

## **Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang**

<b>Teenuse nimetus</b>	Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, 1 ravikuur
<b>Taotluse number</b>	1157

### **1. Lühikokkuvõtte taotlusest**

Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 370R „Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, 1 viaal“ kohaldamise tingimuste muutmist.

Teenus 370R „Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, 1 viaal“ on tervishoiuteenuste loetellu kantud järgmiste kohaldamise tingimustega:

1. teenuse piirhinna alusel tasub haigekassa juhul, kui kemoteraapiakuuri on läbi viinud sellekohast tegevusluba omavas haiglas töötav onkoloog või hematoloog tingimusel, et ravikuuri ettevalmistamise ja läbiviimise ajal on tagatud tsütostaatiliste ravimite käsitlemisjuhendite tingimuste täitmine
2. ravimiteenust rakendatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus haiglas järgmistel tingimustel:
  - 1) teenust osutatakse heas üldseisundis Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsiendile, kellel on haigus retsidi veerunud peale autoloogset siirdamist ning kellel on võimalik teha allogeenset siirdamist ja sobiv doonor on leitud;
  - 2) heas üldseisundis CD30-positiivse mitte-Hodgkini lümfoomiga refraktoorse või retsidiiviga patsiendile.
3. ravimiteenuse osutamisel hinnatakse ravivastust Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühingu 2007. a objektiivsete ravivastuse kriteeriumide alusel (Cheson, B. D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25:579–86) pärast nelja ravikuuri. Haigekassa võtab tasu maksmise kohustuse üle juba tehtud nelja ravikuuri ja edasiste ravikuuride eest juhul, kui on olemas täielik või osaline ravivastus.
4. ravimiteenust rakendatakse kuni kaheksa ravikuuri ühe patsiendi kohta.

Selts taotleb rakendustingimuste laiendamist järgmiselt:

Heas üldseisundis retsidi veerenud või refraktaarse CD30-positiivse Hodgkini lümfoomi diagnoosiga täiskasvanud patsientidele

- 1) Pärast autoloogset tüvirakkude siirdamist (ASCT) või
- 2) Pärast vähemalt kaht varasemat ravikuuri, kui ASCT või keemiaravi mitme ravimiga ei ole võimalik.

Heas üldseisundis CD30-positiivse refraktaarse või retsidi veerenud mitte-Hodgkini lümfoomi diagnoosiga patsiendile.

Taotletakse piirangu, mille kohaselt brentuksimabvedotiini saab kasutada üksnes patsientidel, kellel on plaanis allogeenne siirdamine ja kellel sobiv doonor on leitud, kaotamist, järgmistel põhjustel: patsiendil on juriidiliselt õigus vaatamata eelnevale nõusolekule mistahes ajamomendil allogeenselt siirdamisest keelduda; reaalne doonor tuvastatakse peale kinnitavat tüpiseerimist ning tervisekontrolli läbimist, mis teostatakse siis, kui retsiipiendi seisund võimaldab jätkata koheselt

siirdamisega ehk siis alles peale brentuksimabvedotiin-ravi lõppu. Alati on võimalus, et doonor ei läbi meditsiinilist kontrolli. Samuti taotletakse ravikuuride arvu piirangu kaotamist.

#### Taotletav ravim

brentuksimabvedotiin (Adcetris)<sup>1</sup> on ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel näidustatud

- retsiveerunud või refraktoorse CD30+ Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel: pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist (ASCT) või pärast vähemalt kaht varasemat ravikuuri, kui ASCT või keemiaravi mitme ravimiga ei ole võimalik.

- retsiveerunud või refraktoorse süsteemse anaplastilise suurearakulise lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel.

