

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	Kroonilise lümfotsüüt leukeemia keemiaravikuur
Taotluse number	1159

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Taotluses esitatud näidustused teenuse osutamiseks on põhjalikult argumenteeritud ning Eesti oludes põhjendatud. Ravinäidustuse esiletoomisel on viidatud hematoloogide töös aluseks olevatele juhiste (ESMO/European Society of Medical Oncology juhised 2015, NCCN/National Comprehensive Cancer Network juhised v1 2016, BCSH/British Committee for Standards in Haematology juhised 2015) samuti on ära toodud Saksamaa KLL uuringugrupi (Deutsche CLL Studiengruppe) ravi algoritm 2015.a. ESMO juhised on Eesti oludele kohandatavad ning Saksa CLL uuringugrupi ravi algoritm ülevaatlik.

Taotluses esitatud immuunkeemiaravi (CD20-vastane monoklonaalne antikeha+keemiaravi) kombinatsioonid on tõenduspõhised ning Eestis kas rutiinselt kasutusel või on olemas piiratud kogemus nende kasutamisel kliinilises uuringus.

2. Tõenduspõhisus

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Taotluses on ära näidatud olulisemad kliinilised uuringud, mis kinnitavad ravivalikute tõenduspõhisust:

- III faasi randomiseeritud uuring CLL11 (Goede V, Hillmen P, Fischer K jt). Esmavaliku ravi kaasnevate haigustega patsientidel, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud: obinutuzumab+kloorambutsiil *versus* kloorambutsiil; rituksimab+kloorambutsiil *versus* kloorambutsiil; kloorambutsiil + obinutuzumab *versus* rituksimab+ kloorambutsiil. Uuritavaid oli 781, tõenduspõhisus A
- III faasi randomiseeritud uuring CLL10 (Eichhorst B, Fink AM et al). Esmavalikuravi FCR *versus* bendamustiin+ rituksimab heas konditsioonis (*fit*) patsientidel. Uuritavaid oli 688, tõenduspõhisus A.
- Randomiseeritud uuring CLL8 (Fischer K, Bahlo J et al). Esmavalikuravi FCR *versus* FC. Uuritavaid oli 817, tõenduspõhisus A.
- Saksa CLL uuringugrupi poolt läbi viidud randomiseeritud II faasi uuringud (Fischer K; Cramer P et al) randomiseeritud II faasi uuringud bendamustiin + rituksimab eelnevalt ravimata ning relapseerunud patsientidel (uuritavaid vastavalt 117 ja 78)

2.2. ravijuhiste järgi;

Taotlus refereerib põhjalikult ESMO, NCCN viimaseid KLL juhiseid haiguse diagnostika, ravi ja jälgimise printsiipide kohta ning toob ära GCLLSG ravi algoritmi.

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

Oodatavad ravitulemused (kasutatud on ka 2015 ASH-i /American Society of Haematology andmeid) on toodud taotluse punkti 4 all ning võrdlus alternatiividega punktis 3.5. Värskemaid uuringutulemusi ei avaldata enne EHA järgmist kongressi 2016.a suvel ning ASH-i 2016.a detsembris, mistõttu olulisi fakte siia lisada ei ole.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Immuunkeemiaravi ja keemiaravi kõrvaltoimed tulenevad nende toimemehhanismist; patsiendile sobivama ravi valik võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste riski hindamise kontekstis ongi kroonilise lümfotsüüt leukeemia ravi võtmeküsimus.

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Teenuse kohaldamise tingimused pole vajalikud.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Eestis reeglina ei kasutata kroonilise lümfotsüüt leukeemia ravis alternatiivseid viise, kui patsiendil on ravinäidustus ning ta liigitub oma vanuse, kaasnevate haiguste ja üldise psühhosomaatilise seisundi poolest (CIRS-skoor, ECOG, Karnofsky) immuunkeemiaraviks sobivaks. Alternatiiviks võib lugeda monoteeraapiat kloorambutsiiliga, mida kasutatakse eakatel ja /või oluliste kaasnevate haigustega patsientidel palliatiivsel eesmärgil. Kloorambutsiil on haigekassa poolt finantseeritud soodusravimite loetelu alusel. Ravijuhistes käsitletud ibrutinib (Bruton kinaasi inhibiitor) on suukaudne ravim, mille tootjapoolne taotlus soodusravimite nimekirja pääsemiseks on menetlemisel.

