

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Täiskasvanute retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga, 1 viaal
Taotluse number	1231
Kuupäev	06.2017

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Täiskasvanute retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga, 1 viaal“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Nimetatud teenus sisaldaks toimeaine blinatumomab kasutamist täiskasvanud Philadelphia kromosoom-negatiivsetel B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsientidel, kelle haigus on retsidiveerunud <12 kuu jooksul pärast esmast remissiooni või retsidiveerunud <12 kuu jooksul pärast allogeenset vereloome tüviraku siirdamist või haigus ei ole allunud tsütotoksilisele keemiaravile.

Äge lümfoblastne leukeemia (ALL) on pahaloomuline progressiivne vereloomekoe haigus, millele on iseloomulik ebaküpsete leukotsüütide vohamine luuüdis ja/või perifeerias ning eeltoodust tulenevad sümptomid (väsimus, veritsused ja korduvad infektsioonid), haiguse esinemissagedus Euroopas on 1,2-1,4 : 100 000 isiku kohta aastas. ALL jaguneb mitmeteks alagruppideks vastavalt rakuliinile (T või B rakuline), raku tüübile (küps või eellasrakuline) ja Philadelphia kromosoomi olemasolule (positiivne ja negatiivne)¹. Haigus esineb enam lastel kui täiskasvanutel, samas on ALL diagnoosiga laste 5 aasta elulemus ligikaudu 80%, täiskasvanutest saavutab pikema haigusvaba elulemuse aga vaid 40-50% ning probleemiks on enamasti haiguse taasteke peale esimest täisremissiooni². Täiskasvanud ALL patsientide üldise elulemuse mediaan on retsidiveerunud või refraktaarse haiguse korral 2-6 kuud ning 3-5 aasta elulemus alla 10%³. Nimetatud populatsiooni korral on ravieesmärgiks eelkõige indutseerida piisava pikkusega remissiooni, mis võimaldaks viia patsiendid tüvirakkude siirdamiseni.

Taotletava ravimiga läbi viidud kolmanda faasi kliinilises uuringus³ randomiseeriti 405 täiskasvanud eelnevalt intensiivselt ravitud B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsienti saama blinatumomabi või standard keemiaravi. Blinatumomabi grupis saavutatud üldise elulemuse mediaan oli 7,7 kuud ja keemiaravi grupis 4,0 kuud (P=0,01). Täieliku (34% vs 16%, P<0,001) ja osalise (44% vs 25%, P<0,001) remissiooni saavutas 12 nädala jooksul statistiliselt enam patsiente blinatumomabi grupist kui keemiaravi grupist. Kolmanda astme ja raskemaid kõrvaltoimeid esines blinatumomabi grupis 87% ja kemoterapia grupis 92%

¹ Saltman D et al (2015). Management and treatment of relapsed or refractory Ph(-) B-precursor ALL: a web-based, double-blind survey of EU clinicians. BMC Cancer 15:771.

² Fielding AK et al (2012). Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood 109: 944-950.

³ Kantarjian H et al (2017). Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 376:836-47.

patsientidest, surmavaid kõrvaltoimeid vastavalt 19% ja 17,4%. 24% kummastki grupist teostati vereloome tüvirakkude siirdamine.

NCCN⁴ ravijuhend soovib täiskasvanud patsiendi retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom negatiivse ALL-i raviks kliinilist uuringut või kemoteraapiat (koos või ilma allogeensete tüvirakkude siirdamisega) või blinatumomabi.

