

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Gemtuzumabosogamitsiini kasutamine 1 kuu kuni 18-aastaste laste ravirefraktaarse või retsiveerunud ägeda müeloidse leukeemia ravis.
<b>Taotluse number</b>	1461
<b>Kuupäev</b>	Mai 2021

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue ravimikomponendi (gemtuzumabosogamitsiin) lisamist 1-18-aastaste laste retsiveerunud või ravirefraktaarse ägeda müeloidse leukeemia (ÄML) raviskeemi suurendamiseks haiguse remissiooni saavutamise tõenäosust. Gemtuzumabosogamitsiin on toksiin-konjugeeritud humaniseeritud anti-CD33 vastane monoklonaalne antikeha. Ägeda müeloidse leukeemia korral esineb CD33 raku pinnamarker leukeemilistel blastidel 85-90% juhtudest.

Lapseea ägeda müeloidse leukeemia puhul on haigus tsütostaatilisele ravile ravirefraktaarne 3-19% patsientidest ning haiguse retsidiiv tekib remissiooni saavutanud patsientidest 30-40%. Haiguse retsidiiviga patsientide elulemus on halb jäädes 21-33% piirile.

Retsiveerunud või ravirefraktaarse ägeda müeloidse leukeemiaga lapsealiste patsientide ravi lähtub Eestis NOPHO DBH AML-2012 raviprotokollist. Hetkel on ÄML raviks lastel teenuse 305R (Ägeda müeloidse leukeemia kemoterapiakuur) koosseisus ette nähtud induktsioonravis skeemid AIET (tsütarabiin, idarubitsiin, etposiid, tioguaniin) või AM (tsütarabiin, mitoksantroon) ning konsolideerivas ravis skeemid HA1M (tsütarabiin, mitoksantroon), HA2E (tsütarabiin, etposiid) või HA3 (tsütarabiin). Samuti on teenuse koosseisus (eeskätt täiskasvanutele) FLAG (fludarabiin, tsütarabiin). Meditsiinilise tõhususe hinnang käsitleb alternatiivina taotletud raviskeemile ka amsakriinil ja klofarabiinil tuginevaid skeeme, kuid need toimeained otsustati 2011. aastal jätta teenuse koosseisu viimata (taotlus nr 799) ning selle asemel jagati vastav maht tsütarabiini ja fludarabiini sisaldavate raviskeemide vahel.

Taotleja soovib GO kasutusel võtta koos MACE raviskeemiga, mis sisaldab amsakriini.

#### 1.2. Taotletav teenus

Gemtuzumabosogamitsiin on müügiloa alusel näidustatud kombinatsioonraviks koos daunorubitsiini ja tsütarabiiniga alates 15. eluaastast ning vanematele patsientidele, kellel on varem ravimata, *de novo* CD33-positiivne äge müeloidne leukeemia. Seega hetkel puudub Euroopas ravimil taotletud näidustus.

Ägeda müeloidse leukeemia relapsi korral manustatakse gemtuzumabosogamitsiini koos MACE skeemiga:

- Gemtuzumabosogamitsiin 3 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval
- Amsakriin 100 mg/m<sup>2</sup> 1. - 5. päeval
- Tsütarabiin 200 mg/m<sup>2</sup>/päevas 1. - 5. päeval

- Etoposiid 100 mg/m<sup>2</sup> 1. - 5. päeval
- Metotreksaat + tsütarabiin + prednisoloon intratekaalselt vanusele vastavas doosis 1. päeval

Patsient vajaks maksimaalselt 2 ravikuuri MACE skeemi alusel.

Taotleja on tõenduspõhisuse hindamiseks esitanud tulemused vastaval kohordil (refraktaarne ja retsidiveerunud AML) retrospektiivsest uuringust<sup>1</sup>, mis ei sisaldanud kontrollõlga ning seetõttu ei sisalda need efektiivsusandmeid võrdluses ühegi kasutatava alternatiivse ravilähenemisega.

Taotletava raviskeemi kohta on olemas küll ka III faasi uuring<sup>2</sup>, mis on aga läbi viidud oluliselt erineval kohordil (eelnevalt ravimata haiged) ning pisut erineva raviskeemide valikuga (tsütarabiinil, etoposiidil ja daunomütsiinil baseeruvad raviskeemid ilma amsakriiniga).

Uuringusse kaasata 1022 eelnevalt ravimata 0-29 aastast AML patsienti. Patsientide mediaanvanus oli 9,7 aastat. Patsiendid jaotati juhuslikult kas standardravi + GO uuringugruppi (n=511) või standardravi ilma GO lisamiseta gruppi (n=511). Patsientidest 49,7% olid mehed ja 50,3% naised. Standardravi grupp sai ägeda müeloidse leukeemia protokollijärgset keemiaravi. Standardravi + GO grupis vanustati ravimit annuses 3 mg/m<sup>2</sup> 1. induktsioonravi 6. ravipäeval ja teist korda intesifikatsioonravi 2. ravikuuri 7. ravipäeval.

