

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE
TAOTLUS**

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Hematoloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>Puusepa 8, 51014, Tartu</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>7 319564; faks: 7 319503</i>
E-posti aadress	<i>hematoloogia@gmail.com</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Mirja Varik SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Sütiste tee 19, 13419, Tallinn. Tel: 6 172 170, mirja.varik@regionaalhaigla.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoterapiakuur</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>321R</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Teenuse kaasajastamine: II tüüpi CD20 vastase monoklonaalse antikeha obinutuzumabi lisamine tervishoiuteenuse piirhinna arvestusse</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu ¹ <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <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, lahanged ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused

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

² 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- 2 ning 8.1.

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

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

3. Tõendus põhised ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks; Taotluse aluseks on CD20-vastase monoklonaalse antikeha **obinutuzumabi** registreeritud kasutusnäidustus kombinatsioonis kloorambutsiiliga eelnevalt ravimata kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga täiskasvanud patsientidel, kellele ei sobi kaasnevate haiguste tõttu ravi fludarabiini täisannusega.

CD20 antigeen on ideaalne sihtmärk, kuna presenteerub kõikidest B-lümfotsüütidest 95%-i pinnal ning on eriti ekspresseeritud maliigsetel B-rakkudel. Anti-CD20 antikehad mõjutavad antikehast sõltuvat tsellulaarset tsütotoksilisust (ADCC), fagotsütoosi (ADCP), komplemendist sõltuvat tsütotoksilisust (CDC) ja otseselt raku surma.

Obinutuzumab on rekombinantne monoklonaalne humaniseeritud ja glükotehnoloogia abil töödeldud IgG1 alamklassi kuuluv II tüüpi CD20-vastane monoklonaalne antikeha, mille toime on suunatud spetsiifiliselt CD20 transmembraanse antigeeni ekstratsellulaarsele lingule mittemaliigsetel ja maliigsetel pre-B-lümfotsüütidel ja küpsetel B-lümfotsüütidel, kuid mitte vereloome tüvirakkudel, pro-B-lümfotsüütidel, normaalsetel plasmarakkudel või teistel normaalsete kudede rakkudel. Obinutuzumabi Fc osa glükotehnoloogia abil töötlemine tagab suurema afiinsuse FcγRIII retseptorite suhtes immuunsüsteemi efektorrakkudel, nagu NK (*natural killer*) rakkudel, makrofaagidel ja monotsüütidel, võrreldes glükotehnoloogia abil mittetöödeldud antikehadega (nagu näiteks rituksimab).

Võrreldes I tüüpi antikehadega iseloomustab obinutuzumabi kui II tüüpi antikeha tõhusam otsese rakusurma indutseerimine koos komplemendist sõltuva tsütotoksilisuse (CDC) samaaegse vähenemisega samaväärse annuse kasutamisel ning suurem antikehast sõltuv tsellulaarne tsütotoksilisus (ADCC).

Kuna kroonilise lümfotsütaarse leukeemia patsientide vanus diagnoosimisel on keskmiselt 72 aastat (umbes 70% patsientidest on vanuses ≥ 65 aasta), muutub ravi alustamisel valiku tegemisel üha olulisemaks patsiendi üldine tervislik seisund ja kaasnevate haiguste olemasolu, mis mõjutavad ravi taluvust.

Varasemad randomiseeritud uuringud on näidanud, et monoklonaalse anti-CD20 antikeha rituksimabi lisamine esmavalikuravis fludarabiinile ja tsüklofosfamiidile pikendab füüsiliselt heas seisundis (nn *fit*) patsientide elulemust võrrelduna üksnes keemiaravi saanutega.

III faasi randomiseeritud uuring BO21004/CLL11 näitas, et II tüüpi anti-CD20 antikeha kasutamisel põhinev kemoimmuunravi (kombinatsioonis kloorambutsiiliga) kaasuvate haigustega patsientidel pikendas oluliselt aega haiguse järgmise progressioonini (progressioonivaba elulemust, hazard ratio, 0.39; 95% CI, 0.31 to 0.49; $P < 0.001$) ja andis oluliselt pikema täieliku ravivastuse (20.7% vs. 7.0%) ja ka molekulaarse ravivastuse määra, kus obinutuzumabi koos kloorambutsiiliga saanute rühmas oli ravi lõpus MRD negatiivseid 26,8% võrreldes 0%-ga kloorambutsiili saanute rühmas, Mõju üldisele elulemusele selgub uuringutulemuste jätkuva analüüsi käigus.

