

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Hematoloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>Puusepa 8, Tartu 51014</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>7319562</i>
E-posti aadress	<i>ain.kaare@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Ain Kaare</i> <i>Puusepa8, Tartu 51014</i> <i>ain.kaare@kliinikum.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Kroonilise lümfotsüüt leukeemia keemiaravikuur</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>321R</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Kroonilise lümfotsüüt leukeemia/väikerakk lümfoomi ravi</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu ¹ <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmise ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 3 ning 10.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

peaks sisalduma	<input checked="" type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input checked="" type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
-----------------	--

3. Tõendus põhisisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Taotluse sisuks on teenuse kaasajastamine- uute raviskeemide lisamine ja kasutusel mitteolevate raviskeemide eemaldamine.

Kehtivas tervishoiuteenuste loetelul sisaldab kroonilise lümfoidse leukeemia (KLL) kemoterapiakuuri (kood 321R) teenus järgmisi raviskeeme:

1) rituksimaabi kombinatsioonravi fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga 1. rea ravina heas üldseisundis füüsiliselt aktiivsel patsiendil ning 2. rea keemiaravina haiguse progresseerumise korral fludarabiini mittesisaldanud 1. rea ravi järel või kui haigus on resistentne 1. rea ravile;

2) fludarabiini monoterapia esimese või hilisema ravivalikuna vanemal patsiendil haiguse aeglase kulu, kaasnevate haiguste või suurema infektsiooniriski korral;

3) CHOP raviskeemi kasutamine patsiendil, kellel ravi fludarabiiniga või alemtuzumabiga ei ole näidustatud või on toimetu;

4) alemtuzumabravi 1. rea keemiaravina patsiendil, kellel on luuüdi FISH uuringul leitud 17p deletsioon, ning teise või kolmanda ravivalikuna heas üldseisundis patsiendil, kelle haigus pärast fludarabiinravi on retsidiiveerunud või kes ei saavuta fludarabiiniga ravivastust. Alemtuzumabravi ei alustata patsiendil, kellel esinevad suurenenud lümfisõlmed (>5 cm).

Lähtudes tänapäevasest tõendus põhisisusest peaksid KLL kõikides raviridades kasutatavad raviskeemid baseeruma monoklonaalse antikeha ja keemiaravi kombinatsioonil. Seetõttu ei leia tänapäeval enam kasutust fludarabiini monoterapia ega CHOP raviskeem. Alemtuzumaabei ole enam KLL näidustusel turustatav. Seega on tänasel päeval teenuse hinna arvutamise aluseks võetud raviskeemidest kasutusel vaid rituksimaabi kombinatsioon fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga 1. rea ravina heas üldseisundis patsientidele.

Taotletakse:

- 1. rituksimaabi kombinatsioonravi fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga 1. rea ravina heas üldseisundis füüsiliselt aktiivsel patsiendil ning 2. rea keemiaravina haiguse progresseerumise korral fludarabiini mittesisaldanud 1. rea ravi järel või kui haigus on resistentne 1. rea ravile*
- 2. rituksimaabi kombinatsioon bendamustiiniga 1. rea ravina heas üldseisundis patsiendile, kes on vanem kui 65 eluaastat või kellel on suurenenud risk infektsioonide tekkeks*
- 3. obinutusumaabi kombinatsioon kloorambutsiiliga 1. rea ravina patsientidele, kellele ravi*

fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud

Alternatiiv: ofatumumaabi kombinatsioon kloorambutsiiliga 1. rea ravina patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud

Alternatiiv: rituksimaabi kombinatsioon kloorambutsiiliga 1. rea ravina patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud

4. rituksimaabi ja bendamustiini kombinatsioon 2. ja enama rea ravina

3.2. teenuse tõendus põhisis avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Esmavaliku ravi patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate raviskeemidega on vastunäidustatud

