

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur (eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomi ravi obinutuzumabiga)
Taotluse number	1449
Kuupäev	05.2021

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Hematoloogide Selts taotleb CD20-vastase monokloonse antikeha obinutuzumab lisamist ravimiteenusesse 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur“, et parandada esimeses ravireas follikulaarse lümfoomi diagnoosiga patsientide ravivõimalusi.

Mitte-Hodgkini lümfoomid (NHL, *Non-Hodgkin Lymphoma*) on väga heterogeenne grupp lümfisüsteemi pahaloomulisi kasvaja, kuhu kuulub üle 60 erineva alatüübi. Alatuüpe iseloomustavad erinevad bioloogilised ja kliinilised tunnused. Samuti on erinev nende esinemissagedus, sooline, vanuseline, rassiline ja geograafiline jaotuvus ning ka prognoos ja ravi. Esmashaigestumine NHL-i on maailmas väga erinev, olles arenenud riikides pea 2 korda kõrgem kui arengumaades. Eestis on GLOBOCAN 2018 andmeil 214 NHL-i esmasjuhtu aastas. Kõige sagedamini esinevateks NHL-i alatüüpideks on difuusne B-suurrakk-lümfoom, follikulaarne lümfoom, marginaalsoonilise lümfoom, mantelrakk-lümfoom ja erinevad T-rakulised lümfoomid. Follikulaarne lümfoom on B-lümfotsüütidest lähtuv indolentne lümfoom, mis võib tekkida mistahes eas, kuid keskmine iga diagnoosimisel on 60 aastat. FL moodustab kõikidest NHL-st 18,6%.

NCCN ravijuhend¹ soovib follikulaarse lümfoomi raviks esimeses ravireas bendamustiini kombinatsiooni rituksimabi või obinutuzumabiga, CHOP skeemi kombinatsiooni rituksimabi või obinutuzumabiga, CVP skeemi kombinatsiooni rituksimabi või obinutuzumabiga ja lenalidomiidi kombinatsiooni rituksimabiga. Vanemaalastele või kehva tervisega patsientidele, kes neid skeeme arsti hinnangul ei talu, soovitatakse rituksimabi monoravi. Konsolideerivaks raviks soovitatakse rituksimabi või obinutuzumabi. Hilisemates raviridades soovitatakse veel proovimata esimese valiku skeeme. Lisaks soovitatakse konsolideerivat ravi rituksimabiga, obinutuzumabiga või vereloome tüvirakkude siirdamist. Rituksimabile refraktoorse haiguse korral soovitatakse konsolideerivat ravi obinutuzumabiga. Kõigi soovitude tase on kategooria 2A, välja arvatud rituksimabi konsolideeriva ravi korral, mis on kategooria 1 soovitus.

ESMO ravijuhend² soovib sarnaselt NCCN ravijuhendile follikulaarse lümfoomi raviks esimeses ravireas bendamustiini kombinatsiooni rituksimabi või obinutuzumabiga, CHOP skeemi kombinatsiooni rituksimabi või obinutuzumabiga ja CVP skeemi kombinatsiooni rituksimabi või obinutuzumabiga (soovituse tase I, A). Konsolideerivaks raviks soovitatakse monokloonaalseid antikehi või radioimmuunoteraapiat (soovituse tase I, B). Hilisemate raviridade soovitus on samuti sarnased NCCN ravijuhendile.

Tervishoiuteenuste loetelu kaudu rahastab haigekassa follikulaarse lümfoomi raviks teenust 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuur“, mis sisaldab follikulaarse lümfoomi raviks järgnevaid raviskeeme:

- esimese valiku ravi: CHOP või CHOP analoogi kombinatsioon;
- esimese valiku ravi: rituksimabi kombinatsioon CHOP või CVP-ga, säilitusravi rituksimabiga ja rituksimab kombinatsioon bendamustiiniga;
- teise valiku ravi: rituksimabi kombinatsioon bendamustiiniga ja rituksimabi kombinatsioon DHAP skeemiga;
- III–IV staadiumi teiste kemoterapeutikumide suhtes resistentse või retsidiveerunud follikulaarse lümfoomi monoravi rituksimabiga.