3.2. teenuse tõendus põhjus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;
 Kuna kroonilise lümfotsütaarse leukeemia (KLL) patsientide vanus diagnoosimisel on keskmiselt 72 aastat (umbes 70% patsientidest on vanuses ≥ 65 aasta), muutub ravi alustamisel valiku tegemisel üha olulisemaks patsiendi üldine tervislik seisund ja kaasnevate haiguste olemasolu, mis mõjutavad ravi taluvust. Viimase 10 aasta jooksul ei ole antud patsientide grupile (vanemaalsed, kaasuvate haigustega KLL patsiendid) Eestis uusi ravivõimalusi lisandunud. Tänapäeval on esmavaliku standardraviks kasutatud neil patsientidel kloorambutsiili monona või redutseeritud fludarabiini doosi kombinatsioon rütuksimabiga.
 Obinutuzumabi efektiivsus ja soodne ohutusprofiil kombinatsioon kloorambutsiiliga on tõestatud rahvusvahelises mitmekeskuselises III faasi randomiseeritud uuringus BO21004/CLL11.

Jr nr.	Uuringu autori(n)id	Uuringu kvaliteet ⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseeloomus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(ite) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	Hallek M, Fischer K, Goede V, Humphrey K, Busch R et al	B III mitmekeskuseline, rahvusvaheline, avatud, randomiseeritud uuring BO21004/CLL11 kahe uuringufaasi ja kolme uuringurühmaga	781 eelnevalt ravimata kaasnevate haigustega kroonilise lümfoidse leukeemia patsienti randomiseeriti vahekorras 2:2:1 saama obinutuzumabi + kloorambutsiili,	Uuringufaasis 1a võrreldi obinutuzumabi + kloorambutsiili ainult kloorambutsiiliga 356 patsiendil ning faasis 2 obinutuzumabi + kloorambutsiili rütuksimabi + kloorambutsiiliga 663 patsiendil.	Progressioonivaba elulemus (PFS), mida hindas uurija	Sõlmutu hindamiskomisjoni (IRC) hinnatud PFS (PFS-IRC) Ravivastuse määr: üldine ravivastus(ORR), sealhulgas täielik ravivastus(CR), mille minimaalse residuaalse haiguse määramine (MRD),	Kloorambutsiil monoterapiana ning rütuksimab plus kloorambutsiil	Plaaniline 5 aastat peale viimase patsiendi randomiseerimist. Põhitulemuste avaldamise hetkel oli jälgimise mediaan 22,8 kuud

⁷ Märgitakse järgmiselt:

- A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsist);
- B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),
- C – kaheldav või nõrgalt tõendus põhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõendus põhine on kirjeldatud kirjanduse põhjal);
- D – muu, selgitada.

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

Kroonilise lümfotsütaarse leukeemia ESMO ravijuhise (Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2011) alusel on ravinäidustuse olemasolul (Binet A ja B staadium aktiivse haigusega, Binet C; Rai 0-I staadium sümptomitega, Rai III-IV) I liini ravivalik kemoimmunoteraapia FCR-ga, kui patsient on heas tervislikus seisundis (*fit*), s.t. ta on füüsiliselt aktiivne, tal pole olulisi kaasnevaid haigusi ning tema neerutalitlus on normaalne. Kaasnevate haiguste esinemisel (*unfit*) on standardraviks kloorambutsiil, mille alternatiiviks on puriini analoogidel baseeruv ravimite kombinatsioon dooside redutseerimisega või bendamustiin. Antud ravijuhis kaasajastati 2011. aastal ning hetkel uuem versioon puudub.

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) versioon 4.2014 näeb ette nõrgestatud, oluliste kaasnevate haigustega patsientidel olenemata vanusest ja interfaasi tsütogeneetilise staatusest (FISH) I liini ravivalikuna Obinutuzumabi koos kloorambutsiiliga, kusjuures del (11q) ning del (17p) negatiivsetel kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga patsientidel on see kombinatsioon esikohal; järgnevad Rituximab + kloorambutsiil ning seejärel bendamustiin, kuid viimased mitte del (17p) positiivsetel patsientidel.

EMA andis obinutuzumabile kombinatsioonis kloorambutsiiliga eelnevalt ravimata kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga kaasnevate haigustega täiskasvanutel, mistõttu ei sobi ravi fludarabiini täisannusega, kasutusloa 23.07.2014.

