

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Gemtuzumabosogamitsiini (GO) kombinatsioon ägeda müeloidse leukeemia kemoterapiakuuriga
<b>Taotluse number</b>	1448
<b>Kuupäev</b>	Mai 2021

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue ravimikomponendi (gemtuzumabosogamitsiin) lisamist juba olemasolevale ägeda müeloidse leukeemia (ÄML) kemoterapiakuurile (teenus 305R) madala riskiga ägeda müeloidse leukeemia patsientidele. Gemtuzumabosogamitsiin lisanduks esmaliini induktsioon- ja konsolideerimisfaasi ravile eesmärgiga vähendada retsidiivide tekke esinemissagedust ja pikendada elulemust.

2017 ELN ÄML geneetiline klassifikatsioon, mis baseerub karüotüübil ja mutatsioonianalüüsidel, jagab patsiendid kolme riskigrupi: madal, keskmine ja kõrge risk

1) Madala riski grupp – haiguse retsidiivi tekke risk on madal, induktsioon – ja konsolideerivas ravis rakendatakse ainult kemoterapiat. Siia kuuluvad: NPM mutatsiooniga/ilma FLT3 mutatsioonita, t(8;21), inv(16) või t(16;16) või CEBPA bialleelne mutatsioon. t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1 ja inv(16)/CBFB-MYH11 kuuluvad CBF-AML (core-binding factor acute myeloid leukemia) hulka, mis moodustavad umbes 15% täiskasvanud ÄML juhtudest. Kuigi CBF-AML-de prognoosi peetakse heaks, siiski vaid 40-60% neist patsientidest tervistub standard keemiaraviga ning relapsi peetakse põhiliseks probleemiks

2) Kesk-riski grupi moodustavad patsiendid, kellel ei ole madala ega kõrge riskiga geneetilisi muutusi

3) Kõrge riskiga patsientide grupis on kompleks tsütogeneetilised jm halva prognoosiga geneetilised muutused. Kõik ÄML patsiendid, kes ei saavuta täielikku ravivastust 2 induktsioonravi kuuriga, kuuluvad samuti kõrge-riskiga ÄML gruppi (nn.primaarselt refraktaarne ÄML)

ÄML diagnoosimisel hinnatakse, kas patsiendi seisund võimaldab teostada intensiivset keemiaravi. Eristatakse intensiivset ja mitteintensiivset lähenemist, viimast lähenemisviisi kasutatakse vanematel ja kaasuvate haigustega ning halvas üldseisundis patsientidel. Enamusel noorematel (ja ka real vanematel ) patsientidel rakendatakse intensiivset ravi, mis koosneb:

1) induktsioon keemiaravi – eesmärk on hävitada enamik kasvajakasv ja taastada normaalne vereloome (saavutada haiguse remissioon). Standardne induktsioonravi koosneb tavaliselt kahest intravenoosselt manustatavast ravimist: tsütarabiin (7 päeva) ja antratsükliin (daunorubiin, idarubiin, tavaliselt 3 päeva) nn.7+3 ravikuur. Induktsioonravis rakendatakse tavaliselt 1-2 ravikuuri ja haiguse remissioon saavutatakse nooremas eagrupid 70-80% ja vanemas eagrupid umbes pooltel ÄML patsientidel.

2) konsolideeriv ravi – kas keemiaravi või allogeenne siirdamine, mille eesmärgiks on efektiivselt elimineerida residuaalne haigus.

ESMO juh<sup>1</sup> soovib CBF-AML (core binding factor acute myeloid leukeemia; madala riski grupp) 7 päeva tsütarabiini, 3 päeva daunorubitsiini (7+3) ja 1-3 päeva gemtuzumab ozogamicin (GO) 1 induktsioonravis: 7 + 3 + GO ning valikuline konsolidatsioon 1 ja 2 esimesel päeval. (II A).

Samuti soovitatakse kaaluda GO lisamist neile mitte-CBF-AML patsientidele, kes liigitatakse ELN klassifikatsioonis<sup>2</sup> madala ja keskmise riski gruppidesse (II C)

NCCN<sup>3</sup> (ver. 3.2021) juhistes GO + (7+3 tsütarabiin/daunorubitsiin) raviskeemi soovitatakse eelistatult patsientidele füsioloogilise vanusega alla 60 a ning intensiivse ravi kandidaatidele vanusega kuni 65 aastat, kes on madala riski grupis ja CD-33 positiivsed. Samuti soovitatakse seda kaaluda keskmise riski grupis. Annustamisskeemidena soovitatakse GO-d kokku 1-3 korda induktsioonravis ning 2 korda konsolideerivas ravis

## 1.2. Taotletav teenus

Gemtuzumabozogamitsiin on müügiloa alusel näidustatud kombinatsioonraviks koos daunorubitsiini ja tsütarabiiniga alates 15. eluaastast ning vanematele patsientidele, kellel on varem ravimata, *de novo* CD33-positiivne äge müeloidne leukeemia.

