

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, 1 vial
Taotluse number	1284
Kuupäev	2019

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 370R „Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, 1 vial“ raames ravimi brentuksimabvedotiin (BV) rahastamist konsolideerivaks raviks CD30+ Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsientidele autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise (ASCT) järgselt, kui patsiendil on peale ASCT kõrgenenud retsidiveerumise või progresseerumise risk (≥ 2 riskifaktorit). Konsolideeriv ravi parandaks kõrgenenud retsidiveerumise või progresseerumise riskiga Hodgkini lümfoomi haigetel elukvaliteeti, st võimaldaks püsida kauem ning enam remissioonis ja vältida toksilist ja suurte kaasnevate riskidega allogeenset hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamist.

1.2. Taotletav teenus

CD30+ Hodgkini lümfoomi raviks on brentuksimabvedotiin (Adcetris, BV) näidustatud täiskasvanud retsidiveerunud või refraktaarsetel patsientidel pärast ASCT või pärast vähemalt kaht varasemat ravikuuri, kui ASCT või keemiaravi mitme ravimiga ei ole võimalik ning patsientidele, kellel ASCT-järgselt on kõrgenenud retsidiveerumise või progresseerumise risk. Samuti on BV näidustatud eelnevalt ravimata IV staadiumis kombinatsioonis doksorubitsiini, vinblastiini ja dakarbasiiniga.

BV efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitme keskusega III faasi uuringus AETHERA/SGN35-005¹ 329-1 Hodgkini lümfoomiga patsiendil, kellel oli ASCT-järgselt retsidiveerumise või progresseerumise risk. Esmane tulemusnäitaja, sõltumatu komisjoni poolt hinnatud PFS mediaan oli BV-grupis 42,9 kuud vs platseebogrupis 24,1 kuud (HR=0,57; 95% CI 0,4-0,81; p=0,0013). Teisene tulemusnäitaja, uurija poolt hinnatud PFS mediaan ei olnud BV-grupis saavutatud vs platseebogrupis 15,8 kuud. Üldises elulemuses analüüsi teostamise hetkel erinevust ei leitud: surmade arv BV grupis oli 17% vs platseebogrupis 16%, mediaan olnud saabunud veel kummaski uuringuhaaras. Samuti elukvaliteedis ravigrupi ja platseebogrupi vahel erinevusi ei täheldatud.

Uuringu *post hoc* analüüside tulemused (3 aastat pärast järelkontrolli) viitavad kliinilisele kasule kahe või enama riskiteguriga patsientidel, aga iga individuaalse riskiteguri põhjal eraldi erinevust ei ilmnenud. Patsientidel, kellel riskitegurite arv ≥ 2 , oli PFS-i stratifitseeritud riskisuhe sõltumatu komisjoni andmetel 0,49 (95% CI: 0,34-0,71); PFS mediaan vastavalt 42,9 kuud vs 12,3 kuud; PFS-i stratifitseeritud riskisuhe uurija andmetel 0,41 (95% CI: 0,29-0,58); PFS mediaan ei olnud BV-alagrupis saavutatud vs 9,7 kuud platseebogrupis; üldises elulemuses erinevust ei leitud (surmade arv BV grupis 16% vs platseebogrupis 18%).

AETHERA uuringu 5-aastase jälgimisperioodi andmetel (st. 5 aastat peale viimase patsiendi uuringusse kaasamist) ei ole uurija poolt hinnatud PFS mediaan uuringu kogupopulatsioonis BV rühmas saavutatud, võrrelduna 15,8 kuuga platseeborühmas (HR 0,521; 95% CI 0,379-0,717), $\underline{\underline{\geq 2}}$

riskiteguriga patsientidel ei ole uurija poolt hinnatud PFS mediaan BV rühmas saavutatud, võrrelduna 9,7 kuuga platseeborühmas (HR 0,424; 95% CI 0,302-0,596).

AETHERA uuringu 2015.a andmetel sai allogeenset tüvirakkude siirdamist 14% platseebogrupi ja 7% BV-grupi patsienti. Uuringu 5-aastase jälgimisaja andmetel on uuringu üldpopulatsioonil ravi tüvirakkude siirdamisega saanud 21% platseebogrupi patsientidest ning 12% BV-grupi patsientidest, kuid publikatsioonist ei selgu, kui paljud neist olid allogeensed siirdamised.