Jr k nr	Uuringu autori (te) nimed	Uuringu kvaliteet⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(e)d, mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>1a</i>	<i>Goede et al</i>	<i>A</i>	<i>Esmavaliku ravi patsientidel, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud 781 patsienti</i>	<i>Kloorambutsiil 0,5 mg/kg 1. ja 15. päeval + obinutusu maab 1000 mg 1., 8. ja 15. Päeval esimesel ravikuuril, 2.- 6. ravikuuril tsükli 1. päeval</i>	<i>Progressioon ivaba elulemus</i>	<i>Ravivastuse määr, minimaalse residuaalse haiguse esinemine, sündmusvaba elulemus, aeg uue ravi vajaduseni, üldine elulemus</i>	<i>Kloorambutsiil 0,5 mg/kg 1. ja 15. päeval</i>	
<i>1b</i>	<i>Goede et al</i>	<i>A</i>	<i>Esmavaliku ravi patsientidel, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on</i>	<i>Kloorambutsiil 0,5 mg/kg 1. ja 15. päeval + rituksimab 375 mg/m² esim</i>	<i>Progressioon ivaba elulemus</i>	<i>Ravivastuse määr, minimaalse residuaalse haiguse esinemine, sündmusvaba</i>	<i>Kloorambutsiil 0,5 mg/kg 1. ja 15. päeval</i>	

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõendus põhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõendus põhine on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

			vastunäidustatud 781 patsienti	esel ravitsükli ja 500 mg/m ² .- 6. ravitsükli		elulemus, aeg uue ravi vajaduseni, üldine elulemus		
1c	Goede et al	A	Esmavaliku ravi patsientidel, kellel ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud 781 patsienti	Kloorambu tsiil 0,5 mg/kg 1. ja 15. päeval + obinutusu maab 1000 mg 1., 8. ja 15. Päeval esimesel ravikuuril, 2.- 6. ravikuuril tsükli 1. päeval	Progressioon ivaba elulemus	Ravivastuse määr, minimaalse residuaalse haiguse esinemine, sündmusva ba elulemus, aeg uue ravi vajaduseni, üldine elulemus	Kloorambu tsiil 0,5 mg/kg 1. ja 15. päeval + rituksimaa b 375 mg/m ² esim esel ravitsükli ja 500 mg/m ² .- 6. ravitsükli	
2	Hillme n	A	Esmavaliku ravi patsientidel, kellel ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud 447 patsienti	Kloorambu tsiil 10 mg/m ² ravit sükli 1.- 7. päeval + ofatumuma ab esimeses ravitsükli 300 mg 1. päeval ja 1000 mg 8. päeval, 2. tsüklist alates 1000 mg 1. päeval Ravitsükli e arv maksimaal selt 12	Progressioon ivaba elulemus	Üldine elulemus, aeg progressioo nini, üldina ravivastuse määr, täieliku ravivastuse saavutamise määr, aeg ravivastuse saavutamise eni, aeg järgmise ravi vajaduseni	Kloorambu tsiil 10 mg/m ² ravit sükli 1.- 7. päeval	

Esmavaliku ravi patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate raviskeemidega on vastunäidustatud, kuid kellele on näidustatud agressiivsem ravi kui monoklonaalsete antikehade (obinutusumaab, ofatumumaab, rituksimaab) kombinatsioon kloorambutsiiliga

<i>Jr k nr</i>	<i>Uuringu autori(nimed)</i>	<i>Uuringu kvaliteet⁸</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloomustus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgimise periood</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
<i>3</i>	<i>Fischer K et al</i>		<i>117 eelnevalt ravimata patsienti</i>	<i>bendamustiini annustati 90 mg/m²/d 1. ja 2. päeval ravitsükli pikkusega 28 päeva maksimaalselt kuus kuuri ja rituksimaabi annustati 375 mg/m² esimese ja 500 mg/m² järgnevate kuuride ajal</i>	<i>Üldine ravivastus</i>	<i>Ravivastuse kvaliteet ja kestvus, sündmusvaba elulemus, üldine elulemus</i>	<i>-</i>	<i>mediaan 27 kuud</i>
<i>4</i>	<i>Eichhorst B et al</i>	<i>A</i>	<i>564 eelnevalt ravimata patsienti</i>	<i>BR: bendamustiini annustati 90 mg/m²/d 1. ja 2. päeval</i>	<i>Üldine ravivastus, progressiooni vaba elulemus, üldine elulemus</i>		<i>FCR</i>	<i>Mediaan 35,9 kuud</i>

⁸ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

				ravitsükli pikkusega 28 päeva maksimumselt kuus kuuri ja rituksimaabi annustati 375 mg/m ² esimese ja 500 mg/m ² järgnevate kuuride ajal				