Brentuksimabvedotiini efektiivsust ja ohutust hinnati ühe rühmaga avatud mitmekeskuselises II faasi uuringus (SG035-0003)<sup>2</sup> 102 patsiendil, kellel oli retsiveerunud või refraktoorne Hodgkini lümfoom (R/R HL) ning kellele oli eelnevalt tehtud ASCT. Esmane tulemusnäitaja, objektiivse ravivastuse (OR) määr oli sõltumatu komisjoni hinnangu kohaselt 75%, mediaankestusega 6,7 kuud ja kasvaja vähenemine saavutati 94% patsientidest. Täieliku remissiooni (CR) määr oli 33% mediaankestusega 27,9 kuud. 8–1 (8%) patsiendil viidi brentuksimabvedotiin-ravi järgselt läbi allogeenne tüvirakkude siirdamine. Üldise elulemuse (OS) mediaan oli 40,5 kuud. Hinnanguline üldise elulemuse määr 5. aastal oli 41%.

Korduva brentuksimabvedotiin-ravi efektiivsust patsientidel, kellel oli varem tekkinud (osaline või täielik) ravivastus ning kellel haigus progresseerus peale SG035-0003 uuringu lõppu, hinnati II faasi avatud mitmekeskuselises uuringus SGN35-006<sup>2</sup>. 20 R/R HL patsiendist saavutati 6 patsiendil (30%) täielik ravivastus ja 6 patsiendil (30%) osaline ravivastus, objektiivse ravivastuse (täielik + osaline) määr oli 60%. Ravivastuse mediaankestus oli objektiivse ja täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel vastavalt 9,2 ja 9,4 kuud.

Kliinilised uuringud brentuksimabvedotiiniga täiskasvanud R/R HL patsientidel, kellel ASCT ei ole võimalik, puuduvad. Ravi tulemusi on kirjeldatud kliinilist ravipraktikat kirjeldavates publikatsioonides valdavalt individuaalse kasutamise programmi (NPP) raames ravi saanud patsientidel. Kirjandusülevaade<sup>3</sup>, milles kajastati Hodgkini lümfoomi ja süsteemse anaplastilise suurearakulise lümfoomi patsientide ravitulemusi kliinilises praktikas, kirjeldas kokku 207 Hodgkini lümfoomiga patsiendi ravi. Ülevaate andmetel 71% 149-st R/R HL patsientidest olid eelnevalt saanud ravi ASCT-ga. R/R HL patsientidest 30% seisund võimaldas brentuksimabvedotiin-ravi järgselt ravi jätkata autoloogse või allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega. Avaldatud uuringuandmed ei võimaldanud nende seast siiski eristada patsiente, kes ei olnud ASCT-d varasemalt läbinud. Itaalia brentuksimabvedotiini kliinilise praktika retrospektiivsesse uuringusse<sup>4</sup> R/R Hodgini lümfoomiga patsientidel kaasati 65 patsienti, kellest 8 ei olnud eelnevalt ravi saanud ASCT-ga. 8-st 2 patsienti saavutas 3 ravitsükliga täieliku ravivastuse ning 3 patsienti said brentuksimabvedotiini järgselt ravi ASCT-ga ning neil oli püsiv täielik ravivastus peale 11, 14, and 14 kuud.

Brentuksimabvedotiini efektiivsust ja ohutust hinnati ühe rühmaga avatud mitmekeskuselises II faasi uuringus<sup>5</sup> teise rea ravina 37 HL patsiendil, kellel tekkis retsidiiv või patsient oli refraktoorne induktsioonravile. Kokku manustati brentuksimabvedotiini patsientidele 4 tsükli, seejärel jätkati ravi autoloogse siirdamisega +/- päästva raviga (*salvage therapy*). Esmane tulemusnäitaja OR saavutati 68% patsientidest (13 CR, 12 PR). 86% (32 patsienti) jätkasid autoloogse siirdamisega, 13 CR patsienti koheselt ning 11 (30%) päästva ravi (näiteks ICE) järgselt olles saavutanud CR, kokku 65% (24 patsienti) oli täielikus remissioonis siirdamise ajal. Kokku 49% (13 CR, 4 PR ja 1

patsient stabiilse haigusega) said autoloogset siirdamist ilma päästva ravita. Uuringus leiti, et R/R HL patsientidel võimaldab brentuksimabvedotiin teise rea ravina peale induktsioonravi ja brentuksimabvedotiini järgse keemiaravi kombinatsiooniga olla sillaks ASCT-le. Siiski, uuring ei olnud disainitud hindamaks „silla strateegia“ (*bridging strategy*) pikaajalist tulemust peale ASCT-d. Uuringusse kaasatud patsiendid said ravi teises ravireas ehk kaasatud olid ka patsiendid, kes oleksid potentsiaalselt peale vähemalt kaht ravikuuri või keemiaravi mitme ravimiga olnud võimelised jätkama autoloogse siirdamisega ka ilma brentuksimabvedotiinita.

