

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia ravi tisageenlekleutseeliga
Taotluse number	1458
Kuupäev	13.05.2021

1. Lühikokkuvõte taotlusest

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue tervishoiuteenuse „B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia ravi tisageenlekleutseeliga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu refraktaarsetele, siirdamisjärgselt retsidiiveerunud või teise või hilisema retsidiiviga B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia raviks lastele ja noortele täiskasvanud patsientidel vanuses kuni 25 aastat (k.a.). Taotlus on esitatud tingimusel, et teenust saab kasutada Eesti tervishoiuasutustes ning taotleja nõustub selle lisamisega TTL-i tingimusel, et müügiloahoidja alustab ravimi turustamist Eestis. Taotletav näidustus vastab ravimi Kymriah (tisageenlekleutseel) müügiloaga kinnitatud näidustusele, ravi eesmärgiks on haiguse püsiva remissiooni saavutamine.

Kymriah on immunotsellulaarne ravim (infusioonidispersioon), mis valmistatakse leukafereesi käigus kogutud patsiendi enda verest ja see sisaldab *ex vivo* geneetiliselt muundatud inimvererakke (T-rakud). Ravim modifitseeritakse Novartise välis-tootmisüksuses kasutades anti-CD₁₉ kimäärset antigeenireseptorit (*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).

Äge lümfoblast leukeemia (ALL) (RHK-10 järgi C91.0) on pahaloomuline progressiivne vereloomekoe haigus, millele on iseloomulik ebaküpsete leukotsüütide vohamine luuüdis ja perifeerias. Sellest tulenevalt on häiritud vere vormelementide (erütrotsüüdid, leukotsüüdid ja trombotsüüdid) tootmine, mistõttu esinevad patsiendil sümptomid nagu väsimus, veritsused ja korduvad infektsioonid. Haigus jaguneb mitmeteks alagruppideks vastavalt esinevale rakuliinile (T või B rakuline), raku tüübile (küps või eellasrakuline) ja Philadelphia kromosoomi olemasolule (positiivne ~3% või negatiivne). Kõige sagedamini esineb B-eellasrakuline vorm (~85% juhtudest). Haigus esineb enam lastel (80% leukeemiatest) ja tekib teadmata põhjustel (võimalik geneetiline eelsoodumus ja mõju keskkonna riskiteguritel). Keskmiselt esineb Eesti vähiregistri andmeil taotletavas vanusgrupis (≤25 e.a.) igal aastal ~9 ALL esmasjuhtu. Üldiselt on ALL hea prognoosiga haigus, tervistumine konventsionaalse raviga võimalik ~ 90% juhtudest. Kui aga haigus ei allu esmaliini ravile on prognoos elule halb ja tervistumine vähetõenäoline (edasise ravi eesmärgiks elu pikendamine). Selliste patsientide ravi sõltub sellest mitmenda retsidiiviga on tegemist ja millised ravivõimalused on eelnevalt kasutatud.

Taotletavat ravimit on uuritud ühes keskses uuringus **ELIANA**¹(NCT02435849) ja kahes toetavas uuringus: **ENSIGN**² (NCT02228096) ja B2101J. Kõik uuringud on avatud disainiga võrdlusgrupita, seetõttu puuduvad tõenduspõhised andmed võrrelduna alternatiividega. Müügiloajärgsete kohustuste kohaselt tuleb müügiloahoidjal esitada Kymriah efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks ≤3-aastaste ALL-iga patsientide ohutusuuringu lõpparuanne aastaks 2023

¹ Shannon L. Maude et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2018; 378:439-448 (kättesaadav: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1709866>).

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-p46-011-epar-assessment-report_en.pdf

ning ravimi pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse kohta kõigis vanuserühmades mittesekkuva ohutusuuringu lõpparuanne aastaks 2038.