Lisaks rahastab haigekassa follikulaarse lümfoomi raviks teenust 256R „Follikulaarse lümfoomi ravi obinutuzumabiga, üks ravikuur“, mis on kättesaadav patsientidele, kes pole saavutanud ravivastust või kelle haigus progresseerus rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni kuue kuu jooksul pärast ravi lõppu. Rahastatud on nii induktsioonravi (6 korda) kui ka säilitusravi (maksimaalselt 12 korda).

Taotletav preparaat Gazyvaro on näidustatud:

- eelnevalt ravimata kroonilise lümfoidse leukeemiaga täiskasvanud patsientide raviks kombinatsioonis kloorambutsiiliga, juhul kui kaasuvate haiguste tõttu on ravi fludarabiini täisannusega sobimatu;
- eelnevalt ravimata kaugelearenenud follikulaarse lümfoomi raviks kombinatsioonis kemoteraapiaga, millele ravivastuse saavutanud patsientide puhul järgneb Gazyvaro säilitusravi;
- kombinatsioonis bendamustiiniga, millele järgneb Gazyvaro säilitusravi, follikulaarse lümfoomiga patsientide raviks, kes ei saavutanud ravivastust või kelle haigus progresseerus rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast seda.

Kolmanda faasi avatud randomiseeritud kliiniline uuring GALLIUM³ võrdles obinutuzumabi ja keemiaravi kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust rituksimabi ja keemiaravi kombinatsiooniga eelnevalt ravimata indolentse mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel (81% follikulaarse lümfoomiga). Uuringus osales 1202 eelnevalt ravimata kaugelearenenud follikulaarse lümfoomiga patsienti (1-3a, 3b jäeti välja), kes randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kombinatsioonis kemoteraapiaga (bendamustiin, CHOP või CVP) obinutuzumabi või rituksimabi. Ravi kestis 6 (bendamustiin) või 8 tsüklit (CHOP, CVP). Patsiendid, kes saavutasid täieliku või osalise ravivastuse, jätkasid vastavalt obinutuzumabi või rituksimabi monoteraapiaga maksimaalselt 2 aastat (annustamine iga kahe kuu järel). Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli uurija hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS), mis oli aeg randomiseerimisest kuni haiguse progressiooni, retsidiivi tekkeni või uuritava surmani mistahes põhjusel. PFS-i hindas ka sõltumatu komitee. Sekundaarsed tulemusnäitajad olid üldine ravivastuse määr induktsioonravi lõpus, sündmustevaba elulemus, haigusevaba elulemus, ravivastuse kestvus, üldine elulemus, aeg järgmise lümfoomivastase ravini ja ohutus. Pärast keskmist jälgimisperioodi 34,5 kuud leiti, et obinutuzumabi grupis on võrreldes rituksimabi grupiga 34% madalam risk haiguse progressiooniks, retsidiiviks või patsiendi surmaks, 3-aasta PFS oli obinutuzumabi ja rituksimabi grupis vastavalt 80% vs 73,3%,

HR=0,66; 95% UV (0,51-0,85); p= 0,001. Sõltumatu komitee hinnatud PFS kinnitas saadud tulemusi – 3-aasta PFS oli obinutuzumabi ja rituksimabi grupis vastavalt 81,9% vs 77,9%, HR=0,71; 95% UV (0,54-0,93); p= 0,01. Ka sündmustevaba elulemus, ravivastuse kestvus ning aeg järgmise lümfoomivastase ravini viitasid obinutuzumabi eelisele rituksimabi ees. Eelis püsis ka erinevate keemiaravikombinatsioonide võrdlemisel (statistiliselt oluline erinevus saadi siiski vaid bendamustiini rühmas)⁴. Üldine elulemus obinutuzumabi ja rituksimabi gruppide vahel ei erinenud – 3-aasta elulemus oli vastavalt 94% vs 92,1%, HR=0,75; 95% UV (0,49-1,17); p= 0,2. Samuti puudus gruppide vahel erinevus üldises ravivastuses (täielik ja osaline remissioon). Kõige sagedasemad 3-5 astme kõrvaltoimed olid infusioonireaktsioonid ja neutropeenia, mida esines obinutuzumabi rühmas rohkem.

