

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Mitte- Hodgkini lümfoomi keemiaravikuur
<b>Taotluse number</b>	1160

### **Lühikokkuvõte taotlusest**

Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 308R „Mitte- Hodgkini lümfoomi keemiaravikuur“ kaasajastamist- kasutatavate keemiaraviskeemide täpsemat kajastamist teenuse kaalutud keskmises hinnas.

Mitte- Hodgkini lümfoomi alatüübid, mille ravi peaks olema kaetud teenusega 308R:

- Diffuusne B-suurakklümfoom
- Indolentsed B- rakulised lümfoomid (follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, MALT- lümfoom, lümfolplasmotsüütlümfoom)
- Mantelrakklümfoom
- T- rakklümfoomid
- Ülejäänud harvaesinevad (esinemissagedusega alla 1% kõikidest NHL-st) lümfooidkasvajad.

Hetkel kehtiv teenus 308R sisaldab järgnevat skeemi:

- 1) tsütostaatilise ravi kombinatsioon rituksimabiga 1. rea raviskeemina CD20-positiivse difuusse B-suurerakulise lümfoomi korral;
- 2) monoravi rituksimabiga III–IV staadiumi teiste kemoterapeutikumide suhtes resistentse või retsidiiveerunud follikulaarse lümfoomi korral või ühel manustamiskorral enne radioimmunteraapia rakendamist;
- 3) radioimmunteraapia follikulaarse lümfoomi retsidiivi korral pärast rituksimabi sisaldavat keemiaravi või kui on resistentsus sellele ravile;
- 4) CHOP või CHOP analoogi kombinatsioonravi 1. rea raviskeemina kõikide mitte-Hodgkini tüüpi lümfoomide, v.a CD20-positiivse difuusse B-suurerakulise lümfoomi, raviks.

Taotleja hinnangul kajastab praegune teenus piisavalt hästi:

1. Diffuusse B-suurakklümfoomi esimese valiku ravi
2. Follikulaarse lümfoomi retsidiivi radioimmunteraapiat
3. T- rakklümfoomide esimese valiku ravi

Taotleja soovib hinna arvutamisel arvesse võtta ka järgnevat raviskeemi:

1. Diffuusse B-suurakklümfoomi teise valiku ravi- rituksimab kombinatsioonis mõne nn päästva keemiaravikombinatsiooniga (DHAP; ICE; GDP).
2. Diffuusse B-suurakklümfoomi kolmanda valiku ravi- piksantroon.
3. Indolentsete B- rakuliste lümfoomide (follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, MALT- lümfoom, lümfolplasmotsüütlümfoom) esimese valiku ravi- rituksimaab kombinatsioonis CHOP või CVP-ga ja säilitusravi rituksimabiga.

4. Indolentsete B- rakuliste lümfoomide (follikulaarne lümfoom, marginaaltooni lümfoom, MALT- lümfoom, lümfolplasmotsüütümfoom) teise valiku ravi-rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga.
5. Mantelrakklümfoomi esimese valiku ravi- noorematel patsientidel R-CHOP vaheldumisi R-tsütarabiiniga või R-CHOP vaheldumisi R-DHAP-ga, vanemaerialistel patsientidel R-CHOP ja säilitusravi rituksimabiga.

Mitte- Hodgkini lümfoomid on väga heterogeenne grupp, mis koosneb enam kui 40 alatüübist. Tegemist on lümfisüsteemi pahaloomuliste kasvajatega, mille erinevaid alatüüpe iseloomustavad erinevad bioloogilised ja kliinilised tunnused. Erinev on ka alatüüpide esinemissagedus, sooline, vanuseline, rassiline ja geograafiline jaotuvus ning ka prognoos ja ravi. Sagedamini esinevad alatüübid on difuusne B- suurakklümfoom, follikulaarne lümfoom, marginaaltooni lümfoom, mantelrakklümfoom ja erinevad T-rakulised lümfoomid.

