

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Hematoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	7319562
1.4 Taotleja e-posti aadress	Ain.kaare@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Jane Lehtmaa
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	7319565
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Jane.lehtmaa@kliinikum.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	Kroonilise lümfotsütleukeemia keemiaravikuur
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	321R
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist <u>ühe</u>, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hääreklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

² Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 ⁶
2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus <i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i>
Antud taotluse eesmärgiks on CD20 vastase monoklonaalse antikeha obinutuzumab lisamine tervishoiuteenuskoodi 321R. Koodis kehtestatud piirhind ei võimalda kasutada kaasuvate haigustega KLL patsientidel kaasaegsemat ja rahvusvahelistes ravijuhistes tunnustatud ravimit obinutuzumab, mis ainukesena on tõestanud statistiliselt ja kliiniliselt olulist paremust senise standardravi rituksimabi ees. Praegune piirhind võimaldab nimetatud patsientidel kasutada vaid ofatumumabi, samas kui erinevate riikide (Ühendkuningriigid, Austraalia, Šotimaa) revisioovitustes on ofatumumab efektiivsuselt võrdustatud rituksimabiga ja Kanada ei soovita seda tagasihoidliku efektiivsuse (vs kloorambutsiil mono) tõttu ravinaivsetel patsientidel üldse kasutada. (vt taotluse p 13 Kasutatud kirjandus 1-8)

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) <i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i> NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.	Krooniline lümfotsüüt leukeemia (KLL) Gazyvaro (obinutuzumab) kombinatsioonis kloorambutsiiliga on näidustatud täiskasvanutel, kellel on eelnevalt ravimata krooniline lümfotsüüt leukeemia (KLL) ja kaasuvad haigused, mille tõttu ei sobi ravi fludarabiini täisannusega.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C91.1
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, ehelust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
Krooniline lümfotsüüt leukeemia (edaspidi lühendina KLL) on sagedaseim vere kasvaja haigus täiskasvanutel. KLL pärineb lümfotsüütidest, mis osalevad immuunsüsteemis, tootes antikehi. Lümfotsüüdid jaotuvad B- ja T-lümfotsüütideks. Enamasti on KLL B-lümfotsüütidest pärinev verehaigus. Kasvajalised lümfotsüüdid akumuleeruvad progresseeruvalt luuüdis, veres, lümfisõlmedes ning põrnas. Krooniline leukeemia erineb ägedast leukeemiast, haiguse kulgu on enamasti aeglasem. KLL tekkepõhjust täpselt ei teata. Enamasti on tegemist rakkude jagunemist ja surma reguleerivate geenide kahjustusega. Perekonnas esinevad kasvaja haigused tõstavad riski haigestumiseks. KLLi haige pereliikmetel on risk haigestuda 6-9 korda kõrgem. KLLi levimus läänemaalmas on 4.2 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas ja tõuseb üle 80-aastaste hulgas üle 30 juhuni 100 000 elaniku kohta. Eestis diagnoositakse keskmiselt 70 juhtu aastas.	

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulga“

KLLi haigestutakse alates keskeast ning risk haigestumiseks tõuseb vanusega. Vanuse mediaan diagnoosimise hetkel on 72 aastat. Üle 80% patsientidest on üle 60 aasta vanad, vaid 10% on nooremad kui 55 aastat. KLLi haigestumine ei ole ennetatav.

KLL sümptomid

Paljudel patsientidel leitakse veres lümfotsüütide arvu tõus juhuslikult ning patsientidel ei ole seoses KLL-iga mingeid kaebusi.

Kasvajaliste lümfotsüütide akumulierumisest luuüdis või lümfisüsteemis võivad tekkida väga erinevad sümptomid:

- suurenenud, valutud lümfisõlmed;
- suurenenud põrn (võib põhjustada kõhu täistunnet, ebamugavust ja vahel valu vasakul ülakõhus);
- aneemia ehk kehvveresus ja sellest põhjustatud väsimus;
- suurenenud öine higistamine;
- teadmata põhjusega kaalulangus;
- palavik;
- sagedased infektsioonid;
- harva kaasneb KLL-ga autoimmuunne hemolüütiline aneemia või trombotsütopeeniat. Sel juhul KLL rakud toodavad antikehi, mis ründavad oma organismi punavereliblesid või vereliistakuid ning tekitavad aneemiat/trombotsütopeeniat. Need haigused võivad esineda ka iseseivalt või teiste immuunhaigustega seotuna.