2020. a avaldatud jätkuuringu⁵ andmed kinnitavad esmase analüüsi tulemusi. Pärast keskmist jälgimisperioodi 76,5 kuud leiti, et 5-aasta PFS oli obinutuzumabi ja rituksimabi grupis vastavalt 70,5% vs 63,2%, HR=0,76, 95% UV (0,62-0,92); p=0,0043. 5-aasta elulemuses statistiliselt olulist erinevust kahe grupi vahel ei leitud – obinutuzumab vs rituksimab vastavalt 90,2% vs 89,4%, HR=0,87, 95% UV (0,62-1,22); p=0,41. Ka kõrvaltoimete leid oli sama: 3-5 astme kõrvaltoimeid oli obinutuzumabi rühmas rohkem (79,3% vs 71,2%).

Lisaks on GALLIUM uuringu andmete põhjal hinnatud obinutuzumabi mõju haiguse varajasele progressioonile. Haiguse varajast progressiooni seostatakse halvema progressioonijärgse elulemusega ning leiti, et obinutuzumabi rühmas on risk varajaseks haiguse progresseerumiseks (esimese 24 kuu jooksul) 46% väiksem kui rituksimabi rühmas, 95% UV (25,0-61,1%), p=0,0003⁶.

2. Taotletava tervishoiuteenus kulud

Ravimi müügiloahoidja pakub ravimile Gazyvaro 25mg/ml 40ml (1000mg) konfidentsiaalset püsiallahindlust, mis teeb ravimi hinnaks haiglaapteegile ■■■ eurot.

Obinutuzumabi manustatakse induktsioonravis koos kemoteraapiaga järgmiselt:

- kuus 28-päevast tsüklit kombinatsioonis bendamustiiniga (90mg/m² bendamustiini tsüklite 1-6 esimesel ja teisel päeval;
- kuus 21-päevast tsüklit kombinatsioonis tsüklofosfamidi, doksorubitsiini, vinkristiini, prednisolooniga (CHOP), millele järgneb 2 täiendavat ravitsüklit ainult obinutuzumabiga;
- kaheksa 21-päevast tsüklit kombinatsioonis tsüklofosfamidi, vinkristiini ja prednisooni/prednisolooni/metüülprednisolooniga (CVP).

Induktsioonravi esimeses 28- päevases tsüklis saavad patsiendid 1000mg obinutuzumabi 1., 8. ja 15. päeval ning seejärel 1000mg tsüklite 2-6 või 2-8 esimesel päeval (ehk kokku 8 või 10 infusiooni).

Patsiendid, kes saavutavad täieliku või osalise ravivastuse induktsioonravi toimel, jätkavad säilitusravi ainult obinutuzumabiga annuses 1000 mg üks kord iga 2 kuu järel 2 aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (kokku maksimaalselt 12 infusiooni).

Ühe patsiendi ravi obinutuzumabiga maksab maksimaalse annustamise korral ■■■ eurot (6 tsüklit + säilitusravi ehk 20 infusiooni) või ■■■ eurot (8 tsüklit + säilitusravi ehk 22 infusiooni),

millele lisanduvad kemoterapia kulud 1 059,48 eurot (bendamustiin), 300,72 eurot (CHOP) ja 291,12 eurot (CVP).

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)⁷ soovib obinutuzumabi kasutamist eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomi korral patsientidele, kelle FLIPI skoor on 2 või rohkem (esmlt kombinatsioonis keemiaraviga, ravivastuse saanutel monoravina säilitusravis), kui obinutuzumabile pakutakse sobivat allahindlust. Hindamiseks esitatud majandusanalüüs keskendus kõrgema riski patsientidele, sest obinutuzumabi efektiivsus pole veel madala riskiga (FLIPI 0-1) follikulaarse lümfoomiga patsientide alarühmas tõestatud. Eksperdid leidsid, et obinutuzumab on võrreldes rituksimabiga progressioonivaba elulemuse osas efektiivsem, kuid selle efekt elulemusele pole kindel. Lisaks on obinutuzumabil rohkem ebasoodsaid kõrvaltoimeid ning selle hind on võrreldes rituksimabi ja rituksimabi geneeriliste preparaatidega kallim. Samas jäi obinutuzumabi ICER QALY pakutud allahindluse juures alla 30 000£, mistõttu peeti obinutuzumabi kasutamist kulutõhusaks.

