

## Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Ägeda müeloidse leukeemia ravi detsitabiiniga eakatel patsientidel (vanusegrupis 65aastat ja vanemad) Keskmise ja kõrge riskiga müelodüsplastilise sündroomi ravi patsientidel, kellel pole võimalik allogeenne tüvirakkude siirdamine
<b>Taotluse number</b>	983

Taotluses ei ole kinni peetud Eesti Haigekassa tervihoiuteenuste loetelu muutmise taotluse vormist ega täitmisjuhendist, mistõttu osad aspektid on taotluses jäänud kajastamata.

### 1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Teenuse osutamise näidustused nii müelodüsplastilise sündroomi kui ägeda müeloidse leukeemia osas on õiged, asjakohased ja põhjendatud.

### 2. Tõendus põhise

#### 2.1. kliiniliste uuringute järgi

Taotluses esitatud uuringud on asjakohased. Tegemist on uuringutega, mille põhjal ravimile anti Ameerika Ühendriikides müelodüsplastilise sündroomi näidustusel ja Euroopas ägeda müeloidse leukeemia näidustusel müügiluba. Taotluses refereeritavatest uuringutest kaks olid randomiseeritud, mitmekeskuselised kontrollgrupiga III faasi uuringud (uuringu kvaliteet B), kolmas oli avatud, ühe rühmaga II faasi uuring (uuringu kvaliteet C).

Lisaks taotleja poolt toodud uuringutele tuvastati Pubmedi andmebaasi otsingut kasutades veel üks randomiseeritud, mitmekeskuseline, kontrollgrupiga III faasi uuring müelodüsplaasia näidustusel (uuringu kvaliteet B) (1) ning kaks kontrollgrupita II faasi uuringut ägeda müeloidse leukeemia näidustusel (uuringu kvaliteet C) (2,3). Andmed lisandunud uuringute kohta on toodud alljärgnevas tabelis.

<i>J r k n r.</i>	<i>Uuringu autori(teenimised)</i>	<i>Uuringu kvaliteet</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostumus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati, tulemusnäitaja</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati, ning tulemusnäitaja</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi, tulemusnäitaja</i>	<i>Jälgimise periood</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
1	Lübbert et al 2011 (1)	B Randomiseeritud, kontrollgrupiga III faasi uuring	233 patsienti (vanus $\geq 60$ eluaasta müelodüsplaasia või kroonilise müelomonotsütaarse leukeemia diagnoos, IPSS kõrgrisk,	Detsitabiin 15 mg/m <sup>2</sup> i.v.3 x päevas 3 päeva jooksuliga 6 nädala tagant	Üldine elulemus	Aeg ägeda müeloidse leukeemia tekke või surmani, progressioonivaba elulemus, parima	Parim toetav ravi	36 kuud

			keskrisk-1või keskrisk-2), 114 patsienti randomiseeriti parima toetava ravi rühma ja 119 patsienti detsitabiini rühma			ravivastuse määr, toksilisus ja elukvaliteet		
2	Blum et al 2010 (3)	Kontrollgrupi ta II faasi uuring	53 patsienti ägeda müeloidse leukeemia diagnoosiga, vanus $\geq 60$ eluaasta	Detsitabiin 20 mg/m <sup>2</sup> i.v. 10 päeva jooksul	Täieliku ravivastuse määr	Üldine ja haigusvaba elulemus	-	
3	Lübbert et al 2012 (2)	Kontrollgrupi ta II faasi uuring	227 patsienti ägeda müeloidse leukeemia diagnoosiga, vanus $\geq 60$ eluaasta	Detsitabiin 135 mg/m <sup>2</sup> kogudoosis 72 t jooksul iga 6 nädala tagant	Parima ravivastuse määr (antileueekmiline efekt + täielik ravivastus + osaline ravivastus)	Ravivastuse määr (täielik ja osaline ravivastus) ja üldine elulemus	-	

Müelodüsplaasia näidustusel läbi viidud III faasi uuringutes (Kantarijan et al 2006, Lübbert et al 2011) oli detsitabiini alternatiiviks parim toetav ravi (verekomponentide ülekanded, antibakteriaalne ravi infektsioonide korral, vereloome kasufaktorid) ning ägeda müeloidse leukeemia näidustusel läbiviidud III faasi uuringus (Kantarijan et al 2012) eelnevalt kirjeldatud parim toetav ravi ja tsütostaatiline ravi madalas doosis tsütarabiiniga.

