

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, 1 vial
Taotluse number	1284
Kuupäev	2018

1. Lühikokkuvõte 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

Brentuksimabvedotiin (Adectris) on näidustatud CD30+ Hodgkini lümfoomi raviks 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.

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), seejuures 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 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; üldises elulemuses erinevust ei leitud (surmade arv BV grupis 16% vs platseebogrupis 18%).

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, kuid ei ole selge, kui suur on kasu üldelulemusele võrreldes BV kasutamisega haiguse retsidiveerumisel.

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 kemotsensitiivsus ja eelistatult peaks lümfoom olema siirdamise eelselt täisremissoonis. Retsidiveerumise korral oleks näidustatud ka ravi PD-1 inhibiitoritega, kuid hetkel ei ole need Hodgkini lümfoomi korral 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. Seejuures väärib märkimist, et NICE hinnangule⁴ ja Euripid-i andmebaasile tuginedes on ravimi maksumus oluliselt soodsam Poolas, Kreekas ja UK-s.

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. Ekspertid ei pidanud tõenäoliseks, et täiendav reaalelu andmete kogumine vähiravifondi (*Cancer Drugs Fund*) abil mõjutaks ravimi kulutõhusust ning ravim ei täitnud elulõpuravi 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 müügilahoidja 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 (kui seda pole konsolideerivaks raviks saadud) 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%).

AETHERA uuringu posterettekande⁶ (2016) andmetel (andmed kuni 4 aastat peale viimase patsiendi kaasamist uuringusse) sai järgnevaid ravimeetodeid 54% (88 pt) platseebogrupi ja 32% (53 pt) BV-grupi patsientidest, sh 46% (76 pt) platseebogrupi patsientidest (st 86% jätkuravi saajatest antud grupis) said ravi BV-ga ning kordusravi BV-grupi patsientidest sai 9 patsienti (5% kogu grupist, 17% jätkuravi saajatest antud grupis). Mudeli kirjeldusest nähtus, et MLH ei ole arvestanud BV grupis kordusraviga, kuigi seda sai 4 aasta jooksul 5% BV-grupi patsientidest ehk ravimikulud on kajastatud analüüsis MLH-le mõnevõrra soodsamalt.

Haigekassa viis omalt poolt läbi kordusanalüüsi, muutes järgmiseid sisendandmeid:

- arvestades, et põhiuuringu AETHERA esmane tulemusnäitaja (PFS mediaan) oli hinnatud sõltumatu komisjoni poolt, hinnati kliinilisi tulemusi „*Independent review facility*“ seades.
- Posterettekande andmetel sai ravi tüvirakkude siirdamisega 18% (30 pt) platseebogrupi patsienti ning (11,5%) 19 BV patsienti. Dokumendist ei nähtu, kui paljud neist olid allogeensed siirdamised. AETHERA uuringu 2015.a andmetel sai allogeenset tüvirakkude siirdamist vastavalt 14% (23) platseebogrupi ja 7% (12) BV patsienti. Eeltoodule tuginedes lähtuti analüüsis eeldusest, et 8% patsientidest BV grupis saavad ravi allogeense siirdamisega.

Kordusanalüüsi tulemusel on BV kulutõhusus võrreldes BSC-ga, $ICER_{QALY}= 90\,739$ eurot (79 596 £), täpsem info tabelis 1. Haigekassa varasemas hinnangus⁷, mis puudutas BV ravi retsidiveerunud või refraktaarsetel patsientidel, kes on varasemalt saanud ravi ASCT-ga võrdluses ravistrateegiaga keemia keemiaravi +/- kiiritusravi koos plaaniga teha allogeenne siirdamine, leiti, et BV kulutõhusus oli $ICER_{QALY}= 68\,030$ eurot (52 330 £). Arvestades lisaks ka asjaolu, et [redacted], ei saa tulemust konsolideerivas ravis pidada aktsepteeritavaks. Haigekassa hinnangul on vajalik konsolideerivas ravis vähemalt samaväärse kulutõhususe taseme, $ICER_{QALY}= 52\,330\text{€}$ saavutamine.