Taotluse sisulises osas pole otseselt patsientide sihtrühma kitsendatud. Taotluse kokkuvõtlikkus selgituses (punkt 2.4) on nimetatud taotluse eesmärgiks GO lisamine madala riskiga ÄML patsientidele esmaliini induktsioon- ja konsolideerimisfaasi.

Gemtuzumabozogamitsiini manustatakse taotluse kohaselt koos ägeda müeloidse leukeemia kemoterapiaga D+A 3+7 konventsionaalne keemiaravi (DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/päevas 1-3 päev ja AraC 200 mg/m<sup>2</sup>/päevas 1-7 päev):

GO induktsioonravi esimesel päeval (või +2 +3 +4 päeval) ühekordse annusena

Teise induktsioonravi kuuri ajal GO-d ei manustata

Konsolidatsioonravis manustatakse GO-d 1 ja 2 konsolidatsiooni esimesel päeval

Kokku manustatakse ühele patsiendile maksimaalselt 3 x GO (1x induktsioonravis ning 2x konsolideerivas ravis)

Maksimaalne GO kogudoos ühe infusiooni kohta ei tohi ületada ühte 5 mg viaali.

Ravimi omaduste kokkuvõttes näidatud annustamisskeem on induktsioonravi osas pisut teistsugune: *MYLOTARGi soovitatav annus on 3 mg/m<sup>2</sup> /annus (maksimaalselt kuni üks 5 mg viaal), mida infundeeritakse 2 tunni jooksul 1., 4. ja 7. päeval koos daunorubitsiiniga annuses 60 mg/m<sup>2</sup> /ööpäevas, mida infundeeritakse 30 minuti jooksul 1. päevast kuni 3. päevani, ning tsütarabiiniga annuses 200 mg/m<sup>2</sup> /ööpäevas, mida manustatakse püsiinfusioonina 1. päevast kuni 7. päevani.*

---

<sup>1</sup> [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)36079-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36079-8/fulltext)

<sup>2</sup> <https://www.annalsofoncology.org/cms/10.1016/j.annonc.2020.02.018/attachment/8fd9c8ad-b48c-472c-8302-dcf911d402b8/mmc1.docx>

<sup>3</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf)

Taotletav raviskeem tugineb uuringule MRC AML 15<sup>4</sup>, milles osales 1113 ägeda müeloidse leukeemia (mitte ÄPL) patsienti, kes randomiseeriti saama või mitte saama GO osana induktsioonravist.

Nendest 948 AML patsienti jagati hiljem konsolideerivas ravis saama/mitte saama GO.

Induktsioonravis ei ilmnenud statistilist olulist erinevust üldises ravivastuses, refraktoorse haigestumuse määras ega 30 päeva suremuses. Samuti ei esinenud erinevust relapsimääras, relapsivabas elulemuses ega üldises elulemuses. GO rühmas esines rohkem AST tõusu ning selles rühmas vajati ka rohkem trombotsüütide ülekannet pärast esimest ravitsükli. Eeldefineeritud alarühmade analüüsis ilmnis oluline paranemine üldises elulemuses madala riski patsientide rühmas (elulemus vastavalt 79% ja 51%; OR 0,32, 95% UI 0,18-0,59).

Konsolideeriva ravi jaoks randomiseeriti kõik induktsioonravi läbinud ning ravi jätkavad patsiendid (n=948) uuesti. Nendest 420 olid saanud induktsioonraviga GO-d. Terve uuringupopulatsiooni tulemustes ei ilmnenud relapsimäärade ja elulemusnäitajate seost GO konsolideeriva raviga. Samuti ei sõltunud GO efekt konsolideerivas ravis sellest, kas patsient oli saanud GO-d induktsioonis või mitte.

GO SPC-s näidatud annustamiskeemi (GO lisatuna induktsioonile ja konsolidatsioonile vs ilma GO-ta induktsioon ja konsolidatsioon) on käsitletud avatud III faasi uuringus ALFA-0701<sup>5</sup>. 271 *de novo* AML patsienti vanuses 50-70 eluaastat randomiseeriti saama induktsioonis daunorubiini+tsütarabiini 3+7 skeemi alusel koos või ilma GO-ta, millele järgnes ravivastuse (remissiooni) korral 2 konsolideerivat tsükli daunorubiini ja tsütarabiiniga koos või ilma GO-ta vastavalt algsele randomiseerimisele.