KLL staadiumid

Kasutatakse kahte erinevat staadiumi süsteemi:

- 1) Binet staadiumite süsteem jaotab 3 staadiumiks A, B ja C, millest A on kergem ja C staadium sümptomitega enamasti ravi vajav.
- 2) Rai staadiumite süsteem jaotab 5 staadiumiks: 0 – IV staadium, kus 0 on vähe väljendunud haigusvormiga.

KLL ravipõhimõtted

KLL patsientidest kuni 30% ei vaja kunagi ravi. Nendel patsientidel ei ole KLLi sümptomeid. KLL ei ole välja ravitav, v.a allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine, mida pakutakse noortele, oluliste kaasuvate haigusteta ning halva prognoosiga haigetele.

Ravi alustatakse, kui on kiirelt progresseeruv haigus ja/või tekivad haigusest tingitud sümptomid. Muudel juhtudel kasutatakse „vaata ja jälgi“ taktikat, st. patsient käib regulaarselt arsti juures kontrollil. Väheste sümptomitega ja muutustega patsiendil ravi ei paranda elukvaliteeti ega elulemust.

Prognosis

KLL on väga eriilmeline haigus, mistõttu prognoos on erinevatel patsientidel erinev, sest haiguse kulgu võib olla väga erinev. Haigus ise võib aja jooksul muutuda, nt tekib halva prognoosiga geeni muutusi või muutub haigus agressiivse kuluga lümfoomiks (Richteri transformatsioon).

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimise ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike

<i>(vähem kui 20 isikut).</i>	
PubMed, otsingu märksõnad 'obinutuzumab chlorambucil cll'. Taotluse aluseks on ka müügiloa aluseks olnud 1 kliiniline uuring CLL11. Eestis osales uuringus 6 patsienti.	
4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Kokku 781 eelnevalt ravimata KLLi patsienti randomiseeriti vahekorras 2:2:1 saama Gazyvaro't (obinutuzumabi) pluss kloorambutsiili, rituksimabi pluss kloorambutsiili või ainult kloorambutsiili. Uuringu faasis 1a võrreldi Gazyvaro't pluss kloorambutsiili ainult kloorambutsiiliga 356 patsiendil ning faasis 2 võrreldi Gazyvaro't pluss kloorambutsiili rituksimabi pluss kloorambutsiiliga 663 patsiendil. Demograafilised andmed ja uuringueelsed tunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalus. Enamik patsiente olid valge rassi esindajad (95%) ja mehed (61%). Keskmine vanus oli 73 aastat, kusjuures 44% olid 75-aastased või vanemad. Uuringueelselt oli 22%-l patsientidest Binet' staadium A, 42%-l Binet' staadium B ja 36%-l Binet' staadium C.
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Enamikele patsientidele manustati Gazyvaro't intravenoosselt 1000 mg esialgse annusena, mida manustati esimese ravitsükli 1. päeval, 8. päeval ja 15. päeval. Vähendamaks infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedust patsientidel, viidi sisse muudatus ja 140 patsiendile manustati Gazyvaro esimene annus 2 päeva jooksul (1. päeval [100 mg] ja 2. päeval [900 mg]). Kõigi järgnevate ravitsüklike puhul (tsüklid 2...6) said patsiendid Gazyvaro't annuses 1000 mg ainult 1. päeval. Kloorambutsiili manustati suu kaudu annuses 0,5 mg/kg kehakaalu kohta kõigi ravitsüklike (1...6) 1. päeval ja 15. päeval.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Rituksimabi manustati intravenoosselt 375 mg/m ² kehapiinna kohta esimese ravitsükli 0-päeval ning seejärel 500 mg/m ² kehapiinna kohta iga järgneva tsükli esimesel päeval, kokku 6 tsükli. Kloorambutsiili manustati suu kaudu annuses 0,5 mg/kg kehakaalu kohta kõigi ravitsüklike (1...6) 1. päeval ja 15. päeval.
4.2.4 Uuringu pikkus	Vt Tabel 1
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Vt Tabel 1
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Vt Tabel 1 Uuendatud andmed taotluse punktis 5.3.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Vt Tabel 1
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Vt Tabel 1 Uuendatud andmed taotluse punktis 5.3.

