

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

<b>1. Taotluse algataja</b>	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Hematoloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>Puusepa 8, 51014 Tartu</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel: 7319569 Faks: 7319667</i>
E-posti aadress	<i>edward.laane@regionaalhaigla.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>EDWARD LAANE <a href="mailto:edward.laane@regionaalhaigla.ee">edward.laane@regionaalhaigla.ee</a> SA Põhja-Eesti Regionalhaigla, J Sütiste tee 19, 134 19 Tallinn Tel. 6 171 087, 539 76 332, Fax. 6 172 303</i>

<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Ägeda promüelotsütaarse leukeemia ravi arseentrioksiidiga</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus ( <i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>Hetkel puudub</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Esmase raviliini ravi ja refraktaarse või retsidiveeruva haiguse ravi haigetel, kelle diagnoosiks on äge promüelotsütaarne leukeemia</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse ( <i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine <sup>6</sup> <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi

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

<sup>2</sup> 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.

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

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

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

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

	<input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input 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 põhjus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

*Arseentrioksiid on näidustatud ägeda promüelotsütaarse leukeemia (ÄPL) ravis:*

- *Esmase liini ravi*
- *Refraktaarse või retsidiveeruva haiguse ravi*

*Eestis diagnoositakse keskmiselt ägedat promüelotsütaarset leukeemiat aastas 3.-4.-l patsiendil ja vajadus tuleneb asjaolust, et arseentrioksiid pikendab ägeda promüelotsütaarse leukeemia haigetel üldist elulemust, kusjuures lühendab oluliselt ravi kestvust ja raviga kaasneb vähem elule ohtlikke kõrvaltoimeid, mis on seotud keemiaravist tingitud müelosupressioonist, valgete vererakkude ja trombotsüütide vähesusest.*

*ÄPL iseloomustab spetsiifiline t(15;17) translokatsioon, iseloomulik on morfoloogia ehk promüelotsüütide leid ja märkimisväärselt sage koagulopaatia haiguse diagnoosimisel. Translokatsioon t(15;17) resulteerub hübriidvalgu PML-RAR $\alpha$  moodustumises, mis blokeerib müeloidse differentseerumise ja luuüdisse akumulerevad ebanormaalsed promüelotsüüdid. Arseentrioksiidi toimeks loetakse kaspasid aktivatsiooni, mis omakorda põhjustab programmeeritud rakusurma ehk apoptoosi ja samuti on arseentrioksiidil võime indutseerida promüelotsüütide osalist küpsemist. Arseentrioksiid põhjustab PML-RAR $\alpha$  hübriidvalgu kahjustusi või lagunemist.*

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

*Arseentrioksiidi koos all-trans retinoidhappega (ATRA) on uuritud esmase liini ravis randomiseeritud mitme-keskulise otseses III faasi võrdlusuuringus, mille kontrollgrupi ravi koosnes traditsioonilisest keemiaravist ja ATRA ravist. Uuringusse kaasati haiged, kellel oli diagnoosimisel Lk  $\leq 10 \times 10^9/L$ , ehk madala või keskmise riski patsiendid. Uuring disainiti, kui mitte halvem (ingl k non-inferiority), kus sündmuste-vaba elulemus 2. aastal kahel grupil ei erine 5% (Lo-Coco et al, 2013).*

<i>Jr</i>	<i>Uurin</i>	<i>Uurin</i>	<i>Uuringuss</i>	<i>Uuritava</i>	<i>Esmane</i>	<i>Muu(d)</i>	<i>Alternatii</i>	<i>Jälgimise</i>
<i>k</i>	<i>gu</i>	<i>gu</i>	<i>e</i>	<i>teenuse</i>	<i>tulemus,</i>	<i>tulemus(e</i>	<i>v(id)</i>	<i>perio d</i>
<i>n</i>	<i>autori</i>	<i>kvalite</i>	<i>hõlmatud</i>	<i>kirjeldus</i>	<i>mida</i>	<i>d), mida</i>	<i>millega</i>	