Korduva ravi efektiivsust patsientidel, kellel oli varem tekkinud objektiivne ravivastus (OR) BV- le, hinnati II faasi avatud 20 patsiendiga uuringus SGN35-006. BV-kordusravi tulemusena saavutas OR 60% patsientidest (6 pt osaline ravivastus ja 6 pt täielik ravivastus), ravivastuse mediaankestus oli ca 9 kuud. Uuringus SG035-0003, kus BV efektiivsust ja ohutust hinnati ühe rühmaga avatud mitmekeskuselises II faasi uuringus 102 patsiendil, kellel oli retsidiveerunud või refraktoorne Hodgkini lümfoom ning kellele oli eelnevalt tehtud ASCT, oli esmane tulemusnäitaja, OR määr sõltumatu komisjoni hinnangu kohaselt 75% (sh. CR 33%), mediaankestusega 6,7 kuud (27,9 kuud). OS mediaan oli 40,5 kuud.

Kokkuvõttes, riskipatsientide varasem konsolideeriv ravi BV-ga pikendab progressioonivaba elulemust 18,8 kuud, ≥ 2 riskifaktori esinemisel 30,6 kuud ning vähendab 7-9% võrra vajadust tüvirakkude siirdamiseks, kuid ei ole selge, kui suur on kasu üldelulemusele võrreldes BV kasutamisega haiguse retsidiveerumisel. 5 aastase jälgimisaja andmeil on esinenud surmajuhte BV-grupis 40 ja platseebogrupidis 37, lõplikke elulemuse andmeid on oodata peale 2020. aastat.

ESMO ravijuhend² soovib kasutada BV klassikalise Hodgkini lümfoomi konsolideerivaks raviks pärast kõrgdoosis kemoterapiat ja ASCT riskipatsientidel (tõendatuse tase II, soovitus tugevus B). NCCN ravijuhend³ toob välja, et aastasest konsolideerivast ravist BV-ga saaksid suurimat kasu ≥ 2 riskiga patsiendid (2A).

1.3. Alternatiiv

Patsientidele, kellel pärast ASCT on kõrgenenud retsidiveerumise või progresseerumise risk, on alternatiiviks seisundi jälgimine koos parima toetava raviga. Kui haigus retsidiveerub ja patsient on heas üldseisundis on kättesaadav ravi BV-ga ning allogeenne tüvirakkude siirdamine. Allogeenne siirdamine on potentsiaalselt kuratiivne raviviis, kuid eeltingimuseks on lümfoomi kemosensitiivsus ja eelistatult peaks lümfoom olema siirdamise eelselt täisremissioonis. Retsidiveerumise korral oleks näidustatud ka ravi PD-1 inhibiitoritega, alates 01.01.2019 on pembrolizumab rahastatud.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravikuuris sisalduva brentuksimabvedotiini (N1, 50 mg) soovitatav annus on 1,8 mg/kg, mida manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel. Keskmise kogus 75 kg kaaluva patsiendi kohta on 135 mg ehk 3 viaali. Patsientidel kehamassiga üle 100 kg tuleb annus arvutada 100 kg alusel. Annust võib vajadusel vähendada (nt. neeru- või maksafunktsiooni kahjustuse korral) 1,2 mg/kg-le. Keskmise patsiendi ühe ravikuuri maksumuseks on 3498,9 * 3 = 10 496,7 eurot. Ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt peavad patsiendid saama kuni 16 tsükli. [redacted], seega haigekassa kulu ühe patsiendi [redacted] konsolideeriva ravi eest oleks maksimaalselt [redacted] eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud taotletaval näidustusel

Inglismaa (NICE)⁴: BV hüvitamist konsolideerivaks raviks ei soovitatud tulenevalt ebasoodsast kulutõhususest ($ICER_{QALY} \geq 35\ 606\text{€}$), seejuures suurimad ebakindlused olid mudelis seotud PFS ja OS omavahelise korrelatsiooni ja BV elulemuskasu modelleerimisega. Eksperdid ei pidanud tõenäoliseks, et täiendav reaalelu andmete kogumine vähiravifondi (*Cancer Drugs Fund*) abil mõjutaks ravimi kulutõhusust ning ravim ei täitnud elulõpuraavi kriteeriumit, mistõttu ei soovitatud ravimit rahastada vähiravifondi kaudu.