Eestis on ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidele kättesaadav teenus 306R „Ägeda lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur“, mis sisaldab kuure standardriskiga (4 kuuri), keskriskiga (5 kuuri) ja kõrgriskiga (6 kuuri) patsientidele. Lisaks võimaldatakse sobivas seisundis patsientidele ka tüvirakkude siirdamist (teenus 8101 ja 8102).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Müügiloahoidja andmetel on ravimi Blincyto (blinatumomab) 38,5mcg N1 (infusioonilahuse kontsentradi pulber ja lahus) pakendi hind koos käibemaksuga [redacted] eurot. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele saavad patsiendid 2 ravikuuri püsiinfusioonina kestusega 28 päeva. Järjestikuste ravikuuride vahele jääb ravivaba periood kestusega 14 päeva. Patsiendid, kes saavutavad täieliku remissiooni (täielik remissioon või täielik remissioon osalise hematoloogilise taastumisega) kahe ravikuuriga, võivad saada kuni 3 lisakuuri konsolideerivat ravi blinatumomabiga. Ravi alguses (1-7 päev) on annuseks 9 µg/ööpäevas, hiljem 28 µg/ööpäevas. 1 tund enne iga ravikuuri algust tuleb intravenoosselt manustada 20 mg deksametasooni.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Blinatumomabiga pole teadaolevalt teostatud kulutõhususe uuringuid.

SMC (Šotimaa)⁵ soovib blinatumomabi kasutamist täiskasvanud retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom-negatiivse B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsientidele arvestades patsientide juurdepääsu skeemi. Esitatud kulutõhususe analüüs võrdles blinatumomabi standardraviga ja põhines teise faasi kliinilistel uuringutel. Baasstsenaariumi korral oli kvaliteetse eluaasta maksumuseks 52 201£ (kulu 77 471£ ja kasu 1,48), sensitivsusanalüüsiga tõusis aga kuni 115 000£.

PBAC (Austraalia)⁶ soovib blinatumomabi kasutamist täiskasvanud retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom-negatiivse B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsientidele lähtudes kokkulepitud allahindlusest ja tingimustest (section 100). Otsus tehti tulenevalt katmata ravivajadusest antud populatsioonil ja lähtudes andmetest, et blinatumomab pikendab üldist elulemust võrreldes standardraviga. Ühe kvaliteetse eluaasta maksumus jäi vahemikku 45 000 – 75 000\$, mis oli PBACi hinnangul küll kõrge, kuid taotluse aluseks oleva patsiendipopulatsiooni korral aktsepteeritav.

⁴ NCCN (2017) Acute Lymphoblastic Leukemia. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

⁵ http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1145_16_blinatumomab_Blinicyto/blinatumomab_Blinicyto

⁶ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/blinatumomab-psd-november-2016.pdf>

CADTH (Kanada)⁷ ei soovita blinatumomabi kasutamist täiskasvanud retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom-negatiivse B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsientidele, kes on eelnevalt saanud ühe tsükli kemoterapiat, tulenevalt nõrgast tõenduspõhisusest, aga soovib selle kasutamist patsientidele, kes on eelnevalt saanud vähemalt kaks tsükli kemoterapiat. Viimastele soovitatakse ravimit tulenevalt katmata ravivajadusest ning tingimisel, et saavutatakse sobiv kulutõhusus.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Arvestades kolmanda faasi kliinilise uuringu³ andmeid võidetud elukuude ja ravi kestuse kohta ning ravimi maksumust, arvutas haigekassa ühe eluaasta maksumuse (ICERlyg)

$$\text{ICERlyg} = \frac{(\blacksquare - 4 \cdot 346,9)}{[(7,7 - 4,0)/12]} = \blacksquare \text{ €}$$

Arvestades raviga kaasnevate kõrvaltoimetega on võidetud kvaliteetsete eluaastate hulk võidetud eluaastate hulgast väiksem ning seega kulutõhususe näitaja veelgi suurem.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Vastavalt ravimiomaduste kokkuvõttele saavad patsiendid esialgu 2 ravikuuri ning juhul kui saavutatakse täielik remissioon (täielik remissioon või täielik remissioon osalise hematoloogilise taastumisega) kahe ravikuuriga, võivad saada kuni 3 lisakuuri konsolideerivat ravi blinatumomabiga. Taotleja hinnangul vajavad patsiendid ainult kahte ravikuuri.

