

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Diffuusse B-suurrakklümfoomi ravi tisageenlekleutseeliga
Taotluse number	1459
Kuupäev	13.05.2021

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Diffuusse B-suurrakklümfoomi ravi tisageenlekleutseeliga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu, mis sisaldaks retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi ravi tisageenlekleutseeliga täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enamat süsteemset raviliini (st alates kolmandast ravireast). Taotlus on esitatud tingimusel, et teenust saab kasutada Eesti tervishoiuasutustes ning taotleja nõustub selle lisamisega loetellu tingimusel, et müügiloahoidja alustab ravimi turustamist Eestis. Taotletav näidustus vastab ravimi Kymriah (tisageenlekleutseel) müügiloaga kinnitatud näidustusele ning selle eesmärgiks on haiguse püsiva remissiooni saavutamine.

Kymriah on immunotsellulaarne ravim (infusioonidispersioon), mis valmistatakse leukafereesi käigus kogutud patsiendi enda verest ja sisaldab *ex vivo* geneetiliselt muundatud inimvererakke (T-rakud). Ravim modifitseeritakse Novartise välis-tootmisüksuses kasutades anti-CD19 kimäärset antigeeniretseptorit (*chimeric antigen receptor, CAR*) kodeerivat lentiviirusvektorit. Tegemist on nn uudse ravimiga (*advanced therapy medicinal product, ATMP*), mis on olemuselt patsiendispetsiifiline. Tuntud ka kui CAR-T rakuteraapia (autoloogseks kasutamiseks).

Mitte-Hodgkini lümfoomid (*Non-Hodgkin Lymphoma, NHL*) on väga heterogeenne lümfisüsteemi pahaloomuliste kasvajatate grupp (koosnedes enam kui 60 alatüübist). NHL esmasjuhte oli Eestis 2018. aastal vähiregistri andmeil 227. Sagedamini esinevaks alatüübiks on difuusne B-suurrakklümfoom (DLBCL), mis Eestis moodustab ca 60% NHL esmasjuhtudest. See haigus võib esineda igas vanuses, kuid on levinum pigem vanemaeliste hulgas (mediaanvanus 70 eluaastat). Tegemist on agressiivse lümfoomiga, mille tekkimise põhjused ei ole seni teada, aga mille ravita jätmine lõpeb kiiresti (aasta jooksul) surmaga. Esmavaliku ravile (standardraviks R-CHOP) esineb kuni 50% patsientidest kas refraktaarsus või tekib neil ravi järel retsidiiv (**nn r/r DLBCL patsiendid**)¹. Tüvirakkude siirdamiskõlbulikele patsientidele on võimalik seejärel teostada II ravireas kemoteraapia, millele järgneb autoloogne tüvirakkude siirdamine (ASCT) (see on efektiivne kuni 40% r/r juhtudest). Küll aga on prognoos kehvem, kui patsient on tüvirakkude siirdamiseks sobimatu (nt vanuse, kaasuvate haiguste vms), kemoteraapia ebaõnnestumise või ASCT järgse (≤ 12 kuud) retsidiivi korral. Taotleja kirjeldab, et III ravireas sellel patsiendipopulatsioonil standardravi puudub (kasutatakse keemiaraviskeeme Gem-OX ja GDP, mis palliatiivse suunitlusega).

Taotleja on esitanud ravimi efektiivsuse tõendusena avatud disainiga üherühmalise II-faasi kliinilise uuringu **JULIET**² (NCT02445248) kuhu kaasati 238 r/r DLBCL täiskasvanud patsienti (ITT n=165) pärast 2 või enamat raviliini (mediaanvanus 56), kes ei olnud tüvirakkude siirdamiseks sobilikud, kellel oli see ebaõnnestunud või nad ei nõustunud siirdamisega, ja kelle eeldatav

¹ How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.15412>

² Schuster et al. (2019). Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2019; 380:45-56