Iirimaa (NCPE)⁸ soovib obinutuzumabi kasutamist kombinatsioonis kemoterapiaga, millele järgneb obinutuzumab säilitusravi, eelnevalt ravimata kaugelearenenud follikulaarse lümfoomiga patsientide raviks tänu tootjaga sõlmitud hinnakokkuleppele. Siiski, esmasel hindamisel soovitus ei antud, sest obinutuzumabi kasutamist ei peetud kulutõhusaks. Baasstsenaariumi kohaselt võideti obinutuzumabi kasutamisega 0,76 QALY ja ICER QALY väärtuseks saadi 53 249 eurot. Mudelis leiti mitmeid kitsaskohti (patsientide vanus, PFS ekstrapoleerimine, PFS-INV vs PFS-IRC, efekti pikkus) ning muudatuste sisse viimisel kasvas ICER QALY 95 606 euroni (kasu 0,458 QALY).

Austraalia (PBAC)⁹ soovib obinutuzumabi kombinatsioonis keemiaraviga eelnevalt ravimata kaugelearenenud follikulaarse lümfoomiga patsientide raviks, sest tootja poolt pakutud hinnaga saavutati võrreldes rituksimabiga kuluneutraalsus. Induktsioonravile järgnevat obinutuzumabi säilitusravi rahastatakse ainult nendele patsientidele, kelle haigus pole eelneva ravi foonil progresseerunud. Obinutuzumabi lubatakse patsientidel kasutada ainult „ühe korra elus“ – patsient tohib obinutuzumabi ravi saada vaid eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomi näidustusel või rituksimabile refraktaarse follikulaarse lümfoomi näidustusel. Varasemalt peeti obinutuzumabi kulutõhusust võrreldes rituksimabiga väga ebakindlaks, sest esitatud mudelis eeldati, et obinutuzumabil on tänu paremale haiguse progressiooni edasilükkamisele ellujäämise osas eelis, kuigi tegelikult olid elulemuse andmed ebaküpsed.

Šotimaa (SMC)¹⁰ ei toeta obinutuzumabi kasutamist eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomi korral. Ekspertide hinnangul ei olnud GALLIUM uuringu tulemused veel päris selged, kuna PFS mediaan oli teadmata ning OS tulemused ebaküpsed. Lisaks võis tulemusi mõjutada uuringu avatus. Siiski nentisid eksperdid, et sõltumatu komitee hinnatud PFS kinnitas samuti obinutuzumabi eelist rituksimabi ees. Baasstsenaariumi kohaselt võideti obinutuzumabi kasutamisega 0,67 QALY ja ICER QALY väärtuseks saadi 57 858£. Ekspertide hinnangul oli mudelis mitmeid kitsaskohti (OS kasu, ajahorisont, efekti pikkus) ning erinevate

stsenaariumite korral tõusis ICER QALY 379 263£. Vaatamata sellele, et obinutuzumabi peeti orb-ravimiks, mille korral on lubatud suurem ebakindlus kulutõhususe osas, ei toetanud eksperdid obinutuzumabi kasutamist eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomi korral.

Kanada (CADTH)¹¹ ei toeta obinutuzumabi kasutamist eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomi korral. Põhjusena tuuakse välja tagasihoidlik PFS eelis rituksimabi ees, OS kasu puudumine ning obinutuzumabi kõrvaltoimed. Eksperdid polnud päris kindlad, kas obinutuzumabi PFS paremus on kliiniliselt oluline ning puuduseks loeti ka asjaolu, et pikaajalised andmed obinutuzumabi efektiivsuse osas puuduvad. Lisaks polnud obinutuzumab pakutud hinna juures kulutõhus ning kaasnevat lisakulu peeti märkimisväärseks. Baasstsenaariumi järgi andis obinutuzumab 0,8 QALY ja ICER QALY oli 49 562£. EGP teostatud analüüsi järgi saadi kasu 0,52 ja 0,73 QALY ning ICER QALY väärtuseks saadi vastavalt 133 801£ ja 76 261£ (konservatiivsem ja vähem konservatiivsem lähenemine).