Tabel 1.

	Uuringufaas 1a		Uuringufaas 2	
	Kloorambutsiil N=118	Gazyvaro + kloorambutsiil N= 238	Rituksimab + kloorambutsiil N= 330	Gazyvaro + kloorambutsiil N= 333
	Keskmine jälgimisaeg 22,8 kuud		Keskmine jälgimisaeg 18,7 kuud	
Esmane tulemusnäitaja				
Uurija hinnatud PFS (PFS-INV)^a				
Juhtumiga patsientide arv (%)	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Mediaanaeg juhtumi tekkeni (kuud)	11,1	26,7	15,2	26,7
Riski suhtarv (95% CI)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Põhilised teisesed tulemusnäitajad				
Sõltumatu hindamiskogu (IRC) hinnatud PFS (PFS-IRC)^a				
Juhtumiga patsientide arv (%)	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Mediaanaeg juhtumi tekkeni (kuud)	11,2	27,2	14,9	26,7
Riski suhtarv (95% CI)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Ravi lõpu ravivastuse määr				
Analüüsi kaasatud patsientide arv	118	238	329	333
Ravile reageerinuid (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Ravile mittereageerinuid (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Ravivastuse määra erinevus (95% CI)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
p-väärtus (hii-ruut test)	< 0,0001		0,0001	
Täieliku ravivastuse saavutanute arv ^c (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
Molekulaarne remissioon ravi lõpus^d				
Analüüsi kaasatud patsientide arv	90	168	244	239
MRD negatiivseid ^e (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
MRD positiivseid ^f (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (97,5%)	178 (74,5%)
MRD määra erinevus, (95% CI)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
Haigusvaba elulemus				
Juhtumiga patsientide arv (%)	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Mediaanaeg juhtumi tekkeni (kuud)	10,8	26,1	14,3	26,1
Riski suhtarv (95% CI)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud ^b)	< 0,0001		< 0,0001	

	Uuringufaas 1a		Uuringufaas 2	
	Kloorambutsiil N=118	Gazyvaro + kloorambutsiil N= 238	Rituksimab + kloorambutsiil N= 330	Gazyvaro + kloorambutsiil N= 333
	Keskmine jälgimisaeg 22,8 kuud		Keskmine jälgimisaeg 18,7 kuud	
Aeg uue leukeemiavastase ravini				
Juhtumiga patsientide arv (%)	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Mediaanaeg juhtumi tekkeni (kuud)	14,8	-	30,8	-
Riski suhtarv (95% CI)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud ^b)	< 0,0001		< 0,0018	
Üldine elulemus				
Juhtumiga patsientide arv (%)	24 (20,3%)	22 (9,2%)	41 (12,4%)	28 (8,4%)
Aja mediaan juhtumi tekkeni (kuud)	NR	NR	NR**	NR**
Riski suhtarv (95% CI)	0,41 [0,23; 0,74]		0,66 [0,41; 1,06] **	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud ^b)	0,0022		0,0849**	

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8. Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, kõhulahtisus, palavik, infusiooniga seotud reaktsioonid.
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	kuseteede infektsioon, nasofarüingiit, suu herpes, riniit, farüingiit, naha lamerakk-kartsinoom, tuumorilüüsi sündroom, hüperurikeemia, leukopeenia, kodade virvendusarütmia, hüpertensioon, kõha, kõhukinnisus, alopeetsia, liigesvalu, seljavalu, lihas-skeleti rindkerevalu, kehakaalu tõus.
Rasked kõrvaltoimed	infektsioonid, infusiooniga seotud reaktsioonid, kasvaja, kopsupõletik, febrilne neutropeenia; teiste esinemissagedus oli $\leq 1\%$.
Võimalikud tüsistused	
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i>	
<i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamise ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>	
Obinutuzumabi kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi ei erine teiste CD20 vastaste antikehade kõrvaltoimete ja tüsistuste ravist. Ravist saadav kliiniline kasu ületab tüsistuste riskid.	

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas
Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Pole kohalduv.