NCCN ravijuhend<sup>1</sup> soovib diffuusse B-suurakklümfoomi esimese rea raviks R-CHOP raviskeemi või kohandatud doosiga EPOCH skeemi koos rituksimabiga. Teises või enamas ravireas soovitatakse DHAP, ICE ja GDP skeeme koos või ilma rituksimabita, bendamustiini ja rituksimabi kombinatsiooni ning rituksimabi monoterapiat. Mantelrakk lümfoomi raviks soovitatakse esimeses ravireas vahelduvat ravi RCHOP/RDHAP või R-CHOP/R-ARA-C (rituksimab+tsütarabiin), rituksimabi säilitusravi, R-CHOP raviskeemi ning nii esimeses kui teises ravireas rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni. Indolentse B-rakulise lümfoomi raviks soovitatakse esimeses ravireas bendamustiini ja rituksimabi kombinatsiooni, R-CHOP või RCVP raviskeemi ning rituksimabi monoterapiat. Teises ravireas soovitatakse rituksimabi säilitusravi ning radioimmunoterapiat. T-rakklümfoomi korral soovitatakse esimeses ravireas CHOP ja CHOEP raviskeeme ning kohandatud doosiga EPOCH skeemi. Teises ravireas DHAP skeemi ning bendamustiini monoterapiat. Ravijuhend ei sisalda soovitusi piksantrooni kohta. Antud juhul pole välja toodud kõiki ravijuhendis sisalduvaid soovitusi.

## 1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus;

Taotleja andmetel on teenusesse taotletud uue ravimi Pixurvi (piksantoon) hind ühe manustamiskorra kohta [redacted]€.

Reaalselt eesti haiglates kasutusel oleva bendamustiini 100mg hind koos käibemaksuga on 196,2 eurot.

## 2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Hetkel sisaldab teenus 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur“ hinnaga 1955,55€ järgnevaid ravikuure:

Kuur	Osakaal	Toimeaine
------	---------	-----------

<sup>1</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2016). Non Hodgkin's Lymphomas. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf)

R-CHOP	0,795	5 HT3 i.v. tsüklofosfamiid i.v. vinkristiin i.v. doksorubitsiin i.v. prednisoloon p.o. rituksimaab i.v.
CHOP	0,199	5 HT3 i.v. tsüklofosfamiid i.v. vinkristiin i.v. doksorubitsiin i.v. prednisoloon p.o.
Rituximab	0,003	rituksimaab i.v.
ibritumomabtiuksetaan+ rituximab	0,003	ibritumomabtiuksetaan rituksimaab i.v.

Taotleja ettepanekul peaks teenus sisaldama järgnevaid raviskeeme:

	Kuur	Toimeaine	Annus, mg	Ühe ühiku hind	Maksumus	Osakaal	Hind
<b>Diffuusne B-suurrakk-lümfoom</b>	R-CHOP	tsüklofosfamiid i.v.	1350	0,017	2289,72	0,40	919,07
		vinkristiin i.v.	2,52	22,890			
		doksorubitsiin i.v.	90	0,354			
		prednisoloon p.o.	360	0,017			
		rituksimab i.v.	675	3,217			
	R-DHAP	rituksimab i.v.	675	3,217	2480,51	0,05	124,03
		deksametasoon p.o.	160	0,196			
		tsisplatiin i.v.	180	0,177			
		tsütaraabiin i.v.	7200	0,034			
	RB	rituksimab i.v.	675	3,217	2807,14	0,02	62,38
		bendamustiin i.v.	324	1,962			
	R	rituksimab i.v.	675	3,217	2171,45	0,01	18,10
	CHOP	tsüklofosfamiid i.v.	1350	0,017	118,27	0,02	1,81
		vinkristiin i.v.	2,52	22,890			
		doksorubitsiin i.v.	90	0,354			
		prednisoloon p.o.	360	0,017			
	R-EPOCH	rituksimab i.v.	675	3,217	2336,32	0,04	97,35
		tsüklofosfamiid i.v.	1350	0,017			
		doksorubitsiin i.v.	72	0,354			
		vinkristiin i.v.	0,72	22,890			
	etoposiid i.v.	360	0,262				
	prednisoloon p.o.	360	0,017				
	Piksantroon	piksantroon i.v.					
<b>Mantelrakk-lümfoom</b>	R-CHOP	tsüklofosfamiid i.v.	1350	0,017	2289,72	0,06	146,29
		vinkristiin i.v.	2,52	22,890			
		doksorubitsiin i.v.	90	0,354			
		prednisoloon p.o.	360	0,017			
		rituksimab i.v.	675	3,217			
	R-ARA-C	rituksimab i.v.	675	3,217	2417,33	0,01	20,14
		tsütaraabiin i.v.	7200	0,034			
	R-DHAP	rituksimab i.v.	675	3,217	2480,51	0,01	31,01
		deksametasoon p.o.	160	0,196			
		tsisplatiin i.v.	180	0,177			
		tsütaraabiin i.v.	7200	0,034			
	R	rituksimab i.v.	675	3,217	2171,45	0,02	45,24
RB	rituksimab i.v.	675	3,217	2807,14	0,02	54,58	
	bendamustiin i.v.	324	1,962				
<b>Indolentne B-rakuline lümfoom</b>	R	rituksimab i.v.	675	3,217	2171,45	0,08	162,86
	R-CHOP	tsüklofosfamiid i.v.	1350	0,017	2289,72	0,14	327,56
		vinkristiin i.v.	2,52	22,890			
		doksorubitsiin i.v.	90	0,354			
		prednisoloon p.o.	360	0,017			
		rituksimab i.v.	675	3,217			
	RB	rituksimab i.v.	675	3,217	2807,14	0,03	77,98
		bendamustiin i.v.	324	1,962			
	R-DHAP	rituksimab i.v.	675	3,217	2480,51	0,01	27,56
	deksametasoon p.o.	160	0,196				
	tsisplatiin i.v.	180	0,177				
	tsütaraabiin i.v.	7200	0,034				
<b>T-rakk-lümfoom</b>	CHOP	tsüklofosfamiid i.v.	1350	0,017	118,27	0,01	0,99
		vinkristiin i.v.	2,52	22,890			
		doksorubitsiin i.v.	90	0,354			
		prednisoloon p.o.	360	0,017			
	CHOEP	tsüklofosfamiid i.v.	1350	0,017	165,36	0,02	3,67
		doksorubitsiin i.v.	90	0,354			
		vinkristiin i.v.	2,52	22,890			
		etoposiid i.v.	180	0,262			
		prednisoloon p.o.	360	0,017			
	B	bendamustiin i.v.	342	1,962	671,00	0,01	4,66
DHAP	deksametasoon p.o.	160	0,196	309,06	0,01	1,72	
	tsisplatiin i.v.	180	0,177				
	tsütaraabiin i.v.	7200	0,034				
						1,00	2389,64

Kõiki ravimid peale piksantroni on haigekassa andmetel Eesti haiglates juba teenuse 308R raames kasutatud.

## 2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

## 2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Diffuusse B-suurakklümfoomi teise valiku ravi- rituksimab kombinatsioonis mõne nn päästva keemiaravikombinatsiooniga (DHAP; ICE; GDP) ja rituksimab+bendamustiin kombinatsioonravi.

Lisaks on taotleja lisanud kuuri arvestusse esimesse ritta R-EPOCH raviskeemi ja teise ritta rituksimabi monoterapia, viimaste kuuride kohta uuringuid esitatud pole.

Rituksimabi lisamise korral DHAP raviskeemile B-suurakklümfoomiga patsientidel teises ravireas saavutas täieliku remissiooni 33% patsientidest ja osalise remissiooni 49% patsientidest. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli 10,3 kuud ja üldise elulemuse mediaan 30,5 kuud<sup>2</sup>.

Bendamustiini ja rituksimabi kombinatsiooni korral B-suurakklümfoomiga patsientidel teises ravireas oli ravivastuse kestuseks 17,3 kuud, progressioonivaba elulemuse mediaan 3,6 kuud<sup>3</sup>.

Diffuusse B-suurakklümfoomi kolmanda valiku ravi- piksantroni.

Kolmanda faasi randomiseeritud kontrollitud uuring<sup>4</sup> võrdles piksantroni kasutamist uurija valitud ühekomponentsete ravikuuridega (etoposiid, mitoksantroni, gemtsitabiin, rituksimab). Patsientide ravi oli varasemalt ebaõnnestunud vähemalt kahe erineva ravikuuriga. Progressioonivaba elulemus oli piksantroni grupis 4,7 kuud ning võrdlusgrupis 2,6 kuud. Üldine elulemus oli piksantroni grupis 8,1 kuud ja võrdlusgrupis 6,9 kuud, erinevus polnud statistiliselt oluline.