Kanada (pCODR)⁵: ravimi hüvitamist soovitatakse arvestades ravimi kliinilist kasu PFS paranemisele, ravimi vähesele mõjule elukvaliteedile ning kontrollitavale toksilisuse profiilile tingimusel, et ravimi kulutõhusus paraneb aktsepteeritavale tasemele. Taotletud hinna juures ja arvestades elulemuskasu suuruse ebaselgust jäi ekspertide hinnangul BV kombinatsioonis parima toetava raviga kulutõhusus võrdluses parima toetava raviga vahemikku 105 383 – 139 286 \$ kvaliteedile kohandatud eluaasta (QALY) kohta, mistõttu on ekspertide hinnangul vajalik märkimisväärne hinnalangus. Lisaks nähti riski, et mõju eelarvele on planeeritust suurem.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi, milles võrreldakse BV kasutamist ACST järgses konsolideerivas ravis võrreldes parima toetava raviga (BSC) eluea perspektiivis. Ravimi efektiivsusandmed tuginevad peamiselt AETHERA uuringul. Nii kulud kui ravitulemid on diskonteeritud 5%-ga aastas. Mõlemas grupis on võimalikud hilisema ravi valikud keemiaravi, kiiritusravi, BV ja allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine. BV kasutamisest tulenev kasu seisneb hilisema ravi vajaduse ja sellega seotud kulude (eelkõige allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine) vähenemises. Mudel võimaldas analüüsida BV kuluefektiivsust erineva riskiga patsientidel: ≥ 1 riskiga patsientidel (AETHERA uuringu üldpopulatsioon) võideti 1,32 QALY-t, ravimi kulutõhusus $ICER_{QALY}=45\ 652\text{€}^*$ (~52 043 eurot) ning taotletavas sihtgrupis ehk ≥ 2 riskiga patsientidel võidetakse 2,32 QALY-t ja $ICER_{QALY}=20\ 736\text{€}^*$ (~23 639 eurot). Soodsam kulutõhusus suurema riskiga patsientidel võrreldes uuringu üldpopulatsiooniga oli tingitud peamiselt pikaajalise remissiooni saavutanud patsientide suuremast osakaalust (29% vs 20%). Taotleja on teinud ettepaneku alternatiivina kasutada kulutõhususe hindamisel seadet, kus esimese 24 kuu tulemused on sõltumatu hindamiskomitee poolt hinnatud ning seejärel kogu edasine periood uurija poolt hinnatud ja ekstrapoleeritud. Kasutades seda koos eeldusega, et 8% BV patsientidest saavad ravi allogeense siirdamisega (uuringu andmetel oli sai allogeenset tüvirakkude siirdamist 7% BV patsientidest), võidetakse 2,44 QALY-t ja $ICER_{QALY}=18\ 907\text{€}$. Väärib märkimist, et nimetatud konservatiivsemate eelduste kasutamine muudab ravimi kulutõhususe soodsamaks, mistõttu on analüüsi tulemuste usaldusväärsusega seotud seotud küsitavusi. Haigekassa viis omalt poolt läbi kordusanalüüsi ≥ 2 riskiga patsientidel, muutes järgmiseid sisendandmeid:

- kliinilisi tulemusi hinnati sõltumatu hindamiskomitee (*Independent review facility, IRF*) seades, sest põhiuuringu AETHERA esmane tulemusnäitaja (PFS mediaan) oli hinnatud sõltumatu komisjoni poolt (viimane hindamine toimus 24. kuul, peale seda ei olnud patsientide pildindusuuringute tulemuste saatmine IRF-le enam kohustuslik). Teisese tulemusnäitajana hinnati PFS mediaani ka uurija poolt. Väärib märkimist, et juba esimeses analüüsis ≥ 2 riskiteguriga patsientidel oli tulemus uurija poolt hinnatuna võrreldes sõltumatu komiteega BV-d soosivam (BV-grupi PFS mediaan ei ole veel saavutatud vs 42,9 kuud ning platseebogrupis 9,7 kuud vs 12,3