elulemus oli ≥ 12 nädala. Infusioonini jõudis neist 111 patsienti (s.t. 67%, mediaanaeg infusioonini 54 päeva). Uuringust jäeti välja eelnevalt anti-CD₁₉/antiCD₃ ravi saanud patsiendid. Leukaferesi teel kogutud materjal modifitseeriti USA või Saksamaa tootmisüksustes. Infusiooni ei saanud 33% (n=54) uuringusse kaasatutest erinevatel põhjustel: haigus progresseerus või surid enne infusiooni (30%) või 7% ei saanud infusiooni valmistada. Enne infusiooni teostati 92% patsientidele sildav keemiaravi. Kymriahit manustati üksikannusena iv infusiooni teel kvalifitseeritud ravikeskuses statsionaarselt või ambulatoorselt. Efektiivsusanalüüsi kaasati 93 patsienti, kes olid saanud infusiooni vähemalt 3-kuud enne vaheanalüüsi (*data cut off* 12.2017, jälgimisaja mediaan 14-kuud). Selle vaheanalüüsi tulemuste kohaselt saavutas üldise ravivastuse (ORR) 52% (95% CI: 41-62) ning täieliku ravivastuse (CR) 40%, vastavad näitajad olid 6. kuul 33% ja 29%. Ravivastuse kestuse mediaani (DOR) ei ole veel saavutatud. Prognoosi kohaselt jäävad hinnanguliselt 79% täieliku ravivastuse saanutest 12. kuul retsidiivivabaks. Ükski ravivastuse saanud patsiendist ei saanud täiendavat tüvirakkude siirdamist. Progressioonivaba elulemuse mediaani ei ole saavutatud, nendel kes said täieliku ravivastuse on hinnanguline elulemuse määr 12. kuul 83%. Üldise elulemuse mediaan (OS_{mediaan}) infusiooni saanud patsientidel leiti olevat 12 kuud (95% CI: 7 kuud-NR). Hinnanguline elulemuse määr 12. kuul: 49% kõikide patsientide hulgas ja 90% täieliku ravivastuse saanud patsientide hulgas. ITT analüüsis (kaasatud kõik 165 patsienti) oli mediaan elulemus (OS_{mediaan}) 8,3 kuud (95% CI: 5,8-11,7) ja hinnanguline elulemuse määr 12. kuul 40% (95% CI: 32-49). Tsütokiinide vabanemise sündroom esines 58% patsientidest, seejuures 22%-1 3. või 4. astme oma, mida raviti totalsilzumabiga.

Müügiloajärgsete kohustuse kohaselt on 2022. aastal oodata r/r DLBCL Kymriah vs standardravi III-faasi efektiivsusuuringu tulemusi.

NCCN ravijuhend³ (v2.2021) soovib r/r DLBCL korral vereloome tüvirakkude siirdamiseks mitesobilikele kandidaatidele ravi tisageenlekleutseeliga pärast kahte kemo-immunoteraapia režiimi. Samuti viidatakse, et eelnevas raviliinis tuleb bendamustiini kasutada ettevaatlikkusega enne leukaferesi, kuna see võib mõjutada rakkude kogumist.

Eestis on DLBCL patsientidele kättesaadav teenus **308R** „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuur“, mis sisaldab järgmisi raviskeeme:

1. esimese valiku ravi: CHOP või CHOP analoogi kombinatsioon, R-EPOCH ja CD20+ korral tsütostaatilise ravi kombinatsioon rituksimabiga,
2. teise valiku ravi: rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga (DHAP; ICE; GDP) ja rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga (RB);
3. kolmanda valiku ravi: piksantroon;

Sobivas seisundis patsientidele võimaldatakse tüvirakkude siirdamist (teenused 8101 ja 8102).

Menetluses:

- (*taotlus 1425*) polatuzumabvedotiin kombinatsioonis rituksimabi ja bendamustiiniga (skeem: Pola-BR) kasutamiseks samale patsiendipopulatsioonile alatest II ravireast. Ravimikomisjon (19.05.2020)⁴ ei soovitanud tulenevalt ebakindlatest efektiivsuse andmetest ning suurest lisakulust taotlust rahuldada (tuleks ära oodata käimasoleva uuringu lõplikud tulemused). Küll aga on seda ravi Eestis rakendatud *Named Patient* programmi raames.

³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-Cell Lymphomas. (version 3. 2021)

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

⁴ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Haiglaravimite_komisjon_19.05.2020_avalik.pdf

- (taotlus 1460) haploidentse siirdamise läbiviimise võimaldamiseks patsientidele, kes vajavad allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist, kuid kellel ei leidu sobivat registridoonorit või haiguse kulu tõttu ei ole piisavalt aega registridoonori otsinguks (haigekassa rahastas seni välisravi raames).

Muuhulgas on sotsiaalministeerium esitanud kooskõlastamiseks Ravimiseaduse muutmise eelnõu, millega luuakse siseriiklik regulatsioon erandkorras uudse ravimi valmistamiseks ja kasutamiseks eriarsti individuaalse tellimuse alusel (nn haiglaerand), mis annaks võimaluse haiglatel ise uudseid ravimeid (ATMP-sid) toota ja neid sellega ravida. Siseriiklik praktika on veel seega väljakujunemata. Teaduskirjanduse andmetel on leitud, et lokaalne ehk detsentraliseeritud ATMP (CAR-T) rakkude tootmine mittetulunduslikul eesmärgil⁵ nt haiglatingsimustes, omab eeliseid nii ajalises kui ka eelarvelises mõttes (konservatiivsetel eeldustel: üks masin tootlusega 18 toodet aastas → ühe toote kogukulu hinnanguliselt 78 849 dollarit ehk ca 66 000 eurot). Kuigi eeltoodud uuringul on palju piiranguid, siis annab see aimu tsentraliseeritud ja detsentraliseeritud kulude olulisest erinevusest.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

CAR-T ravi ülevaatlik kirjeldus: autoloogsed T-rakud kogutakse patsienti ravivas haiglas leukafereesi teel, need külmutatakse ja saadetakse transpordiga tootmisüksusesse, kus saadud produkt modifitseeritakse ning saadetakse lõpp-produkt tagasi patsienti ravivasse haiglasse. Patsiendile teostatakse pärast afereesi sildav keemiaravi (308R), et haigust kontrolli alla hoida ja vajadusel enne infusiooni leukotsüüte vähendav keemiaravi (FC või B skeem). Ravikõlblikule patsiendile manustatakse infusiooni teel tema enda materjalil põhinev lõpp-produkt (ülekantavate rakkude arv on seetõttu partiispetsiifiline), vajadusel ravitakse kõrvaltoimeid.

