

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur inotuzumabosogamitsiiniga, üks ravipäev
Taotluse number	1398
Kuupäev	05.2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue ravimiteenuse „Retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur inotuzumabosogamitsiiniga, üks ravipäev“ lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu. Nimetatud teenus sisaldaks toimeaine inotuzumabosogamitsiin (ATC: L01XC26) kasutamist järgmiste täiskasvanud patsientide ravis:

- retsidiveeruv või refraktaarne (CD-22_{pos}) B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia (*acute lymphoblastic leukaemia*, ALL);
- retsidiveeruv või refraktaarne B-eellasrakuline Philadelphia kromosoom positiivne (Ph+)

ALL ning kelle eelnev ravi on vähemalt ühe türosiini kinaasi inhibiitoriga ebaõnnestunud.

Taotletavad näidustused vastavad ravimi Besponsa (inotuzumabosogamitsiin) müügiloo kinnitatud näidustusele¹. Nimetatud populatsioonide korral on ravieesmärgiks indutseerida piisava pikkusega remissiooni, mis võimaldaks viia patsiendid tüvirakkude siirdamiseni.

Äge lümfoblastne leukeemia (ALL, RHK-järgi C91,0) on pahaloomuline progressiivne vereloomekoe haigus, millele on iseloomulik ebaküpsete leukotsüütide vohamine luuüdis ja/või perifeerias ning eeltoodust tulenevad sümptomid (väsimus, veritsused ja korduvad infektsioonid). Vastavalt rakuliinile jaguneb ALL mitmeks alagrupid (T või B rakuline), raku tüübile (küps või eellasrakuline) ja Philadelphia kromosoomi olemasolule (positiivne ja negatiivne). Kõige sagedasem (85%) on B-eellasrakuline vorm, sealjuures avaldub kasvajarakkudel B-liini marker CD-22 50-100% juhtudest. ALL kuulub harvikaiguste kategooriasse ning seda esineb enam lastel (80% leukeemiatest) kui täiskasvanutel (20% täiskasvanutel esinevatest ägedatest leukeemiatest, esinemissagedus 1,2-1,4/100 000 isiku kohta aastas). Täiskasvanutest saavutab pikema haigusvaba elulemuse 40-50%, probleemiks on enamasti haiguse taasteke peale esimest täisremissiooni. Täiskasvanud ALL patsientide üldise elulemuse mediaan retsidiveerunud või refraktaarse haiguse korral on 2-6 kuud, 3-5 aasta elulemus <10%. Allogeenset tüvirakkude siirdamist peetakse ainsaks tervistavaks ravivõimaluseks, kuid selleni jõudmiseks on tarvis eelneva ravi käigus saavutada piisav ravivastus, mis lubab tüvirakkude siirdamist. Eesti Vähiregistri andmeil oli Eestis 2017a 6 ägeda lümfoidleukeemia (C91.0) esmasjuhtu (vanuskategoorias 20-85) ning 8 juhtu alla 20-aastaste hulgas (neist 7 vanuskategoorias 0-9).

Otsesed võrdlusuuringud blinatumomabiga puuduvad, mis on Eestis rahastatav alternatiiv PH-patsientidele. Taotlusega on esitatud II faasi uuring (võrdlusrühmata) ja III faasi uuring (INOVATE). Meditsiiniline ekspert on täiendavalt esitanud retrospektiivse kontrollrühmata kirjeldava uuringu laste subgrupis.

¹ Besponsa ravimi omaduste kokkuvõtte (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190719145624/anx_145624_et.pdf)

II faasi kliinilises uuringus² (avatud, kontrollrühmata, NCT01134575) raviti inotuzumabosogamitsiiniga (iv, iga 3-4 nädala tagant) 49 patsienti vanuses 6-80 eluaastat, kellel oli diagnoositud ägeda lümfoblastleukeemia relaps või refraktoorne haigus (ECOG skoor 0-3, adekvaatne neeru-, maksa-, ja südamefunktsioon ja CD-22 ekspressioon vähemalt 20%). Haigetele, kellel ei tekkinud pärast kahte ravikuuri paranemist või progressiooni, manustati täiendavalt uuringuravimile 375mg/m² rituksimabi (selliseid oli 18%). Kõiki patsiente oli enne uuringu läbiviimist varasemalt ravitud (antratsükliinide, steroidide, vinkristiini, tsüklofosfomiidi, tsütarabiini, metotreksaadi või nende kombinatsioonidega), sealjuures 24% oli saanud varasemalt ka rituksimabi. CD22_{pos} ekspressioon oli kõikide patsientide puhul vähemalt 50%. Inotuzumabosogamitsiini mediaantsükliite arv uuringu lõpuks oli 2, mediaan tsükliite vahe 3 nädalat. Tulemuste kohaselt saavutas üldise ravivastuse 57% (95% CI: 42-71) patsientidest, 18% saavutas täieliku remissiooni, 39% olid raviresistentsed ja 4% surid nelja nädala jooksul ravi alustamise järgselt. Üldise elulemuse mediaan 5,1 kuud (95% CI: 3,8-6,4 kuud). Urijad jõudsid järeldusele, et täiendavalt tuleks inotuzumabosogamitsiini uurida suuremates kliinilistes uuringutes ning võrrelda standardkemoterapiaga kui ka koos teiste monoklonaalsete antikehadega

