

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga, üks ravipäev
Taotluse number	1409
Kuupäev	05.2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Hematoloogide Selts taotleb olemasolevas tervishoiuteenus 395R „**Retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga, üks ravipäev**“ sihtgrupi muutmist. Teenus 395R on kehtiva tervishoiuteenuste loetelu kaudu kättesaadav täiskasvanud Philadelphia kromosoom-negatiivsele B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga täiskasvanud patsiendile, kelle 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. Taotluse kohaselt soovitakse edaspidi blinatumomabi kasutada lastel alljärgnevatel näidustustel:

1. pre-B rakulise äge lümfoblastleukeemia esimeses või teises täielikus remissioonis kui minimaalne residuaalne haigus (MRD) on 0,1% või rohkem. Eeltoodud näidustus on ravimi Blincyto müügiloaga kinnitatud üksnes täiskasvanutele. Täiendavate andmete puudumise tõttu ei ole antud taotletavat näidustust võimalik lastel hinnata.
2. retsidiveerunud või refraktaarne äge lümfoblastleukeemia. Taotletav näidustus vastab ravimi Blincyto müügiloaga kinnitatud näidustusele: „1-aastaste või vanemate laste raviks, kellel on Philadelphia kromosoom-negatiivne CD19-positiivne B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia, mis on refraktaarne või retsidiveerunud pärast vähemalt kahte eelmist ravi või retsidiveerunud pärast eelnevat allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist“.

Ravi eesmärgiks on indutseerida piisava pikkusega remissiooni, mis võimaldaks viia patsiendid tüvirakkude siirdamiseni.

Äge lümfoblastne leukeemia (ALL), diagnoosikoodiga 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). ALL jaguneb mitmeteks alagruppideks vastavalt rakuliinile (T või B rakuline), raku tüübile (küps või eellasrakuline) ja Philadelphia kromosoomi olemasolule (positiivne või negatiivne). Kõige sagedasem (85%) on B-eellasrakuline vorm. ALL kuulub harvikaiguste kategooriasse. Haigus esineb enam lastel (80% leukeemiatest), sealjuures tekib 10%-15% neist relaps. Hematopoeetilist tüvirakkude siirdamist peetakse ainsaks tervistavaks ravivõimaluseks r/r ALL-iga patsientidel, kuid selleni jõudmiseks on tarvis piisavat eelnevat ravivastust. Eesti Vähiregistri andmeil oli Eestis 2017a (vanusegrupis 0-19) 8 ägeda lümfoblastleukeemia esmasjuhtu, neist 7 (87,5%) alla 10-aastaste laste hulgas.

Taotleja on esitanud avatud disainiga **I/II faasi kliinilise uuringu** (NCT01471782)¹ ning selle 24-kuu jälgimisperioodi andmed². Ühtegi randomiseeritud kontrollitud uuringut ei ole taotlusega esitatud. Ravimi ohutust ja efektiivsust r/r B-eellasrakulise ALL-iga lastel (vanuses <2a-17a) hinnati I faasis (annuse leidmine, n=49) ning II faasis (leitud annusega, n=44). Uuringus osalesid patsiendid, kellel esines luuüdis >25% blaste ning kellel oli teine või järgnev luuüdi relaps või mistahes luuüdi relaps pärast allogeenset tüvirakkude siirdamist või standard induktsioonijärgne ravirefraktaarsus. Osalenud patsientidest kolm olid Philadelphia kromosoom positiivsed. Soovitavaks annuseks leiti 5/15 µg/m²/d. Laste mediaanvanus uuringu II-faasis (n=44) oli 10,5 aastat, mediaanaeg haiguse retsidiivi ja esimese blinatumomabi infusiooni vahel oli 1,9 kuud. Kõikidest patsientidest (I ja II faasi ühendatud analüüs, n=70 patsienti), kes said soovitatavat annust, esines ravirefraktaarne haigus 55,7%, haigus oli retsidiiveerunud ≤6-kuu jooksul pärast eelnevat ravikatset (71,4%) ning 57,1% olid varasemalt läbinud allogeense tüvirakkude siirdamise. Patsientidest 44% said blinatumomabi pärast haiguse esmast retsidiivi, 41% pärast haiguse teistkordset retsidiivi. Tulemuste kohaselt saavutas 70 patsiendist 27 (39%; 95% CI: 27%-51%) täieliku remissiooni blinatumomabi kahe esimese ravitsükliga. Kõrvatoimed esinesid kõigil ravitud patsientidel, sealjuures kõige sagedamini (üle 5%) esinevaid ≥3. astme kõrvaltoimeid esines 87% patsientidest: aneemia, trombotsütopeenia, febrilne neutropeenia ja neutropeenia, hüpokaleemia,alaniini või aspartaadi aminotransferaaside tõus, pürektsia, leukopeenia, tsütokiini vabanemise sündroom trombotsüütide, neutrofiilide või valgete vereliblede arvu vähenemine, hüpertensioon. Fataalseid juhte esines 7% (sepsis, seeninfektsioon, respiratoorne puudulikus, hulgiorganpuudulikkus, trombotsütopeenia). Eelkirjeldatud uuringu **24-kuu jälgimisaja follow-up** tulemuste kohaselt, kus hinnati uuringualuste üldist elulemust ning tüvirakkude siirdamist peale blinatumomabi kasutamist, oli üldise elulemuse mediaan 7,5 kuud (95% CI: 4,0-11,8), uuringualustest oli elus 31,4% (n=22). Täieliku MRD vastuse korral oli üldise elulemuse mediaan 14,6 kuud, MRD vastuse puudumise korral 5,7 kuud. Allogeense tüvirakkude siirdamise blinatumomabi ravi järgselt läbis 35,7% (n=25) patsientidest, sealhulgas 13 täieliku remissiooni saanud patsienti kui ka 12 patsienti kelle haigus blinatumomabi ravile ei reageerinud. Blinatumomab ravi järgselt täieliku ravivastuse saavutanute hulgas (n=27) puudus suremuses erinevus tüvirakke saanud ja mittesaanute vahel (OR=1,26; 95% CI: 0,47-3,42).