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Kroonilise lümfotsüüt leukeemia kemoterapiakuur	321R (CD20 antikeha kombinatsioon kloorambutsiiliga 1. rea ravina patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud.)	ofatumumab i.v.

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes
Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>		
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>		
1. <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	versioon 2.2018	Esmavaliku ravi KLL patsientidel ilma del(17p)/TP53 mutatsioonita: <ul style="list-style-type: none"> Märkimisväärsete kaasuvate haigustega haprad (<i>frail</i>) patsiendid (ei talu puriini analooge (fludarabiin): <ol style="list-style-type: none"> Obinutuzumab+kloorambutsiil (Clb) Ibrutiniib Ofatumumab+Clb Rituksimab+Clb ≥65-aastased patsiendid ja nooremad, märkimisväärsete kaasuvate haigustega patsiendid: <ol style="list-style-type: none"> Obinutuzumab+Clb Ibrutiniib Ofatumumab+Clb Rituksimab+Clb Bendamustiin ± CD20 antikeha 		Kategooria1 Kat 1 Kat 2A Kat 2A Kat 1 Kat 1 Kat 2A Kat 2A Kat 2A

2. <i>European Society of Medical Oncology (ESMO)</i>	2015	„Märkimisväärsete kaasuvate haigustega patsientidel, kes on reeglina vanemaealised, kuid ilma TP53 mutatsioonita/deletsioonita, pikendab kloorambutsiil kombinatsioonis antiCD20 antikehaga (rituksimab, ofatumumab või obinutuzumab) progressioonivaba elulemust (PFS) võrreldes monoterapiaga ja on seetõttu ühtne ravikäsitus.“ „Kloorambutsiilil baseeruvate raviskeemide üks-ühele võrdlemisel näitas II-tüüpi antikeha obinutuzumab paremust I-tüüpi antikeha rituksimabi ees nii PFSi, täieliku ravivastuse (CR) kui minimaalse residuaalhaiguse (MRD) – negatiivse remissiooni osas.“	IA
---	------	--	----

3. <i>German CLL Study Group (GCLLSG)</i>	2015	„Kehvemas üldseisundis ja/või märkimisväärsete kaasuvate haigustega patsientidele – kloorambutsiil kombinatsioonis aCD20 antikehaga, eelistatult obinutuzumabiga (või ka ofatumumabi või rituksimabiga).“ „Ofatumumab+kloorambutsiili tulemused COMPLEMENT-1 uuringus on võrreldavad rituksimab+kloorambutsiili tulemustega CLL11s, kuid pole nii head kui obinutuzumab+kloorambutsiili tulemused“	Pole hinnatud
---	------	---	---------------

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega
Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Kroonilise lümfotsüüt leukeemia esimese valiku ravi

Esmavaliku raviks patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate raviskeemidega on vastunäidustatud, soovivad rahvusvahelised ravijuhised antiCD20 antikeha koos kloorambutsiiliga, eelistatult obinutuzumabiga. Erinevate riikide (Ühendkuningriigid, Šotimaa, Austraalia, Kanada) antiCD20 antikehade kulutõhususe hindamisel leiti, et ofatumumab on samaväärne rituksimabiga, vaatamata otseste võrdlusuuringute puudumisele. CLL11 uuring tõendab, et obinutuzumab kombinatsioonis kloorambutsiiliga on nii statistiliselt kui kliiniliselt parem rituksimabist kombinatsioonis kloorambutsiiliga.

aCD20 antikehade üks-ühele võrdlus on ainult ühes kliinilises uuringus – CLL11:

Obinutuzumab + kloorambutsiil (G+Clb) ja rituksimab + kloorambutsiil (R+Clb):

G+Clb ja R+Clb efektiivsust võrreldes kloorambutsiiliga (Clb) võrreldi CLL11 uuringus, kus 781 patsienti randomiseeriti kas Clb, R+Clb või G+Clb rühma.

Patsientide keskmine vanus oli 73 aastat ja keskmine CIRS (*Cumulative Illness Rating Score*) 8.

G+Clb-ga saavutati progressioonivaba elulemuse mediaaniks 26,7 kuud (Clb-ga 11,1 kuud) ja R+Clb-ga 16,3, kuud (Clb-ga 11,1 kuud). G+Clb võrrelduna R+Clb-ga pikendas progressioonivaba elulemust (26,7 kuud vs 15,2 kuud).