III faasi avatud disainiga randomiseeritud kliiniline uuring³ (INO-VATE, NCT01564784) viidi läbi täiskasvanud retsidiveerunud või refraktaarse ($\geq 5\%$ blaste luuüdis) CD22_{pos} ALL-iga patsientidega (n=326). Lõplikku analüüsi kaasati esimesed 218 randomiseeritud patsienti (inotuzumabosogamitsiin, n=109 ja standard kemoterapia, n=109). Standardkeemiaravi patsientidele ordineeriti üks kolmest r/r ALL patsientide ravis kasutatavast kõige levinuimast raviskeemist: FLAG, HIDAC (kõrg doosis tsütarabiin) või tsütarabiin+mitoksantroon. Standardravi grupis mediaanravitsükliite arv 1, ravitud patsiente 96 (13 keeldus ravist). Inotuzumabosogamitsiini manustati kokku kuni ≤ 6 tsükliit, mediaanarv 3. Esmasteks tulemusnäitajateks olid täielik remissioon (CR) ja üldine elulemus (OS):

- **CR:** uuringuravimi grupis kõrgem (80,7%, 95% CI: 72-88) kui standardravi grupis (33,3%, 95% CI: 24-44); $p < 0,001$. Philadelpiia kromosoom pos ei olnud erinevus gruppide vahel (34,1% $p=0,08$) statistiliselt oluline.
- **OS:** uuringuravimi grupis 1 kuu pikem (inotuzumabosogamitsiini 7,7 kuud vs standardravi grupis 6,7 kuud), HR 0,77 (97,5% CI: 0,58-1,03; $p=0,04$), mis ei olnud statistiliselt oluline (eeldefineeritud p -väärtuse 0,0208 suhtes). *Post-hoc* analüüsil⁴ saadi statistiliselt oluline erinevus gruppide vahel 7,7 vs 6,2, 24-kuu elulemuse määr 22,8% vs 10,0% (HR=0,75; 97,5% CI: 0,57-0,99, $p=0,0105$). Elulemus stratifitseeritult tüvirakkude siirdamisele näitas riskitiheduse suhteks 0,70 (97,5%; CI: 0,50-0,99, $p=0,0095$), sh OS_{median} 6,7 (inotuzumab) vs 5,5 kuud (standardravi). PH- riskitiheduse suhte HR=0,68 (97,5% CI, 0,51-0,92) ja PH+ hulgas üldise elulemuse erinevust ei täheldatud.

Teisesteks tulemusnäitajateks ohutus, remissiooni kestus, progressioonivaba elulemus (PFS), tüvirakkude siirdamise määr ja MRD määr.

- PFS_{median} oli uuringuravimi grupis 3,2 kuud pikem (PFS_{median} 5,0 kuud) standardravi grupist (PFS_{median} 1,8 kuud), HR 0,45 (97,5% CI: 0,34-0,61); $p < 0,001$.
- Remissioon kestis 1,5 kuud pikemalt standardravi grupist (4,6 kuud vs 3,1 kuud).

² Kantarjian HM, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calicheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2012 Apr;13(4):403-11.

³ Kantarjian HM, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):740-53.

⁴ Kantarjian HM, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer*. 2019 Jul 15;125(14):2474-2487.

- Tüvirakkude siirdamisele jõudis oluliselt rohkem patsiente uuringuravimi grupist kui standardravi grupist (41% vs 11%)
- Sealjuures oli uuringuravimi grupis ka oluliselt kõrgem MRD-neg määr (78,4%, 95% CI:68-87) vs standardravi grupis 28,1% (95% CI:14-47); p<0,001).

Tõsiste kõrvaltoimete osakaal oli mõlemas grupis sarnane (48% vs 46%), sagedaseim febrilne neutropeenia (inotuzumabosogamitsiin 12% vs standardravi 18%). Maksa toksilisus avaldus rohkem inotuzumabosogamitsiiniga ravitud patsientide hulgas - aspartaat aminotranferaaside tõus (20% vs standard 10%), hüperbilirubineemia (15% vs 10%) jaalaniini tranferaasi tõus (14% vs 11%). Veno-oklusiivne haigus tekkis enam inotuzumabosogamitsiiniga ravitud patsientidel 11% vs 1%. Astme 5 kõrvaltoimeid tekkis inotuzumabosogamitsiiniga ravitud patsientidel enam (17, 4 fataalset) vs standardravi (11, 2 fataalset).