Seega, kuigi andmeid brentuksimabvedotiini ravi efektiivsuse osa patsientidel, kes ei ole eelnevalt saanud ravi ASCT-ga, on väga piiratud hulgal, näitavad kliinilise ravipraktika andmed, et ravim võib olla osadel patsientidel, kes saavutavad täieliku või osalise ravivastuse, „sillaks“ autoloogsele või allogeensele siirdamisele.

ESMO 2014.a HL ravijuhend<sup>6</sup>: brentuksimabvedotiini näol on tegemist ravivõimalusega patsientidel, kellel autoloogne siirdamine ei ole olnud tulemuslik (soovituse tugevus B, tõenduspõhisus III). Ravimit võib kaaluda ka patsientidel, või pärast vähemalt kaht varasemat ravikuuri, kui ASCT või keemiaravi mitme ravimiga ei ole võimalik.

### Alternatiivid

Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur (kood 307R), mis sisaldab järgmisi raviskeeme:

- 1) ABVD: 1. rea raviks;
  - 2) BEACOPP: 1. rea raviks ja 2. rea raviks ravimresistentsetel juhtudel ja retsidiivide puhul;
  - 3) IVE: vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks, 2. rea ravina ravimresistentsetel juhtudel ja retsidiivide puhul;
  - 4) mini-BEAM: 2. rea raviks ravimresistentsetel juhtudel ja retsidiivide puhul;
- ning teenus koodiga 401R „vereloome tüvirakkude mobiliseerimisskeem DHAP“.

Meditiinilise eksperdi 2013 hinnangu andmetel kasutatakse raviks erinevaid keemiaraviskeeme: gemtstabiini sisaldavad, IVE, ICE, DHAP, mini-BEAM ja teised nn lümfoomide puhul kasutatavad nn. päästvad raviskeemid. Palliatiivse raviviisina kasutatakse ka kiiritusravi. Allogeenne siirdamine on potentsiaalselt kuratiivne raviviis, kuid eeltingimuseks on lümfoomi kemosensitiivsus ja eelistatult peaks lümfoom olema siirdamise eelselt täisremissoonis.

## **2. Teenuse kulude (hinna) põhjendus**

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 kaaluga patsiendi kohta on 135 mg ehk 3 viaali. Patsientidel kehamassiga üle 100 kg tuleb annus arvutada 100 kg alusel. Keskmise patsiendi ühe ravikuuri maksumuseks on  $3498,9 * 3 = 10\,496,7$  eurot.

## **3. Kulutõhususe analüüs**

### Rahvusvaheliste ekspertide hinnang

**Kanada** (pERC)<sup>7</sup>: ravimit soovitatakse hüvitada HL patsientidel, kelle haigus on relapseerunud peale ASCT ning kellel on ECOG staatus 0 või 1. Brentuksimabvedotiini ei saa tema kõrge hinna tõttu pidada kulutõhusaks ravimeetodiks, kuid soovitusel lähtuti asjaoludest, et patsientide populatsioon on väga väike ning puuduvad alternatiivsed efektiivsed ravivõimalused. Ravimi

hüvitamist ei soovitatud retsidiveerenud HL-ga täiskasvanud patsientidele pärast vähemalt kaht varasemat ravikuuri, kui ASCT või keemiaravi mitme ravimiga ei ole võimalik, tulenevalt asjaolust, et sellist patsiendipopulatsiooni ei olnud kaasatud II faasi uuringusse, mistõttu ei olnud võimalik hinnata, kas antud patsientidel kaasneb raviga kliiniline kasu.