ELIANA (B2202) on käimasolev II-faasi võrdlusgrupita 25 keskuseline avatud disainiga uuring, kuhu kaasati CD19⁺ lapsed ja noored (vanuses 3-21, mediaan 11), kellel esines refraktaarne või retsidiiveerunud B-rakuline ALL (n=92). Primaarselt refraktaarseid oli uuringus 8%, kemorefraktaarseid või retsidiiveerunuid kokku 92% (s.h. allogeense siirdamisjärgse retsidiiviga 46%). Uuringuravimit ordineeriti 75 patsiendile (st 81% uuringusse kaasatutest, mediaanraviridade arv 3). Infusiooni ei teostatud 17 patsiendile s.o. ca 19% (põhjused: n=7 lõpp-produktiga seotud probleemid, n=7 surm enne infusiooni ja n=3 kõrvaltoimed). Patsiendid, kes olid läbinud anti-CD19 ravi (nt blinatumomabiga) arvati uuringust välja. Enne infusiooni teostati sildav ravi 87% patsientidest ja lümfotsüüte vähendav keemiaravi 96% patsientidest. Leukaferesi teel kogutud materjal külmsäilitati ja modifitseeriti 84% juhul USA ja 16% juhtudest Saksamaa tootmisüksustes. Patsientide mediaanaeg ravini oli 45 päeva (vahemik 30-105 päeva). Kõrvaltoimete ohjeks vajab tozilizumabi 48% ja tsütokiinide sündroomi raviti 77% juhtudest (mediaanravi intensiivis 7 päeva, 47%). Kõrvaltoimeid astmega 3 või 4 esines 88% infundeeritutest. B-rakulise aplaasia raviks tuli manustada kõigile patsientide, kes rakuravile reageerisid, immuunglobuliini. Igasugune ravivastus uuringuravile puudus 8% patsientidest. Esimese vaheanalüüsi (IA₁) kohaselt (*cut-off* aprill 2017, mediaan jälgimisajaga 13,1 kuud), leiti üldise elulemuse määr 12-kuul 76% (95% CI: 63%-86%) ja hinnanguline elulemuse mediaan 19,1 kuud. Retsidiivivaba elulemuse määr 59% (95% CI: 41%-73%) ning sündmusevaba elulemuse määr 50% (95% CI: 35%-64%), mediaane ei ole saavutatud. Täiendav tüvirakkude siirdamine teostati 11% patsientidest. Teise vaheanalüüsi andmed (IA₂ on *cut-off* 04. 2018, mediaan-jälgimisaeg 24-kuud) on Euroopa Raviametis hindamisel³, kuid osaliselt avalikustatud 2020. a ASH kongressil abstraktina⁴. Selleks ajaks oli uuringusse kaasatud täiendavalt 5 patsienti (uuringus kokku 97), infusioonini jõudis 79 (81,4%). Mittejõudmise põhjusteks: 8 juhul (8%) tootmistõrge ja 10 (10%) patsienti surid tootmisprotsessi ajal. Retsidiivivaba elulemuse tõenäosus 18-kuul leiti olevat 66% (95% CI, 52%-77%) ja üldise elulemuse tõenäosus 70% (95% CI, 58%-79%), mediaani ei ole saavutatud. Tsütokiinide vabanemise sündroom tekkis 77% ja tozilizumabi sai 39%, kusjuures 48% vajab intensiivravi (mediaan ravipäevade arv 7).

ENSIGN (B2205J) on toetav I/II faasi võrdlusgrupita USA 13 keskuseline uuring (viimane patsient infundeeriti 2019), kuhu kaasati kuni 25-aastased patsiendid (n=75, mediaanvanus 13) ning lõppanalüüsi hetkeks (*data cut-off* 05.2019, mediaan jälgimisaeg 15,1 kuud) oli infusiooni saanud 64 patsienti (85,3%, mediaanvanus 12,5, mediaan raviridade arv 3). Kõikidest infundeeritud patsientidest 57 (89,1%) said sildavat ravi ning 94% leukotsüüte vähendavat ravi. Üldise ravivastuse määr ORR leiti infundeeritute (n=64) seas olevat 70,3% (95% CI: 52.9-82.4), kogupopulatsiooni (n=75) arvestades 60,0% (95% CI 48.0-71.1). Infusiooni saanud patsientide OS_{median} oli 29,9 kuud (95% CI: 15,1-42,4), kõiki kaasatud patsiente arvestades 25,9 kuud (95% CI: 10,2, 37,7). Infundeeritutest 14% (n=9) sai täiendavalt tüvirakkude siirdamist. CRS tekkis 78,1%, ravi tozilizumabiga sai 12 patsienti (24%), kellest 6% manustati seda kolm doosi. Hüpopogammaglobulineemia esines 50% patsientidest (n=32). Toetavas uuringus täiendavaid ootamatuid ohutusandmeid ei ilmnenu.

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-p46-011-epar-assessment-report_en.pdf

⁴ Grupp. S.A..(2020). Updated Analysis of the Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Acute Lymphoblastic Leukemia. Müügilohoidja poolt edastatud abstrakt.

NCCN ravijuhendid soovivad:

1. Laste ja noorte B-ALL ravis⁵

allogeenise vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt retsidiveerunud, mitmekordse retsidiivi või refraktaarse haiguse korral → kliinilist uuringut, kemoteraapiat (nt FLAG-IDA), blinatumomabi, inotuzumabosogamitsiini või tisageenlekleutseeli.