Indolentsete B- rakuliste lümfoomide (follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, MALT- lümfoom, lümfolasmotsüüt-lümfoom) esimese valiku ravi- rituksimab kombinatsioonis CHOP või CVP-ga, säilitusravi rituksimabiga ning bendamustiini ja rituksimabi kombinatsioon.

Lisaks on taotleja lisanud kuuri arvestusse R-DHAP raviskeemi, mille kohta uuringuid esitatud pole.

---

<sup>2</sup> Witzig TE et al (2008). Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: A phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *Leukemia & Lymphoma* Volume 49, Issue 6.

<sup>3</sup> Vacirca JL et al (2014). Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 93(3):403-9.

<sup>4</sup> Pettengell R et al (2009). Phase III Trial of Pixantrone Dimaleate Compared with Other Agents as Third-Line, Single-Agent Treatment of Relapsed Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (EXTEND): Results From the Treatment and Follow-up Periods. *Blood* 114:1677.

Varasemalt ravimata follikulaarse lümfoomiga patsiendid randomiseeriti saama CHOP raviskeemi või R-CHOP raviskeemi<sup>5</sup>. Ravivastuse saanute hulk oli kõrgem R-CHOP raviskeemi saanute hulgas, 96% versus 90%. Kolme aasta jooksul suri 6 patsienti R-CHOP grupist ning 17 CHOP grupist.

Prospektiivne randomiseeritud uuring<sup>6</sup> võrdles indolentse ja mantelrakk lümfoomi korral esimeses ravireas bendamustiini ja rituksimabi kombinatsiooni R-CHOP raviskeemiga. Progressioonivaba elulemus oli bendamustiini ja rituksimabi kombinatsiooni grupis 69,5 kuud ning R-CHOP grupis 31,2 kuud. Bendamustiini ja rituksimabi kombinatsiooni taluti paremini kui R-CHOP raviskeemi.

Kolmanda faasi uuring follikulaarse lümfoomiga patsientidel randomiseeris 1193 patsienti, kas rituksimabi säilitusravile või lihtsalt ilma ravita jälgimisele. Uuringus<sup>7</sup> osalesid patsiendid, kes olid saanud ravivastuse varasemale ravile. 6-aastase progressioonivaba elulemuse hinnanguline tõenäosus on 42,7% ravi mitte saanute hulgas ning 59,2% rituksimabi säilitusravi saanute hulgas.

Indolentsete B- rakuliste lümfoomide (follikulaarne lümfoom, marginaaltooni lümfoom, MALT- lümfoom, lümfolpasmotsüüt-lümfoom) teise valiku ravi- rituksimabi kombinatsioonis bendamustiiniga.

Teise faasi uuring<sup>8</sup> hindas rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni efekti retsiveerunud indolentsete B-rakuliste ja mantelrakk-lümfoomide ravis. Ravivastuse saavutasid 92% patsientidest, progressioonivaba elulemuse mediaan oli 23 kuud. Ravivastused olid sarnased indolentsete B-rakuliste ja mantelrakk-lümfoomide korral.

Mantelrakk lümfoomi esimese valiku ravi- noorematel patsientidel R-CHOP vaheldumisi R-tsätarabiiniga või R-CHOP vaheldumisi R-DHAP-ga, vanemaealistel patsientidel R-CHOP ja säilitusravi rituksimabiga.

Mantelrakk lümfoomiga ravinaiivsetel patsientidel, kes olid nooremad kui 66, viidi läbi teise faasi uuring<sup>9</sup>, mis hindas R-CHOP skeemi vaheldumisi kasutamist R-tsätarabiiniga

---

<sup>5</sup> Hiddemann W et al (2005). Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 106(12):3725-32.

<sup>6</sup> Rummel MJ et al (2013). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. The Lancet 381, 9873, p1203–1210.

<sup>7</sup> Seymour JF et al (2013). Updated 6 Year Follow-Up Of The PRIMA Study Confirms The Benefit Of 2-Year Rituximab Maintenance In Follicular Lymphoma Patients Responding To Frontline Immunochemotherapy. Blood 122:509.

<sup>8</sup> Robinson KS et al (2008). Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 20;26(27):4473-9.

<sup>9</sup> Geisler CH et al (2008). Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood 112:2687-2693.

(R-ARA-C). Kuue aasta üldise elulemuse tõenäosus oli 70% ning progressioonivaba elulemuse tõenäosus 66%.