Teise valiku ravi

Jrk nr	Uuringu autori(nimed)	Uuringu kvaliteet⁹	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Fischer K et al		78 patsienti refraktaarse/retsidiiv eerinud KLL diagnoosiga	BR: bendamustini annustati 70 mg/m ² /d 1. ja 2. päeval ravitsükli pikkusega 28 päeva maksimumselt kuus kuuri ja rituksima	Üldine ravivastus	Ravivastuse kestvus, sündmuse vaba elulemus, üldine elulemus	-	Mediaan 24 kuud

⁹ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

				<i>abi annustati 375 mg/m² esimese ja 500 mg/m² järgnevat e kuuride ajal</i>				
--	--	--	--	--	--	--	--	--

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

ESMO (*European Society of Medical Oncology*) juhis 2015 (2)

Kaugelearenenud haiguse ravi

Binet A ja B staadium aktiivse haigusega või Binet C staadium; Rai 0-II staadium aktiivse haigusega või Rai III-IV:

- Esimene rida (sümptomaatilistel patsientidel)
 - Heas tervislikus seisundis patsiendid ilma TP53 deletsiooni/mutatsioonita – FCR (fludarabiin, tsüklofosfamiid, rituksimab)
 - Heas tervislikus seisundis vanemaealistel patsientidel on FCR seotud sagedasemate raskete infektsioonidega, mistõttu võib kaaluda bendamustiini kasutamist (koos rituksimabiga), kuigi oodatav ravivastus hinnatuna täieliku remissioonina on väiksem.
 - Kaasnevate haigustega patsiendid (tavaliselt vanemaealised) ilma TP53 deletsiooni/mutatsioonita – standardravi on kloorambutsiil koos CD-20-vastaste monoklonaalsete antikehadega (rituksimab, ofatumumab, obinutuzumab). Omavahel on otseselt võrreldud rituksimabi ja obinutuzumabi, mille tulemusena osutus viimane efektiivsemaks progressioonivaba elulemuse (PFS), täieliku ravivastuse (CR) ja molekulaarse remissiooni (MDR) osas.
 - TP53 deletsiooni/mutatsiooniga patsientidel on halb prognoos ka pärast FCRi – nii esimese reana kui relapsi korral uued ravimid, nagu ibrutiniib (Brutoni türosiinkinaasi BTK inhibiitor) ja idelalisiib (PI3K inhibiitor) koos rituksimabiga.
- Retsidiveerunud või refraktaarse haiguse ravi (sümptomaatilistel patsientidel)
 - Retsidiiv või progressioon 24-36 kuud pärast kemoimmuunravi ja patsient TP53 deletsiooni/mutatsioonita – võib korrata 1. rea ravi
 - Retsidiiv või progressioon 24-36 kuu jooksul pärast kemoimmuunravi või kui haigus ei reageeri ühelegi 1. rea ravile - ravi muuta (kliiniline uuring BCL2 antagonistiga; ibrutiniib; idelalisiib koos rituksimabiga). Teised kemoimmuunravi kombinatsioonid vaid juhul, kui patsient TP53 deletsiooni/mutatsioonita.

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) juhis v1 2016 (3)

Ravile näidustatud patsiendid (haigusega seotud sümptomite (väsimus, öine higistamine, kaalulangus, palavik) esinemine, organpuudulikkuse oht, progresseeruv ulatuslik haigus (põrn >6 cm allpool alumist roidekaart, lümfisõlmed >10 cm), süvenev aneemia, süvenev trombotsütopeenia):

– Esimene rida

- KLL 17p deletsioonita/TP53 mutatsioonita
 - 11q deletsioonita
 - ≥ 70 -aastased ja nooremad oluliste kaasuvate haigustega patsiendid
 - obinutuzumab + kloorambutsiil
 - ofatumumab + kloorambutsiil
 - rituksimab + kloorambutsiil
 - bendamustiin (70 mg/m² 1. Tsükli kuni talutavuse korral annuse suurendamiseni 90 mg/m²-ni) \pm rituksimab
 - obinutuzumab
 - fludarabiin \pm rituksimab
 - kloorambutsiil
 - rituksimab
 - <70-aastased patsiendid oluliste kaasuvate haigusteta
 - Kemoimmuunravi
 - FCR (fludarabiin, tsüklofosfamiid, rituksimab)
 - FR (fludarabiin, rituksimab)
 - PCR (pentostatiin, tsüklofosfamiid, rituksimab)
 - Bendamustiin \pm rituksimab
 - 11q deletsiooniga
 - ≥ 70 -aastased ja nooremad oluliste kaasuvate haigustega patsiendid
 - obinutuzumab + kloorambutsiil
 - ofatumumab + kloorambutsiil
 - rituksimab + kloorambutsiil
 - bendamustiin (70 mg/m² 1. Tsükli kuni talutavuse korral annuse suurendamiseni 90 mg/m²-ni) \pm rituksimab
 - tsüklofosfamiid, prednisoloon \pm rituksimab
 - vähendatud annustega FCR