NCCN³ ravijuhend soovib pediaatrilise B-ALL-i ravis :

- allogeense tüvirakkude siirdamise järgse retsidiivi korral: kliinilist uuringut, süsteemset teraapiat, blinatumomabi, tisageenlekleutseeli või inotuzumabosogamitsiini.
- mitmekordse retsidiivi või refraktaarse haiguse korral: kliinilist uuringut, kemoteraapiat, blinatumomabi, inotuzumabosogamitsiini või tisageenlekleutseeli

Eestis on ägeda lümfoblastse leukeemiaga lapspatsientidele kättesaadav teenus 306R „*Ägeda lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur*“, mis sisaldab NOPHO-ALL 2008 raviprotokolli järgseid raviskeeme nii standardriski (4 kuuri), keskriski (5 kuuri) kui ka kõrgriski (6 kuuri) patsientide raviks. Lisaks võimaldatakse sobivas seisundis patsientidele ka tüvirakkude siirdamist (teenus 8101 ja 8102).

¹ von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34(36):4381-4389.

² Gore L, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2018;8(9):80

³ NCCN (version 2. 2020) Acute Lymphoblastic Leukemia. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Hind: Ravimi Blincyto (blinatumomab) 38,5mcg N1 (infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus) pakendi hind koos käibemaksuga on [redacted] eurot (sh km).

Hospitaliseerimine: ravi alustamiseks vähemalt esimese ravitsükli esimeseks 9 päevaks ning teise ravitsükli esimeseks 2 päevaks. Seega lisandub ravimi hinnale teenuse sisehaigused maksumus (1 voodipäev hinnaga 117,03 eur), kokku vähemalt 1287,33 euro ulatuses.

Premedikatsioon: deksametasoon ning palaviku alandamiseks antipüreetikum (nt paratsetamool).

Ravikuuride arv: 2 ravikuuri, järjestikuste ravikuuride vahele jääb ravivaba periood kestusega 14 päeva. Ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt võivad need patsiendid, kes saavutavad kahe ravikuuriga täieliku remissiooni (või täielik remissioon osalise hematoloogilise taastumisega) saada kuni 3 lisakuuri, kuid käesolevalt lisakuuride rahastamist ei taotleta.

Annustamine: Ravimi kulu sõltub patsiendi kehakaalust. Üle 45kg rakendatakse fikseeritud doosi ning alla 45kg lastele sõltuvalt nende keha pindalast (BSA):

Patsiendi kehakaal	1. ravitsükkel			Järgnevad tsüklid	
	1. kuni 7. päev	8. kuni 28. päev	29. kuni 42. päev	1. kuni 28. päev	29. kuni 42. päev
Vähemalt 45 kg (fikseeritud annus)	9 µg/ööpäevas püsinfusioonina	28 µg/ööpäevas püsinfusioonina	14-päevane ravivaba periood	28 µg/ööpäevas püsinfusioonina	14-päevane ravivaba periood
Kuni 45 kg (BSA-l põhinev annus)	5 µg/m ² /ööpäevas püsinfusioonina (ei tohi ületada 9 µg/ööpäevas)	15 µg/m ² /ööpäevas püsinfusioonina (ei tohi ületada 28 µg/ööpäevas)		15 µg/m ² /ööpäevas püsinfusioonina (ei tohi ületada 28 µg/ööpäevas)	

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

SMC (Šotimaa)⁴ soovib monoteeraapiana pediaatrilistel patsientidel 1-aastastel või vanematel Philadelphia kromosoom negatiivsetel B-eellasrakulise (CD19 positiivne) ALL-i ravis, mis on refraktaarne või retsidiveerunud pärast kahte eelnevat teraapiat või retsidiveerunud pärast allogeenset tüvirakkude siirdamist. Otsusele jõuti arvestades patsientide ligipääsu skeemi, mis tagas sobiva kulutõhususe, detailne analüüs ei ole avalikustatud.