* arvutatud Eesti Panga 17.05.19 päevakursi alusel 1£ = 1,14 €

kuud). Esimeses analüüsis oli IRF hinnangul 144-st ≥ 2 riskiteguriga BV-grupi patsiendist haigus progresseerunud 52-l ja 136-st platseebogrupi patsiendist 68-l, uurija hinnangul oli progresseerunud vastavalt 53 ja 85, arvestatav erinevus just platseebogrupi kahjuks. 5-aasta andmetel oli haigus uurija hinnangul progresseerunud BV-grupi patsientidest 56-l ja platseebogrupis 86-l. Seega on kahel erineval ajahetkel (3 aastat pärast järelkontrolli vs. 5 aastat peale viimase patsiendi kaasamist uuringusse) uurija poolt saadud analüüsi tulemused võrdlemisi sarnased: täiendavalt on haigus progresseerunud 3 BV-grupi patsiendil ja 1 platseebogrupi patsiendil. See tulemus toetab haiglaravimite komisjonis⁶ eksperdi poolt selgitatud: Hodgkini lümfoomi puhul on hiliste, peale 10. aastat peale ravi lõppu retsidiivide teke ülimalt harv, reeglina retsidiiveerub haigus kohe, mistõttu on hinnanguliselt 2 aastat peale ravi võimalik mõningase kindlusega arvata tervistumist hinnata. Eeltoodust lähtuvalt on pigem tõenäoline, et ka IRF poolt saadud tulemus oleks hilisemas analüüsis sarnane, mistõttu uurija poolt hinnatud ja BV rühma tulemusi soovivate tulemuste ekstrapoleerimine eluea perioodile suurendab tulemuste ebakindlust ja seda tõendamata elulemuskasu kontekstis. Samuti Kanada eksperdid⁵ pidasid kohaseks kasutada IRF-seadet uurija-seade asemel.

- 8% BV-grupi patsientidest said allogeenset siirdamist;

Kordusanalüüsi tulemusel on BV kulutõhusus võrreldes BSC-ga, $ICER_{QALY} = 90\,739$ eurot.

Tabel 1

Patsiendid, kellel on ≥ 2 riskitegurit	Kulud	QALYd	ICER (QALY kohta) £	ICER (QALY kohta) €*
BV	£158 266	8,79	£79 596	90 738,93 €
BSC	£86 630	7,89		
Erinevus	£71 636	0,9		

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on tuginedes ASCT statistikale Eestis prognoosinud raviks sobivaid patsiente aastas 2-3. Kuigi hetkel ravi saavate ja taotletava konsolideeriva ravi sihtgrupp osaliselt kattub, võib olla patsiente, kes lisanduksid ravile täiendavalt, st. patsiendid, kellel on küll ≥ 2 riskifaktorit, kuid kelle haigus siiski ei retsidiiveeru. AETHERA uuringu 5 aasta andmetel vajasid uuringu koondpopulatsioonis vähemalt ühte järgnevat ravirida 54% platseebogrupi ja 32% BV-grupi patsientidest. Kuna andmed riskigrupi patsientide lõikes haigekassal puuduvad, ei ole võimalik hinnata, kui palju selliseid patsiente praktikas olla võiks. Täpsemate andmete puudumisel võib taotleja prognoosi pidada usaldusväärseks.

Kliinilistes uuringutes on retsidiiveerunud patsientide ravitsükliite mediaanarv jäänud vahemikku 7-9⁷. Haigekassa 2017-2018. a andmetel oli Eesti patsientide ravi mediaankestus 8 ravikuuri. Seega kuigi koodi 370R raames võib BV kasutada kuni 16 ravikuuri ühe patsiendi kohta (see on ka kuuride maksimumarv patsiendi kohta kõigis raviliinides kokku), ei ole enamusel patsientides retsidiiveerunud haiguse korral vaja rohkem kui 8 ravikuuri. Arvestades, et alates 2019. aastast on rahastatud ka BV järgselt pembrolizumab, on tõenäoline, et BV ravikuuride arv jääb pigem sarnaseks viimasele kahele aastale.

Taotleja on teinud ettepaneku, [redacted] 2-3 patsiendi konsolideeriv ravi tähendaks ravikindlustusele seega [redacted] euro suurust kulu. Samas on MLH varasemalt selgitanud, et tavapärase praktika Euroopa riikides on kasutada konsolideerivas ravis 10-11 ravitsükliit, mis jätab 5-6 tsükliit nõ. „varuks“, mistõttu [redacted].