Laste puhul on hinnatud inotuzumabi efektiivsust **retrospektiivse kontrollrühmata uuringus**⁵ *compassionate use* programmi raames inotuzumabi saanud lastel (vanus ≤21, mediaan 11,5 a). Uuringu raames kirjeldatakse 51 lapse ravitulemusi (programmis osales 100 last). Inotuzumabi manustati patsientidele müügilooaga kinnitatud skeemi järgi. Eelnevate raviskeemide mediaan oli 5. Tulemusnäitajateks oli ravivastus (CR), sündmusvaba elulemuse määr (EFS) ja üldise elulemuse määr (OS). Täieliku ravivastuse sai 67% patsientidest, kellel oli M2/M3 luuüdi relaps, sh CR 36% ja CRi 31%. Ravivastus puudus 19%, osaline ravivastus tekkis 7%. Enamik patsientidest (86%) saavutas ravivastuse esimese tsükliga. Patsientidest 21 (41%) jõudis tüvirakkude siirdamiseni, 4 patsienti said täiendavalt blinatumomabi või CAR T ravi. Mediaanaeg tüvirakkude siirdamiseni 3,7 nädalat. Kogu kohordi 12-kuu EFS ja OS määrad olid vastavalt 23,4+/-7,5% ja 36,3+/-9,3%. Ükski patsient ei surnud toksilisuse tõttu ning ravi ajal ei esinenud sinusoidse obstruktsiooni sündroomi (SOS). Küll aga esines 52% patsientidest SOS tüvirakkude siirdamise järgselt (sh 2 fataalset). Kõrvaltoimete profiil on avaldatud üksnes 1. ravitsükli kohta, mille kohaselt esines 3. astme kõrvaltoimetest infektsioon 16%, febrilne neutropeenia 12%, ALAT ja ASAT tõus vastavalt 6% ja 4% ja tuumor lüüsi sündroom 3,9%. Lühikese jälgimisperioodi jooksul tekkis 12 patsiendil inotuzumabi ravi järgselt retsidiiv.

NCCN⁶⁻⁷ - soovib täiskasvanud r/r B-ALL nii PH+ (TKI refraktaarsus, kategooria 2A,) kui ka PH- patsientidele (kategooria 1). Laste puhul on inotuzumab (kategooria 2A) kui üks alternatiividest, kuid juurde on lisatud märkus, et seostatud hepatotoksilisuse ja eluohtliku venooklusiivse haigusega.

ESMO⁸- viitab, et puudub universaalne ravijuhis, kuid esineb konsensus üldisele käsitlusele. Markerite CD19, CD20 ja CD22 ekspressioon kasvajarakkudel on terapeutilise väärtusega. Nii blinatumomab kui ka inotuzumab on näidanud II faasi uuringutest lubavaid tulemusi ning on uurimisel võrreldes standardraviga. Kemoterapia standardina kõige levinum fludarabiini ja antratsükliini sisaldavad skeemid (nt FLAG-Ida, fludarabiin, kõrg doosis ara-C, granulotsüüte stimuleeriv faktor ja idarubitsiin). Kasutatakse ka klofarabiini sisaldavaid skeeme koos tsütarabiiniga, tsüklofosfamiidi või etoposiidiga ning vinkristiini. Retsidiveerunud Ph+ ALL-iga patsientidele tuleks tagada uue põlvkonna märklaudravi türosiini kinaasi inhibiitoriga.

⁵ Bhojwan, D. et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia. (2019). Leukemia. volume 33, 884–892.

⁶ NCCN v1.2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

⁷ NCCN v2.2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf

⁸ ESMO (2016) <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/acute-lymphoblastic-leukaemia>

1.1. Alternatiiv

Sobivas seisundis patsientidele võimaldatakse tüvirakkude siirdamist (teenus 8101 ja 8102).

Philadelphia kromosoom positiivsetel (Ph+): 306R, „Ägeda lümfoidse leukeemia kemoterapiakuur“, mis sisaldab NOPHO-ALL 2008 raviprotokolli järgseid raviskeeme nii standardriski (4 kuuri), keskriiskiga (5 kuuri) ja kõrgriskiga (6 kuuri) patsientidele. Lisaks on läbi soodusravimite nimekirja Ph+ ägeda lümfoidse leukeemiaga patsientidele kättesaadav türosiini kinaasi inhibiitoritest 100% soodustusega **imatiinib**.