<i>r.</i>	<i>(te) nime d</i>	<i>et<sup>7</sup></i>	<i>isikute arv ja lühiseloostus</i>		<i>hinnati</i>	<i>mõõdeti/hinnati</i>	<i>võrreldi</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>
1	Lo-Coco F, et al.	B	156 patsienti, 77 patsienti ATRA-arseentrioksiid ravigrupis, 79 patsienti ATRA-kemoterapia ravigrupis, kellel oli esmaselt diagnoositud madala või keskmise riski ÄPL	Arseentrioksiid ÄPL esmase liini ravis	Sündmuste vaba elulemus 2. aastal	Hematoloogilise remissiooni sagedus peale induktsioonravi, retsidiivide kumulatiivne sagedus, üldine elulemus, minimaalsed residulaasid ja haiguse kineetika, toksilisus	ATRA koos kemoterapiaga	Keskmine jälgimisperiood oli 34,4 kuud
2	Soignet et al, 2001	B – oma hinnangu on andnud Euroopa ravimiamet	Kokku 40 patsienti, 21 patsienti esimese ÄPL retsidiiviga ja 19 patsienti teise või enama ÄPL retsidiiviga	Arseentrioksiid refraktaarse või retsidiivruva ÄPL ravis	Täisremissioonide sagedus	18 kuu üldine elulemus ja 18 kuu retsidiivivaba elulemus	II faasi uuringus ei ole kontrollgruppi, saab võrrelda ajaloolise kontrolliga. Raviks kõrgdoosi keemiaravi ja siirdamine	Keskmine jälgimisperiood oli 17,1 kuud

<sup>7</sup> 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.

*Retsidiveeruva haiguse ravi meditsiinilist kasu on hinnanud Euroopa Ravimiamet. Oma hinnagusse kaasati lisaks Soignet SL et al, 2001. aastal publitseeritud uuringule veel retsidiveeruva haiguse varasem uuring 12 patsiendiga (Soignet SL et al, 1998).*

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

*Arseentrioksiidi III faasi randomiseeritud uuring avaldati 11. juulil 2013 ja seetõttu ei ole leidnud kajastamist Euroopa riikide ravijuhistes. Refraktaarse või retsidiveeruva haiguse ravis on arseentrioksiid standardravi komponent, vastavalt European LeukemiaNet ravisoovitustele (European APL group of experts, 12.12.2007). Arseentrioksiid on saanud Euroopa Ravimiameti heakskiidu retsidiveeruva/refraktaarse ÄPL ravis.*

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

*Eestis ei ole seni arseentrioksiidi kasutatud, maailmapraktikas on arseentrioksiid kasutusel ÄPL ravis 1990-ndate aastate lõpust (Niu C et al, 1999), mistõttu ravikogemust arseentrioksiidiga tuleb pidada märkimisväärseks. Esmasliini II faasi uuring, kuhu kaasati ka kõrg-riski patsiendid on publitseeritud 2006.aastal. Uuringusse kaasati patsiente alates 2002. aasta veebruarist (Estey E et al, 2006).*

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

*Arseentrioksiis parandas 2 aasta üldist elulemust võrreldes standardraviga 91%-lt 99%-le,  $p = 0,02$ . Elulemuse paranemine on kliiniliselt ja statistiliselt oluline. Arseentrioksiidi soovitatakse kasutada euroopa ekspertide ja Euroopa Ravimiameti poolt retsidiveeruva/refraktaarse haiguse ravis. Eestis on seni võimalik ÄPL patsiente ravida ATRA ja kemoteraapiaga.*

Uuringu nimetus	Teenusest saadav tulemus	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -
1	2	4	5
<i>Lo-Coco F et al, 2013</i>	<i>2.a üldelulemus 99%</i>	<i>2.a üldelulemus 91%</i>	
<i>Soignet SL et al, 2001</i>	<i>2.a üldelulemus 66%</i>	<i>3.a üldelulemus 63%</i>	