4. Tõendus põhjus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Taotluse punktis 3.3 on põhjalikult käsitletud ESMO (European Society of Medical Oncology) 2015 a juhust.

BCSH (British Committee for Standards in Haematology) 2015 a juhust annab järgmised soovitusel, mis on analoogsed:

- FCR on näidustatud varem ravimata *fit* patsientidel väljaspool kliinilisi uuringuid (GRADE A1)
- BR on aktsepteeritav alternatiiv *fit* patsientidele, kellele FCR on vastunäidustatud neerufunktsiooni häire, ea või patsiendi eelistuse tõttu (GRADE A1)
- Kloorambutsiil kombinatsioonis kas ofatumumabi või obinutuzumabiga sobib varem ravimata *less fit* patsientidele (GRADE A1)
- Kloorambutsiil kombinatsioonis rituksimabiga on alternatiiv , kui ravi ofatumumabi või obinutuzumabiga on piiratud (GRADE A1)
- Kloorambutsiil on esmaravivalik *frail* (habras, hädine) patsientidele, kuid bendamustiin monoteeraapiana võib mõnele neist sobida (GRADE A1)
- TP53deletsiooni/mutatsiooniga patsientidele on I rea valikuks kas idelalisib (PI3K inhibiitor) + rituksimab või ibrutinib (Brutoni türosiinkinaasi=BTK inhibiitor (GRADE B1); kui need ei ole kättesaadavad, siis on kemoteeraapiale eelistatav alemtuzumab+/- kortikosteroid (GRADE B1)
- Relapseerunud KLL ravis on esimene valik, kui patsiendid vastavad NEJM 2014 kriteeriumitele, Idelalisib + rituksimab või ibrutinib (GRADE A1)

- Relapsiga patsiente, kes NEJM2014 kriteeriumitele ei vasta, on soovitatav ravida kemoterapia+/- rituksimabiga, enamasti BR või FCR-ga. Kloorambutsiil on võimalus, kui eelistatud on palliativne käsitlus (GRADE B2)

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Taotletavad skeemid on kroonilise lümfotsütleukeemia/väikerakklümfoomi standardraviks.

Obinutuzumabi kasutus on seni Eestis piirdunud CLL11 ja praegu käigusoleva CLL14 uuringus osalemisega.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Ravimit manustatakse statsionaari palatis (esimene CD20- vastase monoklonaalse antikeha preparaadi manustamine toimub reeglina statsionaari tingimustes) või päevaraviosakonnas. Ravimit manustatakse intravenoosselt, infusioonina. Premedikatsioon on anti- CD20+ monoklonaalsete antikehade preparaadi manustamisel ravimitootja poolt reglementeeritud: intravenoosne kortikosteroid (100 mg prednisolooni või ekvivalentses doosis muu GKS), mille manustamine peab olema lõppenud vähemalt 1 tund enne anti CD20+ monoklonaalse antikeha infusiooni) ning suukaudne analgeetikum/antipüreetikum (1000 mg paratsetamooli) ja antihistamiinne ravim (näiteks 50 mg difenhüdramiini) – tabletid tuleb sisse võtta vähemalt 30 min enne infusiooni. Tuumorilahustumissündroomi leevendamiseks/vältimiseks tuleb suure kasvajakoomusega patsientidel (tsirkuleerivate lümfotsüütide hulk > 25x10⁹/L) alustada hüdratsiooniga 12...24 tundi enne ravimi manustamist ning ordneerida urikostaatikum (allopurinool või rasburikaas). Patsienti tuleb jälgida (eriti I infusiooni ajal/järel) allergiliste- või ülitundlikkusreaktsioonide, südame rütmihäirete jt vaskulaarsete probleemide suhtes ning peab olema valmis erakorraliste meetmete rakendamiseks.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Teenust vajavate patsientide arvu hinnang aastas tugineb Eesti Vähiregistri andmetele kroonilise lümfotsütleukeemia esmajuhtude suurenemisest: aastail 2000-2006 registreeriti aastas keskmiselt 65,4 esmajuhtu ning 2006-2013 keskmiselt 75 esmajuhtu. Arvesse võttes kahe Eestis kroonilist lümfotsütleukeemiat raviva keskuse (SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja SA Tartu Ülikooli Kliinikum) andmeid tervishoiuteenuste loetelus oleva koodi 321R kasutusest aastail 2012, 2013 ning 2015 (vastavalt 380, 408, 489 korda), on teenust vajavate patsientide arv aastas hinnanguliselt 120-130 ning ravikuuride arv 500-510. Aastail 2017-2020 ei ole teenuse mahu tõus prognoositav, kuna efektiivsem ravi tagab parema ravivastuse ja pikema progressioonivaba elulemuse ning esmavalikuravi vajavate patsientide arvu mõningane suurenemine tasakaalustub Eesti Haigekassa poolt finantseeritud soodusravimite loetelu laienemisega (pean siinjuures silmas Bruton türosiinkinaasi inhibiitorit ibrutinibi).