Mantelrakk lümfoomiga ravinaivsetel patsientidel, kes olid nooremad kui 66, läbi viidud uuringus<sup>10</sup> randomiseeriti patsiendid saama R-CHOP raviskeemi, millele järgnes radiokemoteraapia, või vaheldumisi R-CHOP ja R-DHAP raviskeemi, millele järgnes kõrgdoosis tsütarabiin. Üldine elulemus oli teises grupis statistiliselt oluliselt pikem kui esimeses.

Üle 60 aastatel mantelrakk lümfoomiga patsiendid randomiseeriti saama R-FC või R-CHOP raviskeemi. Üldine elulemus oli statistiliselt oluliselt lühem R-FC grupis kui R-CHOP grupis (4 aasta elulemus 47% versus 62%)<sup>11</sup>.

Metaanalüüs<sup>12</sup> randomiseeritud kontrollitud uuringutest võrdles rituksimabi säilitusravi mantelrakk lümfoomiga patsientidel säilitusravi puudumisega. Suremuse tase langes säilitusravi korral (RR 0.67, 95% CI 0.46-0.98) ning ka progressioonivaba elulemus oli parem (HR 0.60, 95% CI 0.44-0.82).

T-rakk lümfoomide kohta taotleja uuringuid esitanud ei ole, kui on hinna arvestusse teise raviritta lisanud DHAP skeemi ning bendamustiini monoteraapia.

#### Teiste riikide hinnangud piksantroni kohta

Ühendkuningriik (NICE)<sup>13</sup> soovitab piksantroni monoteraapiana täiskasvanud patsientidele, kellel on korduvalt retsidiveeruv või ravile raskesti alluv agressiivne mitte-Hodgkini B-rakuline lümfoom juhul kui patsienti on varasemalt ravitud rituksimabiga ja seda kasutatakse kolmandas või neljandas ravireas. Tootja poolt oli tagatud patsientide juurdepääsu skeem, mille korral oli ühe kvaliteetse eluaasta maksumus alla 22 000£.

#### 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Piksantrooniga läbi viidud kulutõhususe uuringu<sup>14</sup> andmetel pikendab viimane üldist elulemust võrreldes Ühendkuningriigis kasutusel oleva raviga 10,8 kuud ning sellega saavutatakse 0,56 täiendavat kvaliteetset eluaastat. Kulutõhususe näitaja (ICER) oli piksantrooniga 33 272£.

---

<sup>10</sup> Hermine O et al (2012). Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Increases Overall Survival When Compared to 6 Courses of CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT in Mantle Cell Lymphoma: Final Analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Blood 120:151.

<sup>11</sup> Kluin-Nelemans HC et al (2012). Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 367:520-531.

<sup>12</sup> Vidal L et al (2014). Rituximab Maintenance (MR) for Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) – a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (RCTs). Blood 124:4466.

<sup>13</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta306/resources/pixantrone-monootherapy-for-treating-multiply-relapsed-or-refractory-aggressive-nonhodgkins-bcell-lymphoma-82602369336517>

<sup>14</sup> Muszbek N et al (2016). The Cost-effectiveness of Pixantrone for Third/Fourth-line Treatment of Aggressive Non-Hodgkin's lymphoma. Clin Ther. 38(3):503-15.

**3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;**

Teenust vajavate patsientide arvu prognoosis tuleks lähtuda haigekassa statistikast teenuse 308R kasutamise kohta. Vastavalt sellele on patsientide arv viimase 4 (2012-2015) aasta jooksul kõikunud vahemikus 271-308, viimastel aastatel on esinenud langustendents. Teenuse kasutamise maht on aastate jooksul kõikunud vahemikus 1145-1343 ning samuti on viimastel aastatel esinenud langus. Haigekassa eeldab, et patsientide arv ja kasutamise maht jääb järgnevatel aastatel enamvähem samale tasemel 2015 aastaga.

**Tabel.** Teenust kasutavate patsientide hulk, teenuse maht ning kulu ravimile.

	aasta t* 2017
<b>Patsiente</b>	275
<b>Maht (kordi)</b>	1150
<b>Kulu, €</b>	2 748 081,94
<b>Lisakulu, €</b>	499 199,44

\*t- taotluse menetlemisele järgnev aasta

**4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;**

Eestis on praegu käesolevat raviteenust võimalik osutada kahes raviasutuses:

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Onkoloogia- ja hematoloogiakliinik

SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Hematoloogia-onkoloogiakliinik

Teenuse osutamine toimub kas statsionaari, päevastatsionaari või keemiaravi päevaosakonna tingimustes.