Müügiloahoidja andmetel on Kymriah (tisageenlekleutseel) infusioonidispersiooni täishinnaks haiglaapteegile 348 806,97 eurot (üks või mitu kotti, mis sisaldavad kokku $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR_{pos} elujõulist T raku), kuid haigekassale pakutakse seda hinnaga [redacted] eurot (st ca [redacted]% soodustusega, MLH väljamüügihind seega [redacted] eurot). Ravimi hinnas sisaldub krüosäilitatud materjali transport tootmisüksusesse, selle modifitseerimine, lõpp-produkt ja selle transport tagasi ravikeskusesse, hulgimüügi juurdehindlus+käibemaks. Tegemist on tsentraliseeritud tootmisega. Lõpp-produkti (infusioonidispersiooni) on lubatud manustada üksnes kvalifitseeritud ravikeskuses, mille tervishoiutöötajad peavad olema läbinud vastava väljaõppe (teostab müügiloahoidja). Taotleja sõnul on SA TÜK-l olemas kvalifikatsioon pahaloomuliste vereloomekasvajate raviks ning vereloome tüvirakkude ja terapeutiliste rakkude käitlemiseks. Kvalifikatsiooni CAR-T rakkudega töötamiseks annab taotleja sõnul keskusele ravimi tootja pärast vastavat koolitust (viiakse läbi hematoloogia osakonna arstidele ja õdedele ning intensiivravi osakonna arstidele ravimi tootja toetusel), kui on selge millal saab Eestis ravimit kasutama hakata. Meditsiiniline hindaja lisab, et SA PERH planeerib rakuteraapia ning siirdamise protsessi ning ravialast akrediteeringut organisatsioonilt *JACIE accreditation*⁶ aastaks 2023. Viidatud organisatsiooni veebilehe andmetel ei ole SA TÜK ega ka SA PERH algatanud taotlusprotsessi ega seda läbinud (andmed seisuga 29.03.2021).

⁵ Tao, R (2020) Cost of decentralized CAR T-cell production in an academic nonprofit setting. Int. J. Cancer. 2020;147:3438–3445.

⁶ <https://www.ebmt.org/jacie-accreditation>

Kuna CAR-T ravi kätkeb endas mitmeid ravietape ja kõrvaltoimete ravi, lisanduvad ravimi hinnale olulises mahus täiendavad kulud (täpne kindlaksmääramine ei ole võimalik, kuna see on patsiendispetsiifiline ja sõltub ravi tegelikust kulgemisest):

- CRS – enne ravimi manustamist peab ravisutuses olema 4 annust totalsilizumabi iga patsiendi kohta. Totalsilizumabi kulud on lubanud katta ravisutus, kuid perspektiivis sooviks taotleja lisada ka see tulevikus TTL-i.
- B-rakulise aplaasia ravi – patsiente jälgitakse hüpogammaglobulineemia suhtes ja vajadusel rakendatakse asendusravi intravenoosse immuunglobuliiniga (HK kood 4086). Infektsiooni tekkides on vajalik vastav antibakteriaalne või antifungaalne ravi (HK koodid 484R, 338R).
- Haiglaravipäevade arv: leukafereesiks 5p + infusiooni eelne ravi 7p + infusiooni järgselt min 10p tsütokiinide vabanemisereaktsiooni ja neuroloogiliste nähtude jälgimiseks (tõsisemate infektsioonidega haigusjuhtude korral on kirjeldatud ka 2 kuulisi haigusjuhte).

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE, 2019)⁷ soovib ühe võimalusena täiskasvanud patsientidele läbi Vähiravifondi, kui tagatakse kokkulepitud juurdepääsu tingimused⁸ ja ravi on aktsepteerinud Rahvuslik DLBCL CAR-T kliiniline paneel (*National DLBCL/PMBCL/TFL CAR-T cell Clinical Panel, NCCP*) ning seejärel rahvuslik konsiilium. Puuduvad otsesed võrdlusuuringud CAR-T ja päästeravi (keemia) vahel, sh pärinevad teadusandmed lühikese jälgimisajaga uuringust. Kuluefektiivsus on ebasoodne ja äärmiselt ebakindel. Ebakindlust majandusanalüüsis aitab kahandada pikemajaliste andmete kogumine PFS, OS ja immuunglobuliini kasutuse osas (JULIET uuringu lõpp 2023). Peamiselt saavad r/r patsiendid päästeravi koos autoloogse siirdamisega või ilma (teises ravireas) ning kolmas ravirida keskendub juba palliativsele ravile (Gem-Ox +/- rituksimab). Majandusanalüüsis pidas NICE sobivaks võrrelda taotletavat ravimit pääste keemiaraviga (CORAL uuring), kuid ei pidanud kohaseks tõlgendada 2 aastat remissioonis patsiente tervistunuks. Arvestades konf hinda jäi ICER_{QALY} £42,991-£55,403 vahele. Juhul kui pt on CD20_{pos} haigus, siis peab teda olema eelnevalt ravitud monoklonaalse antikehaga.