2. Noorte täiskasvanute/täiskasvanute B-ALL ravis⁶

kliinilist uuringut, blinatumomabi (PH_{neg} kategooria 1, PH_{pos} kategooria 2A) või inotuzumabi (PH_{neg} kategooria 1, PH_{pos} kategooria 2A) või tisageenlekleutseeli (kategooria 2A, refraktaarne või ≥2 retsidiiviga). Seejärel kaaluda tüvirakkude siirdamist. Tisageeni juures on viide, et PH+ haiguse korral peab enne 2 TKI-d olema ebaõnnestunud ning tisageeni ravi järel on allogeenise siirdamise roll ebaselge.

Taotleva patsiendipopulatsioonide raviks on Eestis kättesaadavad järgnevad ravivõimalused:

- Ph_{pos} r/r B-ALL patsientidele:
 - erinevad keemiaravi skeemid - **306R**;
 - soodusravim imatiniib (TKI)
 - sobivas seisundis patsientidele võimaldatakse tüvirakkude siirdamist (teenused 8101 ja 8102). Selle *bridge`*inguks kättesaadav:
 - 2 tsüklit inotuzumabi - **280R**
- Ph_{neg} r/r B-ALL patsientidele:
 - erinevad keemiaravi skeemid - **306R**
 - sobivas seisundis patsientidele võimaldatakse tüvirakkude siirdamist (teenused 8101 ja 8102). Selle *bridge`*inguks kättesaadav:
 - 2 tsüklit blinatumomabi (ainult täiskasvanutele) - **395R**
 - 2 tsüklit inotuzumabi - **280R**

Menetluses:

- (*taotlus 1409*) - blinatumomab Ph_{neg} B-ALL lastele 2 tsüklit *bridge`*inguks tüvirakkude siirdamiseks - läbivõetud pooleli, kuid katmata ravivajadust enam ei esine, sest inotuzumab 280R on selleks kasutatav.
- (*taotlus 1460*)- haploidense 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).

Teadmiseks: SoM on esitanud kooskõlastamiseks Ravimiseaduse muutmise eelnõu, millega luuakse siseriiklik regulatsioon erandkorras uudse ravimi valmistamiseks ja kasutamiseks eriarsti individuaalse tellimuse alusel (**nn haiglaerand**), mis annaks edaspidi haiglatele teatud tingimustel ise uudseid ravimeid (ATMP-sid) toota. Siseriiklik praktika väljakujunemata. On leitud, et lokaalne ehk detsentraliseeritud CAR-T rakkude tootmine mittetulunduslikul eesmärgil⁷ (nt haiglatiingimustes), omab eeliseid nii ajalises kui ka eelarvelises mõttes (konservatiivsetel eeldustel: üks masin tootlusega 18 toodet aastas → ühe toote kogukulu hinnanguliselt 78 849

⁵ NCCN (version 2. 2021) Acute Lymphoblastic Leukemia. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf

⁶ NCCN (version 1. 2021) Acute Lymphoblastic Leukemia https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

⁷ Tao, R (2020) Cost of decentralized CAR T-cell production in an academic nonprofit setting. Int. J. Cancer. 2020;147:3438–3445.

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 ja külmutatakse → saadetakse transpordiga välis tootmisüksusesse, kus saadud produkt modifitseeritakse → lõpp-produkt saadetakse tagasi patsienti ravivasse haiglasse. Patsiendile teostatakse pärast afereesi sildav keemiaravi (306R), et haigust kontrolli alla hoida ja vajadusel enne infusiooni leukotsüüte vähendav keemiaravi (skeem: FC või CYE)⁸. Ravikõlblikule patsiendile manustatakse infusiooni teel tema enda materjalil põhinev lõpp-produkt (ülekantavate rakkude arv partiispetsiifiline), vajadusel ravitakse kõrvaltoimeid.

Müügiloahoidja andmetel on Kymriah (tisageenlekleutseel) infusioonidispersiooni hinnaks haiglaapteegile 348 806,97 eurot (üks või mitu kotti, mis sisaldavad kokku $1,2 \times 10^6$ - 6×10^8 CAR_{pos} elujõulist T rakku), kuid haigekassale pakutakse seda hinnaga [redacted] eurot (sh KM, st ca [redacted]% soodustusega, CIP hind [redacted] eurot). Ravimi hinnas sisaldub krüosäilitatud materjali transport tootmisüksusesse, selle modifitseerimine, lõpp-produkt ja selle transport tagasi ravikeskusesse. 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 poolt), 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*⁹ aastaks 2023. Viidatud organisatsiooni veebilehe andmetel ei ole SA TÜK ega ka SA PERH algatanud taotlusprotsessi ega seda läbinud (andmed seisuga 29.03.2021).

Annustamine B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemiaga patsientidel:

- kehakaaluga ≤ 50 kg: $0,2 \dots 5 \times 10^6$ CAR_{pos} T-rakku kehakaalu kg kohta;
- kehakaaluga ≥ 50 kg: $0,1 \dots 2,5 \times 10^8$ CAR_{pos} T-rakku (ei põhine kehakaalul).