Uuringu nimetus	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -
<i>Lo-Coco F et al, 2013</i>	<i>Dokumenteeritud palavik ja infektsioonid, 26 episoodi</i>	<i>Dokumenteeritud palavik ja infektsioonid, 59 episoodi</i>	
<i>Soignet SL et, 2001</i>	<i>Hüpokaleemia ja hüperglütseemia 13%-l, düspnoe 10%-l</i>	<i>Intensiivse raviga seotud suremus ca 10%</i>	

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

*ÄPL ravi arseentrioksiidiga on uus teenus. Kehtivas loetelus on ÄPL ravi kompenseeritud üldises ägeda müeloidse leukeemia keskmises hinnas (kood 305R), mille hulka on arvestatud kemoteraapia ja ATRA. ÄPL ravi eraldi kodeerimine on täpsem ja asjakohasem, sest seni ole arseentrioksiid näidanud tõestatud efektiivsust teiste ägeda müeloidse leukeemia vormide korral. ÄPL kodeeritakse RHK-10 klassifikatsioonis eraldi koodina, C92.4. ATRA on kapsel, mida on õiglasem kompenseerida retsepti*

alusel suukaudse ravina. Kokkuvõttes muutub kehtiv loetelu täpsemaks ägeda müeloidse leukeemia ravi kompenseerimisel, mis vastab ka patsientide õigustatud ootustele. Keemiaravi tuleb lisada APL juurde arseentrioksiidi ravi ajal harva, mis on kompenseeritav 305R korrigeerimisel.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

ÄPL diagnoosimisel ja ravitulemuste hindamiseks on vajalikud luuüdi uuringud koos immuunvärvingutega, molekulaarsed uuringud ja läbivoolutsütomeetrilised uuringud. Teenus ei too lisakulusid ÄPL standardses käsitlemises.

#### 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):

P tabeli uuringu jrk nr.	3.2. Teenusest saada tulemus	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -
1	2	3	4	5
1	2 aasta sündmuste vaba elulemus	97%	86% (p <0,001)	
1	Täisremissioon	100%	95% (p =0,12)	
1	2 elulemus	99%	91% (p =0,02)	
2	Täisremissioon	85%	Täisremissioone 55-86%, sõltuvalt eelnevate retsidiivide arvust, kuid ravi on väga toksiline ja kõikidel patsientidel ei ole võimalik läbi viia intensiivset keemiaravi.	
2	18 kuu arvestatud üldine elulemus	66%	Haigusvaba elulemus peale allogeenset siirdamist 8,2 kuud (Thomas X et al, 2000)	
2	18 kuu arvestatud retsidiivi vaba elulemus	56%	Euroopa grupi uuringu keskmine haigusvaba elulemus 63% (Thomas X et al, 2000)	

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

P tabeli uuringu jrk nr.	3.2. Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -
1	>15 päeva kestev III või IV raskusastme trombotsütopeemia	Induktsioonis 59%-l pts I tsüklis 6%-l pts II tsüklis/	Induktsioonis 88%-l pts (p <0,001) I tsüklis 18%-l pts (p = 0,02) II tsüklis/	

			konsolidatsioonis 6%-l pts III tsüklis/ konsolidatsioonis 3%-l pts	konsolidatsioonis 65%-l pts (p <0,001) III tsüklis/ konsolidatsioonis 15%-l pts (p = 0,02)	
1	>15 päeva kestev III või IV raskuastme neutropeenia	Induktsioonis 46%-l pts I tsüklis 6%-l pts II tsüklis/ konsolidatsioonis 6%-l pts III tsüklis/ konsolidatsioonis 4%-l pts	Induktsioonis 79%-l pts (p <0,001) I tsüklis 35%-l pts (p <0,001) II tsüklis/ konsolidatsioonis 76%-l pts (p <0,001) III tsüklis/ konsolidatsioonis 25%-l pts (p = 0,004)		
1	III või IV raskuastme hepaatiline toksilisus	63%-l patsientidest	6%-l patsientidest (p <0,001)		
1	QT intervalli pikenemine	16%-l patsientidest	0%-l patsientidest (p <0,001)		
2	Raske hüopkaleemia	13%			
2	Rakse hüperglütseemia	10%			
2	Rakse neutropeenia	8%			