Ühtegi võrdlevat uuringut, kus müelodüsplaasia näidustusel oleks detsitabiini efektiivsust võrreldud asatsitidiiniga, läbi viidud ei ole.

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

Taotluses on esitatud kõik taotletava teenuse olulisemad näitajad tervisele- täieliku ja osalise ravivastuse saavutamise määrad, aeg ägeda müeloidse leukeemia tekkeni ning kas esmase või sekundaarse tulemusnäitajana progressioonivaba ja üldine elulemus. Nimetatud tulemusnäitajad on asjakohased ning kliiniliselt olulised. Märkusena võib tuua, et vaid ühe refereeritava uuringu tulemused on toodud punktis 4.1 ja esitatud ülevaatlikult tabeli kujul, kahe teise uuringu tulemusi oli refereeritud punktis 3.1, kus nendest ülevaate saamine oli raskendatud. Ülevaatlikkuse parandamiseks on alljärgnevasse tabelisse lisatud ka taotluses toodud uuringute tulemusnäitajad, müelodüsplaasia näidustusel teostatud uuringud ning ägeda müeloidse leukeemia uuringud on toodud eraldi tabelites.

#### Äge müeloidne leukeemia

Punktis 2.1. tabeli uuringu jrk nr	Teenusest saadav tulemus	Detsitabiin	Võrdlusgrupp	

2	Täieliku ravivastuse määr	47%		95%CI 33-61%
2	Üldise elulemuse mediaan	55 nädalat		95%CI 36-72
2	Haigusvaba elulemuse mediaan	46 nädalat		95%CI 30- veel saabumata
3	Parim ravivastuse määr	52%		95%CI 46-59%
3	Ravivastuse määr	26%		95%CI 20-32%
3	Üldise elulemuse mediaan	5,5 kuud		
3	1 aasta üldine elulemuse määr	28%		95%CI 22-34%
3	2 aasta üldise elulemuse määr	13%		95%CI 8-17%
Taotlus 1	Üldise elulemuse mediaan	7,7 kuud	5,0 kuud	HR 0,85 95%CI 0,69-1,04 p=0,108
Taotlus 1	Täieliku ravivastuse määr	17,8%	7,8%	p=0,001
Taotlus 1	Progressioonivaba elulemus	3,7 kuud	2,1 kuud	
Taotlus 3	Täieliku ravivastuse saavutamise määr	23,6%		95%CI 13,2-37%
Taotlus 3	Üldise elulemuse mediaan	7,6 kuud		95%CI 5,7-11,5

### Müelodüsplastilised sündroomid

Punktis 2.1. tabeli uuringu järk nr	Teenusest saadav tulemus	Detsitabiin	Võrdlusgrupp	
1	Üldise elulemuse mediaan	10,1 kuud	8,5 kuud	HR 0,88 95%CI 0,66-1,17 p=0,38
1	Progressioonivaba elulemuse mediaan	6,6 kuud	3 kuud	HR 0,68 95% CI 0,52-0,88 p=0,004
1	Aeg ägeda müeloidse leukeemia tekke või surmani	8,8 kuud	6,1 kuud	HR 0,85 95% CI 0,64-1,12 p=0,24
Taotlus 2	Ravivastuse määr	30%	0%	p=0,001
Taotlus 2	Aeg ägeda müeloidse leukeemia tekke või surmani	12,1 kuud	7,8 kuud	p=0,16
Taotlus 2	Üldise elulemuse mediaan	14,0 kuud	14,9 kuud	p=0,636