- kloorambutsiil
- rituksimab
- <70-aastased patsiendid oluliste kaasuvate haigusteta
 - Kemoimmuunravi
 - FCR (fludarabiin, tsüklofosfamiid, rituksimab)
 - Bendamustiin ± rituksimab
 - PCR (pentostatiin, tsüklofosfamiid, rituksimab)
 - obinutuzumab + kloorambutsiil
- KLL 17p deletsiooniga/TP53 mutatsiooniga, oodatav madal ravivastus kemoimmuunravile
 - ibrutiniib
 - HDMP (suures annuses metüülprednisoloon) + rituksimab
 - FCR
 - FR
 - obinutuzumab + kloorambutsiil
 - alemtuzumab ± rituksimab
- Retsidiveerunud KLL
 - KLL 17p deletsioonita/TP53 mutatsioonita
 - 11q deletsioonita
 - ≥70-aastased ja nooremad oluliste kaasuvate haigustega patsiendid
 - ibrutiniib
 - idelalisiib + rituksimab
 - idelalisiib
 - kemoimmuunravi
 - bendamustiin ± rituksimab
 - vähendatud annustega FCR
 - vähendatud annustega PCR
 - HDMP (suures annuses metüülprednisoloon) + rituksimab
 - rituksimab + kloorambutsiil
 - ofatumumab

- obinutuzumab
- lenalidomiid ± rituksimab
- alemtuzumab ± rituksimab
- tiheda annustamisega rituksimab
- <70-aastased patsiendid oluliste kaasuvate haigusteta
 - ibrutiniib
 - idelalisiib + rituksimab
 - idelalisiib
 - kemoimmuunravi
 - FCR
 - PCR
 - bendamustiin ± rituksimab
 - fludarabiin + alemtuzumab
 - RCHOP (rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin, prednisoloon)
 - OFAR (oksalipatiin, fludarabiin, tsütarabiin, rituksimab)
 - ofatumumab
 - obinutuzumab
 - lenalidomiid ± rituksimab
 - alemtuzumab ± rituksimab
 - tiheda annustamisega rituksimab
 - HDMP + rituksimab
- 11q deletsiooniga
 - ≥70-aastased ja nooremad oluliste kaasuvate haigustega patsiendid
 - ibrutiniib
 - idelalisiib + rituksimab
 - idelalisiib
 - kemoimmuunravi
 - bendamustiin ± rituksimab
 - vähendatud annustega FCR

- vähendatud annustega PCR
 - HDMP (suures annuses metüülprednisoloon) + rituksimab
 - rituksimab + kloorambutsiil
 - ofatumumab
 - obinutuzumab
 - lenalidomiid ± rituksimab
 - alemtuzumab ± rituksimab
 - tiheda annustamisega rituksimab
- <70-aastased patsiendid oluliste kaasuvate haigusteta
 - ibrutiniib
 - idelalisiib + rituksimab
 - idelalisiib
 - kemoimmuunravi
 - FCR
 - PCR
 - bendamustiin ± rituksimab
 - fludarabiin + alemtuzumab
 - OFAR (oksaliplatiin, fludarabiin, tsütarabiin, rituksimab)
 - ofatumumab
 - obinutuzumab
 - lenalidomiid ± rituksimab
 - alemtuzumab ± rituksimab
 - HDMP + rituksimab
- KLL 17p deletsiooniga/TP53 mutatsiooniga
 - ibrutiniib
 - idelalisiib + rituksimab
 - idelalisiib
 - HDMP + rituksimab
 - lenalidomiid ± rituksimab

- alemtuzumab ± rituksimab
- ofatumumab
- OFAR

Saksamaa KLL uurimisrühma soovitusel esmavaliku raviks (6)