Esmase liini ravis ATRA ja arseentrioksiid ravi põhjustas statistiliselt väga oluliselt vähem rasket trombotsütopeeniat ja neutropeeniat. Raske trombotsütopeeniaga kaasneb suur oht eluohtlikele veritsustele ja rakse neutropeeniga eluohtlikele infektsioonidele. Palavikke ja dokumenteeritud infektsioone registreeriti ATRA ja arseentrioksiidi ravirühmas 26 episoodi ja ATRA-kemoterapia rühmas 59 episoodi,  $p < 0,001$ . Hepaatiline toksilisus lahenes kõikidel juhtudel, kui tehti ravis vahe arseentrioksiidi, ATRA või mõlemaga või keemiaraviga ATRA-keemiaravi grupi säilitusravi ajal. QT intervall pikenes 12 patsiendil ATRA ja arseentrioksiidi ravi rühmas (16%) ja mitte ühelgi patsiendil ATRA-keemiaravi rühmas,  $p < 0,001$ . Ainult 1 patsiendil tuli ravi arseentrioksiidiga katkestada. Üldiselt ei loeta arseentrioksiidist põhjustatud QT intervalli kliiniliselt oluliseks probleemiks, vaid pigem EKG numbriliseks näiduks, kuid patsiente tuleb jälgida.

Retsidiivi/refraktaarse haiguse II faasi kliinilises uuringus on kõrvaltoimete sagedust, mis on otseselt seotud arseentrioksiidi raviga raske hinnata kontrollgrupi puudumise tõttu. Sagedasemateks kõrvaltoimeteks loeti iiveldust, peavalu, hüopkaleemiat ja hüperglütseemiat, kuid uuringu käigus ei registreeritud ühtegi surm lõpet, mis oleks seostatav arseentrioksiidi raviga. Traditsioonilise kõrgdoosi keemiaraviga on oodatav ravist tingitud suremus 10% juures.

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

III raskusastme neutropeenia defineeritakse kui neutropeenia  $<1,0 \times 10^9/L$  ja IV raskusastme neutropeenia  $<0,5 \times 10^9/L$ . Kokkuvõtvalt on III ja IV raskusastme neutropeenia raske neutropeenia, mis vajab suure tõenäosusega hospitaliseerimist ja laia toimespektriga intravenooset antibakteriaalset ravi. Neutropeenia lühendamiseks kasutatakse neutrofiilide kasvufaktoreid. Neutropeenia on ka üheks peamiseks põhjuseks ravimite dooside alandamisel ja ravikuuride vahe pikendamisel, mis vähendavad patsientidele tervistumise võimalusi.

III raskusastme trombotsütopeenia defineeritakse kui trombotsütopeenia  $<50 \times 10^9/L$  ja IV raskusastme trombotsütopeenia  $<25 \times 10^9/L$ . III astme trombotsütopeeniaga suureneb oluliselt risk eluohtlikele veritsustele ja IV raskusastme trombotsütopeenia korral on enamus patsientidele vaja teostada trombotsüütide kontsentraadi ülekandeid. Trombotsütopeenia ravis võib kasutada ka traneksaamhapet, sõltuvalt patsiendi seisundist ja statsionaaris intravenoosselt või ambulatoorselt tabletina.