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, mis põhineb GALLIUM uuringu andmetel ja võrdleb obinutuzumabi ja keemiaravi kombinatsiooni, millele järgneb obinutuzumabi säilitusravi, rituksimabi ja keemiaravi kombinatsiooniga, millele järgneb rituksimabi säilitusravi. Nelja staadiumiga (progressioonivaba, varajane progressioon, hiline progressioon ja surm) Markovi mudelis on kasutatud 40 aastast ajahorisonti ja kulude-tulude diskonteerimismäär on 5 %. Kulud esitati haigekassa perspektiivist lähtuvalt, kuid annustamiskulusid ja kõrvaltoimete kulusid kulutõhususe leidmisel arvesse ei võetud. Esitatud analüüsi baasstsenaariumi kohaselt võidetakse obinutuzumabi sisaldava raviga 0,65 QALY ning ICER QALY saadi ■■■ eurot.

Esmalt kaasajastas haigekassa mudelis toodud rituksimabi (i.v ja s.c) hinnad, mille tulemusel tõusis obinutuzumabi ICER QALY ■■■ euron. Seejärel hindas haigekassa mudelis valitud parameetreid ning tekkisid järgmised tähelepanekud:

- Ajahorisondi pikkus 40 aastat – haigekassa hinnangul pole 40-aastase ajahorisondi kasutamine praegusel juhul asjakohane, sest pikaajalised andmed obinutuzumabi efektiivsuse kohta puuduvad. Nüüdseks on avaldatud obinutuzumabi 5-aasta PFS tulemused, kuid selle pikem efekt on teadmata. Antud ebakindluse tõttu eelistab haigekassa lühemat ajahorisonti, sest mida kaugemale neid tulemusi ekstrapoleerida, seda küsitavamaks muutub haigekassa jaoks obinutuzumabi kulutõhusus.
- PFS väärtuste kasutamine mudelis – haigekassa hinnangul oleks mudelis korrektsem kasutada GALLIUM uuringu sõltumatu komitee hinnatud PFS väärtusi (PFS-IRC). Kuna GALLIUM uuring on avatud uuring, ei pruugi uurijate poolt hinnatud PFS olla piisavalt objektiivne. Sarnase tähelepaneku on teinud ka Inglismaa ja Iirimaa eksperdid.
- PFS ekstrapoleerimine – mudelis on PFS modelleerimisel kasutatud eksponentsiaalset jaotust, kuid tehnilises raportis on välja toodud, et tulemuste modelleerimiseks võiks sobida ka Weibulli jaotus. Weibulli jaotuse kasutamist peetakse küll konservatiivsemaks valikuks, kuid ka Inglismaa ja Iirimaa on selle kasutamisele tähelepanu juhtinud.

- Efekti erinevuse kestvus – taotleja on oma mudelis eeldanud, et obinutuzumabi eelis rituksimabi ees püsib 9 aastani. Samas pole nii pikaajalisi efektiivsusandmeid veel obinutuzumabi kohta avaldatud. Seetõttu leiab haigekassa, et oleks asjakohasem eeldada, et obinutuzumabi ja rituksimabi vaheline erinevus püsib 5 aastani, mille kohta on vastavad andmed ka avaldatud. Ilmselt võib tegemist olla konservatiivsema lähenemisega, kuid arvestades andmete ebaküpsust, tuleks ka lühema aja mõju obinutuzumabi kulutõhususele hinnata. Antud kitsaskohale on tähelepanu juhtinud ka Kanada, Inglismaa, Iirimaa ja Šotimaa eksperdid.
- Patsientide vanus – taotleja on mudelisse märkinud patsientide keskmiseks vanuseks 57,9 eluaastat, samas GALLIUM uuringus oli patsientide mediaanvanus 59-60 aastat. Ka Eesti kliinilised eksperdid on välja toonud, et keskmine vanus follikulaarse lümfoomi diagnoosimisel on 60 aastat.
- Ravimite manustamiskulud ja kõrvaltoimete kulud – haigekassa hinnangul võiks ka neid kulusid obinutuzumabi kulutõhususe arvutamisel arvestada. Tehnilises raportis on toodud, et neid saab mudelisse juurde liita, kuid haigekassal ei õnnestunud seda teha. Samas leiab haigekassa, et tõenäoliselt nende mõju obinutuzumabi ICER QALY-le ei ole suur.