2015. aasta *American Society of Hematology (ASH)* kongressil avaldati ka nimetatud uuringu uuendatud elulemusandmed. 39-kuulise keskmise jälgimisperioodi tulemused kinnitasid eelnevalt publitseeritud tulemusi, kus G+Clb osutus efektiivsemaks kui R+Clb: **progressioonivaba elulemuse**

mediaan 28,7 vs 15,7 kuud, aeg järgmise ravivajaduse tekkeni 51,1 vs 38,2 kuud. Üldise elulemuse trend viitab G+Clb paremusele R+Clb ees (HR 0,77, 95% CI 0,57- 1,05). Üldise elulemuse interpreteerimisel peab kindlasti arvestama patsiendipopulatsiooni vanust (keskmiselt 73 a uuringusse haaramisel) ja kaasuvaid haigusi selles vanuses - vaid 41% surmadest oli KLLi poolt põhjustatud, 38% juhtudest oli surma põhjuseks mingi muu põhjus ja 11% juhtudest infektsioonid.

Ofatumumab + kloorambutsiil vs kloorambutsiil:

COMPLEMENT-1 oli randomiseeritud, avatud, paralleelsete rühmadega mitmekeskuseline uuring, mis hindas ofatumumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga võrreldes kloorambutsiili monoterapiaga 447-1 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 lümfotsüüt 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).

Nende kahe uuringu tulemuste põhjal ei ole aCD20 antikehade obinutuzumab ja ofatumumab omavaheline võrdlus võimalik seoses erinevustega uuringute ülesehituses:

- **patsientide keskmine vanus oli erinev** – CLL11s 73 vs 69 COMPLEMENT-1s (vt ka levimus taotluse p 3.3), CLL11s oli vanemaid kui 75 a 44%, COMPLEMENT-1s vaid 27%.
- **Clb doos oli erinev:** COMPLEMENT-1s oli Clb annustamine 10 mg/m^2 suu kaudu päevadel 1...7 iga 28 päeva järel – (eeldades, et kehapindala on 1.9 m^2) on Clb annus 19mg (9.5 tbl) päevas, 133 mg (66.5 tbl) ühes tsüklis; CLL11s oli Clb annustamine 0.5 mg/kg iga 28-päevase ravitsükli 1. ja 15. päeval - (eeldades, et kaal on 80 kg) on Clb annus 40 mg (20 tbl) päevas, 80 mg (40 tbl) ühes tsüklis.
- **aCD20 antikeha manustamine oli erinev:** CLL11s 6 tsüklit, COMPLEMENT-1s 8 tsüklit.

Nagu taotluse punktis 3.3 mainitud, ei pruugi patsient KLL esmasel diagnoosimisel kohe ravi vajada – ravi alustatakse siis, kui tekivad KLLile iseloomulikud sümptomid. Ka haiguse progresseerumisel alustatakse järgmist ravi alles siis, kui on uuesti tekkinud KLLile iseloomulikud sümptomid. Seetõttu ei ole KLLi puhul progressioonivaba elulemus (PFS) parim ravi efektiivsuse indikaator majanduslikus mõttes. Ka üldine elulemus (OS) KLLi puhul ei anna parimat ülevaadet, jällegi majanduslikus mõttes, sest nagu CLL11 lisaanalüüs näitas, sureb vaid 41% patsientidest KLLi tõttu – patsiendid on juba uuringusse haarates eakad, kellel on mitmeid kaasuvaid haigusi.

Täna on KLL ravimatu haigus, st kõik haiged mingil ajahetkel progresseeruvad. Seega oluliseks muutub aeg, kui kaugele on võimalik järgmist ravi lükata – aeg järgmise leukeemiavastase ravini (TTNT, *time to next treatment*). Obinutuzumabi puhul on see CLL11s üheks teiseseks tulemusnäitajaks (51.1 kuud ehk 4 aastat 3 kuud), Ofatumumabil ei ole see COMPLEMENT-1s tulemusnäitajana välja toodud.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Teenuse osutamine toimub kas statsionaari (I ravikuur toimub reeglina statsionaaris), päevastatsionaari või keemiaravi päevaosakonna tingimustes.