Vastavalt patsiendi seisundile ja kaasuvatele haigustele jagatakse ravi näidustusega patsiendid kolme rühma:

1. *go-go* (käesolevas taotluses patsiendid, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate raviskeemidega on vastunäidustatud, kuid kellele on näidustatud agressiivsem ravi kui monoklonaalsete antikehade (obinutusumaab, ofatumumaab, rituksimaab) kombinatsioon kloorambutsiiliga ning käesolevas taotluses käsitlemist mitteleidnud heas üldseisundis patsiendid, kellele on näidustatud ravi rituksimaabi, fludarabiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsiooniga)
2. *slow go* (käesolevas taotluses: patsiendid, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate raviskeemidega on vastunäidustatud)
3. *no go*

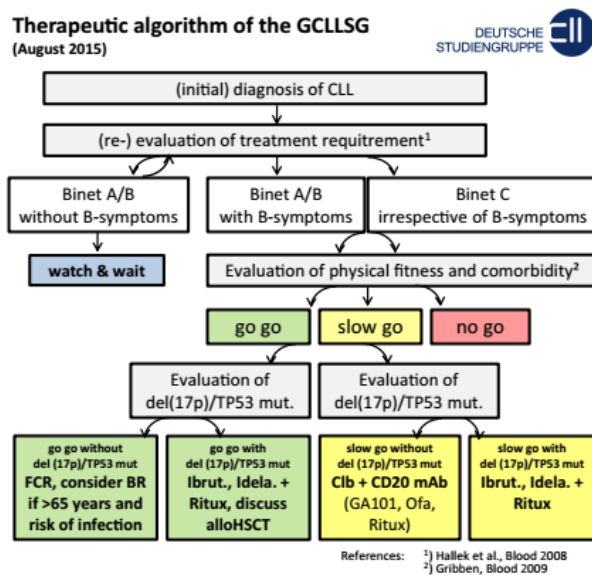


Figure 1 Therapeutic algorithm of the GCLLSG.

Briti KLL ravi juhised (7)

Eelnevaga sarnased soovitusel annab ka Briti KLL ravijuhis

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Taotletavad raviskeemid on kroonilise lümfotsüüt leukeemia/väikerakk lümfoomi standardraviks

3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimitega

Kroonilise lümfotsüüt leukeemia esimese valiku ravi

Esmavaliku ravi patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate raviskeemidega on vastunäidustatud

Käesolevalt on nimetatud patsiendirühmale Eesti Haigekassa poolt finantseeritud vaid kloorambutsiil soodusravimite loetelu alusel

Obinutusumaab + kloorambutsiil ja rituksimaab + kloorambutsiil

Obinutusumaab + kloorambutsiili ja rituksimaab + kloorambutsiili efektiivsust võrreldes kloorambutsiiliga võrreldi CLL11 uuringus, kus 781 patsienti randomiseeriti kas kloorambutsiil, rituksimaab + kloorambutsiili ja obinutusumaab + kloorambutsiili rühma.

Patsientide keskmine vanus oli 73 aastat ja keskmine CIRS (cumulative illness rating score) 8. Obinutusumaab + kloorambutsiili ja rituksimaab + kloorambutsiili võrreldi kloorambutsiili monoterapiaga, obinutusumaab + kloorambutsiiliga saavutati progressioonivaba elulemuse mediaaniks 26,7 kuud (kloorambutsiiliga 11,1 kuud) ja rituksimaab + kloorambutsiiliga 16,3, kuud (kloorambutsiiliga 11,1 kuud). Obinutusumaab + kloorambutsiil võrrelduna rituksimaab + kloorambutsiiliga pikendas progressioonivaba elulemust (26,7 kuud versus 15,2 kuud).

2015 aasta ASH-l (9) avaldati ka nimetatud uuringu uuendatud elulemusandmed, kus 39 kuulise keskmise jälgimisperioodi jooksul, mis kinnitasid eelnevalt publitseeritud tulemusi, kus obinutusumaab + kloorambutsiil osutus efektiivsemaks kui rituksimaab + kloorambutsiil: progressioonivaba elulemuse mediaan 28,7 versus 15,7 kuud, aeg järmise ravivajaduse tekkeni 51,1 versus 38,2 kuud. Üldise elulemuse trend viitab obinutusumaab + kloorambutsiili paremusele rituksimaab + kloorambutsiili ees (HR 0,77, 95% CI 0,57- 1,05), arvestama peab ka seda patsiendipopulatsiooni vanusest ja kaasuvatest haigustest tulenevalt oi vaid 41% surmadest KLL poolt põhjustatud, 38% juhtudest oli surma põhjuseks mingi mu põhjus ja 11% juhtudest infektsioonid.