Maksatoksilisuse ja/või QT intervalli pikenemise korral vähendatakse ravimite arseentrioksiidi, ATRA või keemiaravi doose või jäetakse ravi ajutiselt ära. Selle järel jälgitakse maksaensüümide ja/või QT intervalli normaliseerumist ja kui analüüsid normaliseeruvad, jätkatakse 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 või ATRA ravi 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 ravitüüside kõikides üksikasjades, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravitulemust.

## 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:

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal $t^*$	Patsientide arv aastal $t+1$	Patsientide arv aastal $t+2$	Patsientide arv aastal $t+3$
1	2	3	4	5
ÄPL, esmasliini ravi	3	3	3	3
ÄPL, refraktaase/retsidiveeruva haiguse ravi	1	1	1	1

\* $t$  – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

ÄPL on harv haigus, konkreetse aasta haigestumus võib olla väga varieeruv, viimase 5 aasta 2008-2013 jooksul on ÄPL ravi vajanud kokku Eestis 19 patsienti.

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

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal $t$	Teenuse maht aastal $t+1$	Teenuse maht aastal $t+2$	Teenuse maht aastal $t+3$
1	2	3	4	5
ÄPL esmasliini ravi, C92.4				
ÄPL refraktaarse/retsidiiveeruva haiguse ravi, C92.4				

Arvutused on tehtud viimase 5 aasta haigestumuse ja ravivajaduse põhjal, 2008-2013, arvutused on tehtud arvestades maksimaalset kulu. Reaalsed mahud on eeldatavalt mõnevõrra väiksemad.

## 6. Taotletava teenuse kirjeldus

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

Arseentrioksiid manustatakse intravenoosselt 1-2 tunnise infusioonina statsionaaris esmase induksioonravi faasis ja edasi ambulatoorselt päevaravi osakonnas. Ambulatoorse ravi ajal on raviskeem koostatud sellisena, et laupäeviti ja pühapäeviti ravi ei toimu, need on ravivabad päevad.

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

Arseentrioksiidi manustamine ei vaja spetsiifilist premedikatsiooni ja manustamiseks vajalikud toimingud on identsed standardse keemiaravi manustamisega.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Arseentrioksiid manustatakse intravenosse infusioonina. See eeldab veeni punkteerimist või tsentraalse püsiva veenitee loomist. Ambulatoorse ravina võib peale manustamist patsient lahkuda koju. Kõrvaltoimete tekkel toimitakse vastavalt kõrvaltoimete iseloomule, näiteks maksakahjustuse korral vähendatakse doosi või tehakse ravi vahe.

## 7. Nõuded teenuse osutajale

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

Regionaalhaigla, keskhaigla.

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

Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid või ümberkorraldusi

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;



Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

*Ei ole asjakohane.*

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

*Ei ole asjakohane.*

## 8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

*Teenuse hinnaks on müügiloa hoidja poolt pakutud:*

*TRISENOX (Arsenii trioxidum) inf lahus kontsentratsioonis 1mg/ml, 10 ml N10 ehk 100 mg hinnaks EUR. Sellele hinnale lisandub 9% käibemaks ja lõplikuks hinnaks kujuneb 100 mg EUR, 1 mg hinnaks kujuneb EUR-i.*

*Kogumaksumuse arvutamine patsiendi ravikuuri kohta:*

*Doos 0,15 mg/kg, kehakaal 80 kg, päeva annus 12 mg*

*Induktsioon 32 päeva = 384 mg*

*Konsolidatsioon 5.-l päeval nädala jooksul, kokku 4 nädalat, annus nädalas 5 x 12 mg = 60 mg, kokku 4 x 60 mg = 240 mg*

*Ravikuuris kokku 4 konsolidatsiooni tsükli, koguannus 4 x 240 mg = 960 mg*

*Kogu ravi doos 1 patsiendi kohta = 384 mg + 960 mg = 1344 mg*

*Kogu ravi maksumus 1 patsiendi kohta esmasliini ravis: x 1344 = EUR*

*Redutseerides doosi 10 mg päevas, kujuneb maksimaalseks hinnaks 32 x 10mg + 800 mg = 1120 mg x EUR.*