Obinutuzumabi valmistab ette tervishoiutöötaja asepsilist tehnikat kasutades, eemaldades viaalist 40 ml kontsentrati ja lahjendades selle naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust sisaldavates polüvinüülkloriidist (PVC) või mitte-PVC polüolefiinist infusioonikottides.

Enne iga obinutuzumabi infusiooni tuleb rakendada premedikatsiooni: intravenoosne korikosteroid (100 mg prednisolooni või 20 mg deksametasooni või 80 mg metüülprednisolooni), mille manustamine peab olema lõppenud vähemalt 1 tund enne obinutuzumabi infusiooni) ning suukaudne analgeetikum/antipüreetikum (1000 mg paratsetamooli) ja antihistamiinne ravim (näiteks 50 mg difenhüdramiini) – tabletid tuleb sisse võtta vähemalt 30 min enne obinutuzumabi infusiooni.

Tuumorilahustumissündroomi leevendamiseks/vältimiseks tuleb suure kasvajakoomusega patsientidel (tsirkuleerivate lümfotsüütide hulk > 25x10⁹/L) alustada hüdratsiooniga 12...24 tundi enne ravimi manustamist ning ordineerida urikostaatikum (allopurinool). Patsienti tuleb jälgida (eriti I infusiooni ajal/järel) allergiliste- või ülitundlikkusreaktsioonide suhtes, südame rütmihäirete jt vaskulaarsete probleemide suhtes ning peab olema valmisolek erakorraliste meetmete rakendamiseks.

Obinutuzumabi infusioonilahus manustatakse veenisiseselt kontrollitud kiirusel kas perifeerse või tsentraalse veenikanüüli kaudu.

Obinutuzumabi ravi pikkus on kuus 28-päevase kestusega ravitsükli. Obinutuzumabi I ravitsükli soovitatav annus kombinatsioonis kloorambutsiiliga on 1000 mg, manustatuna esimese 28-päevase ravitsükli 1. ja 2. päeva jooksul (või jätkub 1. päeval) ning 8. ja 15. päeval. I ravitsükli 1. ja 2. päeva infusiooniks tuleb ette valmistada kaks infusioonikotti (100 mg esimeseks päevaks ja 900 mg teiseks päevaks). Esimene annus 100 mg manustatakse kiirusega 25 ml/h (25 mg/h), kestus 4 tundi. Kui esimene kott on manustatud ilma infusioonikiirust muutmata või infusiooni katkestamata, võib teise kotti manustada samal päeval (annuse edasilükkamine ei ole vajalik, premedikatsiooni ei korrata) eeldusel, et on olemas infusiooniks vajalik aeg, tingimused ja meditsiiniline järelevalve. Kui esimese 100 mg manustamise ajal muudetakse infusioonikiirust või katkestatakse infusioon, tuleb teine kott manustada järgmisel päeval. Teise annuse, 900 mg infusiooni alustatakse kiirusega 50 mg/h ning kõrvaltoimete puudumisel võib suurendada infusioonikiirust 50 mg/h kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/h. I ravitsükli 8. ja 15. päeval ning järgnevatel II-VI ravitsükli on obinutuzumabi annus 1000 mg ja infusioone võib alustada kiirusega 100 mg/h ja suurendada kiirust 100 mg/h kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/h. Kloorambutsiil manustatakse suukaudselt tablettides doosis 0,4-0,5 mg/kg kehakaalu kohta ühemomentselt iga ravitsükli 1. ja 15. päeval.

Infusiooniga seotud reaktsioonide tekkel tuleb ravi obinutuzumabiga katkestada ja ravida sümptomeid, kui tegemist on 1.-3. raskusastme reaktsiooniga. Sümptomite taandumisel võib infusiooni jätkata madalama kiirusega. 4. raskusastme kõrvaltoime tekkel tuleb infusioon peatada ja ravi püsivalt lõpetada.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

Teenuse osutaja on regionaalhaigla, kus on tingimused ja kogemused raviks monoklonaalsete antikehadega ning keemiaravi läbiviimiseks. Eestis saab praegu käesolevat raviteenust osutada kahes raviasutuses:

	<ul style="list-style-type: none"> - SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Onkoloogia- ja hematoloogiakliinik - SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Hematoloogia-onkoloogiakliinik
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Teenuse osutamine toimub kas statsionaari (I ravikuur toimub reeglina statsionaaris), päevastatsionaari või keemiaravi päevaosakonna tingimustes
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Hematoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Ühe patsiendi obinutuzumab ravi pikkus on kuus 28-päevast ravitsükli, mis koosneb kaheksast 1000 mg infusioonist (I ravitsükkel koosneb 3 infusioonist, tsükli 1., 8. ja 15. päeval)
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
Ravimi manustamine ei eelda personali eraldi väljaõpet.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Teenuse osutajatel on valmisolek ravimi manustamiseks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Kroonilise lümfotsüüt leukeemia keemiaravikuuri teenusena osutatakse Eestis aastaid Obinutuzumab on Eestis kättesaadav alates 2017.a
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	2017.aasta teisest poolaastast on 4 patsienti alustanud ravi obinutuzumabiga Varasem kogemus läbi rahvusvaheliste kliiniliste uuringute: CLL11, CLL14, GREEN
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Läbi kliiniliste uuringute kogemus nii SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Onkoloogia- ja hematoloogiakliinikul kui ka SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Hematoloogia-onkoloogia kliinikul
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	321R

8.6 Ravi tulemused Eestis	Ei ole kohaldatav
---------------------------	-------------------

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		1	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	15	6,5	arvutustehe: 9.1*9.2.2*9.2.3. 98
2. aasta	15	6,5	98
3. aasta	15	6,5	98
4. aasta	15	6,5	98
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
Obinutuzumabiga ravi saavate patsientide hulk aastas ei muutu. Patsiendid saavad maksimaalselt 8 ravikuuri. Arvestades aga raviasutuste statistikat koodi 321R kasutusest ning patsientide kontingenti (kaasnevate haigustega patsiendid), jääb tegelikkuses see arv pigem 6-7 ravikuuri vahele.			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Hematoloogia	49	
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Hematoloogia	49	

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Lisanduvad tervishoiuteenused ei erine keemiaravi saavate patsientide rutiinsest jälgimisest ja teenus ei põhjusta patsientidele teenusega otseselt seotud eriravimite manustamist
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Teised lisanduvad tervishoiuteenused ei erine keemiaravi saavate patsientide rutiinsest jälgimisest ja teenus ei põhjusta patsientidele teenusega otseselt seotud eriravimite manustamist

<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?</p> <p><i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>Obinutuzumabi lisamine asendab praeguses teenuskoodis arvestatud 0,22 ofatumumabi osakaalu.</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	<p>Taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuskoodis oleva ravimi asendamisega kaasaegsema ravivõimalusega</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p><i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>Obinutuzumabi manustatakse kombinatsioonis kloorambutsiiliga. Kloorambutsiili annustatakse tablettidena doosis 0,4-0,5 mg/kg kehakaalu kohta ühemomentselt iga ravitsükli 1. ja 15. päeval.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p><i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Alternatiivset ofatumumabi kasutatakse kombinatsioonis kloorambutsiiliga. Kloorambutsiili annus on 10 mg/m² suu kaudu päevadel 1...7 iga 28 päeva järel</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p><i>Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Selliseid tõendus põhiseid uuringuid ei ole tehtud. Teenus ei oma mõju ajutise töövõimetuslehel kuludele</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi</p>	<p>NA</p>

korral?

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgamüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Gazyvaro (obinutuzumab) 1000 mg N1 hind:

Hulgamüügi ostuhind * eur

Roche hind haiglale *eur

Teise hulgamüüja hind haiglale *eur

Konfidentsiaalne

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügiloahoidjaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁷, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Tervishoiuökonomilise analüüs on esitatud 2016 aastal. Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnangu kokkuvõtte (taotlus nr 1159) on leitav Haigekassa kodulehelt

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2016/lisaandmed/KTH/1159_kth.pdf

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi

11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta

11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?