Philadelphia kromosoom negatiivsetel (Ph-): 306R ning täiskasvanute puhul ka **395R** „Retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga, üks ravipäev“, kui haigus on retsidiveerunud <12 kuu jooksul pärast esmast remissiooni või <12 kuu jooksul pärast allogeenset vereloome tüviraku siirdamist või haigus ei ole allunud tsütotoksilisele keemiaravile.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Müügiloahoidja esindaja andmetel on ravimi Bespona (inotuzumabosogamitsiin) 1mg annuse konfidentsiaalne hind koos hulгимүүги juurdehindluse ja käibemaksuga on ■■■■■ eurot. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele on ravi r/r ALL (CD22_{pos}) Ph+ patsientide puhul näidustatud kui enne on ravi türosiini kinaasi inhibiitoriga ebaõnnestunud.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)⁹ soovib ühe võimalusena kasutada täiskasvanutel r/r ALL ravis patsientidel, kel esineb CD22 positiivne B-eellasrakulisus. Philadelphia kromosoom positiivsed haiged peaksid olema saanud vähemalt 1 türosiini kinaasi inhibiitorit. Kliinilised uuringud ei näita üldise suremuse eelist, kuid otsuseni jõuti arvestades, et tüvirakkude siirdamisele jõuab siiski rohkem patsiente, seega on ravim kliiniliselt efektiivne. Esitatud kulutõhususe analüüs võrdles inotuzumabi standardraviga, saadi ICER_{QALY} £ 37 497, kui arvestati NICE tähelepanekuid ja sisaldas konfidentsiaalset pakkumust. Soovitatakse ainult juhul kui müügiloahoidja tagab sobiva hinnataseme, täpsemad andmed on konfidentsiaalsed.

Šotimaa (SMC)¹⁰ soovib kasutada monoterapiana täiskasvanutel r/r CD22_{pos} B-eellasrakulise ALL ravis. Philadelphia kromosoom pos patsientidel peab olema eelnevalt ebaõnnestunud ravi vähemalt 1 türosiini kinaasi inhibiitoriga. Soovitatakse ainult patsientidele, kellega on hilisemalt kavatsus teostada tüvirakkude siirdamine. Esitatud kulutõhususe analüüs võrdles inotuzumabi standardraviga ning Ph- patsientidel täiendavalt ka blinatumomabiga. Arvestades pakutud sobivat juurdepääsu skeemi inotuzumabile saadi ICER_{QALY} £ 72 072 (ajahorisont 10a).

Kanada (CADTH)¹¹ soovib, kui müügiloahoidja tagab sobiva kulutõhususe. Sobiv Philadelphia kromosoom + ja – patsientidele r/r ALL raviks, kellel on hea jõudlus. Kromosoom positiivsetel patsientidel peab eelnevalt olema ühe türosiini kinaasi inhibiitoriga ravi ebaõnnestunud ning standard induktsioon kemoterapia peab eelnema inotuzumabozogamitsiin ravile. Ravi tuleb teostada kuni vastuvõetamatu toksilisuse tasemeni või haiguse progressioonini (max kuni 3 tsükli), seda patsientide puhul kellega on plaanis hematopoeetiline tüvirakkude siirdamine.

⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta541>

¹⁰ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3469/inotuzumab-ozogamicin-bespona-final-may-2018-for-website.pdf>

¹¹ <https://www.cadth.ca/bespona-acute-lymphoblastic-leukemia-details>

Patsiendid kellega ei ole plaanis tüvirakkude siirdamist (kuid kes saavutavad täieliku remissiooni või täielikku remissiooni osalise hematoloogilise taastumise ja minimaalsete haigusnähtude kadumise) võib ravi teostada kuni 6 tsükliks.

Iirimaa (NCPE)¹² soovib kaaluda rahastust, kui müügiloahoidja tagab hinnataseme, mis tagab sobiva kulutõhususe. Madal kulutõhususe tõenäosus olemasolevate ravimeetodite ees. Taotluses esitati Besponsa 1 viaali hinnaks 9 970 eur, st ühe patsiendi ravi (3 tsükliks, 10 viaali) maksaks kokku 117 148 EUR. Esitatud kulutõhususe analüüs võrdles inotuzumabi standard keemiaraviga (skeem FLAG-IDA), täiendavalt paluti müügiloahoidjal esitada ka võrdlus blinatumomabiga. NCPE hinnangul langeb ICER_{QALY} 52 183-84 983 vahele, võidetakse 1,226 kvaliteetset eluaastat.

