

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur
<b>Taotluse number</b>	1280
<b>Kuupäev</b>	05.2019

### 1. Lühikokkuvõte taotlusest

Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 321R „Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur“ muutmist nii, et see võimaldaks kasutada CD20 antikeha obinutuzumabi.

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 vahel.

Hetkel sisaldab teenus 321R „Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur“ hinnaga 1570,54€ järgnevaid ravikuure:

- 1) rituksimabi kombinatsioonravi fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga 1. rea ravina heas üldseisundis füüsiliselt aktiivsel patsiendil ning 2. rea keemiaravina haiguse progresseerumise korral fludarabiini mittesisaldanud 1. rea ravi järel või kui haigus on resistentne 1. rea ravile;
- 2) rituksimabi kombinatsiooni bendamustiiniga 1. rea ravina heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendile, kes on vanem kui 65 eluaastat või kellel on suurenenud risk infektsioonide tekkeks;
- 3) CD20 antikeha kombinatsiooni kloorambutsiiliga 1. rea ravina patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud;
- 4) rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni või CD20 antikeha monoterapiat 2. ja enama rea ravina;
- 5) bendamustiini monoterapiana kolmandas raviliinis eeldusel, et kahes esimeses raviliinis on kasutatud kahte erinevat monoklonaalset antikeha;
- 6) R-CHOP raviskeemi Richteri transformatsiooni korral.

Lisaks on soodusravimite loetelu kaudu kättesaadav toimeaine kloorambutsiil.

Teenuse raames võib juba kasutada CD20 antikeha, kas rituksimabi või obinutuzumabi, kuid teenuse kaalutud hind ei kata ära obinutuzumabi maksumust. Kuni 2019 aasta alguseni oli teenuse raames võimalik kasutada ka CD20 antikeha ofatumumabi, 2018 aasta lõpus teavitas aga Eesti Hematoloogide Selts ja ravimifirma Novartis haigekassat asjaolust, et toimeaine ofatumumab turustamine Eestisse lõpetatakse. Haigekassa menetles 2018 aastal toimeaine obinutuzumabi lisamist teenuse 321R koosseisu ning kasutas kulutõhususe analüüsis võrdlusravimina ofatumumabi, millega võrreldes ei loetud taotletud ravimit kulutõhusaks. Tulenevalt asjaolust, et ofatumumab pole enam Eestis kättesaadav, hindab haigekassa uuesti toimeaine obinutuzumab kulutõhusust. Lisaks on preparaadi Gazyvaro

(obinutuzumab) müügiloahoidja esindaja 2019 aastal haigekassale esitanud ka uuringu CLL11 jätkuanalüüsi tulemused, uue kulutõhususe analüüsi ja täiendava hinnapakumise.

Kaasuvate haigustega eelnevalt ravimata kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel viidi läbi III faasi avatud randomiseeritud uuring (BO21004/CLL11)<sup>1</sup>, milles patsiendid said, kas ainult kloorambutsiili, obinutuzumabi kombinatsioonis kloorambutsiiliga või rituksimabi kombinatsioonis kloorambutsiiliga. Uuringus osalesid patsiendid, kelle kaasuvate haiguste skoor oli vastavalt CIRS skaalale (Cumulative Illness Rating Scale) keskmiselt 8 ja/või kellel oli kreatiniini kliirens <70 mL/min. Kõiki ravimeid said patsiendid 6 28 päevast tsüklit. Uuringu esimeses staadiumis randomiseeriti 589 patsienti saama obinutuzumabi + kloorambutsiili, rituksimabi + kloorambutsiili või kloorambutsiili monoteeraapiat. Patsiendid, kellel kloorambutsiili monoteeraapia ajal või kuus kuud pärast seda haigus progresseerus, lülitusid ümber saama obinutuzumabi ja kloorambutsiili kombinatsiooni. Progressioonivaba elulemus oli esimese staadiumi järgselt kloorambutsiili monoteeraapia 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. Progressioonivaba 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). Hilisemate (2015 mai seisuga) andmete<sup>2</sup> põhjal oli progressiooni vaba elulemuse mediaan obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis 28,7 kuud ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 15,7 kuud. Üldise elulemuse mediaani polnud selleks hetkeks (39 kuud) veel saavutatud, obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis oli surnud 22% patsientidest ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 28% patsientidest.