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

- tsütokiinide vabastamise sündroom (CRS) – enne ravimi manustamist peab raviasutuses olema 4 annust totalsilizumabi iga patsiendi kohta. Totalsilizumabi kulud on lubatud katta raviasutus, kuid perspektiivis sooviks taotleja lisada ka see tulevikus TTL-i.
- B-rakulise aplaasia ravi (IVIG) – patsiente jälgitakse hüpopogammaglobulineemia 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: taotleja prognoosist leukafereesiks $\sim 5p$ + infusiooni eelne ravi (lümfotsüüte vähendab keemia) $\sim 7p$ + infusiooni järgselt min 10p tsütokiinide vabanemisereaktsiooni ja neuroloogiliste nähtude jälgimiseks (tõsisemate infektsioonidega haigusjuhtude korral on kirjeldatud ka 2-kuulisi haigusjuhte).

⁸ FC- fludarabiin koos tsüklofosfamiin; CYE- tsitarabiiniga koos etoposiidiga

⁹ <https://www.ebmt.org/jacie-accreditation>

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud
Ühendkuningriik (NICE, 2019)¹⁰ soovib kasutada läbi vähifondi ühe võimalusena, kui järgitakse kokkulepitud juurdepääsu tingimusi. UK viitab, et ravimist saadav kasu on ebakindel ning kõrvaltoimete käsitlest tulenevate kulude kindlaksmääramine keeruline ning teadmata kas patsiendid vajavad täiendavat allogeenset tüvirakkude siirdamist ning aplaasiaravi. Puuduvad tõendid, et tegemist on kuratiivse raviga. Kuluefektiivsus on kõrgem aktsepteeritavast ning ravim ei ole käsitletav elulõpuravimina. Tõendus põhiste andmete kogumine üldise elulemuse, järgnevate tüvirakkude siirdamise määrada ja immunoglobuliini kasutamise osas vähendaks ebakindlust nii kliinilise tõenduse kui ka kulutõhususe osas. Pakutud *list price* infusiooni kohta £282,000, kuid majandusanalüüsis rakendatud konf allahindlus. Alternatiividega käsitleti blinatumomabi ja keemiaravi (FLAG-IDA), kuna inotuzumab ei olnud veel UK kliinilisse praktikasse jõudnud (viidatakse, et ka see on käsitletav alternatiivina). Puuduvad tõendus põhised andmed tisageenlekleutseeli efektiivsusest blinatumomabi järel ning olemasolevate alternatiividega puuduvad otsesed võrdlusuuringud. Raviasutus peab olema JACIE poolt akrediteeritud rakuteraapiaks.

Šotimaa (SMC, 2019)¹¹ soovib ühe võimalusena, arvestades konfidentsiaalset hinnakokkulepet ning asjaolu, et tegemist on elu pikendamise võimalusega. SMC aktsepteeris majandusanalüüsi ebakindluse, kuna ALL on harvikaigus.

Iirimaa (NCPE, 2019)¹² ei soovita enne kui kulutõhususe tase langeb olemasolevate alternatiivide tasemele. Majandusanalüüsi tulemused ekstrapoleeriti üle ajahorisondi ELIANA, ENSIGN ja B2101J ühendatud analüüsi kasutades. Kordusanalüüsi tisageenlekleutseel vs blinatumomab ICER_{QALY} 116 506 € (võidetakse 3,92 QALY) ning tisageenlekleutseel vs kemoteraapia (FLAG-IDA) ICER_{QALY} 107 163 € (võidetakse 5,13 kvaliteetset eluaastat). NCPE vähendas 5-aasta ellujäänuid 26%-ni (mudelis 46%), pidades seda rohkem konservatiivsemaks.

Kanada (CADTH, 2019)¹³ 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 eelmääratud kriteeriumiti, et hinnata ravimi pikaajalist tõhusust, ohutust ja tasuvust. Kanada kordusanalüüs näitas, et ravimil on 44,2% tõenäosus kuluefektiivsuseks lävendi 50 000CAD QALY kohta ja 99,1% tõenäosus lävendi 100 000CAD QALY kohta, kuid ka see tulemus on ebakindel arvestades kliinilise uuringu tõendust ning mudeli struktuurilist ebakindlust. Võib esineda geograafiline kättesaadavuse ebavõrdsus, kui seda ei lahendata lisameetmetega.