Patsientide jälgmise mediaanperiood oli 4,1 aastat (vahemik 0 – 7,1 aastat). Hinnatuna uuringusse kaasamise hetkest oli sündmustevaba elulemus (EFS) standardravi + GO ravi saanud patsientidel parem võrreldes vaid standardravi saanud patsientidega (3 aasta EFS 53,1% +/- 4,4% vs 46,9% +/- 4,4%; P=.04). OS osas olulist vahet ei olnud (3 aasta OS 69,4% vs 65,4%; P=.39). Remissiooni saavutamise tasemes vahet ei leitud (88% vs 85%; P=.15), kuid *post hoc* analüüsil leiti, et relapsi tekkerisk oli oluliselt väiksem GO ravi saanud patsientidel (3 a jooksul 32,8 vs 41,3%; P=.006). Remissiooni järgselt ravi toksilisusest tingitud suremus oli GO grupis kõrgem (3 a jooksul 6,6% vs 4,1%; P=.09). Haigusevaba elulemus oli GO grupis parem võrreldes standardravi grupiga (3 a jooksul 60,6% vs 54,7%). Tüvirakkude siirdamise kavatsuse osas patsiendid stratifitseeriti, aga siirdamisi tehti ikkagi lõpuks rohkem GO rühmas, mis võis kaasa tuua näiliselt paremaid tulemusi GO-ga. Vähem leiti doonoreid mitte-GO grupis. Seega ei toeta esitatud uuring otseselt GO-le taotletavat skeemi.

### 1.3. Alternatiiv

Alternatiivina võib käsitleda täna kasutusel olevaid kemoterapiaskeeme ilma GO-ta.

Hetkel on ÄML raviks lastel teenuse 305R (Ägeda müeloidse leukeemia kemoterapiakuur) koosseisus ette nähtud induktsioonravis skeemid AIET (tsütarabiin, idarubitsiin, etposiid, tioguaniin) või AM (tsütarabiin, mitoksantroon) ning konsolideerivas ravis skeemid HA1M (tsütarabiin, mitoksantroon), HA2E (tsütarabiin, etposiid) või HA3 (tsütarabiin).

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

GO maksumus raviasutusele on XXX €/ 5mg vialal, mis kulub ära ühes tsükliis. Taotluse järgi on patsiente vähe ning vialali jagamine ei ole reaalne. Taotleja hinnangul kuluks ühe patsiendi kohta kuni 2 tsükliit GO-ga, seega oleks ühe patsiendi lisakulu XXXXX €.

<sup>1</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6312035/>

<sup>2</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4162498/>

### 3. Kulutõhususe analüüs

#### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Haigekassale teadaolevalt ei ole teised jälgitavad riigid gemtuzumabosogamitsiini retsidiveerunud ja refraktaarse AML lapsealiste patsientide puhul hinnanud.

#### 3.2. Kulutõhusus Eestis

GO müügiloahoidja esindaja ei ole esitanud haigekassale kulutõhususe analüüsi, viidates asjaolule, et ravimi müügiloal pole veel vastavat näidustust.

### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

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

Patsientide hulgaks hindab igal aastal null kuni üks, mis taotletud annustamise juures teeb aastaseks GO-kuluks tõenäoliselt kuni XXXXX €.

#### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

#### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ei kohaldu

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

Kohalduvad tavapärased hematoloogilise keemiaravi tingimused.

### 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Gemtuzumabosogamitsiini kasutamine 1 kuu kuni 18-aastaste laste ravirefraktaarse või retsidiveerunud ägeda müeloidse leukeemia ravis.	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Hematoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Peamiselt tsütarabiinil põhinevad induktsioon- ja konsolideeriva ravi skeemid vastavalt NOPHO protokollidele	

<b>Kulutõhusus</b>	Teadmata	
<b>Omaosalus</b>	Ei	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis kuni 1 aastat teenuse osutamise maht ei muutuks. Ühe patsiendi puhul lisanduks uus ravim taotluse alusel kuni kahe ravitsükli koosseisu	
<b>Teenuse piirhind</b>	Ühe manustamiskorra maksumus on XXXXX €. Lisanduks olemasoleva keemiaravi maksumusele	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Jah	Kohalduvad tavapärased hematoloogilise keemiaravi tingimused.
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Kuni XXXXX €	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletakse gemtuzumabosogamitsiini (GO) lisamist retsiveerunud ja refraktaarse ägeda müeloidse leukeemia lapsealiste patsientide keemiaravi skeemidesse (kokku max 2 tsükli). Ravimil pole müügiloal vastavat näidustust ning konkreetne vastava sihtrühma ravi efektiivsust näitav tõendusmaterjal puudub. Ravimist saadav kliiniline kasu ning kulutõhusus on ebaselged.	