Täieliku ravivastuse osas olulist erinevust ei ilmnenud (70,4% GO-ga vs 69,9% GO-ta). Üldelulemuse mediaan oli 27,5 kuud [95% UI: 21,4–45,6] GO õlas ja 21,8 kuud (95% UI: 15,5–27,4) kontrollõlas [HR, 0,81; 95%CI: 0,60–1,09; 2-poolne P=0,16]. Esmase tulemusnäitaja sündmustevaba elulemus (EFS) oli oluliselt erinev. GO õlas mediaan 17,3 kuud (95%UI: 13,4–30,0), kontrollõlas mediaan 9,5 kuud (95% UI 8,1–12,0); HR: 0,56; 95%UI: 0,42–0,76; 2-poolne P=0,0002 log-rank testiga. Uuring tõi välja, et alarühmade analüüsis oli GO mõju EFS-ile suurem madala ja keskmise riskiga patsientidel (mediaanid 22,5 kuud ja 11,6 kuud (HR 0.46 (95% UI 0,31 kuni 0,68), p<0.0001) ning oli statistiliselt mitteoluline kõrge riskiga patsientidel. Alagruppide analüüsi polnud üldelulemuse kohta esitatud. Samuti ei näidatud tulemuste sõltuvust haiguse tsütogeneetikast

Uuring MRC AML 15 näitas, et GO-st saavad üldelulemuskasu vaid madala riskiga patsiendid. GO kasu ilmnis selle lisamisel induktsioonravile ning GO olemasolu või puudumine konsolideerivas ravis tulemusi ei muutnud. Uuring ALFA-0701 näitas, et suurem annustamine induktsioonravis (3 annust) koos sellele järgneva GO olemasoluga konsolideerivas ravis pikendab sündmusvaba elulemust madala ja keskmise riskiga patsientidel. Samas ei ilmnenud üldelulemuse paranemises statistilist olulisust. ALFA-0701 disain (induktsiooni ja konsolidatsiooni hinnati lahutamatu tervikuna) ei võimalda kinnitada ega ümber lükata MRC AML 15 tulemustele tuginevat järeldust, et GO avaldab oma efekti vaid induktsioonifaasis, ning ei oma efekti konsolideerivas faasis.

<sup>4</sup> [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.31.4310?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.31.4310?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

<sup>5</sup> <https://www.haematologica.org/article/view/8727>

### 1.3. Alternatiiv

Alternatiivina võib käsitleda täna kasutusel olevaid kemoteraapiaskeeme ilma GO-ta:

- 1) raviskeemide 7+3 ja DA kasutamine täiskasvanud patsiendil ravivastuse indutseerimiseks;
- 2) tsütarabiini monoravi ning MEA raviskeemi kasutamine üle 60-aastaselt patsiendil ravivastuse indutseerimiseks;
- 3) raviskeemide HAM, modifitseeritud DA, HiDAC ning 5+2 kasutamine täiskasvanud patsiendil ravivastuse konsolideerimiseks;
- 4) raviskeemide FLAG ja FA-Ida kasutamine täiskasvanud patsiendil retsidiivse või refraktaarse haiguse raviks;

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

GO maksumus raviastutusele on XXXX €/ 5mg viaal, mis kulub ära ühes tsüklis. Taotluse järgi on patsiente vähe ning viaali jagamine ei ole reaalne. Taotluse järgi lisatakse GO induktsioonis kemoteraapia 1. tsüklile, millele järgneks 2 tsüklit GO-ga konsolidatsioonis. Seega kuluks taotluse järgi ühe patsiendi kohta XXXX €. Kui lähtuda uuringu MRC AML 15 tulemustest, ei oma GO konsolideerivates tsüklites olulist efekti ning ühe patsiendi lisakulu piirduks ühe tsükliga induktsioonis (XXXX €). Kui lähtuda GO SPC-s toodud ja uuringus ALFA- 0701 käsitletud manustamisskeemist (3+2 viaali), oleks lisakulu ühe patsiendi kohta XXXX €.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE<sup>6</sup> leidis, et GO on kulutõhus SPC-s kirjeldatud annustamisega madala ja keskmise riskiga patsientidel. Hinnang tugines uuringul ALFA-0701.