**Iirimaa** (NCPE)<sup>8</sup>: ravimit ei soovitata hüvitada R/R HL raviks täiskasvanud patsientidel pärast ASCT tulenevalt ebasoodsast kulutõhususest. Brentuksimabvedotiini täiendkulu tõhususe määr kvaliteedile kohadatud eluaasta kohta on  $ICER_{QALY} = 78\,106$  eurot (võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastaid 1,1) võrreldes keemiaravi +/- kiiritusraviga. Sensitiivsusanalüüsis leiti, et kulutõhusust mõjutavad enim mudelis kasutatud PFS and OS andmed, patsientide osakaal, kes saavad allogeenset siirdamist ja vaadeldava ajahorisondi pikkus. Antud parameetrite muutmise tulemusel jäi kulutõhusus vahemikku  $ICER_{QALY} = 99\,858 - 148\,729$  eurot. Lisaks juhtisid eksperdid tähelepanu, et võrdlusravi efektiivsuse kohta on andmeid piiratult, puuduvad otsesed efektiivsuse võrdlusandmed (sh. puudub informatsioon, mis tõendaks brentuksimabvedotiini elulemuskasu või elukvaliteedi paremust) võrreldes standardraviga. Brentuksimabvedotiini kulutõhusust R/R HL patsientidel, kellele ASCT ei ole võimalik, ei hinnatud.

**Šotimaa** (SMC)<sup>9</sup>: ravimi hüvitamist soovitatakse järgmistel patsientidel: R/R HL raviks täiskasvanud patsientidel pärast ASCT või pärast vähemalt kaht varasemat ravikuuri, kui ASCT või keemiaravi mitme ravimiga ei ole võimalik. Patsientidel, kellele on näidustatud ASCT ja kes on allogeenseks siirdamiseks sobivad, brentuksimabvedotiin vs. keemiaravi +/- kiiritusravi: brentuksimabvedotiiniga võidetakse täiendavalt 0,68 QALY, kulutõhusus  $ICER_{QALY} = 43\,731$  £. Sama oli kulutõhususe näitaja patsientidegrupil, kes ei ole allogeenseks siirdamiseks sobivad: 43 731 £ (täiendavalt võidetakse 1,41 QALY). Kuigi tulenevalt andmete vähesusest eraldi analüüsi taotleja ei esitanud, sooviti, et kulutõhususe näitajaid peetaks kohaldatavaks ka patsientide grupele, kellele ASCT ei olnud võimalik. Siiski tuleb meeles pidada, et ravitulemused antud patsientidel võivad olla halvemad, kuid tõenäoliselt on ka ravikulud madalamad tulenevalt väiksemast tsüklite arvust.

Sensitiivsusanalüüsis leiti, et kulutõhusus sõltus sellest, millist patsientide proportsiooni, kes brentuksimabvedotiini järgselt saavad allogeenset siirdamist, mudelis kasutati. 8% korral oli  $ICER_{QALY} = 50\,964$  £, 18% korral  $ICER_{QALY} = 60\,005$  £. Lisaks, kulutõhusust mõjutasid enim mudelis kasutatud brentuksimabvedotiini PFS and OS HR uuringu järgse perioodi andmed, patsientide osakaal, kes saavad allogeenset siirdamist ja vaadeldava ajahorisondi pikkus. Ka Šotimaa eksperdid juhtisid tähelepanu otseste võrdlusandmete puudumisele ning teatavale ebakindlusele, mis puudutab andmete ekstrapoleerimist.

Inglismaa (NICE)<sup>10</sup>: hinnang on koostamisel, avaldamise tähtajaks on planeeritud jaanuar 2017.

### Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja (edaspidi MLH) on esitanud brentuksimabvedotiini kulutõhususe analüüsi, mis põhineb Ühendkuningriigile esitatud mudelil, milles võrreldakse brentuksimabvedotiini (ilma allogeense siirdamiseta) kemoterapia +/- kiiritusraviga 40-aastaselt ajahorisondil. Tegemist on Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe analüüsiga R/R HL korral patsientidel, kes on varasemalt saanud ravi ASCT-ga. Võrreldes 2013. a analüüsiga on mudeli sisendeid 5-aastase jälgimisperioodist saadud uute andmetega vastavalt uuendatud. Analüüsis võrreldi brentuksimabvedotiini kahe võrdlusraviga: ainult keemiaravi +/- kiiritusravi ning keemiaravi +/- kiiritusravi plaaniga teha allogeenne siirdamine. Kõik kulud ja ravitulemid on baasjuhu analüüsis diskonteeritud 5%-lise aastase määraga.

Võrreldes ravistrateegiaga keemia +/- kiiritusravi on brentuksimabvedotiin kallim (68 092£ vs. 20 555 £), täiendavalt võidetakse 1,44 QALY-t, ICER<sub>QALY</sub>= 42 943 eurot (33 033 £). Võrreldes ravistrateegiaga keemiaravi +/- kiiritusravi koos plaaniga teha allogeenne siirdamine on brentuksimabvedotiin kallim (68 092 £ vs. 57 664 £), täiendavalt võidetakse 0,78 QALY, mis tähendab, et allogeenseks siirdamiseks sobivas patsientide populatsioonis domineeris brentuksimabvedotiin võrdlusravi üle. Deterministliku tundlikkusanalüüsi andmetel mõjutas kulutõhusust kõige rohkem mudeli ajahorisondi muutmine: kui näiteks mudeli ajahorisont lühendada 5 aastani, siis ICER<sub>QALY</sub>=60 165 £ .

Haigekassa viis läbi kordusanalüüsi muutes mudeli sisendeid järgmiselt:

- 30% brentuksimabvedotiini patsientidest jätkavad ravi siirdamisega (ülevaateartikli andmed<sup>3</sup>);
- ajahorisont 10 aastat (uuringus SG035-0003 oli üldise elulemuse mediaan 40,5 kuud ehk 3,4 aastat ning 5. aasta üldise elulemuse määr 41%).

Analüüsi tulemustest nähtub (detailsem info tabelis 1), et brentuksimabvedotiini kulutõhusus võrreldes ravistrateegiaga keemia +/- kiiritusravi ICER<sub>QALY</sub>=78 162 eurot ning võrreldes keemiaravi +/- kiiritusravi koos plaaniga teha allogeenne siirdamine ICER<sub>QALY</sub>= 68 030 eurot.

Tabel 1. Kulutõhususe analüüs

Ravi	QALY	ICER*	ICER <sub>QALY</sub>
brentuksimabvedotiin	2,51	£87 888	114 254 €
keemia +/- kiiritusravi	1,37	£19 419	25 245 €
keemiaravi +/- kiiritusravi koos plaaniga teha allogeenne siirdamine	1,91	£56 796	73 834 €
			<b>78 162,14 €</b>
			<b>68 029,57 €</b>

\*arvutatud Eesti Panga 21.06.16 päevakursi alusel 1 £ = 1,30 EUR

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Teenuse mõju ravikindlustuse eelarvele ja võrdlus alternatiividega

Taotleja prognoosib patsientide arvuks kokku 3 -5 patsienti aastas (prognoositav patsientide arv hõlmab endas nii Hodgkini lümfoomi kui ka mitte- Hodgkini lümfoomi diagnoosiga patsiente). Keskmise kogus patsiendi kohta on 3 viaali 3 nädala järel. Arvestades keskmise patsiendi ühe ravikuuri maksumusega 10 496,7 eurot, keskmise ravikuuride arvuga 8, kujuneks ühe patsiendi ravikuluks 83 973,60 eurot.

Lähtudes haigekassa raviarvete statistikast, mille andmetel on kokku teenusega 370R ravi saanud 5 patsienti, kellest tõenäoliselt kahel ravi veel kestab, võiks täiendavaid patsiente lisanduda kuni 3 ehk lisakulu eelarvele 251 921 eurot. Taotleja andmetel on varasema taotlusega patsientide arvuks prognoositud 5 patsienti, mistõttu väidetavalt piirangute kaotamisel lisaressursi vajadust ei teki.

Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse väär- või liigkasutamine ei ole tõenäoline kui peetakse kinni teenuse kohaldamise tingimustest.

Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Lisaks sihtgrupi laiendamisele taotleb selts ravikuuride arvu (8 kuuri) piirangu kaotamist. Ravimi omaduste kokkuvõtte<sup>1</sup> kohaselt tuleb ravi brentuksimabvedotiiniga jätkata haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Patsiendid, kellel saavutatakse haiguse stabiliseerumine või sellest parem seisund, peavad saama ravi minimaalselt 8 tsüklit ja maksimaalselt kuni 16 tsüklit. Taotleja väitel on ekspertide hinnangul peale 8. ravikuuri ravivastuse saamise tõenäosus väikene. Erinevates kliinilistes uuringutes on tsüklite mediaanarv jäänud vahemikku 7-9 (uuringud SG035-0003, SGN35-006, SG035-0004). Haigekassa raviarvete statistika andmetel on ajavahemikul 01.01.2014 – 31.03.2016 kokku osutatud teenust 370R 5 patsiendile, neist 3 patsiendi ravi teenusega on lõppenud, keskmine ravitsüklite arv patsiendi kohta oli 5,33. Käesoleval hetkel on ravil veel 2 patsienti, kes on saanud vastavalt 4 ja 6 ravitsüklit. Eeltoodust lähtuvalt on tõenäoline, et enamusel patsientidest ei ole vaja rohkem kui 8 ravitsüklit, kuid võib olla patsiente, kellele see on näidustatud, mistõttu on põhjendatud lähtuvalt SPC andmetest piirata tsüklite arvu 16-ga. Ravikuuris kasutatavate vialide arv võib samuti kujuneda väiksemaks (3-lt 2- le), kui kõrvaltoimete tõttu on vaja doosi alandada 1,2 mg/kg kohta. Eeltoodust lähtuvalt piirangu seadmine 16 ravitsüklile olulist mõju eelarvele kaasa ei too.

## 5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, 1 ravikuur (370R)	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Hematoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur (kood 307R) koos kiiritusraviga. Allogeenne siirdamine patsientidel, kelle lümfoom on siirdamise eel remissioonis. MTH 2013 kasutatakse erinevaid keemiaraviskeeme: gemtstabiini sisaldavad, IVE, ICE, DHAP, mini-BEAM ja teised nn lümfoomide puhul kasutatavad nn. päästvad raviskeemid.	
<b>Kulutõhusus</b>	Patsientide, kellel ASCT ei ole võimalik, osasulutõhususe analüüsi tulenevalt väga väikesest patsientide arvust, esitatud ei ole. Kliinilise ravipraktika uuringud näitavad, et ravim võib olla osadel patsientidel, kes saavutavad täieliku või osalise ravivastuse, „sillaks“ autoloogsele või allogeensele siirdamisele. R/R HL patsientidel, kes on varasemalt saanud ravi ASCT-ga, on EHK hinnangul brentuksimabvedotiini kulutõhusus järgmine: võrreldes ravistrateegiaga keemia +/- kiiritusravi ICER <sub>QALY</sub> =78 162 eurot; võrreldes keemiaravi +/- kiiritusravi koos plaaniga teha allogeenne siirdamine ICER <sub>QALY</sub> = 68 030 eurot.	
<b>Omaosalus</b>	ei ole asjakohane	
<b>Vajadus</b>	kuni 3-5 patsienti, võrreldes 2016.a kuni 3 täiendavat patsienti	
<b>Teenuse piirhind</b>	3 498,90 eurot	