Ofatumumaab + kloorambutsiil

COMPLEMENT-1 oli randomiseeritud, avatud, paralleelsete rühmadega mitmekeskuseline uuring, mis hindas ofatumumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga võrreldes kloorambutsiili monoterapiaga 447-l eelnevalt ravimata KLL-i patsiendil, kellele oli fludarabiini sisaldav ravi sobimatu (nt kõrge vanuse või kaasuvate haiguste tõttu) ning kellel esines aktiivne haigus ja kellele oli ravi näidustatud.

Keskmine vanus oli 69 aastat (vahemik: 35..92 aastat), 27% patsientidest olid 75-aastased ja vanemad. Keskmine kumulatiivne haiguse hindamise skoor eakatel (CIRS-G) oli 9 ja 31%-l patsientidest oli CIRS-G >10.

Esmane tulemusnäitaja oli keskmine progressioonivaba elulemus (PFS), mida hindas pimemenetluse teel sõltumatu hindamiskomisjon (Independent Review Committee, IRC), kasutades kroonilise lümfotsütaarse leukeemia rahvusvahelise töögrupi (IWCLL) uuendatud NCI-WG (National Cancer Institute Working Group, Riikliku Vähiinstituudi sponsoreeritud töögrupi) juhiseid (2008). IRC hindas 2008 IWCLL juhiseid järgides ka üldist ravivastuse määra (ORR), kaasa arvatud täielikku ravivastust (CR).

Ofatumumabi kasutamisel kombinatsioonis kloorambutsiiliga ilmnes keskmise PFS-i statistiliselt oluline 71% paranemine võrreldes ainult kloorambutsiiliga (HR: 0,57; 95% CI: 0,45, 0,72.

Ofatumumabi lisamisest saadavat kasu progressioonivabale elulemusele täheldati kõikidel patsientidel, kaasa arvatud nendel, kellel olid halva riski bioloogilised tunnused (nt 17p või 11q deletsioon, mittemuteerunud IGHV, $\beta 2M > 3500 \mu\text{g/l}$ ja ZAP-70 ekspressioon).

Esmasvaliku ravi patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate raviskeemidega on vastunäidustatud, kuid kellele on näidustatud agressiivsem ravi kui monoklonaalsete antikehade (obinutusumaab, ofatumumaab, rituksimaab) kombinatsioon kloorambutsiiliga

Kaasaegses kliinilises praktikas kombineeritakse bendamustiini sageli rituksimaabiga (BR). Tõenduspõhisus tuleneb II faasi ravimuringust (3), kus bendamustiini annustati 90 mg/m²/d 1. ja 2. päeval ravitsükli pikkusega 28 päeva maksimaalselt kuus kuuri ja rituksimaabi annustati 375 mg/m² esimese ja 500 mg/m² järgnevate kuuride ajal Üldine ravivastus (ORR) oli 88%, täielik ravivastus (CR) oli 23,1% ja sündmustevaba elulemuse (EFS) mediaan oli 33,9 kuud.

Randomiseeritud III faasi uuringus (4) (688 patsienti) võrreldi BR ja FCR kuuride ravitulemusi heas seisundis (fit) KLL patsientidel (4). Täieliku ravivastuse (39,7% FCR vrs 30,8% BR) ja PFS mediaani (55,2 kuud FCR vrs 41,7 kuud BR, $p < 0,001$) osas olid bendamustiini tulemused halvemad, kuid ORR (95,4% FCR ja 95,7% BR) ja OS (36 kuud, 90,6% FCR ja 92,2% BR, $p = 0,897$) olid tulemused sarnased. Oluline oli see, et vanusegrupis > 65 a. ei olnud kahe raviviisi tulemustes erinevust PFS osas ning BR grupis oli oluliselt vähem toksilisi tüsistusi, peamiselt raskeid infektsioone.