CADTH (Kanada)⁵ soovib pediaatrilistel patsientidel, kellel on Philadelphia kromosoom negatiivne refraktaarne või retsidiveerunud B-eellasrakuline ALL, st patsientidele kes on teise või järgneva retsidiiviga, kellel on pärast allogeenset tüvirakkude siirdamist retsidiiv või kes on ravirefraktaarne. CADTH mõnab, et esineb arvestatav kliinilise kasu ebakindlus mis tuleneb mitterandomiseeritud kliinilise uuringu piirangutest, sealjuures ei ole teada blinatumomabi mõju patsientide elukvaliteedile ning esitatud majandusmudel on ebakindel. pCODR leidis oma analüüsis, et blinatumomab raviga (võrrelduna standardkeemiaga) võidetakse 1,11-7,38 kvaliteetset eluaastat ning selle kuluefektiivsus jääb tõenäoliselt 6577CAD/QALY-100 948CAD/QALY vahele. Kõige enam mõjutavad kvaliteetsete eluaastate kogust üldise elulemuse riskitiheduse suhe ning pikaajaliste ellujäänute kasulikkuse väärtused.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloa hoidja esindaja on haigekassale esitanud lihtsustatud kulutõhususe arvutuse, mille kohaselt pediaatriliste patsientide puhul on ICER_{QALY}=5232 € (arvestatud kvaliteedile kohandatud võidetud eluaastate arvu 4,26), ravi keskmiseks maksumuseks kujuneb müügiloa hoidja esindaja hinnangul 22 288,83 eurot. Kvaliteedile kohandatud võidetud eluaastate arvuna kasutati Kanada hindamismudelitest võetud kogust 4,26 (võrdluses keemiaraviga). Haigekassa hinnangul on tulemus ebakindel, kuna hetkel on kaasatud ainult ühe ravimi kulud, kuid kasu on võetud modelleeritud

⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/blinatumomab-blincyto-abb-paed-lic-ext-smc2148/>

⁵ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blincyto_all_pediatric_fin_rec.pdf

modelist. Selget kulutõhususe hinnangut ei ole haigekassal võimalik anda, kuna ravimi kulu sõltub suuresti patsiendi kehakaalust ning tema kehapindalast:

Võttes aluseks 10a patsiendi BSA (mediaanvanus uuringus, BSA 1,24) ja Kanada ekspertide poolt täiendavas analüüsis tuvastatud minimaalset kvaliteedile kohandatud võidetud eluaastate hulka (1,11) ning ravimi hinna, on alla 45kg laste puhul **ICER_{QALY} 40 502 eurot** ja üle 45kg laste puhul **ICER_{QALY} 59 196,14 eurot**.

Võttes aluseks müügiloa hoidja poolt esitatud I/II faasi kliinilise uuringu keskmist kumulatiivset doosi (I tsükkel [redacted] mcg ja II tsükkel [redacted] mcg) ning Kanada ekspertide poolt täiendavas analüüsis tuvastatud minimaalset kvaliteedile kohandatud võidetud eluaastate hulka (1,11) on **ICER_{QALY} 28 040,28 eurot**.

Eeltoodud väärtustesse tuleb suhtuda ettevaatlikult nende ebakindluse tõttu. Samas, võttes arvesse ravimikomisjoni varasemat hinnangut blinatumomabile täiskasvanute puhul, siis on tõenäoline, et kulutõhusus on laste puhul vähemalt samaväärne või täiskasvanute omast soodsam.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul on Eestis aastas üks retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom negatiivse B-eellasrakulise ALL-iga lapsipatsient, kes vajaks ravi taotletava ravimiga. Selline prognoos põhineb taotleja hinnangul viimase 10 a esmasjuhtude arvu ning retsidiivi osakaalu arvestades. Haigekassa andmetel oli 2019. aastal teenusega 306R „Ägeda lümfoidse leukeemia kemoterapiakuur“ ALL-i ravi saanud patsientide arv kokku 44. Haigekassale pole teada kui paljudele nimetatud ALL patsientidest oleks näidustatud blinatumomabi ravi ehk kui paljud neist on retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom negatiivse B-eellasrakulise ALL-iga lapsed. Küll aga on raviarvete alusel teada, et tüvirakkude siirdamiseni ei ole jõudnud C91.0 diagnoosiga viimasel kolmel aastal ükski patsient.