**5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud**

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

**6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.**

**7. Mitte- Hodgkini lümfoomi keemiaravikuuri (kood 308R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:**

1. tsütostaatilise ravi kombinatsioon rituksimabiga 1. rea raviskeemina CD20-positiivse difuusse B-suurerakulise lümfoomi korral.

2. monoravi rituksimabiga III–IV staadiumi teiste kemoterapeutikumide suhtes resistentse või retsidiveerunud follikulaarse lümfoomi korral või ühel manustamiskorral.

3. CHOP või CHOP analoogi kombinatsioonravi 1. rea raviskeemina kõikide mitte-Hodgkini tüüpi lümfoomide raviks.

4. Diffuusse B-suurakklümfoomi teise valiku ravi- rituksimab kombinatsioonis mõne nn päästva keemiaravikombinatsiooniga (DHAP; ICE; GDP) ja rituksimab+bendamustiin kombinatsioonravi.

5. Diffuusse B-suurakklümfoomi kolmanda valiku ravi- piksantroon.



6. Indolentsete B- rakuliste lümfoomide (follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, MALT- lümfoom, lümfolplasmotsüütlümfoom) esimese valiku ravi- rituksimaab kombinatsioonis CHOP või CVP-ga, säilitusravi rituksimabiga ning bendamustiini ja rituksimabi kombinatsioon.
7. Indolentsete B- rakuliste lümfoomide (follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, MALT- lümfoom, lümfolplasmotsüütlümfoom) teise valiku ravi- rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga.
8. Mantelrakk lümfoomi esimese valiku ravi- noorematel patsientidel R-CHOP vaheldumisi R-tsütarabiiniga või R-CHOP vaheldumisi R-DHAP-ga, vanemaealistel patsientidel R-CHOP ja säilitusravi rituksimabiga.
9. Mantelrakk lümfoomi teise valiku ravi- rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga.

## **8. Kokkuvõte**

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Mitte- Hodgkini lümfoomi keemiaravikuur	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Hematoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Hetkel teenuse 308R raames kasutatavad keemiaravikuurid.	
<b>Kulutõhusus</b>	Piksantrooniga läbi viidud kulutõhususe uuringu andmetel pikendab viimane üldist elulemust võrreldes Ühendkuningriigis kasutusel oleva raviga 10,8 kuud ning sellega saavutatakse 0,56 täiendavat kvaliteetset eluaastat. Kulutõhususe näitaja (ICER) oli piksantrooniga 33 272£.	
<b>Omaosalus</b>	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
<b>Vajadus</b>	275 patsienti	
<b>Teenuse piirhind</b>	2389,64€	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Tuleb erialaseltsiga täpsustada.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	499 199,44€	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletakse Mitte- Hodgkini lümfoomi kemoterapia kuuri kaasajastamist- kasutatavate keemiaraviskeemide täpsemat kajastamist teenuse kaalutud keskmises hinnas. Enamus taotletavaid kuure on juba reaalselt teenuse raames kasutusel, kuid pole lisatud haigekassa hinnaarvestusse. Täiesti uudse kuurina, mida haigekassa andmetel haiglates pole kasutatud, soovitakse lisada piksantrooni diffuusse B-suurakklümfoomi kolmanda valiku ravisse.	Taotleja pole mitmete soovitud kuuride kohta esitanud tõendus põhiseid materjale ning lisaks on hinna arvestusest jätnud välja hetkel kompenseeritava radioimmunteraapia.

## 2017. a taotluse „Mitte- Hodgkini lümfoomi keemiaravikuur“ menetluse jätkumine

Taotleja on esitanud täiendavaid kliinilisi uuringuid skeemide kohta, mida soovitakse teenuse 308R koosseisu lisada.

### Diffuusse B-suurakklümfoomi esimesse ritta R-EPOCH raviskeem

Teise faasi prospektiivses uuringus<sup>15</sup> said eelnevalt ravimata kehva prognoosiga B-suurakklümfoomiga patsiendid EPOCH (etoposiid, prednisoon, vinkristiin, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin) raviskeemi koos rituksimabiga. 80,2% patsientidest saavutasid täieliku ravivastuse. Pärast 64 kuulist mediaan jälgimisaega oli 10 aastane sündmuste vaba elulemus 47,8% ja üldine elulemus 63,6%.