Kanada<sup>7</sup> leidis, et GO on kulutõhus SPC-s kirjeldatud annustamisega madala ja keskmise riskiga patsientidel. Hinnang tugines uuringul ALFA-0701. Erinevalt Euroopast on sealne maksimumannus 4,5 mg 5 mg asemel. Lisaks leiati 0,73 QALY 15-aastase ajahorisondiga.

Šotimaa<sup>8</sup> leidis samuti GO ravi kulutõhusa olevat tuginedes ALFA-0701 uuringule.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

GO müügiloahoidja esindaja on esitanud haigekassale omapoolse kulutõhususe analüüsi mudeli, milles on kasutanud lähteandmeid uuringust ALFA-0701. Ajahorisondiks on valitud baasstsenaariumis 40 aastat. Lisanduvaks kliiniliseks kasuks on leitud 0,59 QALY ning lisakuluks 14 282 € (24 288,86 €/QALY). Analüüsi on haaratud kogu uuringupopulatsioon.

---

<sup>6</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta545/resources/gemtuzumab-ozogamicin-for-untreated-acute-myeloid-leukaemia-pdf-82606963086277>

<sup>7</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10190GemtuzumabOzogamicinAML\\_FnRec\\_2020-04-01\\_approvedbyChair\\_Post02Apr2020\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10190GemtuzumabOzogamicinAML_FnRec_2020-04-01_approvedbyChair_Post02Apr2020_final.pdf)

<sup>8</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3765/gemtuzumab-ozogamicin-myotarg-final-september-2018-for-website.pdf>

Haigekassa kitsendas populatsiooni vaid keskmise ja madala riskiga patsientide populatsioonile, lühendas ajahorisondi 15 aastani. Tulemuseks oli lisakulu 12 868 €, lisakasu 0,68 QALY (18 884,30 €/QALY).

Kui võtta aluseks 15-aastane konservatiivne kliiniline kasu (0,68 QALY), arvestuslik lisakulu taotluses soovitud raviskeemiga (kokku kuni 3 GO ravitsükli; 17 679 €) arvestamata seejuures eeldatavast relapside vähenemisest sugenevat rahalist säästu, kujuneks konservatiivseks kulutõhususe määraks 26 000 €/QALY. Kui tugineda uuringu MRC AML 15 järeldusele, et GO konsolideerivas ravis ei mängi kliiniliselt olulist rolli ning lubada GO ainult induktsioonravi koosseisu (ühe tsükliga), oleks lisakulu XXXX € (XXXX €/QALY)

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

##### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Patsientide hulgaks hindab igal aastal umbes kolm, mis taotletud annustamise juures teeb aastaseks GO-kuluks XXXX €.

##### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

##### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ei kohaldu

##### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohalduvad tavapärased hematoloogilise keemiaravi tingimused. Täpsustamist vajab optimaalne raviskeem (mitu tsükli induktsioonis ning kas on mõistlik kasutada konsolideerivas ravis).

#### 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Gemtuzumabosogamitsiini (GO) kombinatsioon ägeda müeloidse leukeemia kemoteraapiakuuriga	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Hematoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Daunorubitsiinil ja tsütarabiinil põhinevad induktsioon- ja konsolideeriva ravi skeemid	

<b>Kulutõhusus</b>	8 666 – 26 000 €/QALY	
<b>Omaosalus</b>	Ei	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis 3 patsienti teenuse osutamise maht ei muutuks. Ühe patsiendi puhul lisanduks uus ravim taotluse alusel kuni kolme ravitsükli koosseisu. Ravimi SPC järgi kuni viie ravitsükli koosseisu.	
<b>Teenuse piirhind</b>	Ühe manustamiskorra maksumus on XXXX €. Lisanduks olemasoleva keemiaravi maksumusele	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	jah	Kohalduvad tavapärased hematoloogilise keemiaravi tingimused.
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Kuni XXXX €	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletakse gemtuzumabosogamitsiini (GO) lisamist ägeda müeloidse leukeemia madala riskiga patsientide induktsioon- ja konsolideeriva ravi skeemidesse (kokku max 3 tsükli). Taotleja nägemus annustamisest ühtib ESMO soovitusel, kuid erineb ravimi omaduste kokkuvõttes märgitust. GO induktsioonravi pikendab taotletaval sihtrühmal sündmusvaba elulemuse perioodi ning osades uuringutes on parandanud ka üldist elulemust. GO efekt konsolideerivas ravis on ebaselge. Kulutõhususe analüüsid on oodatav kliiniline kasu jäänud suurusjärku 0,69-0,73 QALY	