Ravi maksumus sõltub patsiendi kehakaalust ning tema kehapindalast:

Tabel 1. Ravimi kulu ravikindlustusele 1 patsiendi kohta

	kaks tsüklit (alla 45kg)*	kaks tsüklit (üle 45kg)	Uuringu absoluutse keskmise kumulatiivse doosiga (kaks tsüklit)
mcg	954,8	1435	[redacted]
täisviaalide arv	25	38	[redacted]
Kulu ravimile (€)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* ravimi kulu põhineb 10a lapse BSA-1 (patsientide mediaanvanus I/II faasi kliinilises uuringus)

** absoluutne keskmine kumulatiivne doos uuringus I tsükkel [redacted] ja II tsükkel [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 lapsed ja vanematele lapsed patsientide puhul kehtima järgnevad rakendustingimused:

Philadelphia kromosoom-negatiivsetele CD19-pos B-cellsarakulise lümfoblastleukeemiaga 1-aastaste ja vanematele lapsed patsientidele, kelle haigus on refraktaarne või retsidi veerunud pärast vähemalt kahte eelmist ravi või retsidi veerunud pärast eelnevat allogeense vereloome tüvirakkude siirdamist. Rakendustingimusena kaaluda maksimaalselt kuni 2 tsükli patsiendi kohta, kuivõrd I/II faasi kliinilises uuringus said 39% lastest täieliku remissiooni kahe esimese ravitsükliga.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga, üks ravipäev	Hetkel kättesaadav täiskasvanutele
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	306R	Inotuzumabozogamitsiini taotlus menetluses (1398)
Kulutõhusus	HK kordusanalüüsil ICER _{QALY} 28 040-59 196,14 eurot, aga tulemusse tuleks suhtuda ettevaatlikult selle ebakindluse tõttu.	Täpset kulutõhususe hinnangut ei ole võimalik anda, kuna aastas on üks patsient ning ravimi kulu sõltub tema kehakaalust ja kehapiindalast.
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	patsientide arv Eestis igal aastal 1 teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 2	
Teenuse piirhind	Teenuse 395R hind ja nimetus ümber kujundada lapsed patsientide lisandumisel, hetkel ei hinnata	
Kohaldamise tingimused	Philadelphia kromosoom-negatiivsetele CD19-pos B-cellsarakulise lümfoblastleukeemiaga 1-aastaste või vanematele lapsed patsientidele, kelle haigus on refraktaarne või retsidi veerunud pärast vähemalt kahte eelmist ravi või retsidi veerunud pärast eelnevat allogeense vereloome tüvirakkude siirdamist. Rakendustingimusena kaaluda maksimaalselt kuni 2 tsükli patsiendi kohta, kuivõrd I/II faasi kliinilises uuringus said 39% lastest täieliku remissiooni kahe esimese ravitsükliga.	Täpsed tingimused tuleb kokku leppida Eesti Hematoloogide Seltsiga.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	███ eurot.	Ravi maksumus sõltub patsiendi kehakaalust ning kehapiindalast, seega on ei ole võimalik täpset lisakulu hinnangut anda. Puuduvad ka uuringuandmed võrdluses keemiaraviga laste populatsioonis.
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Taotletakse toimeaine blinatumomabi rahastamist retsidi veerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom-negatiivsetele B-cellsarakulise CD19-pos lümfoblastleukeemiaga lapsed patsientidele. Ravi eesmärk on saavutada remissioon, mis lubab tüvirakkude siirdamist. Ühtegi randomiseeritud kontrollitud uuringut ei ole taotlusega esitatud. I/II faasi kliinilise uuringu (võrdlusrühmata) kohaselt saavutasid täieliku remissiooni kahe ravitsükliga 39% (n=27) patsientidest (95% CI: 27-51), tüvirakkude siirdamisele jõudis neist 13 (48,1%). Üldise elulemuse mediaan 7,5 kuud (95% CI: 4,0-11,8), sealjuures puudus erinevus blinatumomabi ravi järgselt siirdatud ja mittesiirdatud patsientide suremuses (OR 1,26; 95% CI: 0,47-3,42).	Taotletavat näidustust: „pre-B rakulise äge lümfoplastleukeemia esimeses või teises täielikus remissioonis kui minimaalne residuaalne haigus (MRD) on 0,1% või rohkem“ ei hinnata, kuivõrd tegemist on SPC kohaselt täiskasvanute näidustusega ning taotleja ei ole esitanud andmeid selle kohta laste populatsioonis.