AETHERA uuringu 5 aasta andmetel vajasis uuringu koondpopulatsioonis (andmed riskigruppide lõikes haigekassal puuduvad) ≥ 2 järgnevat ravirida 36% BV-grupi ja 46% platseebogrupi patsientidest. Maandamaks BV ravi mittetoimimise riski ja kordusravi vajadust ning seega reaalselt mõju eelarvele, peaks patsientidele, kes on ravi BV-ga alustanud konsolideerivas ravis, olema

[redacted]. Seda eeldust arvesse võttes kujuneks 3 patsiendi, kes saavad konsolideerivat ravi, ravi kogumaksumuseks [redacted] eurot: 3 patsienti saaksid konsolideerivat ravi ja seejärel vajadusel kordusravi BV-ga ([redacted]) ning seejärel 36% patsientidest saaksid ravi 11,4 kuud pembrolizumabiga (Keynote-013)⁸. Täna rahastatud stsenaariumi korral saaksid 3 patsienti haiguse progresseerudes ravi BV-ga (keskmiselt 8 x) ja seejärel 46% patsientidest ravi pembrolizumabiga, kulu ravikindlustusele oleks kokku [redacted] eurot. Seega BV kättesaadavaks tegemisega riskirühma patsientidele varasemas ravireas võiks kokkuvõttes kaasneda lisakulu 109 767 eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse vääri- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud - ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

CD30+ Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsientide raviks autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt, kellel on peale autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist kõrgeenenud retsidiveerumise või progresseerumise risk (≥ 2 riskifaktorit).

Meditsiiniline ekspert on oma hinnangus tähelepanu juhtinud, et teenust võiks olla võimalik ja vajalik osutada ka keskhaiglates ja Kuressaare Haiglas, hetkel on TTL kohaselt teenuse rakendamine võimalik piirkondlikes haiglates. Arvestades teenuse eksklusiivset maksumust ja vähest patsientide arvu, võiks haigekassa hinnangul teenuse osutamine rohkemates raviasutustes olla võimalik läbi haiglate võrgustumise.

5. Kokkuvõtte Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, 1 viaal	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	seisundi jälgimine koos parima toetava raviga. Kui haigus retsidiveerub ja patsient on heas üldseisundis on kättesaadav ravi BV-ga (370R), pembrolizumab (248R) ja allogeenne tüvirakkude siirdamine.	
Kulutõhusus	ICER _{QALY} = 90 739 eurot	Võrreldes parima toetava raviga
Omaosalus	Ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis: 2-3 teenuse osutamise kordade arv: maksimaalselt 16 pt kohta	
Teenuse piirhind	1 viaali maksumus	

Kohaldamise tingimused	Jah, vt. punkt 4.4	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	109 767 eurot ([REDACTED]).	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 370R „Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, 1 vial“ raames ravimi brentuksimabvedotiin (BV) rahastamist konsolideerivaks raviks CD30+ Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsientidele ASCT järgselt, kui patsiendil on peale ASCT kõrgenenud retsidiveerumise või progresseerumise risk (≥ 2 riskifaktorit). Konsolideeriv ravi BV-ga pikendab nendel patsientidel uuringu andmetel progressioonivaba elulemust 30,6 kuud, kuid ei ole selge, kui suur on kasu üldelulemusele võrreldes BV kasutamisega haiguse retsidiveerumisel. Rahvusvahelised ravijuhendid soovivad ravimi kasutamist. Kordusanalüüsi tulemusel on BV kulutõhusus võrreldes BSC-ga, ICER _{QALY} = 90 739 eurot. BV kättesaadavaks tegemisega riskirühma patsientidele varasemas ravireas võiks kokkuvõttes kaasneda lisakulu 109 767 eurot ([REDACTED]).	

6. Kasutatud kirjandus

¹ Moskowitz CH et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. Published online March 19, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60165-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60165-9)

²Eichenauer DA et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 0 (Supplement 0): iv1–iv11, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy080

³ Hoppe RT. et al NCCN Hodgkin lymphoma version 1.2018 J Natl Compr Canc Netw 2018;16(3):245–254

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta446/resources/brentuximab-vedotin-for-treating-cd30positive-hodgkin-lymphoma-pdf-82604787983557>

⁵ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_brentuximab_adcetris_hl_post-asct_resub_fn_rec.pdf

⁶ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Haiglaravimid_02.07.2018.pdf

⁷ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2016/lisaandmed/KTH/1157_kth.pdf

⁸ Armand P et al. Pembrolizumab in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Long-Term Efficacy from the Phase 1b Keynote-013 Study. Blood 2016 128:1108.