Nendele tähelepanekutele tuginedes viis haigekassa läbi stsenaariumanalüüsi, mille tulemused on järgmised:

	Stsenaarium	QALY	ICER QALY
1	Ajahorisont 15 aastat	0,42	■ €
2	Ajahorisont 10 aastat	0,26	■ €
3	PFS-INV -> PFS-IRC	0,57	■ €
4	PFS eksponentsiaalne -> PFS Weibull	0,62	■ €
5	Efekti erinevus 9 aastat->5 aastat	0,49	■ €
6	Patsientide keskmine vanus 57,9 -> 60 aastat	0,62	■ €
7	1+3+4+5+6	0,23	■ €
8	2+3+4+5+6	0,2	■ €

Tulemustest nähtub, et obinutuzumabi kulutõhusus on väga ebakindel – obinutuzumabi ICER QALY tõusis ■ eurolt ■ või ■ euron. Arvestades, et obinutuzumabi kasutatakse follikulaarse lümfoomi (indolentne lümfoom) ravis esimeses reas, pole tegemist elulõpu ravimiga ning haigekassa aktsepteeritavaks kulutõhususe määraks on sellisel juhul 20 000 eurot mitte 40 000 eurot nagu taotleja on eeldanud. Seega ületab obinutuzumabi ICER QALY haigekassa kordusanalüüsil aktsepteeritavat kulutõhususe määra ■ kuni ■ korda, mis muudab obinutuzumabi kulutõhususe väga ebakindlaks.

Ravi obinutuzumabiga on ca ■% kallim, kui haigekassa poolt hetkel rahastatud alternatiivne ravi rituksimabiga eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomi näidustustusel:

	toimeaine kogus mg (keskmine patsient), üks manustamiskord	manustamis kordade arv	toimeaine kogus kokku mg	toimeaine mg hind	ravi kogukulu ühe keskmise patsiendi kohta
rituksimab induktsioonravi (bendamustiini skeem) + säilitusravi	675	18	12150	0,5556	6 750,54 €
rituksimab induktsioonravi (CHOP, CVP skeem) + säilitusravi	675	20	13500	0,5556	7 500,60 €
obinutuzumab induktsioon (bendamustiini skeem) + säilitusravi	1000	20	20000	██	██ €
obinutuzumab induktsioon (CHOP või CVP skeem) + säilitusravi	1000	22	22000	██	██ €

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on Euroopa üldstatistiliste andmete järgi hinnanud, et Eestis võiks olla ca 40 follikuläärse lümfoomi esmasjuhtu aastas. Täpsed statistilised andmed Eesti kohta puuduvad, kuid 2020. a diagnoositi PERH-is ja TÜK-is kokku 33 FL esmasjuhtu, mis on korrelatsioonil Euroopa andmetega. Nendest patsientidest vajas 2020. a immuunkemoterapia alustamist 13 patsienti (9 PERH ja 4 TÜK). Taotleja leiab, et aastate lõikes ei ole suurenevat haiguse leviku tendentsi Eestis oodata ning igal aastal võiks raviga alustada 13 patsienti. Mahu planeerimisel on taotleja arvestanud, et patsiendid saavad obinutuzumabi aastas maksimaalselt 9 infusiooni ja minimaalselt 3 infusiooni (ravi algus detsembris) ehk keskmiselt 6 infusiooni aastas.