Šotimaa (SMC, 2019)⁹ ei soovita. Ettevõtte ei esitanud piisavalt põhjalikku majandusanalüüsi ning ravikulude põhjendus ei olnud piisav (ekstreemselt kõrge eelarvemõju). Viidatakse, et ravimi toime mõju võib olla ülehinnatud, kuna analüüsis ei ole arvestatud tootmisele kuluva ooteaja ega ka sildava keemiaravi mõjuga. SMC viitab, et uuringust JULIET jäeti välja patsiendid, kes olid kõlblikud saama autoloogset tüvirakkude siirdamist või kellel oli tehtud eelnevalt allogeenne tüvirakkude siirdamine. Majandusanalüüsis võrreldi taotletavat ravimit Gem-OX ja GDP, kusjuures 50% eeldati ka RB lisaks.

Kanada (CADTH, 2019)¹⁰ soovib luua lepingud, et tagada võrdsed võimalused abikõlblikele patsientidele, sh kaalutlused finantsilise ja logistilise toetuse, transpordi ja lühiajalise ümberpaigutuse osas. Soovib selgete ja läbipaistvate abikõlblikkuse kriteeriumite väljatöötamist, mis on aktsepteeritavad patsientide ja kliinilise vajaduse osas ja põhinevad heakskiidetud näidustusel. Soovib standardiseeritud tulemuste kogumist Kanada patsiendi registrist, mis kasutab reaalseid kliinilisi tulemusi eelmäaratud kriteeriumiti, et hinnata ravimi pikaajalist tõhusust, ohutust ja tasuvust. Kanada kordusanalüüsi kohaselt peaks ravimi hind

⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567/resources/tisagenlecleucel-for-treating-relapsed-or-refractory-diffuse-large-bcell-lymphoma-after-2-or-more-systemic-therapies-pdf-82607087377861>

⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567/resources/managed-access-agreement-march-2019-pdf-6718513213>

⁹ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tisagenlecleucel-kymriah-full-submission-smc2141/>

¹⁰ <https://www.cadth.ca/tisagenlecleucel-kymriah-pediatric-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell-lymphoma>

langema 65%, et tagada ICUR \$50,000 QALY kohta. Võib esineda geograafiline kättesaadavuse ebavõrdsus, kui seda ei lahendata lisameetmetega.

Iirimaa (NCPE, 2019)¹¹ ei soovita enne kui kulutõhususe tase langeb olemasolevate alternatiivide tasemele. Iirimaa kordusanalüüsil kasutati 2-aastast ajahorisonti, mille korral saadi ICER_{QALY} €1,035,700 (võidetakse QALY 0.22) *versus* SCHOLAR-1 uuring ja ICER_{QALY} €734,534 (võidetakse QALY 0.30) *versus* CORAL uuring. Iirimaa viitas, et tegemist on konservatiivsema lähenemisega mis ilmestab hästi mudeli sõltuvust pikaajalisest ekstrapolatsioonist. Kokkuvõtlikult on CAR-T ravi seotud väga spetsiifiliste raviasutustele laienevate nõuetega ja ekstreemselt kõrgete kuludega olukorras, kus kliiniline tõendus on piiratud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloo hoidja on esitanud haigekassale kulukasulikkuse analüüsi võrreldes taotlusealust ravimit r/r DBCL kohordis kaudse võrdluse abil päästekeemiaraviga (skeemid: (R)-Gem-OX; (R)-IVE, (R)-ESHAP ja (R)-DHAP). Päästekeemiaravi efektiivsusandmeid esindavad mudelis uuringud SCHOLAR-1 ja CORAL pikendusuuringud ning taotletava ravimi efektiivsusandmeid (Kymriah infusiooni saanud patsiendid) on uuringutest JULIET (mediaan jälgimisaeg 14-kuud, n=111) ning Schuster et al 2017 (mediaan jälgimisaeg 28,6 kuud, n=14). Tegemist on kolmeosalise jaotatud elulemuse mudeliga. EHK-le esitatud baasstsenaariumi kohaselt (täshinnal, ajahorisont eluaegne 46a, diskonteerimismäär 1,5%) on **ICER_{QALY} 72 036 eurot (võidetakse 4,16 QALY, incremental costs 344 296)**. Haigekassa on tuvastanud majandusanalüüsis järgmised piirangud:

- Vastavalt Balti riikide juhisele ravimite farmakoökonomiliseks hindamiseks diskonteeritakse ajaperioodile jaotatud kulusid ja tulusid aastas 5% võrra (analüüsis kasutatud 1,5%). Lisaks ei ole kohane majandusanalüüsis kasutada eluaegset ajahorisonti, kuna efektiivsusandmed taotletavas populatsioonis on ebaküpsed (lühikese jälgimisaja andmed) ja ravi pikaajaline kasu on ebaselge. Kogu majandusanalüüs põhineb aga eeldusel, et tisageeni ravi on kuratiivne, kuna mudelis rakendatakse pärast 5a tisageeni patsientidele SMR-iga korrigeeritud populatsiooni üldsuse andmeid (elulemus tisageeni kohordis saavutab platoo). Puuduvad tõenduspõhised andmed, mis mudelis rakendatud eeldust kinnitaks. Kasutades 5a ajahorisonti ja 5% diskontomäära ja pakutud soodsamat hinda (muid sisendeid korrigeerimata) **annab mudel tulemuseks (võrdluses CORAL uuringuga) 239 270 eurot (võidetakse 1,11 QALY)**. Selgituseks, et Iirimaa on kasutanud veelgi konservatiivsemat lähenemist (2 a ajahorisonti ja leidnud võidetud kvaliteetsete eluaastate hulgaks 0,30).
- Kaudne võrdlus päästeraviga on mudelis tekitatud CORAL uuringu kahe pikendusuuringu kaudu, kuid viidatud uuringus kasutati keemiaraviskeeme ICE ja DHAP. Otsustamiseks pidas ka NICE sellist võrdlust aktsepteeritavaks (paremaid andmeid ei ole). Tuleb aga tähele panna, et CORAL uuringusse ei kaasatud üle 65-aastaseid patsiente, kuid DLBCL on olemuselt just vanemaealiste haigus. Lisaks ei kaasatud JULIET uuringusse neid patsiente, kes olid r/r kohordis tüvirakkude siirdamiseks sobilikud. Ravi taotletakse käesoleval juhul ka nendes populatsioonides. Seega on eeltoodust majandusanalüüs ebakindel ja ei kata hästi taotletavat patsiendigruppi. Eeltoodud asjaoludele on viidanud ka teised ravimile hinnangu andnud riigid.
- Majandusanalüüsis tuleks päästekeemiaravina antud patsientide populatsioonis käsitleda keemiaraviskeeme Gem-OX ning GDP. Kuigi standardravi taotletavas

¹¹ <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/10/Summary-Tisa-Cel-DLBCL.pdf>

patsiendipopulatsioonis puudub, siis taotleja kirjelduse kohaselt on viidatud skeemid Eestis nendel patsientidel kasutuses oma palliatiivse suunitluse tõttu. Sellest johtuvalt peab haigekassa õigemaks kasutada võrdlusravi kuluna nende skeemide kaalutud keskmist hinda (107 eurot), mitte mudelis kasutatud 308R hinda, kuna viimane on kompleksteenuse hind ning kujuneb teenusesse arvestatud komponentide osakaaludest. Lisaks eemaldas HK mudelist teised mudelisse sisestatud keemiaskeemid (R-IVE, R-ESHAP ja R-DHAP).

- Sildav ravi tuleb patsientidele teostada pärast leukafereseesi, et haigust infusioonini kontrolli all hoida. Selleks kasutatakse taotleja sõnul keemiaraviskeeme (teenust 308R, konkreetset skeemi taotleja välja ei too, see on arsti otsustada). Euroopa ravimiamet on viidanud, et kuna sildava ravi mõju ei saa CAR-T ravist eraldada, siis võib uuringuravimi efektiivsus olla ülehinnatud. Majandusanalüüsi ei ole sildava ravi kulusid kaasatud, mistõttu on see ebatäielik. JULIET uuringu kohaselt oli keskmine sildava ravi tsükli arv 1,7. Haigekassa hinnangul tuleks majandusanalüüsi kaasata mh ka sildava ravi kulud, kuna 92% patsientidest vajab uuringu kohaselt sellist ravi.
- Enne infusiooni tuleb teostada täiendavalt lümfotsüüte vähendav keemiaravi, kas fludarabiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsiooniga (kulu 154,05 eurot, kasutuses ca 73% juhtudest) või bendamustiiniga (kulu 176,58 eurot, kasutuses ca 20% juhtudest), vaid väike osa patsientidest ei vaja sellist ravi. HK muutis mudelis eeltoodud keemiaraviskeemide hinnad korrektseks. Taotletava teenuse lisandudes tuleks kaaluda eraldiseisva lümfotsüüte vähendava keemiaravi teenuse sõnastamist.
- Mudel põhineb eeldusel, et teatud osa patsiente (6,31%) infusiooniks ei hospitaliseerita. On põhjendatud arvata, et Eestis kontekstis hospitaliseeritakse infusiooni teostamiseks kõik patsiendid. Taotleja selgitustest nähtub, et haiglaravipäevade arv Eestis oleks ~40 päeva (analüüsis kasutatud 26,46 päeva) millele lisandub intensiivravipäevade arv (JULIET uuringu järgi 9). Haigekassa märgib, et tegelik haiglaravipäevade arv jääb lõplikult ebakindlaks, kuna see on patsiendispetsiifiline. Mudelisse sisestatud kulu 8101 teenuse osas on ebatäpne, HK korrigeeris.
- Mudelisse on kaasatud tsütokiini vabanemise sündroomi kuludena üksnes intensiivravipäeva kulud, kuid välja on jäetud selle ohjeks vajamineva ravimi (totsilizumab) kulud. Haigekassale esitatud hankehindade kohaselt maksab 400mg vial haiglaapteegile 795,46 eurot. Taotleja on selgitanud, et esialgu katab raviasutus totsilizumabi kulu ise, kuid eeldab tulevikus selle kulu ülevõtmist läbi tervishoiuteenuste loetelu siiski haigekassalt. Haigekassa on seisukohal, et sellest tulenevalt tuleks ka totsilizumabi kulu mudelisse kaasata. JULIET uuringu andmetel tekib tsütokiinide vabanemise sündroom 58% patsientidest (HK lisas majandusanalüüsi kaks doosi 22% patsientidest, seda vastavalt uuringu andmetele). SPC kohaselt võib totsilizumabi manustada kuni 4 doosi.
- B-rakulise aplaasia ravi immunoglobuliiniga (IVIG) on tootja mudelis alahinnatud, kuna kohaldatud üksnes 13% patsientidest mediaanravikestusega 11,4 kuud, kuid JULIET uuringus rakendati seda taotletaval populatsioonil 30% infusiooni saanud patsientidest. HK korrigeeris.