Austraalia (PBAC)

- *r/r PH- ALL*¹³: soovib retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom negatiivse CD22_{pos} patsientidele esimese või teise päästva ravina (ECOG staatus 0-2). PBAC viitab, et inotuzumabi kasutust ei peaks vanusega piirama. Otsusele jõuti arvestades kulu minimeerimise analüüsi (võrdluses blinatumomabiga).
- *r/r PH+ ALL*¹⁴: soovib retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom positiivse CD22_{pos} patsientide (ECOG staatus 0-2) ravimise (kuni 3 tsükliks), kelle eelnev ravi on türosiini kinaasi inhibiitoriga ebaõnnestunud. PBAC tõdeb, et kuigi uuringu käigus ei saadud statistilist olulist erinevust uuringugruppide vahel, siis arvestades PH+ patsientide väikest arvu, ei ole usutav, et tegelikkuses esineks selline erinevus sõltuvalt Philadelphia staatuselt. Lisaks, arvestades patsientide vähest arvu peeti ka mõju eelarvele võrreldes PH-patsientidega väikeseks.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja on esitanud kaks majandusanalüüsi: kuluvähendamise analüüsi (võrdlus blinatumomabiga ja lihtsustatud kulutõhususe analüüsi (võrdlus keemiaraviga (skeemid: FLAG, HIDAC ja tsitarabiini+mitoksantroon). Kuluvähendamise analüüsi kohaselt maksab ravi inotuzumabiga kokku ■■■■ eurot ning ravi blinatumomabiga kokku ■■■■ eurot, vahe ■■■■ eurot (blinatumomabi ravi odavam). Analüüsis võrreldakse ka ravimi maksumuse ja manustamisega seotud kulusid. Haigekassa on tuvastanud esitatud analüüsis järgmist:

- Eeldatakse, et inotuzumabi ravi kestab maksimaalselt 3 tsükliks (st 77 päeva). Ravimi Besponsa SPC kohaselt võib nendele patsientidele, kellega ei ole plaanis jätkata tüvirakkude siirdamisega teostada ravi kuni 6 tsükliks (kui esineb täielik CR). Esitatud analüüs ei kata eeltoodud patsiendigrupi, st analüüs kohaldub üksnes sihtgrupile, kellel on plaanis tüvirakkude siirdamine.
- Esitatud analüüs põhineb eeldusel, et inotuzumabi ravimiseks kasutatakse 8,9 viaali. Kasutatav ravimi kogus ning viaalide arv on otseses sõltuvuses patsiendi kehapindalast. Keskmise kehapindalaga (1,80m²) korral on kasutatav viaalide arv vähemalt 10, millele on viidanud ka Iirimaa oma hinnangus¹⁰. Lisaks tuleb arvestada, et kuna patsientide arv on väga väike, ei ole võimalik ka viaalide jagamine, mis võib ravi maksumust veelgi oluliselt suurendada. See tähendab, et kui ravi teostatakse 3 tsükliks, on vajaminevate täisviaalide arv 12 (iga tsükkel 4

¹² <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/09/Summary-INO.pdf>

¹³ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/inotuzumab-ozogamicin-psd-november-2018.pdf>

¹⁴ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-05/files/inotuzumab-psd-05-2019.pdf>

viaali). Eeltooduga arvestades on kulu ravimile [REDACTED] eurot. Ka teised kulutõhususe hindajad on viidanud, et kulu inotuzumabi ravile on väga tundlik viaalide arvu ning kasutatud kehapindala väärtuse suhtes.

- Ravimi blinatumomab kulude hulka on arvestatud statsionaarse ja ambulatoorse päeva maksumus vastavalt 20 ja 36 päeva eest (kogukulu 4328 eur). Ravimi Blincyto (blinatumomab) SPC kohaselt on soovitatav patsient hospitaliseerida vähemalt esimese ravitsükli esimeseks 9 päevaks ning teise ravitsükli esimeseks 2 päevaks, st kokku 11 statsionaarset haiglaravi päeva. Samas tuleb arvestada, et haiglapäevade arv sõltub patsiendi tervises seisundist, ning ravi võib olla ka oluliselt pikem. Selle muudatusega arvestades on hospitaliseerimise kulu Blincyto korral vähemalt 1287,33 eurot ning kogukulu blinatumomabile seega [REDACTED] eurot.
- Inotuzumab kulude hulka ei ole arvestatud statsionaarse haiglaravi kulusid. Ka NICE on viidanud, et üks inotuzumabi kulutõhusust enim mõjutavamate teguritest on haiglaravi päevade arv. Inotuzumabi hospitaliseerimise vajadus on erialaselt (taotleja) hinnangul minimaalselt 3 päeva tsükli kohta, st kokku 9 päeva. Sellega arvestades on kulu inotuzumab ravile 3 tsükli vältel vähemalt [REDACTED] eurot.