### Indolentsete B- rakuliste lümfoomide (follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, MALT- lümfoom, lümfolplasmotsüütümfoom) teise ritta R-DHAP raviskeem

Teise faasi uuringus<sup>16</sup> lisati retsidiveerunud B-rakulise lümfoomiga patsientidel DHAP skeemile rituksimab. Ravivastuse saavutas 82% patsientidest (33% täieliku, 49% osalise), saavutatud üldise elulemuse mediaan oli 30,5 kuud.

### T-rakk lümfoomide teise ritta DHAP skeem ning bendamustiini monoterapia

Teise faasi prospektiivses uuringus<sup>17</sup> said eelnevalt ravitud T-rakulise lümfoomiga patsiendid bendamustiini monoterapiat. Ravivastuse saavutas 50% patsientidest (28% täieliku ja 22% osalise), saavutatud üldise elulemuse mediaan oli 6,2 kuud.

Kuna mitmete mitte-Hodgkini alatüüpide korral on tegemist harva esinevate haigustega, siis pole randomiseeritud uuringuid võimalik teostada. Lisaks on mitmete skeemide korral tegemist väga vanade skeemidega ning seetõttu pole elektroonselt võimalik kõiki uuringuid kätte saada.

Hetkel on teenuse 308R koosseisus ka radioimmuunteraapia. Taotleja hinnangul peaks radioimmuunteraapia võimalus tervishoiuteenusena säilima. Arvestades, aga tema teostamise erisust, väga harva kasutamist ning hinda peab selts otstarbekaks tema väljaarvamist teenuse 308R koosseisust ning eraldi teenuskoodi loomist.

Arvestades 2017. aasta ravimiteenuste aluseks olevaid haiglate hankehindu ja preparaadi Pixurvi müügiloa hoidja hinnapakumist, arvutas haigekassa ümber teenuse maksumuse.

---

<sup>15</sup> Purroy N et al (2014). Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. British Journal of Haematology 169, 188–198.

<sup>16</sup> Witzig TE et al (2008). Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non- Hodgkin lymphoma: A phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. Leuk Lymphoma 49(6): 1074–1080.

<sup>17</sup> Damaj G et al (2013). Results From a Prospective, Open-Label, Phase II Trial of Bendamustine in Refractory or Relapsed T-Cell Lymphomas: The BENTLY Trial. J Clin Oncol 31:104-110.