Haigekassa hinnangul on tisageenlekleutseeli kulutõhusus taotletava populatsiooni ravis äärmiselt ebakindel tulenevalt ebaküpsetest efektiivsusandmetest, uuringu lühikesest jälgimisajast ja käesoleva mudeli piirangutest. Pole teada Kymriah infusiooni saanud patsientide pikaajalise kasu suurus ja selle kestus ning olemasolevad tõendus põhised andmed ei kinnita ravimi kuratiivsust. HK kordusanalüüsil vs CORAL uuring:

- 10a ajahorisondiga **ICER_{QALY} 148 598 eurot (võidetakse 1,8 QALY)**;
- 5a ajahorisondiga **ICER_{QALY} 247 752 eurot (võidetakse 1,11 QALY)**;
- 2a ajahorisondiga **ICER_{QALY} 495 617 eurot (võidetakse 0,56 QALY)** ← usaldusväärsem

Ka kordusanalüüsi tulemused on ebakindlad ning arvestades, et taotletava ravimikuuri hind on äärmiselt kõrge, on tarvis majandusanalüüsis näha suuremat kindlust (pikemaajalisi elulemuse andmeid), sh tundlikkuseanalüüsi (praeguses mudelis puudu).

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul on Eestis aastane prognoositav patsientide hulk 7, mis on taotleja kirjelduse järgi saadud arvestades keskmist aastast DLBCL esmasjuhtude arvu (N=116) ning asjaolu, et ca 40% patsientidest (n=46) jõuab II raviritta (esmane refraktaarsus kasutatud esmavaliku ravimitele või tekib haiguse retsidiiv). Taotleja eeldab, et kolmandikule on võimalik teostada autoloogne siirdamine (n=16) peale mida neist retsidiveerub 50% (III ravireas vajab CAR-T ravi seega 8 patsienti). II ravireas ei ole autoloogse siirdamise kandidaadid 30 patsienti, kellest 10-l eeldab taotleja II-valiku ravi olevat efektiivse ning neist jõuab III raviritta 8. Esitatud kirjelduse järgi jõuab seega kolmandasse raviritta kokku 16 patsienti (8 autoloogse siirdamise järgselt ja 8 konventsionaalse ravi järgselt), kuid CART-T ravi vajaks taotleja hinnangul neist eelduslikult 7.