Eeltoodut arvestades on inotuzumabi ravi võrreldes blinatumomabi raviga [REDACTED] eurot kallim. Samas ka siin tuleb arvestada teatava ebakindlusega, kuivõrd kuluminimeerimise analüüsil ei ole arvestatud kummagi ravimi puhul võimalike kõrvaltoimete käsitlest ega ka premedikatsioonist tulenevate kuludega. Sealjuures jääb alati teatav ebakindlus haiglaravipäevade osas

Lihtsustatud kulutõhususe analüüsis üle kolme keemiaravi skeemi (FLAG, HIDAC ja tsütarabiini ja mitoksantroni kombinatsioon) on aluseks võetud Iirimaa hindamisprotsessis tuvastatud kvaliteetsete eluaastate kogus 1,226 (diskonteerimise määr 5%), millega on leitud **ICER_{QALY} väärtuseks 52 470 eurot**. Haigekassa tuvastas analüüsis alljärgnevad asjaolud:

- Iirimaa poolt tuvastatud eluaastate koguse kasutamine käesoleval juhul üle kolme skeemi (FLAG; HIDAC ja tsütarabiini ja mitoksantroni kombinatsioon) kulutõhususe leidmiseks on kantud väga suurest ebakindlusest, kuivõrd Iirimaa hindamisprotsessis kasutati majandusmudelil võrdlusena keemiaraviskeemi FLAG-IDA (uuringus seda raviskeemi ei kasutatud), mille pinnalt Iirimaa kvaliteetsete eluaastate väärtuse (1,226) tuvastas.
- Esitatud analüüsis on müügiloa hoidja teinud arvutusliku vea FLAG skeemi kulu arvutamisel (jättes arvestamata tsütarabiini kulu) ning ka ravimi kogused ei vasta uuringus kasutatutele ning hinnad ei vasta üheselt praegu kompenseeritavatele hindadele. Nende muudatustega arvestades on FLAG skeemi kulu [REDACTED] eurot (esitatud [REDACTED] euro asemel) ning seetõttu kolme skeemi keskmine kulu uuringu proportsioone arvestades [REDACTED] eurot (esitatud [REDACTED] euro asemel).
- Korrigeerides lisaks ka kasutatavate viaalide arvu lähtuvalt asjaolust, et inotuzumabi jagamine patsientide väikese arvu tõttu ei ole võimalik (st 12 viaali) on **ICER_{QALY} väärtuseks 72 236 eurot**.

Eeltoodut arvestades on inotuzumumabi täiendkulutõhususe määr (vs keemiaravi) kõrge, ebasoodne ja väga ebakindel.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul on Eestis igal aastal üks inotuzumabi ravi vajav isik. Müügiloahoidja on täiendavalt selgitanud, et inotuzumabi on läbi Vähiravifondi kompenseeritud varasemalt vähemalt

ühele patsiendile. Eesti haigekassa raviarvete kohaselt kasutas 2019a ravimiteenust 306R 44 patsienti, imatiniibi ei ole ALL näidustusel 2019a kasutatud (viimati kasutati 2018a ühel isikul) ning teenust 395R kasutas üks patsient. Haigekassale pole teada kui paljudele eeltoodud patsientidest oleks näidustatud ravi inotuzumabosogamitsiiniga ehk kui paljud neist on retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom negatiivse või kromosoom positiivse B-eellasrakulise CD22_{pos} ALL-iga. Tüvirakkude siirdamisele (8101 ja 8102) ei ole diagnoosikoodiga C91.0 jõudnud viimasel kolmel aastal ükski patsient.

Inotuzumabozogamitsiin: Vastavalt SPC andmetele: 3 või 4 nädalaste tsüklikena (enne ravi alustamist peab CD22 olema positiivne). Patsiendid, kellel seisab ees tüvirakkude siirdamine, on ravi soovitatav kestus 2 tsükli. Kolmandat tsükli võib kaaluda patsientidel, kes ei saavuta pärast kahte tsükli täielikku remissiooni (CR) või täielikku remissiooni osalise hematoloogilise taastumise (CRi) ja minimaalsete haigusnähtude (MRD) kadumisega. Patsientidele, kes ei jätkata HSCT-ga, võib manustada kuni 6 tsükli. Kõigil patsientidel, kes ei saavuta kolme ravitsükliga CR/CRi, tuleb ravi peatada.