Haigekassa hinnangul ei ole taotleja mahu prognoosimisel arvestanud sellega, et ravil olevate patsientide arv aastate jooksul summeerub, sest follikuläärse lümfoomi esmane ravi kestab ühel patsiendil koos säilitusraviga kokku ligikaudu 3 aastat (induktsioonravi 6 või 8 kuud + 2 aastat säilitusravi). Seega tõenäoliselt vajab kolmandal aastal ja edaspidi ravi ligikaudu 3 korda rohkem patsiente. Kuna rituksimabi ja obinutuzumabi manustatakse koos ühesuguse keemiraviga, tuleneb uue teenusega lisakulu rituksimabi ja obinutuzumabi hinna ja manustamise erinevusest:

	I aasta	II aasta	III aasta	IV aasta
patsientide arv	13	26	39	39
obinutuzumab 1000mg	6	6	6	6
obinutuzumabi infusioonide arv aastas	78	156	234	234
kulu aastas obinutuzumabiga	██ €	██ €	██ €	██ €
rituksimab 675mg	5	5	5	5
rituksimabi infusioonide arv aastas	65	130	195	195
kulu aastas rituksimabiga	24 376,95 €	48 753,90 €	73 130,85 €	73 130,85 €
lisakulu aastas	██ €	██ €	██ €	██ €

Eeldades, et kõik raviga alustanud patsiendid (igal aastal 13 uut patsienti + ravi jätkajad) saaksid ravi maksimaalses koguses (obinutuzumab 22 infusiooni vs rituksimab 20 infusiooni), kaasneks uue teenusega kolmandaks aastaks haigekassale lisakulu ■■■ eurot:

	I aasta	II aasta	III aasta	IV aasta
patsientide arv	13	26	39	39
obinutuzumabi infusioonide arv kokku	156	234	286	286
kulu obinutuzumabiga kokku	■■■ €	■■■ €	■■■ €	■■■ €
rituksimabi infusioonide arv kokku	130	208	260	260
kulu rituksimabiga kokku	48 753,90 €	78 006,24 €	97 507,80 €	97 507,80 €
lisakulu	■■■ €	■■■ €	■■■ €	■■■ €

Ravivajaduse kasvades on lisakulu veelgi suurem. Nii taotleja kui ka meditsiinilise ekspert on oma arvamuses kirjeldanud, et umbes 10-15% esmaselt diagnoositud patsientidele rakendatakse nn „oota ja vaata“ taktikat ehk kelle raviga ei alustata kohe. Kui eeldada väga konservatiivselt, et igal aastal alustab raviga 36 patsienti ehk 90% esmadiagnostitud follikulaarse lümfoomiga patsientidest, kaasneks kolmandal aastal lisakulu ■■■ eurot. Seega võib uuel teenusel olla haigekassa eelarvele veel märkimisväärsem mõju.

Kui piirata obinutuzumabi kasutamine ühe korraga elus nagu seda tehti Austraalias (patsient tohib obinutuzumabi ravi saada eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomi näidustusel või rituksimabile refraktaarse follikulaarse lümfoomi näidustusel), väheneks teenuse 256R kasutamine ja sellega kaasnevad kulud. 2020. a raviarvete alusel kasutas teenust 256R 6 isikut 12 korda, kokku summas 22 322 eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole põhjendatud.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline, kui teenuse kasutamisel peetakse kinni rakendustingimustest.

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

Haigekassa soovib järgmisi piiranguid:

- Teenust võib osutada piirkondlikus haiglas töötav hematoloog tingimusel, et ravikuuri ettevalmistamise ja läbiviimise ajal on tagatud tsütostaatiliste ravimite käsitlemisjuhendite tingimuste täitmine;
- Teenust on lubatud kasutada eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomi näidustusel heas või rahuldavas üldseisundis (ECOG 0–2) patsientidel (tulenevalt GALLIUM uuringus osalejatest), kelle FLIPI skoor on 2 või rohkem (tulenevalt GALLIUM uuringu tulemustest ja Gazyvaro SPC-st);
- Ühel patsiendil on lubatud obinutuzumabi (1000mg) kasutada induktsioonravil 8 korda (kombinatsioonis bendamustiiniga) või 10 korda (kombinatsioonis CHOP, CVP skeemiga) ja säilitusravil 12 korda (tulenevalt Gazyvaro SPC-st);