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Kroonilisse lümfotsütleukeemiasse haigestumine ei oma seost patsiendi elustiili või teadlike valikutega. Patsiendi isikupära, kui siin all mõista haiguse staadiumi, riskifaktorite esinemist, kaasnevaid haigusi, ravisättumust ja –taluvust, psühholoogilisi nüansse jne., mõjutab ravitulemust samal määral, nagu on ravitulemus

indiviiditi erinev teiste kemoterapeutikumide ja nende kombinatsioonide kasutamisel. Uuringutulemused kajastavad nn. keskmise patsiendi ravivastust.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

Taotluse punktis 7 (nõuded teenuse osutajale) esitatud andmed on asjakohased. Teenuse osutaja on regionaalhaigla, kus on tingimused ja kogemused raviks monoklonaalsete antikehadega ning keemiaravi läbiviimiseks.

Eestis on praegu käesolevat raviteenust võimalik osutada kahes raviasutuses: SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Onkoloogia- ja hematoloogiakliinikus ning SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Hematoloogia-onkoloogiakliinikus, kus on olemas vajalik infrastruktuur ning teenuse osutajatel valmisolek ravimi manustamiseks.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Loetelus oleva teenuse 321R piirihinna muutmise taotluse aluseks on vajadus reaalset, vastavalt kaasaegsetele raviprintsiipidele, hinnata kasutatavate ravimikombinatsioonide valikut ja vahekordi ning kajastada seda hinnakujunduses.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Immuunkeemiaravi manustatakse intravenoosselt, kusjuures CD20-vastaste monoklonaalsete antikehade (rituksimab, ofatumumab, obinutuzumab) manustamisel tuleb infusioonikiiruse valikul järgida rangeid reegleid.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kroonilise lümfotsüüt leukeemia ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse tõendus põhisis taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	A	
Senine praktika Eestis	On olemas	
Vajadus	510 ravikuuri aastas	
Muud asjaolud	puuduvad	
Kohaldamise tingimuste lisamine	Kohaldamise tingimused pole vajalikud	

13. Kasutatud kirjandus

Fischer K, Bahlo J et al. Long-term remissions after FCR Chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016; 127(2): 208-215

Jain N, O'Brien S. Initial treatment of CLL: integrating biology and functional status. Blood. 2015; 126(4):463-470

Woyach JA, Johnson A. Targeted therapies in CLL: mechanisms of resistance and strategies for management. Blood. 2015; 126(4) 471-477

www.bcsghguidelines.com/4_HAEMATOLOGY_GUIDELINES.html

Byrd JR, Brown JR. et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014; 371(3): 213-223.

Furman RR, Sharman JP et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2014;370(11): 997-1007.

Eichhorst B, Robak T et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015;26(5):78-84. www.esmo.org/guidelines/Haematological-Malignancies