Haigekassa hinnangul on eeltoodud patsientide prognoos ebakindel, kuna see põhineb mitmetel eeldustel ning sisaldab mh patsiendigruppi, mida uuringusse ei kaasatud (JULIET uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid kõlblikud saama autoloogset tüvirakkude siirdamist). Kuna DLBCL puhul on tegemist vanemaaliste haigusega, siis ei ole enamik patsientidest sobilikud ASCT-ks (eeltoodud on taotleja selgitanud polatuzumabvedotiini menetluses, *taotlus 1425*). Haigekassale esitatud raviarvete kohaselt on DLBCL esmasjuhtude keskmine arv aastas ~120 (viimase 4 aasta andmete põhjal¹²). Teaduskirjanduse andmetel kuni pooled vajaksid ravi teises ravireas (st ~60 pt). Konservatiivsemal eeldusel (kõik patsiendid tüvirakkude siirdamiseks sobimatud kandidaadid) jõuaks haigekassa hinnangul III raviritta ~56 pt. Tuleb arvestada, et kõik ei pruugi olla selle ravi jaoks kõlblikud (nt suur haiguskoormus ja eeldatav elulemus lühike). Arvestades, et JULIET uuringus leiti ravikõlblikuks populatsiooniks skriinitutest 67%, võiks eeldada, et Eestis oleks ravikõlblik populatsioon seega ca ~37 patsienti. Arvestades aga, et kõik ravikõlblikud ei jõua ühel või teisel põhjusel ravini (surm, tootmisprobleemid jne) ja infusioonini (uuringus langes ravikõlblikest välja ~33%), võib ravi saavate patsientide arv Eestis ulatuda ka ~24 patsiendini. Seda asjaolu kinnitab ka fakt, et kolmandas ravireas efektiivsed alternatiivid puuduvad ja Eestis on ravi suunatud palliatiivsele käsitlusele. Kuna arvestatavalt suur osa patsientidest kukub protsessist välja ravimi tootmisprotsessi ajal või tootmisprotsessidest tulenevatel põhjustel, siis on tarvis seada ravimi rahastamisel lisaks patsientide ebakindlast arvust tulenevale piirangule ka täiendavad lepingulised mehhanismid, mis aitaksid välistada infusioonini mitte jõudmisest tulenevat kulu HK eelarvele.

¹² 2017 – 121; 2018 – 119; 2019 – 117; 2020 – 124

Tabel 1. Ravi kulu ravikindlustusele ja võrdlus päästekeemiaraviga

	Tisageenlekleutseel CAR-T	Päästekeemiaravi	
		GemOX	GDP
leukaferees (8105)	665,36	-	-
rakkude käitlemine ja säilitamine (8103)	2425,57	-	-
sildav ravi pärast afereesi (308R)*, €	1678,70	-	-
lümfootsüüte vähendav keemiaravi (FC või B) enne infusiooni**, €	154,056 või 176,58	-	-
külmutatud rakkude sulatamine (8101)	173,45	-	-
kulu ravimile, €	[redacted] (ühikordne infusioon)	35	72
tsütokiinide vabanemise sündroomi (ravi totalsilizumabiga+intensiivravipäevad)	[redacted]	107-642 (1-6 tsükliit)	
B-rakulise aplaasia ravi (IVIG)	[redacted] ****	-	
~ haiglaravipäevade arv kokku	40	12,5***	
~ kulu haiglaravipäevadele (v.a. intensiiv)	5026	1570	
kulu kokku	[redacted]	2212	
LISAKULU 1 pt kohta (€)	[redacted]		
LISAKULU taotleja pt arvuga (7)	[redacted] mlj		
LISAKULU HK pt arvuga (24)	[redacted] mlj		

* arsti valitav keemiaskeem (JULIET uuringus teostati pärast afereesi 92% patsientidest), taotleja sõnul kuni kaks tsükliit

** fludarabiin koos tsüklofosfamiidiga (FC) või bendamustiin (B) (JULIET uuringus teostati 93% patsientidest)

*** MLH mudeli kohaselt **** mediaanraviaeg 11,4 kuud

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne. Küll aga peab patsient vähemalt 4-nädalat pärast Kymriahi manustamist viibima haigla läheduses (max 2 tunni sõidu kaugusel haiglast) seoses kõrvaltoimete tekke riskiga. Taotleja hinnangul on Eesti mandriosa piires võimalik jõuda 2 tunniga ravikeskusesse (SA TÜK) igast punktist, kas oma transpordi või kiirabiga. Samas mõnab TÜK, et on siiski eeldanud, et patsient viibib pärast infusioon vähemalt 4 nädalat haiglas.

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:

Teenuse on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kui esinevad kõik alljärgnevad tingimused:

- Patsiendi haigus on, kas:
 1. retsidiveerunud <12 kuu jooksul pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist (pärast kahte või enam süsteemset raviliini);
 2. haigus ei ole allunud tsütotoksilisele keemiaravile (pärast kahte või enam süsteemset raviliini);
- difuusse B-suurrakklümfoomi diagnoos on biopsiaga kinnitatud ja patsiendi ECOG 0-1 ja eeldatav elulemus >12 nädala;

- patsienti on eelnevalt ravitud vähemalt ühe CD₂₀-vastase monoklonaalse antikehaga (v.a. juhul, kui CD₂₀^{neg} haigus on dokumenteeritud) ja antratsükliini sisaldava raviskeemiga (täisannuses);
- patsienti ei tohi olla eelnevalt saanud anti-CD₁₉/antiCD₃ ravi;
- teenust saab kasutada patsiendispetsiifilise lepingu alusel, üks kord patsiendi kohta ja seda saab osutada ainult kvalifitseeritud ravikeskuses (JACIE - Joint Accreditation Committee akrediteering) ja selle töötajad peavad olema läbinud vastava väljaõppe.