Tabel 1. Ravimi kulu ravikindlustusele

	Esimesed kaks ravikuuri	Kolm lisakuuri
mcg	1435	2352
viaale	37	61
kordi (maht)	56	84
Kulu (€)	■	■
Kulu kokku (€)	■	

Taotleja hinnangul on Eestis aastas ainult üks retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom negatiivse B-eellasrakulise ALL-iga patsient. Haigekassa andmetel oli teenusega 306R „Ägeda lümfoidse leukeemia kemoterapiakuur“ ALL-i ravi saanud ja/või ALL-i näidustusel soodusravimeid saanud patsientide arv kokku 54. 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.

⁷ https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/blinatumomab_blinicyto_all_fn_rec.pdf

Lähtudes lisakulu arvutustes taotletava ravimiga läbi viidud kolmanda faasi kliinilises uuringus² blinatumomabi saanud ja kemoterapiat saanud patsientide ravikuuride mediaan arvust (2 vs 1) on lisakulu ühe patsiendi kohta [redacted] € (tabel 2, v1)

Lähtudes lisakulu arvutustes taotletava ravimiga läbi viidud kolmanda faasi kliinilises uuringus² blinatumomabi saanud patsientide ravikuuride mediaan arvust ja kemoterapiat saanud patsientide mediaan elulemusest (4,0 kuud, 6 kuuri) on lisakulu ühe patsiendi kohta [redacted] € (tabel 2, v2).

Lähtudes lisakulu arvutustes blinatumomabi ravimiomaduste kokkuvõttest, mille kohaselt saavad patsiendid kuni 5 ravikuuri ja taotletava ravimiga läbi viidud kolmanda faasi kliinilises uuringus² kemoterapiat saanud patsientide mediaan elulemusest (4,0 kuud) on lisakulu ühe patsiendi kohta [redacted] €.

Tabel 2 Kulu võrdlus alternatiiviga

Teenus	Ravi maksumus v1 (€)	Ravi maksumus v2 (€)	Ravi maksumus v3 (€)
Blinatumomab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
306R	4 346,9	26 081,1	26 081,1
Lisakulu	[redacted]	[redacted]	[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 kehtima järgnevad rakendustingimused:

Ravimiteenus on näidustatud täiskasvanud Philadelphia kromosoom-negatiivsetele B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsientidele, kelle haigus on retsidiveerunud <12 kuu jooksul pärast esmast remissiooni või retsidiveerunud <12 kuu jooksul pärast allogeenset vereloome tüviraku siirdamist või haigus ei ole allunud tsütotoksilisele keemiaravile.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Täiskasvanute retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga, 1 viaal	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Teenus 306R	

Kulutõhusus	Ühe eluaasta maksumus: ICERlyg= ████████ €	
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	patsientide arv Eestis 1	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 2-5	
Teenuse piirhind	1mcg ██████ €	
Kohaldamise tingimused	Ravimiteenus on näidustatud täiskasvanud Philadelphia kromosoom-negatiivsetele B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsientidele, kelle haigus on retsidiveerunud <12 kuu jooksul pärast esmast remissiooni või retsidiveerunud <12 kuu jooksul pärast allogeenset vereloome tüviraku siirdamist või haigus ei ole allunud tsütotoksilisele keemiaravile.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	██████ - ██████ €	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotletakse toimeaine blinatumomabi rahastamist retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom-negatiivsetele B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga täiskasvanud patsientidele. Ravi eesmärk on saavutada remissioon ning viia patsiendid tüvirakkude siirdamiseni. Raviefekt võrreldes kemoterapiaga on mõõdukas (võidetakse 3,7 elukuud).	Ravimi kompenseerimisega kaasneks oluline mõju ravikindlustuse eelarvele, ravimit ei saa võrreldes kemoterapiaga lugeda kulutõhusaks.