Info on kajastatud kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnangu kokkuvõttes (taotlus nr 1159) ja on leitav Haigekassa kodulehelt
https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2016/lisaandmed/KTH/1159_kth.pdf

⁷ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>
<p>Patsiendi omaosalus ei ole vajalik</p>

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i></p>	<p>Tervishoiuteenuse väärkasutamise pole prognoositav, kuna teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev keemiaravi ja ravitusistuse kõikides üksikasjades, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise.</p>
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i></p>	<p>Teenus liigkasutamine on vähetõenäoline, kuna teenuse osutamise näidustus on reglementeeritud (varem ravimata kroonilise lümfotsüüt-leukeemiaga patsiendid, kel kaasnevate haiguste tõttu on ravi fludarabiini täisannusega vastunäidustatud) ning reglementeeritud on ravi kestus (maksimaalselt 8 infusiooni 6 ravitsükliina)</p>
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p> <p><i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>	<p>Patsiendi isikupäral puudub mõju ravi tulemustele</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks ei ole vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused</p> <p><i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></p>	
<p>NA</p>	

<p>13. Kasutatud kirjandus</p> <p><i>Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:</i></p> <p><i>Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.</i></p> <p><i>Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.</i></p> <p><i>Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paber kandjal koopiad.</i></p>
<p>1. Šotimaa, SMC (Arzerra):</p> <p>http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1037_15_ofatumumab_Arzerra/ofat</p>

umumab_Arzerra

2. Šotimaa, SMC (Gazyvaro):
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1008_14_obinutuzumab_Gazyvaro/obinutuzumab_Gazyvaro
3. Kanada, pCODR (Arzerra): <https://cadth.ca/arzerra-chronic-lymphocytic-leukemia-details>
4. Kanada, pCODR (Gazyvaro): <https://cadth.ca/gazyva-chronic-lymphocytic-leukemia-details>
5. Ühendkuningriik, NICE (Arzerra):
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta344/resources/ofatumumab-in-combination-with-chlorambucil-or-bendamustine-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602607841989>
6. Ühendkuningriik, NICE (Gazyvaro):
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta343/resources/obinutuzumab-in-combination-withchlorambucil-foruntreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602606162373>
7. Austraalia, PBS (Arzerra): <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/ofatumumab-psd-11-2014>
8. Austraalia, PBS (Gazyvaro): <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/obinutuzumab-psd-07-2014>
9. a. Valentin Goede et al *Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions* *N Engl J Med* 370;12 march 20, 2014:
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1313984#t=article>
b. *Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study* *Leukemia* (2015) 1600–1618: <https://www.nature.com/articles/leu201514>
10. 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:
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)60027-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)60027-7/abstract)
11. 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.
12. Eichhorst et al *Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015
doi:10.1093/annonc/mdv303:
https://watermark.silverchair.com/mdv303.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAdEwggHNBgkqhkiG9w0BBwagggG-MIIBugIBADCCAbMGCSqGSib3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMDx8i-5F4K79wkXf-AgEQgIIBhOWC7h9UNuDOR_q4IsFgsbF8_R4R23uU9V8_Udbp1dOXk8A1zOEvQC-VzwIrdU_B83RtFEjIgSeWuA4Ewe1yD7AIkfbVnhXr0MWJ491WyxD76PY15MnBiprNZ4ddcvaIfCcxUsxfgUhNsmqIZ83ZDAnEJySz4JyFL8Sm1hOn3mg_7K9h6sf_QnOT5tAu4OrQJAAi-afGD12Nr1uP6c-EcqK_4scxS21i9SJ217mmY0afj0kP_-Ws5Ap6dUwu749wb1z7hs6l5x9-39N6qLIJUVOWTsWhfmEK9sfcLQYFfigG8nov2k7TIW3wBzKMdDYRs-

nuFXYW7dfClS4tQ49WrJH8B6WvKMI djUvYdVR0mpABhNkp9BEqbCHRkaS33wcSS5SKr4bv
WvI36TTb8GmTOFOr6eNe8b2r4IDj-
zskHA0AbcB9Z2THfKqROvwEklVw5GiTLDcjCuF5002YhMKtT-3gPhvhpPBm-zptdGF_Xgq-
ivxFuv0gpFoG7U7pE9EqWz4AiE7k

13. *GAZYVARO, ravimi omaduste kokkuvõte:*

http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf

14. *ARZERRA, ravimi omaduste kokkuvõte:*

http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf

Taotluse esitamise kuupäev	31.12.2017
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Ain Kaare</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	