Tabel 1. 1. tsükli ja järgnevat tsükli manustamisekselt ravivastusest

	1. päev	8. päev*	15. päev*
1. tsükli manustamisekselt			
Kõik patsiendid			
Aenus (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Tsükli kestus	21 päeva [†]		
Järgnevat tsükli manustamisekselt ravivastusest			
Patsiendid, kes saavutasid CR või CRi [‡]			
Aenus (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Tsükli kestus	28 päeva [†]		
Patsiendid, kes ei saavutanud CR või CRi [‡]			
Aenus (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Tsükli kestus	28 päeva [†]		

Blinicyto (blinatumomab)¹⁵:

Patsiendi kehakaal	1. ravitsükkel			Järgnevat tsükli	
	1. kuni 7. päev	8. kuni 28. päev	29. kuni 42. päev	1. kuni 28. päev	29. kuni 42. päev
Vähemalt 45 kg (fludarabiini enamus)	9 µg/ööpäevast püsin-fusioonina	28 µg/ööpäevast püsin-fusioonina	14-päevane raviotah period	28 µg/ööpäevast püsin-fusioonina	14-päevane raviotah period
Kuni 45 kg (BSA/ sõltuv enamus)	5 µg/m ² /ööpäevast püsin-fusioonina (ei tohi alata 9 µg/ööpäevast)	15 µg/m ² /ööpäevast püsin-fusioonina (ei tohi alata 28 µg/ööpäevast)		15 µg/m ² /ööpäevast püsin-fusioonina (ei tohi alata 28 µg/ööpäevast)	

FLAG skeem: vastavalt INO-VATE kliinilise uuringu andmetele said patsiendid 1.-6. päeval tsütaraabiini 2g/m² päevas ja fludarabiini 2.-6. päeval 30mg/m² ja G-CSF 5mcg/kg päevas (tsükkel 28p).

Tabel 1. Ravimi kulu ravikindlustusele 1 patsiendi kohta ning võrdlus alternatiividega

	Inotuzumabozogamitsiin	PH-	PH+
		Blinatumomab	FLAG ^{***} (tsütaraabiin+fludarabiin+glatanüotsütide kolooniaid stimuleeriv faktor)
kogus 1 tsükkel*	3,24mg	651mcg	21,6g+270mg+10500mcg
tsükli arv**	3 tsükli	2 tsükli	1 tsükkel
viaale	12	37,2	
kulu ravimile, kokku €			
inotuzumabi lisakulu (€)			
voodipäevade arv	9/25****	11*****	33****
kulu voodipäevadele	1053,27/2925,75	1287	3864
kulu kokku (€)			
inotuzumabi lisakulu (€)			

*arvutus põhineb keskmisel keha pindalal 1.80m²

** mediaantsükli arv INO-VATE uuringus

*** FLAG skeemi järgi sai uuringus ravi 57,1% patsientidest (enamus).

**** 9 vp on min vajadus taotleja hinnangul (arvesse võetud võrdluses blinatumomabiga kuna ka blinotomambi puhul on arvestatud min vajadust). 25 vp on arvestatud võrdluses keemiaraviga (saadud INO-VATE uuringus), kuna ka keemiaravi puhul on arvestatud INO-VATE uuringu tulemusi hospitaliseerimise päevade arvu osas (neid võrreldi omavahel).

***** min voodipäevade arv SPC kohaselt

¹⁵ Blincyto. Ravimi omaduste kokkuvõtte. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_et.pdf

Seega on lisakulu ühe täiskasvanud patsiendi kohta, kui asendab ravi blinatumomabiga (PH-) [redacted] eurot ning lisakulu ühe täiskasvanud patsiendi kohta kui asendab keemiaravi (PH+) [redacted] eurot. Blinatumomab on kättesaadav üksnes täiskasvanud patsientidele (taotlus lapspatientidele on menetluses, 1409).

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. Teenuse kasutamisele peaksid kehtima järgnevad rakendustingimused:

Haigekassa võtab tasu maksmise kohustuse üle tingimusel, et teenust osutatakse täiskasvanud B-eelasrakulise CD22_{pos} lümfoplastleukeemiaga patsiendile, kelle haigus on retsidiveerunud pärast esmast remissiooni või pärast allogeenset vereloome tüviraku siirdamist või haigus ei ole allunud tsütotoksilisele keemiaravile. Philadelphia kromosoom-positiivse patsiendi korral peab ravi türosiini kinaasi inhibiitoriga olema ebaõnnestunud. Ravimiteenust rakendatakse max kuni 3 tsükli ühe patsiendi kohta.

Täiendavalt kaaluda järgmist:

- Ravimi SPC kohaselt ei ole inotuzumabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0-18 tõestatud. Austraalia laiendas inotuzumabi kasutamist ka lapspatientidele viitega usutavale kliinilisele efektiivsusele. Eesti meditsiiniline ekspert on esitanud täiendavalt taotlusele retrospektiivse kontrollrühmata uuringu (madala tõendusega), kus hinnati blinatumomabi efektiivsust 51 r/r ALL lapsel (kirjeldatud punktis 1.3).
- Piirata blinatumomabi kasutamist inotuzumabi saanud patientidel ja vastupidi, kuna nende ravimite kliiniline efektiivsus ja kuluefektiivsus teineteise järel kasutamisel ei ole teada.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoplastleukeemia ravikuur inotuzumabosogamitsiiniga, üks ravipäev	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	(Ph+) 306R- keemiaraviskeemid (Ph-) 306R-keemiaraviskeemid 395R-blinatumomab (täiskasvanud)	395R- laiendamist lastele alles taotletakse (taotlus 1409)
Kulutõhusus	(Ph+) HK kordusanalüüsil ICER _{QALY} kuni 72 236 eurot, kuid tulemus on ebakindel. (PH-) Kuluvähendamise analüüsil: inotuzumabi ravi on võrreldes blinatumomabi raviga [redacted] eurot kallim. Selleks, et kulud oleksid blinatumomabi vastu minimeeritud peaks inotuzumabi hind oluliselt langema.	(PH+) esineb vajadus (PH-) täiskasvanutel katmata vajadust ei esine. Esineb vajadus lastel, kuid kui blinatumomab saab 395R raames laienduse, siis katmata vajadust ei esine ka selles subgrupis.

Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	patsientide arv Eestis 1 igal aastal	
Teenuse piirhind	Hetkel ei hinnata.	
Kohaldamise tingimused	<p>Haigekassa võtab tasu maksmise kohustuse üle tingimusel, et: teenust osutatakse täiskasvanud B-eelasrakulise CD22_{pos} lümfoplastleukeemiaga patsiendile, kelle haigus on retsidiveerunud pärast esmast remissiooni või pärast allogeenset vereloome tüviraku siirdamist või haigus ei ole allunud tsütotoksilisele keemiaravile. Philadelphia kromosoom-positiivse patsiendi korral peab ravi türosiini kinaasi inhibiitoriga olema ebaõnnestunud. Ravimiteenust rakendatakse max kuni 3 tsüklit ühe patsiendi kohta.</p> <p>Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Hematoloogide Seltsiga.</p>	<p>Täiendavalt kaaluda järgmist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inotuzumabi lubamist ka lapspatsientidele. <p>• piirata blinatumomabi kasutamise inotuzumabi saanud patsientidel ja vastupidi, ravimite kliiniline efektiivsus ja kuluefektiivsus teineteise järel kasutamisel ei ole teada.</p>
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	<p>Täiskasvanud patsiendid (eeldusel, et 1 patsient aastas ja asendab praegust alternatiivi):</p> <p>(PH-) [redacted] eurot (PH+) [redacted] eurot</p>	<p>Laste puhul lisakulu teadmata, kuna taotleja ega ka meditsiiniline ekspert ei ole esitanud andmeid patsientide võimaliku arvu kohta selle subgrupis.</p>
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Taotletakse toimeaine inotuzumabozogamitsiini lisamist loetellu CD-22_{pos} Philadelphia kromosoom pos ja neg r/r B-eelasrakulise ägeda lümfoplastleukeemiaga (ALL) patsientidele. Inotuzumabozogamitsiinil on müügiloaga kinnitatud näidustus üksnes täiskasvanutele, ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0-18 ei ole SPC kohaselt tõestatud, kliinilisi uuringud vastavas subgrupis hetkel puuduvad. NCCN soovib inotuzumabi lastel ühe võimalusena (2A), kuid viitab eluohtlikule venooklusiivsele haigusele. Meditsiiniline ekspert on esitanud retrospektiivse kontrollrühmata kirjeldava uuringu, mille kohaselt jõudis 41% lastest, keda oli ravitud inotuzumabiga <i>compassionate use</i> programmi raames, tüvirakkude siirdamiseni. Täiskasvanute puhul on peamiseks tõenduseks III faasi avatud disainiga kliiniline uuring (INO-VATE), kus võrreldes standard kemoteraapiaga saab täisravivastuse peaaegu poole rohkem patsiente (80,7% vs 33,3%), kuid saadud tulemus <u>ei olnud PH+ patsientide puhul statistiliselt oluline</u>. Remissioon kestab võrreldes standardraviga 1,5 kuud pikemalt, seejuures on progressioonivaba elulemus 3,2 kuud pikem standardravist. Tüvirakkude siirdamisele jõuab oluliselt rohkem patsiente (41% vs 11%). Statistiliselt oluline üldise elulemuse pikenemine 7,7 kuud vs 6,2 kuud saadi post-hoc analüüsil, HR=0,75; 97,5% CI: 0,57-0,99, p=0,0105. PH+ hulgas üldise elulemuse erinevust ei täheldatud. Kulutõhusus võrdluses keemiaraviga (PH- patsiendid) äärmiselt ebakindel ja kõrge. Kulumineerimise analüüsi alusel (PH+ patsiendid) võrdluses blinatumomabiga peaks inotuzumabi hind oluliselt langema. Lisakulu märkimisväärne.</p>	