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta554>

¹¹ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tisagenlecleucel-kymriah-fullsubmission-smc2129/>

¹² <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/10/Summary-Tisa-cel-pALL.pdf>

¹³ <https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/car-t/op0538-tisagenlecleucel-economic-report-pALL-jan2019.pdf>

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloo hoidja on esitanud haigekassa perspektiivist kulukasulikkuse analüüsi (kolmeosaline jaotatud elulemuse mudel), mis võrdleb tisageenlekleutseeli (ühendatud andmed uuringutest ELIANA, ENSIGN ja B2101J, edaspidi mudeli CTL019 kohort) kaudse võrdluse alusel blinatumomabiga (uuring von Stackelberg et al 2016¹⁴) ja päästekeemiaravi skeemiga FLA-IDA (uuring von Stackelberg et al 2011¹⁵). Patsientide populatsiooniks mudelis on valitud ITT (kõik ühendatud uuringute patsiendid, mediaanvanus 12a ja kaal 41,7kg, infusiooni saanute osakaal 81,8%). Võrdlusravide andmed CTL019 kohordile saadakse kasutades MAIC analüüsi, mille tulemusel rakendab mudel järgmisi riskitiheduse suhted:

- päästekeemiaravi vs tisageen HR=5,81 (95% CI: 3,94-8,59);
- blinatumomab vs tisageen HR=3,10 (90% CI: 1,95-4,90).

EHK-le esitatud baasstsenaariumi kohaselt (ajahorisont 88 a, diskonteerimismäär 1,5%) on MLH leidnud täiendkulutõhususe (konf pakkumust kohaldades):

- Tisageen vs päästekeemiaravi **ICER_{QALY} 21 352 eurot (võidetakse 10,11 QALY)**;
 - 5a horisont ja 5% diskontomäär: ICER_{QALY} 118 520 eurot (1,81 QALY).
- Tisageen vs blinatumomab **ICER_{QALY} 23 883 eurot (võidetakse 7,96 QALY)**;
 - 5a horisont ja 5% diskontomäär: ICER_{QALY} 149 579 eurot (1,27 QALY).

Haigekassa on tuvastanud majandusanalüüsis järgmised piirangud:

- Majandusanalüüsis ei ole kohane kasutada eluaegset ajahorisonti (88a), kuna efektiivsusandmed taotletavas populatsioonis on ebaküpsed ja ravi pikaajaline kasu teadmata (uuringud ELIANA, ENSIGN ja B2101J lühikese jälgimisajaga). Ka ei ole uuringud omavahel sarnased, kuna B2101J patsiendid võisid saada kokku kuni 3 infusiooni tisageeni. See tähendab, et kasutatud rakkude doosid erinesid uuringute vahel, mistõttu peab EHK B2101J uuringut majandusanalüüsi kaasamiseks mittesobilikuks ja peab kohaseks lähtuda analüüsis ELIANA ja ENSIGN andmetest. Tuleb ka tähele panna, et kuigi patsiendid võisid uuringutes saada täiendavalt pärast tisageeni tüvirakkude siirdamist, ei ole selle mõju OS-i tulemustest eraldatud (puudub tundlikkuse analüüs) ja on ebaselge kui suur osa patsientidest sellist ravi täiendavalt praktikas vajaksid.
- Majandusanalüüs põhineb eeldusel, et ravi tisageeniga on kuratiivne. Mudelis rakendatakse pärast 5 ravიაastat tisageeni patsientidele SMR-iga korrigeeritud üldpopulatsiooni suremuse andmeid (seetõttu saavutab elulemus CTL019 kohordis platoo). Puuduvad tõenduspõhised andmed, mis seda rakendatud eeldust kinnitaks.
- Taotletavat ravimit ei ole võrdluses teiste ravimitega uuritud (läbiviidud uuringud on üheõlalised), mistõttu on tisageeni tegelik kasu mistahes ravimiga võrdluses ebakindel. Esitatud majandusanalüüsis on tekitatud kaudne võrdlus päästekeemiaravi või blinatumomabiga. Taotleja selgitab, et r/r patsiendi ravi sõltub millised ravivõimalused on patsiendil eelnevalt kasutatud ja mitmenda retsiidiviga on tegemist. EHK leiab, et esitatud analüüs ei vasta Eesti oludele, kuna 1) blinatumomab on Eestis kättesaadav teenuse 395R kaudu ainult täiskasvanutele (2 tsükli, sildamiseks tüvirakkude protseduurile), kuid majandusanalüüsis eeldatakse selle kasutamist sõltumata vanusest kuni 5 tsükli rakendades seejuures efektiivsusandmed laste uuringust (OS_{median} 7,5 kuud). Täiskasvanute efektiivsusandmeid blinatumomabi puhul ei ole kaasatud (nt TOWER uuringu tulemused), küll aga on teada, et vanusgrupis 18-25 (n=123) oli selles uuringus OS_{mediaan} 9,9 kuud. Seetõttu alahindab esitatud majandusmudel blinatumomabi efektiivsust. 2) analüüsi ei ole