- Patsient tohib obinutuzumabi ravi saada vaid ühe korra elus ehk eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomi näidustusel või rituksimabile refraktaarse follikulaarse lümfoomi näidustusel.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur (eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomi ravi obinutuzumabiga)	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Teenus 308R: R-CHOP, R-CVP, R-bendamustiin	
Kulutõhusus	Haigekassa sai kordusanalüüsil ICER QALY ■■■ eurot kuni ■■■ eurot.	
Omaosalus	Pole vajalik	
Vajadus	Taotleja hinnangul 13 patsienti aastas, samas pole taotleja arvestanud patsientide arvu summeerumisega (ühe patsiendi ravi kestab peaaegu 3 aastat). Haigekassa hinnangul vajaks esimesel kahel aastal ravi 13 ja 26 patsienti ning edaspidi 39 patsienti aastas.	
Teenuse piirhind	Obinutuzumabi üks infusioon (1000mg) maksab ■■■ eurot, sinna lisandub bendamustiini, CVP või CHOP maksumus.	
Kohaldamise tingimused	Eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomi näidustusel heas või rahuldavas üldseisundis (ECOG 0–2) patsientidel, kelle FLIPI skoor on 2 või rohkem. Ühel patsiendil on lubatud obinutuzumabi (1000mg) kasutada induktsioonravigi 8 korda või 10 korda ja säilitusravigi 12 korda. Patsient tohib obinutuzumabi ravi saada vaid ühe korra elus. Teenust võib osutada piirkondlikus haiglas töötav hematoloog.	

Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Esimesel aastal ■■■ eurot, teisel ■■■ eurot ja kolmandal ning edaspidi ■■■ eurot.	Kui eeldada väga konservatiivselt, et igal aastal alustab raviga 36 patsienti, kaasneks kolmandal aastal ja edaspidi lisakulu ■■■ eurot.
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Efektiivsuse ja ohutuse andmed tulenevad GALLIUM uuringust. Võrreldes rituksimabi ja keemiaravi kombinatsiooniga, millele järgneb säilitusravi rituksimabiga vähendab obinutuzumab kombinatsioonis keemiaraviga, millele järgneb säilitusravi obinutuzumabiga, eelnevalt ravimata FL patsientide riski haiguse progressiooniks, retsidiiviks või surmaks 34%. Ka sündmustevaba elulemus, ravivastuse kestvus ning aeg järgmise lümfoomivastase ravini viitasid obinutuzumabi eelisele rituksimabi ees. Üldine elulemus ning ravivastus kahe grupi vahel ei erinenud. Elukvaliteet oli mõlemas rühmas sarnane. Andmed on praegu ebaküpsed, et hinnata, kas obinutuzumabi eelis rituksimabi ees on püsiv või väheneb aastate pärast (ja millal). Obinutuzumabi kulutõhusus on hetkel väga ebakindel ning ületab haigekassa poolt aktsepteeritavat kulutõhususe määra. Taotletud teenusega kaasneks oluline lisakulu ravikindlustuse eelarvele.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ NCCN ravijuhend (v.3.2021): https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

² Dreyling M. et al (2020). Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 32(3): 298-308. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008>

³ Marcus R. et al (2017). Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 377:1331-1344. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1614598>

⁴ Hiddemann W. et al (2018). Immunotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *Journal of Clinical Oncology*, 36:2395-2404. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.76.8960>

⁵ Townsend W. et al (2020). Comparison of efficacy and safety with obinutuzumab plus chemotherapy versus rituximab plus chemotherapy in patients with previously untreated follicular lymphoma: Updated results from the phase III Gallium Study. *Journal of Clinical Oncology*, 38:8023-8023. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8023

⁶ Seymour J.F. et al (2019). Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *Haematologica*, 104(6):1202–1208. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209015>

⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta513/resources/obinutuzumab-for-untreated-advanced-follicular-lymphoma-pdf-82606778328517>

⁸ <http://www.ncpe.ie/drugs/obinutuzumab-gazyvaro-for-previously-untreated-advanced-follicular-lymphoma/>

⁹ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/obinutuzumab-psd-march-2018.pdf>

¹⁰ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3691/obinutuzumab-gazyvaro-resubmission-final-august-2018-for-website.pdf>

¹¹ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_obinutuzumab_gazyva_fl_preun_fn_rec.pdf