Nii mõlemas müelodüsplaasia näidustusel läbiviidud III faasi randomiseeritud uuringus kui ägeda müeloidse leukeemia näidustusel läbiviidud III faasi randomiseeritud uuringus võrreldes võrdlusgrupiga üldises elulemuses statistiliselt olulist erinevust ei tekkinud, kuid ägeda müeloidse leukeemia näidustusel läbi viidud uuringus muutus uuringurühmade täiendaval jälgimisel, eelnevalt mitteplaneeritud analüüsil mediaanelulemuse erinevus statistiliselt oluliseks, kusjuures üldise elulemuse mediaanid jäid muutumatuks (7,7 versus 5 kuud, HR=0,82, 95%CI 0,68-0,99, p=0,037). Küll pikenes detsitabiinraviga mõlema müelodüsplaasia näidustusel teostatud uuringus aeg ägeda meloidse leukeemia tekke või surmani, kuid seda statistiliselt mitteolulisel määral.

2.3. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Taotluses väljatoodud kõrvaltoimed ja tüsistused on asjakohased ning taotletava teenuse kasutamisel on kõrvaltoimete ja tüsistuste hulk võrdne alternatiivsete meetoditega, kui parima toetava ravi koosseisus kasutatakse ka ravi madalas doosis tsütarabiiniga.

2.4. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Kuna teenuse kasutamise näidustused on väga selgepiirilised ja üheselt arusaadavad puudub oht teenuse väär-, ala- ja liigkasutuseks, nimetatud aspekt on ka taotluses asjakohaselt käsitletud.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Taotluses toodud kasutatavad alternatiivsed raviviisid on asjakohased ning kajastatud on enamuse Eestis kasutust leidvad alternatiivsed raviviisid- nii parim toetav ravi kui ka parim toetav ravi koos madalas doosis tsütarabiiniga. Alternatiivsete teenuste tulemused ning kõrvaltoimete ja tüsistuste esinemissagedus ning ravi on taotluses toodud asjakohaselt ja korrektselt.

Müelodüsplaasia näidustusel on Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu finantseeritav asatsitidiin (Tervishoiuteenust koodiga 361R osutatakse täiskasvanud patsiendile, kellele ei ole võimalik siirata vereloome tüvirakke ning kelle seisund vastab rahvusvahelise prognostilise skoori süsteemi IPSS kohaselt keskmisele-2 või kõrge riskiga müelodüsplastilisele sündroomile. Ravi alustamise ja jätkamise otsustab ekspertkomisjon), mis on jäänud taotluses mainimata. Samas tuleb tõdeda, et ei ole ka teostatud ühtegi võrdlevat uuringut, kus oleks asatsitidiini efektiivsust müelodüsplaasia näidustusel võrreldud detsitabiini efektiivsusega.

Ägeda müeloidse leukeemia puhul kasutatavad raviskeemid on finantseeritavad teenuse 305R kaudu.

4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Taotluses ei ole esitatud tõendus põhisisust Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel. Lisaandmete küsimise käigus on taotleja esitanud kaks European Leukemia Neti ravijuhist: neist ägeda müeloidse leukeemia ravijuhises detsitabiini kasutamist olulisel määral ei käsitleta (juhised on publitseeritud 2010 aastal, vastavasisuline randomiseeritud uuring publitseeriti 2012 aastal), müelodüsplastilise sündroomi ravijuhises (publitseeritud 2013) eelistatakse hüpometüleerivatest ainetest asatsitidiini, kuigi viidatakse, et puudub tõendus põhisisus lõplikke hinnangute andmiseks.