Teise ja enama valiku ravi

Fischer et al (5) näitas II faasi uuringus (78 patsienti), et BR skeemiga saavutati ORR 45,5% fludarabiinile refraktaarse haiguse grupis ja 60,5% fludarabiinile tundliku haiguse grupis. EFS mediaan oli 14,7 kuud. Seega on bendamustiin arvestatavaks ravivõimaluseks eriti kui varasemates raviliinides seda kasutatud ei ole.

Tänasel päeval peab KLL nii esmavaliku kui teise valiku ravi sisaldama monoklonaalseid antikehi, seda toetab 2015 publitseeritud meta- analüüs (8) Saksamaa KLL uurimisgrupi poolt teostatud uuringutest, kus näidati, et patsiendid, kelle ravi pole kunagi sisaldanud monoklonaalseid antikehi, on 1,42 korda suurem risk surmale kui nendel patsientidel, kelle ravi üheks komponendiks on monoklonaalsed antikehad.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Tegemist on teenuse sisu kaasajastamisega

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Teenuse osutajateks on hematoloogid

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Esmasvaliku ravi patsientidele, kellelel ravi fludarabiinil baseeruvate raviskeemidega on vastunäidustatud

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus	Võrdlusravim	
1	2	3	4	5
1a	Progressioonivaba elulemus	26,7 kuud	11,1 kuud	
1b	Progressioonivaba elulemus	16,3 kuud	11,1 kuud	
1c	Progressioonivaba elulemus	26,7 kuud	15,2 kuud	
2	Progressioonivaba elulemus	22,4 kuud	13,1 kuud	
2	Aeg uue ravivajaduseni	39,8 kuud	24,7 kuud	
2	3 aasta elulemus	85%	83%	

Esmasvaliku ravi patsientidele, kellelel ravi fludarabiinil baseeruvate raviskeemidega on vastunäidustatud, kuid kellele on näidustatud agressiivsem ravi kui monoklonaalsete antikehade (obinutusumaab, ofatumumaab, rituksimaab) kombinatsioon kloorambutsiiliga

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -
1	2	3	4	5
3	Üldine ravivastus	88%		
3	CR	23,1%		
3	PR	64,9%		
3	Progressioonivaba elulemuse mediaan	33,8 kuud		
	Sündmusvaba elulemuse mediaan	33,9 kuud		
4				

Teise valiku ravi

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -
1	2	3	4	5
5	Üldine ravivastus	59,0%		

	CR	9,0%		
	PR	47,4%		
	Progresioonivaba elulemuse mediaan	15,2 kuud		
	Sündmusvaba elulemuse mediaan	14,7 kuud		
	Üldine elulemus	33,9 kuud		

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Tegemist on teenuse sisu kompleksse muutmisega, mistõttu iga eraldiseisva keemiaravi või immuunkeemiaravi kombinatsiooni kõrvaltoimete kajastamine ei ole antud kontekstis asjakohane.

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

Immuunkeemiaravi ja keemiaravi olulisemaks tüsistuseks on organismi vastupanuvõime langusest tulenevad süsteemsed infektsioonid, mis vajavad tihtipeale ka statsionaarset ravi.

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Teenust osutab ja jälgib hematoloog. Vajalikud tervishoiuteenused ei erine keemiaravi saavate patsientide rutiinsest jälgimisest ja teenus ei põhjusta patsientidele teenusega otseselt seotud eriravimite manustamist

4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev keemiaravi ja ravitüsistuse kõikides üksikasjades, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise. Teenus ala-, väär- või liigkasutamise teenuse väär- ja liigkasutamine on vähetõenäoline, kuna teenuse osutamise näidustus on piiritletud kindla diagnoositühmaga.

Teenuse optimaalseks ja ohutuks kasutamiseks pole kohaldamise tingimuste seadmine vajalik.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupäral puudub mõju ravi tulemustele

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Teenust vajavate patsientide arvu ei ole hinnatud, hindasime 2015 aastal kahes hematoloogia osakonnas (TÜK ja PERH) esimese üheks kuuga läbiviidud keemiaravikuuride hulka raviridade kaupa, mille alusel prognoosisime aastase ravivajaduse raviridade kaupa.