Tabel 1

Patsiendid, kellel on ≥ 2 riskitegurit	Kulud	QALYd	ICER (QALY kohta) £	ICER (QALY kohta) €*
BV	£158 266	8,79	79 596	90 739
BSC	£86 630	7,89		
Erinevus	£71 636	0,9		

* arvutatud Eesti Panga 14.06.17 päevakursi alusel 1 £ = 1,14 €

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. Teenuse 370R statistika andmetel on aastas on keskmiselt ravil olnud 2-3 patsienti, kuid 2017.a sai ravi 9 patsienti ning 2018. a on ravi alustanud 4 uut patsienti. 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 retsidiveeru. Kui palju selliseid patsiente olla võiks, ei ole haigekassale teada. Täpsemate andmete puudumisel võib taotleja prognoosi pidada usaldusväärseks.

Kliinilistes uuringutes on retsidiveerunud patsientide ravitsükli mediaanarv jäänud vahemikku 7-9⁷. Haigekassa raviarvete statistika andmetel on ajavahemikul 2014 – 2017 ravi alustanud 14 patsienti**, kes on kuni 01.06.2018-ni kokku raviks saanud 224 BV viaali, patsientide ravikuuride mediaan oli 5,5 ravikuuri (ühes ravikuuris kasutati keskmiselt 3 viaali). 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 retsidiveerunud haiguse korral vaja rohkem kui 8 ravikuuri. BV kättesaadavaks tegemine riskirühma patsientidele võib vähendada teataval määral teenuse kasutamist retsidiveerunud patsientide sihtgrupis, kuid samas tuleb arvestada, et riskigrupi patsientide ravikuuride mediaanarv AETHERA uuringus oli 15 (sama teenuse osutamise kordade arvu prognoosis ka taotleja), mistõttu on pigem tõenäoline, et hetkel keskmiselt patsiendi kohta rahastava 5,5-8 ravikuuri asemel hüvitab haigekassa rakendustingimuste laiendamisel 15 -16 ravikuuri, seda ebaselge elulemuskasu kontekstis.

2-3 patsiendi konsolideeriv ravi (15 x) maksaks 314 901 - 472 352 eurot. Kui eeldada, et neist 2 patsienti vajaksid haiguse progresseerumisel BV-ravi (8x), oleks lisakulu eelarvele 146 954 - 304 404 eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- 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 kõrgenenud 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.

** statistika kajastab nii Hodgkini kui mitte-Hodgkini lümfoomiga patsiente; statistika ei kajasta patsiente, kes esimese nelja ravikuuriga ei ole saavutanud täielikku või osalist ravivastust

5. Kokkuvõte Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, 1 vial	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	seisundi jälgimine koos parima toetava raviga. Kui haigus retsiveerub ja patsient on heas üldseisundis on kättesaadav ravi BV-ga (370R) ning 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 aastas kokku: 15x pt kohta	
Teenuse piirhind	1 viali maksumus	
Kohaldamise tingimused	Jah, vt. punkt 4.4	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	146 954 - 304 404 eurot	
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 kõrgeunud retsiveerumise või progresseerumise risk (≥ 2 riskifaktorit). Riskipatsientide varasem konsolideeriv ravi BV-ga pikendab progressioonivaba elulemust 18,8 kuud, ≥ 2 riskifaktori esinemisel 30,6 kuud, kuid ei ole selge, kui suur on kasu üldelulemusele võrreldes BV kasutamisega haiguse retsiveerumisel. Rahvusvahelised ravijuhendid soovitavad ravimi kasutamist. Kordusanalüüsi tulemusel on BV kulutõhusus võrreldes BSC-ga, ICER _{QALY} = 90 739 eurot, mida ei saa pidada aktsepteeritavaks. Haigekassa hinnangul on vajalik konsolideerivas ravis vähemalt samaväärse kulutõhususe taseme kui hetkel rahastataval sihtgrupil saavutamine. Prognoositav lisakulu eelarvele on 146 954 - 304 404 eurot.	

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 Craig H Moskowitz et al. Brentuximab Vedotin after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) Yields the Strongest Benefit in Hodgkin Lymphoma (HL) Patients with ≥ 2 Risk Factors: Results of a Multivariate Analysis (MVA). Abstract No. 0044, International Symposium on Hodgkin Lymphoma, October, 2016, Cologne, Germany

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