¹⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998223/>

¹⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20970323/>

kaasatud teenuse 280R kaudu kättesaadavat ravi inotuzumabozogamitsiiniga (kasutatav lastel ja täiskasvanutel 2 tsükli, tüvirakkude protseduurile sildamiseks). Kuna hetkel on lastel ja täiskasvanutel kasutatav ravi Eestis erinev, aga tisageeni taotletakse mõlemale vanuserühmale, siis tuleb esitada ka võrdlus mõlema ravimiga. Lisaks ei vasta Eesti kontekstis PH+ r/r ALL patsiendid uuringupatsientide populatsioonile (uuringutesse on kaasatud üksnes sellised PH+, kellel oli kaks TKI-d ebaõnnestunud. Eestis on ALL puhul soodustingimustel kättesaadav ainult imatiniib). Haigekassa korrigeeris blinatumomabi hinda lähtuvalt Eesti oludest (rakendas 2 ravitsükli). Blinatumomabi täiskasvanute efektiivsusandmete puudumist ja inotuzumabozogamitsiini efektiivsusandmete puudumist analüüsist ei ole võimalik EHK-l kõrvaldada.

- Mudelis rakendatakse CTL019 kohordis infusioonini mittejäädnud patsientidele võrdlusravi kulusid/kasusid (blinatumomabi või keemiaravi), st need kaasatakse tisageeni kulukasulikkuse sisse. Siinjuures esineb mitu olulist probleemi: 1) mudel eeldab, et tisageeni ootamine ei mõjuta patsientide edasist ravitulemust, võrreldes sellega, kui blinatumomab/keemiaravi oleks määratud patsiendile koheselt (ootamise mõju aga ei ole teada), 2) eeldatakse, et need patsiendid ei jõua sildavat ravi läbida, 3) sellist lähenemist kasutades alandab mudel tisageeni hinda ~20% (patsientidel kes seda infusiooni saavad), kuna rakendab samas kohordis keemiaravi madalamat kulu. Eeltoodu läbi muudetakse tisageeni kulutõhusus kunstlikult soodsamaks. NICE on leidnud, et võrdlusravi kulude/kasude rakendamine tisageeni kohordis ei ole kohane ja sellisele järeldusele on majandusanalüüsi läbivaatamisel jõudnud ka EHK.
- Keemiakohordi (võrdlusravi, FLA-IDA) andmeid esindab analüüsis uuring von Stackelberg et al 2011. Tegelikuses ei ole teada, milliseid keemiaskeeme selle uuringu käigus patsientidele manustati, mistõttu ei ole teada, kas viidatud uuring on üldse esinduslik. NICE on soovitanud keemia kohordis kasutada Kuhlen et al 2017 andmeid (pikk jälgimisaeg ja suur uuritavate populatsiooni). EHK-le esitatud mudelis puudub võimalus kontrollida tisageeni kulutõhusust võrdluses Kuhlen et al 2017 andmega.
- Elukvaliteedi andmetena kasutatakse mudelis kirjandusest saadud väärtusi, mitte ELIANA uuringus kogutud andmeid (koguti ≥ 8 a patsientidelt). EHK on seisukohal, et ELIANA uuringu andmed kajastavad kõige paremini tisageeni mõju elukvaliteedile, kuna katavad ka selle ravimiga kaasnevatest olulistest kõrvaltoimetest tulenevaid hinnanguid. EHK pani mudeli arvestama ELIANA uuringust saadud *utility* väärtusi.
- Mudelisse ei ole kaasatud CRS ohjeks vajamineva totsilizumab kulusid. Taotleja on selgitanud, et esialgu katab raviasutus totsilizumabi kulu ise, kuid eeldab tulevikus selle kulu ülevõtmist läbi TTL-i haigekassalt. EHK lisas majandusanalüüsi totsilizumabi kahe doosi kulu (hankehindade kohaselt maksab 400mg viaal haiglaapteegile ■■■ eurot).
- Sildava keemiaravi kuluna on mudelis kasutatud 1233 eurot. Tulenevalt asjaolust, et pole teada milliseid keemiakuure täpsemalt sildavana kasutatakse (see on raviarsti valik), siis rakendas EHK mudelis kuluna 306R hinda (2 tsükli 8240,4 eurot). Lisaks märgib EHK, et esineb teoreetiline võimalus, et sildava ravina hakataks kasutama ka teenust 280R (inotuzumab). Kuna kulutõhusus on sellises järjestuses teadmata (ei ole sellekohast stsenaariumanalüüsi), siis tuleks piirata tisageeni ees inotuzumabi *bridge*-inguna. Blinatumomabi ei saaks kasutada juba tulenevalt asjaolust, et tisageeni ravi jaoks peab CD19 olema pos (selle ravi järel on patsiendid enamasti CD19^{neg}).