	Kuur	Toimeaine	Annus, mg	Ühe ühiku hind	Maksumus	Osakaal	Hind
<b>Diffuusne B-suurrakklümfoom</b>	R-CHOP	tsüklofosfamiid i.v.	1350	0,016	2275,55	0,40	913,38
		vinkristiin i.v.	2,52	22,890			
		doksorubitsiin i.v.	90	0,237			
		prednisoloon p.o.	360	0,017			
		rituksimab i.v.	675	3,212			
	R-DHAP	rituksimab i.v.	675	3,212	2388,84	0,05	119,44
		deksametasoon p.o.	160	0,196			
		tsisplatiin i.v.	180	0,158			
		tsütarabiin i.v.	7200	0,022			
	RB	rituksimab i.v.	675	3,212	2938,03	0,03	89,77
		bendamustiin i.v.	324	2,376			
	CHOP	tsüklofosfamiid i.v.	1350	0,016	107,41	0,02	1,64
		vinkristiin i.v.	2,52	22,890			
		doksorubitsiin i.v.	90	0,237			
		prednisoloon p.o.	360	0,017			
	R-EPOCH	rituksimab i.v.	675	3,212	2299,74	0,04	95,82
		tsüklofosfamiid i.v.	1350	0,016			
		doksorubitsiin i.v.	72	0,237			
		vinkristiin i.v.	0,72	22,890			
		etoposiid i.v.	360	0,194			
prednisoloon p.o.		360	0,017				
Piksantroon	piksantroon i.v.						
<b>Mantelrakklümfoom</b>	R-CHOP	tsüklofosfamiid i.v.	1350	0,016	2275,55	0,06	145,38
		vinkristiin i.v.	2,52	22,890			
		doksorubitsiin i.v.	90	0,237			
		prednisoloon p.o.	360	0,017			
		rituksimab i.v.	675	3,212			
	R-ARA-C	rituksimab i.v.	675	3,212	2329,02	0,01	19,41
		tsütarabiin i.v.	7200	0,022			
	R-DHAP	rituksimab i.v.	675	3,212	2388,84	0,01	29,86
		deksametasoon p.o.	160	0,196			
		tsisplatiin i.v.	180	0,158			
		tsütarabiin i.v.	7200	0,022			
	R	rituksimab i.v.	675	3,212	2168,14	0,02	45,17
	RB	rituksimab i.v.	675	3,212	2938,03	0,02	57,13
bendamustiin i.v.		324	2,376				
<b>Indolentne B-rakuline lümfoom</b>	R	rituksimab i.v.	675	3,212	2168,14	0,08	162,61
	R-CHOP	tsüklofosfamiid i.v.	1350	0,016	2275,55	0,14	325,53
		vinkristiin i.v.	2,52	22,890			
		doksorubitsiin i.v.	90	0,237			
		prednisoloon p.o.	360	0,017			
		rituksimab i.v.	675	3,212			
	RB	rituksimab i.v.	675	3,212	2938,03	0,03	81,61
		bendamustiin i.v.	324	2,376			
	R-DHAP	rituksimab i.v.	675	3,212	2388,84	0,01	26,54
		deksametasoon p.o.	160	0,196			
tsisplatiin i.v.		180	0,158				
tsütarabiin i.v.		7200	0,022				
<b>T-rakklümfoom</b>	CHOP	tsüklofosfamiid i.v.	1350	0,016	107,41	0,01	0,90
		vinkristiin i.v.	2,52	22,890			
		doksorubitsiin i.v.	90	0,237			
		prednisoloon p.o.	360	0,017			
	CHOEP	tsüklofosfamiid i.v.	1350	0,016	142,24	0,02	3,16
		doksorubitsiin i.v.	90	0,237			
		vinkristiin i.v.	2,52	22,890			
		etoposiid i.v.	180	0,194			
		prednisoloon p.o.	360	0,017			
	B	bendamustiin i.v.	342	2,376	812,66	0,01	5,64
	DHAP	deksametasoon p.o.	160	0,196	220,70	0,01	1,23
tsisplatiin i.v.		180	0,158				
tsütarabiin i.v.		7200	0,022				
						1,00	2309,80

Lähtudes 2016 aasta teenuse 308R kasutusstatistikast (290 patsienti said teenust kokku 1295 korda) ning eeldades eelnevatele aastatele tuginedes mõningast teenuse mahu aastast kasvu, arvutas haigekassa ümber teenuse muudatusega kaasneva lisakulu.

**Tabel.** Teenust kasutavate patsientide hulk, teenuse maht ning kulu ravimile.

	<b>aasta <i>t</i>* 2018</b>
<b>Patsiente</b>	305
<b>Maht (kordi)</b>	1362
<b>Kulu, €</b>	3 145 949,51
<b>Lisakulu, €</b>	502 130,45

## Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Mitte- Hodgkini lümfoomi keemiaravikuur	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Hematoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Hetkel teenuse 308R raames kasutatavad keemiaravikuurid.	
<b>Kulutõhusus</b>	Kulutõhusus Eesti oludes pole teada.	
<b>Omaosalus</b>	Teenus kuulub tervishoiuteenuste loetellu, patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
<b>Vajadus</b>	305 patsienti	
<b>Teenuse piirhind</b>	2309,80€	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Tuleb erialaseltsiga täpsustada.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	502 130,45€	
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletakse Mitte- Hodgkini lümfoomi kemoterapia kuuri kaasajastamist- kasutatavate keemiaraviskeemide täpsemat kajastamist teenuse kaalutud keskmises hinnas. Enamus taotletavaid kuure on juba realselt teenuse raames kasutusel, kuid pole lisatud haigekassa hinnaarvestusse. Täiesti uudse kuurina, mida haigekassa andmetel haiglates pole kasutatud, soovitakse lisada piksantrooni diffuusse B-suurakklümfoomi kolmanda valiku ravisse.	Taotletavate kuuride tõenduspõhisus on nõrk, teenuse kaasajastamisega kaasneb oluline lisakulu ravikindlustuse eelarvele.