Ravimi kasutamiseks Eestis pole kohliku ravijuhise loomine vajalik, küll aga tuleb teenust osutavatel raviasutustel oma raviasutuse sisestes juhistes selgelt sätestada taotletava ravimi kasutusnäidustused vastavalt läbirääkimiste käigus Eesti Haigekassaga kokkulepitud näidustustele.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta nii maailmapraktikas kui ka Eestis on korrektsed ja asjakohased.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Taotluses toodud teenuse tegevuse kirjeldus on asjakohane ja õige.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Eesti teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos on adekvaatsed.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;  
Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.
9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;
- 9.1. teenuse osutaja;  
Loetelu teenuse võimalike osutajate kohta (regionaalhaiglad) on asja- ja ajakohane.
- 9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;  
Infrastruktuuri kirjeldus ning andmed täiendavate ressursside vajaduse kohta on asjakohased. Taotletava teenuse rakendamine ei nõua raviautuselt infrastruktuuri muutmist ega täiendavaid ressursse. Regionaalhaiglates, kus pakutakse hematologiaalast raviteenust on vajalik infrastruktuur olemas.
- 9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;  
Andmed personali ning tema hariduse, väljaõppe ja täiendõppe kohta on taotluses asjakohased. Taotletava teenuse kautuselevõtt ei nõua personali eraldi väljaõpet.
- 9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;  
Teenuse kvaliteetse osutamise tagamiseks ei ole vajalik sätestada minimaalseid teenuse osutamise mahtusid ning see on ka taotluses ära toodud.
- 9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;  
Teenuse potentsiaalsete osutajate (regionaalhaiglad) töökorraldus tagab rakendatava teenuse kvaliteetse osutamise ning selleläbi ka võimalikult hea ravitulemuse.
10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;  
Taotluses ei ole nimetatud punkt käsitlemist leidnud.  
Taotletaval teenusel on täiendav mõju kehtivale loetelule, kus ägeda müeloidse leukeemia ravi on finantseeritav teenuskoodi 305R kaudu ja müelodüsplaasia ravi asatsitidiiniga teenuskoodi 361R kaudu. Detstabiini taotluse rahuldamise korral oleks lahenduseks: a) ägeda müeloidse leukeemia näidustuse puhul muuta teenuskoodi 305R kaalutud keskmist hinda b) finantseerida detsitabiin nii ägeda müeloidse leukeemia kui müelodüsplaasia näidustusel teenuskoodi 361R kaudu, muutes nimetatud teenuskoodi hinda ja kasutamise näidustust. Selle variandi kasuks räägib detsitabiini hind, mis jääb asatsitidiiniga samasse suurusjärku ning fakt, et mõlemad ravimid kuuluvad hüpometüleerivate ravimite gruppi. c) uue teenuskoodi kehtestamine
11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus  
Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus on asja- ja ajakohane ega erine teiste bioloogiliste või tsütostaatiliste ravimite manustamisest.
12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Ägeda müeloidse leukeemia ravi detsitabiiniga eakatel patsientidel (vanusegrupis 65aastat ja vanemad) Keskmise ja kõrge riskiga müelodüsplastilise sündroomi ravi patsientidel, kellel pole võimalik allogeenne tüvirakkude siirdamine	

<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Hematoloogide Selts	
<b>Teenuse tõendus põhjus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga</b>	<b>B</b>	
<b>Senine praktika Eestis</b>	Kasutatud nn <i>named patient programm</i> raames alates 2008 müelodüsplastilise sündroomi näidustusel ja alates 2012 aastast ägeda müeloidse leukeemia näidustusel	
<b>Vajadus</b>	Prognoositav patsientide arv aastas kuni 30 patsienti	
<b>Muud asjaolud</b>		
<b>Kohaldamise tingimuste lisamine</b>	Teenuse osutamine ainult hematoloogia raviteenust pakkuvates regionaalhaiglates.	

### 13. Kasutatud kirjandus

1. Lübbert M et al. Low-Dose Decitabine Versus Best Supportive Care in Elderly Patients With Intermediate- or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) Ineligible for Intensive Chemotherapy: Final Results of the Randomized Phase III Study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2011, May; 29(15), pp.1987-1996
2. Lübbert M et al. A multicenter phase II trial of decitabine as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia judged unfit for induction chemotherapy. *Hematologica* 2012; 97(3), pp.393-401
3. Blum W et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day Schedule of decitabine. *PNAS* 2010, April 107(16), pp.7473-7478