Eeltoodust leiab EHK, et tisageenlekleutseeli kulutõhusus on Eesti oludes äärmiselt ebakindel, seda tulenevalt ravimi ebaküpsustest efektiivsusandmetest, uuringute lühikesest jälgimisajast ja

esitatud majandusanalüüsi puudustest ja piirangutest. Pole teada Kymriah infusiooni saanud patsientide pikaajalise kasu suurus ja selle kestus, olemasolevate andmete alusel ei saa seda ravi pidada kuratiivseks ning analüüs ei istu hästi Eesti oludesse. HK kordusanalüüsil (5% diskonto määr + eelkirjeldatud muudatused, mis olid võimalikud):

- 10a ajahorisondiga **ICER_{QALY}**
 - vs keemiaravi 90 522 eurot (võidetakse 2,38 QALY);
 - vs blinatumomab 121 567 eurot (võidetakse 1,58 QALY);
- 5a ajahorisondiga **ICER_{QALY}**
 - vs keemiaravi 142 377 eurot (võidetakse 1,51 QALY);
 - vs blinatumomab 207 554 eurot (võidetakse 0,92 QALY);
- 2a ajahorisondiga **ICER_{QALY} ← hetkel usutavam**
 - vs keemiaravi 285 235 eurot (võidetakse 0,75 QALY);
 - vs blinatumomab 446 872 eurot (võidetakse 0,43 QALY);

Tuleb arvestada, et ka EHK kordusanalüüsi tulemused on ebakindlad, kuna majandusanalüüs ei vasta üheselt Eestis kättesaadavatele ravivõimalustele vanusrühmiti. Arvestades, et taotletava ravimikuuri hind on äärmiselt kõrge, on tarvis majandusanalüüsis näha suuremat kindlust (pikemaajalisi elulemuse andmeid) ja kõrvaldada sealjuures eelkirjeldatud mudeli piirangud, et see oleks Eesti oludele vastav.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Lähtuvalt taotlusest ja ravimi näidustusest soovitakse ravimit kasutada alljärgnevates patsiendigruppides:


- esmase refraktaarsusega patsiendil;
- kemorefraktaarsel patsiendil;
- allogeense siirdamisjärgse retsidiiviga patsiendil;
- teise retsidiivi järgselt.

Taotleja selgitab, et nende kohortide peale esineb Eestis aastas üks patsient, kes taotletavat ravimit vajaks, arvestades, et viimase 10 aasta ALL esmasjuhtude arvu (~9,5 pt aastas) ning arvestades, et retsidiiv tekib kuni 15% (1 pt). Meditsiiniline hindaja on patsiendiprognooosi paikapidavust kinnitanud. EHK märgib, et kuna 2020.a on saanud teenusega 395R (ravi blinatumomabiga) (tabel 1) kolm patsienti. Seda kinnitab ka asjaolu, et taotleja kirjeldusest ei nähtu, et prognoosis oleks arvestatud ka esmaselt refraktaarsete patsientidega. Seega võib taotletavas r/r populatsioonis kokku patsiente olla ka ~3. Kõik ei pruugi olla selle ravi jaoks kõlbulikud (nt suur haiguskoormus ja eeldatav elulemus lühike jne). Teatud 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 mittejäudmisest tulenevat kulu HK eelarvele.

Tabel 1. Alternatiivide kasutamise statistika 2020.a

	Isikuid		summa (EUR) C91.0
	Kokku	C91.0	
8101	70	-	-
8102	27	1	659,9
306R	40	7	50 020,45
395R	3	3	193 354,56
280R	kättesaadav alates 01.01.2021		
imatiniib	127	1	1998,57

Tabel 1. Ravi kulu ravikindlustusele ja võrdlus päästekeemiaraviga

	Tisageenlekleutseel CAR-T 	esmaravile refraktaarne, kemorefraktaarne või allogeense siirdamisjärgse retsidiiviga		esmaravile refraktaarne, kemorefraktaarne või allogeense siirdamisjärgse retsidiiviga või ≥ 2 . retsidiiviga
		Blinatumomab (PHneg $\geq 18a$)	Inotuzumab	erinevad keemiaraviskeemid (nt FLA-IDA)
leukaferees (8105), €	665,36			
rakkude käitlemine/säilitamine (8103), €	2425,57			
sildav ravi (306R)*, €	9936,48			
lümfootsüüte vähendav keemiaravi (FC või CYE) enne infusiooni**, €	240,52			
külmutatud rakkude sulatamine (8101), €	173,45			
RAVIMI MAKSUMUS, €	[redacted] (ühekordne infusioon)	[redacted] (T 2 tsükli)	[redacted] (T 2 tsükli)	1402,58-1683,096 (L-T 1 tsükkel)
CRS ravi (totsilizumab 2x+intensiivravi IIIA), €	[redacted] *****	-	-	-
B-rakulise aplaasia ravi (IVIG), €	[redacted] *****	-	-	-
~ haiglaravipäevade arv	40	11**	6**	28****
kulu haiglaravipäevadele, €	3422,5	1382,15	753,9	2556,1
KULU KOKKU, €	[redacted]	[redacted]	[redacted]	4 239
LISAKULU, taotleja prognoosist (1)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LISAKULU HK pt arvuga (3)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* arsti valitud keemiaskeem (kuni 2 tsükli)