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal <i>t</i> 2017	Teenuse maht aastal <i>t</i> +1 2018	Teenuse maht aastal <i>t</i> +2 2019	Teenuse maht aastal <i>t</i> +3 2020
1	2	3	4	5
	<i>620 ravikuuri</i>	<i>620 ravikuuri</i>	<i>620 ravikuuri</i>	<i>620 ravikuuri</i>

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

Ravimit manustatakse palatis või päevaravipalatis

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Ravimi manustamine ei vaja patsiendi eraldi ettevalmistamist

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Ravimit manustatakse intravenoosselt.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

Regionaalhaigla

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Vajalik infrastruktuur ravimi manustamiseks on olemas

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Ravimi manustamine ei eelda personali eraldi väljaõpet

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Teenuse osutamise kvaliteet ja maht ei ole omavahel seotud

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Teenuse osutajatel on valmisolek ravimi manustamiseks

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

2015 aasta 9 kuu mahu järgi prognoosime teenuse mahu vajaduseks 620 ravikuuri aastas.

Teenuse hinnale esitame kolm erinevat alternatiivset varianti sõltuvalt esmavaliku ravivalikust patsientidele,

kellele ravi fludarabiinil baseeruvate raviskeemidega on vastunäidustatud: esimene valik obinutuzumab + kloorambultiil, alternatiivid ofatumumab + kloorambutsiil ja rituksimaab + kloorambutsiil.

Taotletava teenuse hinnaks kujuneks vastavalt 2852,55 ; 2354,73 või 2622,31 eurot (2016 aasta hinnakirjas 2 209,11 eurot). Lisaressursi vajadus aastas vastavalt 398 932,38; 90 282,10 või 256 186,10 eurot.

Täpsem arvutuskäik raviridade ja skeemide kaupa on toodud lisatud exceli tabelis. Ravikuuride arvud, jaotuvus raviridade vahel on tabelis toodud 12 kuu kohta, prognoosimise aluseks 2015 aasta 9 kuu tegelik kasutus.

Ridades ofatumumab, obinutuzumab ja rituksimab on arvestatud ainult monoklonaalse antikeha hinda, lisanduv kloorambutsiil hüvitatakse soodusravimite loetelu alusel.

8.2.teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

Teenuse osutamisest kui sellisest ei lisandu ühtegi teist tervishoiuteenust.

8.3.ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Teenus ei oma mõju ajutise töövõimetuse hüvitise kuludele.

8.4.patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

Patsiendi poolt tehtavad kulutused puuduvad.

9. Omaosalus

9.1.hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Ei näe võimalust omaosaluse kehtestamiseks

10. Esitamise kuupäev	31.12.2015
11. Esitaja nimi ja allkiri	Ain Kaare, allkirjastatud digitaalselt

12. Kasutatud kirjandus

- a. Valentin Goede et al Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions N Engl J Med 370;12 march 20, 2014*
 - b. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study Leukemia (2015) 1600 – 1618*
- Peter Hillmen et al Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised,*

multicentre, open-label phase 3 trial *Lancet* Vol 385 May 9, 2015

3. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:3209–16.
4. Eichhorst B, Fink AM et al. (2014) Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: final analysis of an International randomized study of the German CLL Study Group (CLL10 Study). *Blood*, 124:19
5. Fischer K, Cramer P et al. (2011) Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group *J Clin Oncol* 29: 3559- 3566
6. Paula Cramer et al Advances in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: current recommendations on management and first-line treatment by the German CLL Study Group (GCLLSG) *Eur J Haematol*. 2015 Sep 2. doi: 10.1111/ejh.12678. [Epub ahead of print]
7. George A Follows et al Interim statement from the BCSH CLL Guidelines Panel
8. Paula Cramer, et al Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: a meta-analysis of five prospective trials by the German CLL Study Group (GCLLSG) *Haematologica* | 2015; 100(11)
9. Valentin Goede et al Updated Survival Analysis from the CLL11 Study: Obinutuzumab Versus Rituximab in Chemoimmunotherapy-Treated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia CLL: Therapy, excluding Transplantation: Program: Oral and Poster Abstracts Session: 642. CLL: Therapy, excluding Transplantation: Poster I
10. Bruce D. Cheson Optimal use of bendamustine in hematologic disorders: Treatment recommendations from an international consensus panel – an update *LEUKEMIA & LYMPHOMA*, 2015
11. Antonio Cuneo Appropriate use of bendamustine in first-line therapy of chronic lymphocytic leukemia. Recommendations from SIE, SIES, GITMO Group *Leuk Res* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2014.06.017>