59,4 kuulise jälgimisaja järgselt oli progressioonivaba elulemuse mediaan obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis 28,9 kuud ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 15,7 kuud. Üldise elulemuse mediaani polnud obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis veel saavutatud ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis oli see 73,1 kuud (p=0,0245). Kahe ja viie aasta elulemuse määrad olid vastavalt 91% vs 84% ja 66% vs 57%.<sup>3</sup>

NCCN ravijuhend<sup>4</sup> soovib oluliste kaasuvate haigustega patsientidele, kes on ilma TP53 mutatsioonita esmavaliku raviks ibrutiniibi (kategooria 1), kloorambutsiili ja CD antikeha (rituksimab, ofatumumab või obinutuzumab) kombinatsiooni (kategooria 2A), kõrgdoosis

---

<sup>1</sup> Goede V et al (2014). Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 370:1101-10.

<sup>2</sup> Goede V et al (2015). Updated Survival Analysis from the CLL11 Study: Obinutuzumab Versus Rituximab in Chemoimmunotherapy-Treated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. ASH 57th Annual Meeting & Exposition.

<sup>3</sup> Goede V et al (2018). Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: final survival analysis of the CLL11 study. EHA23 Presentation.

<sup>4</sup> NCCN 2019. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma.

metüülprednisolooni ja rituksimabi kombinatsiooni (kategooria 2B), ibrutiniibi ja obinutuzumabi kombinatsiooni (kategooria 2B), obinutuzumabi monoterapiat (kategooria 2B), kloorambutsiili monoterapiat (kategooria 3) ja rituksimabi monoterapiat (kategooria 3).

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimi müügiloahoidja pakub ravimit Gazyvaro 25mg/ml 40ml (1000mg) püsiallahindlusega CIP hinnaga [REDACTED] €, mis teeb pakendi hinnaks haiglaapteegile [REDACTED] €.

Gazyvaro soovitatav annus kombinatsioonis kloorambutsiiliga on 1000 mg, manustatuna esimese 28-päevase ravitsükli 1. ja 2. päeva jooksul ning 8. ja 15. päeval ning seejärel tsükli 2-6 1. päeval. Kokku manustatakse 8 (1000mg) infusiooni.

## 3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Teiste riikide hinnangud obinutuzumabile

Ühendkuningriik (NICE<sup>5</sup>)- soovib obinutuzumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kaasuvate haigustega lümfoidse leukeemiaga patsientidele, kellele pole sobilikud täisdoosis fludarabiini sisaldavad raviskeemid järgmistel tingimustel:

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

Järel dati, 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 (PBAC<sup>6</sup>)- soovib obinutuzumabi kasutamist kaasuvate haigustega kroonilise lümfoidse leukeemia patsientide raviks. Esitatud taotluses võrreldi obinutuzumabi + kloorambutsiili kulukasulikkust 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, kellele oleks sobilik fludarabiin ravi, samas pole hetkel kaasuvate haiguste hindamiseks ka paremat skoori. Nõustuti, et progressioonivaba elulemuse osas on obinutuzumab parem kui ainult kloorambutsiil või rituksimab koos kloorambutsiiliga.

<sup>5</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta343/resources/obinutuzumab-in-combination-with-chlorambucil-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602606162373>

<sup>6</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/obinutuzumab-psd-march-2015.pdf>

Šotimaa (SMC<sup>7</sup>)- 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
Rituksimab+kloorambutsiil	£14 886	0.65	£22 901
Bendamustiin	£19 331	0.68	£28 428
Rituksimab+bendamustiin	£7 673	0.34	£22 568

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

Kanada (pCODR<sup>8</sup>)- soovib obinutuzumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kaasuvate haigustega eelnevalt ravimata lümfoidse leukeemiaga patsientidele, kellele pole sobilikud täisdoosis fludarabiini sisaldavad raviskeemid. Otsus tehti, kuna obinutuzumab kombinatsioonis kloorambutsiiliga on üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse näitajate osas parem kui kloorambutsiili monoterapia ning progressioonivaba elulemuse osas parem kui rituksimabi ja kloorambutsiili kombinatsioon. Leiti, et obinutuzumab on kulutõhus.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja on esitanud kulutõhususe hindamiseks Markovi mudeli, mille progressioonivaba elulemuse ja ravi kestuse andmed pärinevad uuringust CLL11, aga aeg progressioonist surmani on mudeldatud uuringu CLL5 ja CLL8 põhjal. CLL5 võrdles fludarabiini kloorambutsiiliga ning CLL8 fludarabiini, tsüklofosfamiidi ja rituksimabi kombinatsiooni ainult fludarabiini, tsüklofosfamiidi kombinatsiooniga. Mudeli baasstsenaariumi kohaselt võidetakse obinutuzumabi ja kloorambutsiili kombinatsiooniga võrreldes rituksimabi ja kloorambutsiili kombinatsiooniga 0,64 eluaastat ja 0,61 kvaliteedile kohandatud elusaastat, kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta (ICER) on [redacted] €. Baasstsenaarium kasutab 20 aastast ajahorisonti ning arvestab 5% diskonteerimismääruga.