<b>Kohaldamise tingimused</b>	<p>Selts taotleb rakendustingimuste laiendamist järgmiselt:  Heas üldseisundis retsidiveerunud või <u>refraktaarse CD30-positiivse</u> Hodgkini lümfoomi diagnoosiga täiskasvanud patsientidele</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pärast autoloogset tüvirakkude siirdamist (ASCT) või</li> <li>2) Pärast vähemalt kaht varasemat ravikuuri, kui ASCT või keemiaravi mitme ravimiga ei ole võimalik.</li> </ol> <p>Heas üldseisundis CD30-positiivse refraktaarse või retsidiveerunud mitte-Hodgkini lümfoomi diagnoosiga patsiendile.</p> <p>Taotletakse piirangu, mille kohaselt brentuksimabvedotiini saab kasutada üksnes patsientidel, kellel on plaanis allogeenne siirdamine ja kellel sobiv doonor on leitud, kaotamist. Samuti taotletakse ravikuuride arvu piirangu kaotamist.</p> <p>EHK leidis, et enamusel patsientidest ei ole vaja rohkem kui 8 ravitsükli, kuid võib olla patsiente, kellele see on näidustatud, mistõttu on põhjendatud lähtuvalt SPC andmetest piirata tsükli arvu 16-ga.</p>	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	<p>3 täiendava patsiendi raviga 251 921 eurot. Taotleja andmetel on varasema taotlusega patsientide arvuks prognoositud 5 patsienti, mistõttu väidetavalt piirangute kaotamisel lisaressursi vajadust ei teki.</p>	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	<p>Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 370R „Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, I viaal“ kohaldamise tingimuste muutmist.</p> <p>Taotletakse piirangu, mille kohaselt brentuksimabvedotiini saab kasutada üksnes patsientidel, kellel on plaanis allogeenne siirdamine ja kellel sobiv doonor on leitud, kaotamist ning ühtlasi soovitakse ravimi hüvitamist R/R HL patsientidele pärast vähemalt kaht varasemat ravikuuri, kui ASCT või keemiaravi mitme ravimiga ei ole võimalik. Samuti taotletakse ravikuuride arvu piirangu kaotamist.</p> <p>Patsientide, kellel ASCT ei ole võimalik, osas kulutõhususe analüüsi tulenevalt väga väikesest patsientide arvust, esitatud ei ole. Kliinilise ravipraktika uuringud näitavad, et ravim võib olla osadel patsientidel, kes saavutavad täieliku või osalise ravivastuse, „sillaks“ autoloogsele või allogeensele siirdamisele. R/R HL patsientidel, kes on varasemalt saanud ravi ASCT-ga, on</p> <p>EHK hinnangul brentuksimabvedotiini kulutõhusus järgmine: võrreldes ravistrateegiaga keemia +/- kiiritusravi ICER<sub>QALY</sub>=78 162 eurot; võrreldes keemiaravi +/- kiiritusravi koos plaaniga teha allogeenne siirdamine ICER<sub>QALY</sub>= 68 030 eurot. Eelarvemõju 3 täiendava patsiendi raviga on 251 921 eurot, kuid selts lisaressursi vajadust ei prognoosi.</p>	

## 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup>[http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002455/WC500135055.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf)

<sup>2</sup> Ravimi omaduste kokkuvõte: [http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002455/WC500135055.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf)

<sup>3</sup> Zinzani PL. Experience of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkinlymphoma and relapsed/refractory systemic anaplastic large-celllymphoma in the Named Patient Program: Review of the literature. Critical Reviews in Oncology/Hematology 95 (2015) 359–369

<sup>4</sup> Zinzani PL, Viviani S, Anastasia A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. Haema-tologica 2013;98:1232–6.

---

<sup>5</sup> Chen R. et al. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 21 (2015) 2136-2140.

<sup>6</sup> Eichenauer DA. et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii70–iii75, 2014  
[https://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl\\_3/iii70.full.pdf+html](https://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii70.full.pdf+html)

<sup>7</sup> <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-adcetrishl-fn-rec.pdf>

<sup>8</sup> <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/12/Brentuximab-Adcetris-summary.pdf>

<sup>9</sup> [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD\\_brentuximab\\_vedotin\\_\\_Adcetris\\_\\_FINAL\\_Sept\\_2014\\_amended\\_numbering\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_brentuximab_vedotin__Adcetris__FINAL_Sept_2014_amended_numbering_for_website.pdf)

<sup>10</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag467>