** minimaalne (SPC kohaselt)

**** Gaynon 2006

*****pt kaaluga 75kg

Ühe patsiendi ravi tisageeni rahastamisel on patsiendispetsiifiline ning sõltub oluliselt ravi tegelikust kulgemisest, mis on lõpuni ennustamatu ja lisakulu EHK-le sellest, millist ravi tisageen asendada hakkab. Hinnanguline ravikulu ühe patsiendi kohta ~ [redacted] eurot ja hinnanguline lisakulu ühe patsiendi kohta võrdluses blinatumomabiga ~ [redacted] eurot, võrdluses inotuzumabiga ~ [redacted] eurot ja võrdluses keemiaraviga ~ [redacted] eurot.

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) 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: Teenus on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse B-rakulise CD-19_{pos} ägeda lümfoblastleukeemia raviks lastele ja noortele täiskasvanutele vanuses 3-25 aastat (k.a.), kui esinevad alljärgnevad tingimused:

- Patsiendi haigus on, kas:
 1. esmaravile refraktaarne (ei saavuta CR vähemalt 2 tsükli esmaliiniraviga);
 2. kemorefraktaarne (ei saavuta CR pärast vähemalt 1 tsükli standardkemoteraapiat 2. ravireas);
 3. haigus on retsidiveerunud pärast kahte raviliini;
 4. haigus on retsidiveerunud < 6 kuu jooksul pärast allogeenset vereloometüvirakkude siirdamist;
- Patsiendil ei ole varasemalt CAR-T läbi viidud ning tema sooritusvõime ECOG järgi on 0-1, Karnofsky (≥ 16 vanustel) või Lansky (<16 vanustel) järgi ≥ 50 ;
- Patsiendi sildamiseks ei ole lubatud kasutada teenuseid 395R (blinatumomab) ja 280R (inotuzumab);
- 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. Kaaluda JACIE akrediteeringu eeltingimuse loomist tervishoiuasutusele (sõltumatu müügiühendusest).

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia ravi tisageenlekleutseeliga	Taotleja seab tingimuseks, et juhul kui võimalik kasutada Eesti tervishoiuasutustes ja ravimit turustatakse Eestis
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	306R-keemiaraviskeemid 395R-blinatumomab 280R-inotuzumab	Alternatiiv on patsiendispetsiifiline ja sõltub mitmenda retsidiiviga on tegemist ning millised võimalused on juba kasutatud
Kulutõhusus	EHK kordusanalüüsil 5a ajahorisondiga ICER _{QALY} <ul style="list-style-type: none"> ○ vs keemiaravi 142 377 eurot (võidetakse 1,51 QALY); ○ vs blinatumomab 207 554 eurot (võidetakse 0,92 QALY); ○ vs inotuzumab - teadmata 	
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	Taotleja prognoosist patsientide arv 1 EHK prognoosist 3	
Teenuse piirhind	hetkel ei hinnata	
Kohaldamise tingimused	kirjeldatud punktis 4.4.	Täpsed tingimused tuleb kokku leppida Eesti Hematoloogide Seltsiga.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Hinnanguline lisakulu ühe patsiendi kohta jääb [redacted] euro vahele (sõltub mida asendada hakkab). Patsientide prognoosi arvestades seega ~ [redacted] eurot.	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 B-ALL raviks lastel ja noorte raviks (kuni 25.e.a). Ravimi efektiivsusandmed on toored, lühiajalised ja need ei kinnita ravimi kuratiivsust. Mediaan-jälgimisajaga 24-kuud leiti RFS tõenäosus 18-kuul olevat 66% (95% CI: 52%-77%) ja üldise elulemuse tõenäosus 70% (95% CI: 58%-79%), mediaani ei ole saavutatud. Ravimit ei ole uuritud võrdluses teiste ravimitega. Ravimi manustamine seab spetsiifilisi nõudeid tervishoiuasutusele (kvalifitseering, väljaõpe) 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. Esinevad olulised täiendavad tootja kui ka patsiendipoolsed täiendavad riskid. Ravimi kuluefektiivsus on ebasoodne ja äärmiselt ebakindel ning eelarvemõju äärmiselt suur. EHK hinnangul ei ole taotletava ravimi kompenseerimine hetkel põhjendatud. Ravimi kompenseerimiseks on vajalikud pikemajalised 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>	