*Refraktaarse retsidiveeruva ravi maksimaalseks annuseks on 50 doosi e. päeva induktsioonravis ja 25 doosi e. päeva konsolidatsioonravis, kokku 75 päeva. Maksimaalne doos 12 mg x 75 = 900 mg, maksimaalne maksumus 900 x = EUR, redutseerides päevadoosi 10 mg, kujuneb hinnaks 750 x = EUR.*

*Arvestades 3 esmasliini ravi saavat patsienti ja 1 retsidiivi/refraktaarse haiguse ravi saavat patsienti 1 aasta kohta kujuneb ravi kogumaksumuseks 1. aasta kohta 3 x + = EUR 12 mg päevadoosi korral ja 3 x + = EUR 10 mg päevadoosi korral.*

*Arvestades ravi tervistavat iseloomu, aja jooksul patsientide ravivajadus ja ravikulu ei akumuleeru.*

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;

*Patsiendi ravitakse ja jälgitakse hematoloogi järelevalve all. Teenus on patsiendi jaoks parim ravi, millega pikeneb patsiendi elu ja on suurem tõenäosus tervistuda. Teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite vajadus ei erine alternatiivsete teenuste kulust, vaid pigem vajadus kaasnevate teenuste ja soodusravimite järele väheneb, sest kogu ravikuur on ligi 1,5 aastat lühem alternatiivsest teenusest ja oluliste ravitsüsituste sagedus on väiksem.*

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

*Arseentrioksiidi ravi kombinatsioonis ATRA-ga kestab koos induktsioonraviga 32-33 nädalat, mis on ligi 1,5 aastat lühem, kui traditsiooniline ATRA-keemiaravi, mis kestab kokku 2 aastat. Seega lüheneb raviepisood oluliselt ja eeldatavalt vähenevad ajutise töövõimetuse hüvitise kulud koos sellega samuti märkimisväärselt.*

*Retsidiveeruva/refraktaarse ÄPL ravi ei vasta hetkel euroopa ravistandarditele.*

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

*Võrreldes alternatiivse raviga ei tohiks patsiendi enda poolt tehtavad kulutused suurenema. Efektivsema raviga on oodata patsiendi enda kulutuste vähenemist, sest tervistumise protsent on kõrgem ja väheneb järgmise raviliini vajadus.*

## 9. Omaosalus

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

*Patsientide omaosalus ei ole vajalik ega põhjendatud.*

10. Esitamise kuupäev	30.12.2013
11. Esitaja nimi ja allkiri	Edward Laane

## 12. Kasutatud kirjandus

Estey E et al. Use of all-*trans* retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukaemia. *Blood*, May 1, 2006. 107:3469-3473.

European APL group experts. 12.12.2007. European recommendation for salvage therapy of relapsed acute promyelocytic leukaemia (APL) including arsenic trioxide (ATO). [http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/aml/apl/apl\\_recommendations/index\\_eng.html](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/aml/apl/apl_recommendations/index_eng.html)

Lo-Coco F et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, July 11, 2013. 369:111-121.

Niu C et al. Studies on treatment of acute promyelocytic leukaemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukaemia patients. *Blood*, 1999. 94:3315-3324.

Soignet SL et al. Complete Remission After Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia With Arsenic Trioxide. *The New England Journal of Medicine*, November 5, 1998. 339:1341-1348.

Soignet SL et al. United States Multicenter Study of Arsenic Trioxide in Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, September 15, 2001. 19:3852-3860.

Thomas X et al. for APL Study Group. Treatment of relapsing acute promyelocytic leukaemia by all-*trans* retinoic acid therapy followed by timed sequential chemotherapy and stem cell transplantation. *Leukemia*, June 2000. 14:1006-1013.