotletava ravimiga läbi viidud kolmanda faasi kliinilises uuringus² kemoteeraapiat saanud patsientide mediaan elulemusest (4,0 kuud) on lisakulu ühe patsiendi kohta [redacted] €.

Tabel 2 Kulu võrdlus alternatiiviga

| Teenus | Ravi maksumus v1 (€) | Ravi maksumus v2 (€) | Ravi maksumus v3 (€) |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Blinatumomab | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 306R | 3 984,1 | 23 904,7 | 23 904,7 |
| Lisakulu | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis 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

Teenuse kasutamisele peaksid kehtima järgnevad rakendustingimused:

Ravimiteenus on näidustatud täiskasvanud Philadelphia kromosoom-negatiivsetele B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsientidele, kelle haigus on retsiveerunud <12 kuu jooksul pärast esmast remissiooni või retsiveerunud <12 kuu jooksul pärast allogeenset vereloome tüviraku siirdamist või haigus ei ole allunud tsütotoksilisele keemiaravile.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

| | Vastus | Selgitused |
|--|--|---|
| Teenuse nimetus | Täiskasvanute retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga, 1 viaal | |
| Ettepaneku esitaja | Eesti Hematoloogide Selts | |
| Teenuse alternatiivid | Teenus 306R | |
| Kulutõhusus | Ühe eluaasta maksumus: ICERlyg= ████████ € Lähtudes SMC hinnangus välja toodud kvaliteetsete eluaastate arvuga ICERgaly= ████████ € | |
| Omaosalus | Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne. | |
| Vajadus | patsientide arv Eestis 1 teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 2-5 | |
| Teenuse piirhind | 1mcg ████████ € | |
| Kohaldamise tingimused | Ravimiteenus on näidustatud täiskasvanud Philadelphia kromosoom-negatiivsetele B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsientidele, kelle haigus on retsidiveerunud <12 kuu jooksul pärast esmast remissiooni või retsidiveerunud <12 kuu jooksul pärast allogeenset vereloome tüviraku siirdamist või haigus ei ole allunud tsütotoksilisele keemiaravile. | |
| Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku | ██████ - ████████ € | |
| Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta | Taotletakse toimeaine blinatumomabi rahastamist retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom-negatiivsetele B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga täiskasvanud patsientidele. Ravi eesmärk on saavutada remissioon ning viia patsiendid tüvirakkude siirdamiseni. Blinatumomabi raviefekt võrreldes | Ravimi kompenseerimisega kaasneks oluline mõju ravikindlustuse eelarvele, ravimit ei saa võrreldes kemoterapiaga lugeda kulutõhusaks. |

| | | |
|--|--|--|
| | kemoteraapiaga on mõõdukas (võidetakse 3,7 elukuud) ning tüvirakkude siirdamiseni jõudis uuringu andmetel sama hulk patsiente kui platseeboga. | |
|--|--|--|