Mudeli ajahorisondi lühendamine 10 aastale ning erinevate ekstrapoleerimis meetodite valik mõjutas tulemust minimaalselt, maksimaalselt sai haigekassa ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks [redacted] eurot. [redacted]

<sup>7</sup>[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1008\\_14\\_obinutuzumab\\_Gazyvaro/obinutuzumab\\_Gazyvaro](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1008_14_obinutuzumab_Gazyvaro/obinutuzumab_Gazyvaro)

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

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

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

Teenuse 321R kasutajate hulk on haigekassa statistika andmetel viimase kolme aasta jooksul keskmiselt kasvanud 9% ja maht 5% aastas, arvestades sama kasvuprotsendiga oleks patsiente 2020 aastal 174 ning kasutuskordi 620.

Teenust kasutavate patsientide hulk, teenuse maht ning kulu ravimile, juhul kui teenuse hinda arvestada obinutuzumabi hind:

<b>aasta 2020</b>	
<b>Patsiente</b>	174
<b>Maht (kordi)</b>	620
<b>321R kulu rituksimabiga, €</b>	973 736,74
<b>321R kulu obinutuzumabiga, €</b>	██████████
<b>Lisakulu, €</b>	██████████

Lähtudes taotleja prognoosist, et ravi obinutuzumabiga vajab ca 15 patsienti aastas ning, et patsiendid saavad obinutuzumabi 8 doosi ning rituksimabi, mida ravim asendada hakkaks, 6 doosi, on lisakulu järgmine:

<b>aasta 2020</b>	
<b>Patsiente</b>	15
<b>Maht (kordi)</b>	120
<b>kulu rituksimabiga, €</b>	141 618,82
<b>kulu obinutuzumabiga, €</b>	██████████
<b>Lisakulu, €</b>	██████████

Lisakulu obinutuzumabist oleks väiksem, kui ravim oleks kasutatav eraldiseisva teenusena mitte ei kuuluks teenuse 321R koosseisu.



##### 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 rakendustingimuste muutmine pole vajalik, need võimaldavad juba praegu taotletavat toimeainet kasutada.

## 5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoterapiakuur	Taotletakse obinutuzumabi lisamist teenuse kaalutud hinda
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Hematoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Praegune teenus 321R, eelkõige toimeaine rituksimab	
<b>Kulutõhusus</b>	Ühe kvaliteetse eluaasta maksumus jääb vahemikku [redacted] – [redacted] eurot Kulutõhususe analüüsis pole üldise elulemuse mudeldamisel kasutatud uuringu CLL11 andmeid	<u>Täiendava hinnapakkumisega on ühe kvaliteetse eluaasta maksumus kuni [redacted] eurot</u>
<b>Omaosalus</b>	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
<b>Vajadus</b>	Potentsiaalsete teenust 321R kasutavate patsientide arv on 174 ning ravimit obinutuzumab vajavate patsientide arv 15.	
<b>Teenuse piirhind</b>	praeguse 1570,54 asemel [redacted] eurot	<u>Täiendava hinnapakkumise korral [redacted]</u>
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Teenuse rakendustingimuste muutmine pole vajalik, need võimaldavad juba praegu taotletavat toimeainet kasutada.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Teenuse 321R koosseisu lisamise korral [redacted] eurot ning eraldi teenusena [redacted] eurot.	<u>Täiendava hinnapakkumisega [redacted] eurot.</u>
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletakse kroonilise lümfoidse leukeemia kemoterapia kuuri hinna arvestusse obinutuzumabi lisamist. Teenuse raames võib juba kasutada CD20 antikeha, kas rituksimabi või obinutuzumabi, kuid teenuse kaalutud hind ei kata ära obinutuzumabi maksumust. Obinutuzumab pikendab võrreldes rituksimabiga kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientide progressioonivaba elulemust ja ka üldist elulemust. Kahe ja viie aasta elulemuse määrad on vastavalt 91% vs 84% ja 66% vs 57%.	