Arvestades ravimi kõrget hinda, siis on ravimi kompenseerimisel vajalik välja töötada patsiendipõhine ravi tulemuslikkust arvestav tasustamine, mis tagaks teenuse ratsionaalse kasutamise ning aitaks vähendada riskidest (patsiendi surm, toote ebaedukas valmistamine, spetsifikatsioonile mittevastav toote saabumine, toote liiga hiline saabumine, ravi edasilükkamine, sildava ravi ebaõnnestumine, patsiendi otsus ravi katkestamiseks, haiguse kiire progresseerumine või ravivastuse puudumine jms) tulenevat ebasoodsat majanduslikku mõju haigekassa eelarvele. Lümfotsüüte vähendavaks keemiaravi kodeerimiseks oleks mõistlik kujundada sellekohane uus teenus. Ühe võimalusena ravi rahastamisel kaaluda JACIE akrediteeringu eeltingimuse loomist tervishoiuasutusele (sõltumatu müügiloahoidjast).

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	r/r diffuusse B-suurrakklümfoomi ravi tisageenlekleutseeliga pärast kahte või enamat raviliini	Taotleja seab tingimuseks, et juhul kui võimalik kasutada Eesti tervishoiuasutustes ja ravimit turustatakse Eestis
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Teenus 308R: II RL (DHAP; ICE; GDP) ja (BR); III RL; piksantroon Sobivas seisundis patsientidele võimaldatakse tüvirakkude siirdamist (teenused 8101 ja 8102).	Skeem Pola-BR (Taotluse 1425 menetluses)
Kulutõhusus	HK kordusanalüüsil ICER _{QALY} <ul style="list-style-type: none"> • 10a ajahorisondiga 148 598 eurot (võidetakse 1,8 QALY); • 5a ajahorisondiga 247 752 eurot (võidetakse 1,11 QALY); • 2a ajahorisondiga 495 617 eurot (võidetakse 0,56 QALY) ← usaldusväärseim 	
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne. Küll aga peab patsient vähemalt 4-nädalat pärast Kymriahi manustamist viibima haigla läheduses (max 2 tunni sõidu kaugusel haiglast) seoses kõrvaltoimete tekke riskiga. TÜK mõonab, et patsient on sel perioodil haiglaravil.	
Vajadus	patsientide arv Eestis: <ul style="list-style-type: none"> • taotleja hinnangul 7 pt aastas • HK hinnangul 13 pt aastas 	Patsientide arvu osas esineb ebakindlus. Tarvis on seada ravimi rahastamisel lisaks patsientide ebakindlast arvust tulenevale piirangule ka täiendavad lepingulised mehhanismid, mis aitaksid välistada infusioonini mittejäudmisest tulenevat kulu HK eelarvele.
	teenuse osutamise kordade arv patsiendi kohta: ühekordne infusioon	
Teenuse piirhind	Hetkel ei hinnata	
Kohaldamise tingimused	Kirjeldatud punktis 4.4.	Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Hematoloogide Seltsiga
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Hinnanguline lisakulu ühe patsiendi kohta ■■■■■ eurot: - taotleja pt prognoosist (n=7) seega ~■■■■■ mlj - HK pt prognoosist (n=24) seega ~■■■■■ mlj	Täpne kindlaksmääramine ei ole võimalik eelnevate ja järgnevate tervishoiuteenuste patsiendispetsiifilise kasutuse tõttu. Lisaks esineb ebakindlus patsientide prognoosis.

Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	<p>Taotletakse patsiendispetsiifilise CAR-T rakuteraapiat (tisageenlekleutseel) r/r DLBCL raviks alates kolmandast ravireast, kus hetkel teostatakse ravi palliatiivse suunitlusega (patsiendid vanemaealised). Ravimi efektiivsusandmed on toored, lühiajalised ja need ei kinnita ravimi kuratiivsust. Ka pole ravimit uuritud võrdluses teiste ravimitega (oodata andmeid aastal 2022). Ravimi manustamine seab spetsiifilisi nõudeid tervishoiuasutusele (kvalifitseering) ning patsiendile (pärast infusiooni 4-nädalat raviasutusest 2h kaugusel). Ravimi manustamine eeldab täiendavaid kulutusi sellele eelnevalt ja järgnevalt: 1) patsiendi ravikõlblikkuse hoidmiseks (sildav ravi+lümfotsüüte vähendav ravi) ja 2) kõrvaltoimete ravi (CRS, aplaasiaravi). Seeläbi on ka haiglavoodipäevade hõive äärmiselt kõrge. Lisaks esinevad olulised täiendavad tootja kui ka patsiendipoolsed riskid (toote ebaedukas valmistamine, patsiendi surm toote valmistamise ajal jne). Ravimi kuluefektiivsus on ebasoodne ja äärmiselt ebakindel ning eelarvemõju ekstreemselt kõrge. EHK hinnangul ei ole taotletava teenuse kompenseerimine hetkel põhjendatud. Ravimi kompenseerimiseks on vajalikud pikemaajalised efektiivsusandmed ja uuendatud majandusanalüüs. Tarvis on välja töötada patsiendipõhine ravi tulemuslikkust arvestav tasustamine maandamaks riske haigekassa eelarvele. Tulenevalt patsientide ebakindlast arvust seada teenusele mahupiirang.</p>
--	--