FDA andis 01.11.2013 loa kasutada obinutuzumabi kombinatsioonis kloorambutsiiliga eelnevalt ravimata kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga patsientidel.

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

Eestis on obinutuzumabi kasutamine olnud võimalik 2 ravimiuuringu raames.

BO21004/CLL11 III faasi uuringus osales SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla hematoloogia keskus 4 patsiendiga ning SA Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia ja lüüditransplantatsiooniosakond 2 patsiendiga.

Käimas on multikeskuselise GREEN-uuring obinutuzumabi erinevate infusioonikiiruste võrdlevast kasutamisest nii eelnevalt ravitud kui ravimata nii *fit* kui *unfit* (kaasnevate haigustega) KLL patsientidel, kus arsti valikul kasutati obinutuzumabi kas monoterapiiana või kombinatsioonis kloorambutsiili, bendamustiini või FC-ga. Eesti hematoloogiakeskused osalesid kokku 10 patsiendiga.

Obinutuzumabi kasutamine koos kloorambutsiiliga esmavalikuravis kaasnevate haigustega patsientidel on rahastatud Taanis, Soomes, Hollandis, Rootsis, Saksamaal ja Ühendkuningriigis. Kuna obinutuzumabi näidustus registreeriti EMA poolt alles juulis, lisandub pidevalt uusi riike.

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

Hetkel on Eestis oluliste kaasnevate haigustega patsientide ravis alternatiiviks kloorambutsiil üksi, harvem rituksimab üksi või mõlema kombinatsioon. Punktis 4.1 on refereeritud uuringut BO21004/CLL, kus on kasutatud nimetatud ravimeid ja kombinatsioone.

Valitud juhtudel kasutatakse FCR, FC või fludarabiini monoterapiiana redutseeritud doosides või bendamustiini. Tõendus põhised uuringud obinutuzumabi efektiivsusest võrdluses nende raviskeemidega puuduvad.

Uuringu nimetus

Teenusest saadav tulemus

Alternatiiv 1 -

Alternatiiv 2 -

1	2	4	5
Uuringu nimetus	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -
3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule; Obinutuzumab mõjutab piirhinna kalkulatsioonis FCR osakaalu: umbes 10 patsienti, kelle esmavalikuraviks kasutame praegu FCR või rituksimabi monoterapiiana, hakkavad tulevikus saada ravi obinutuzumabi+kloorambutsiiliga.			
3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega; Seos puudub			

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 järk nr.	3.2. Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus Obinutuzumab+kloorambutsiil	Alternatiiv 1-kloorambutsiil	Alternatiiv 2-Ritüksimab+kloorambutsiil
1	2	3	4	5
1	Sõltumatu komitee poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS)	27,2 kuud (f1a) 26,7 kuud (f2)	11,2 kuud	14,9 kuud
1	Üldine elulemus (OS), aja mediaan juhtumi tekkeni	saavutamata	andmed pole valmis	saavutamata
1	Ravile reageerinuid	77,3% (f1a) 78,4% (f2)	31,4%	65,0%
1	Täielik ravivastus (CR)	22,3% (f1a) 20,7% (f2)	0%	7%
1	Haigusvaba elulemus/aja mediaan juhtumi tekkeni	26,1 kuud (f1a) 26,1 kuud (f2)	10,8 kuud	14,3 kuud
Tulemusnäitajad OBINUTUZUMAB kasutamisel koos kloorambutsiiliga kaasuvate haigustega kroonilise lümfoidse leukeemia patsientide esmalini ravis (tabel põhineb uuringul BO21004/CLL11):				
	PFS (kuudes)	Lisakasu vs Clb mono (kuudes)	OS	Tsüklite arv
OBINUTUZUMAB + kloorambutsiil	26,7	15,6	NA	6
Kloorambutsiil mono	11,1		NA	6

MabThera kloorambutsiil	+	15,2	11,5	NA	6
----------------------------	---	------	------	----	---

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

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus Obinutuzumab +Clb	Alternatiiv 1 - Rituksimab+Clb	Alternatiiv 2 Clb
1	Infusiooniga seotud reaktsioonid (IRR)	21% \geq 3. astmes 65% 1000 mg esma-manustamisel (20% \geq 3. astme IRR); 7% IRR tõttu ravi lõpetati	4% \geq 3. astmes	0% \geq 3. astmes
	Neutropeenia	35% 2% pikaajaline, 16% hilist tüüpi;	27% 4% pikaajaline, 12% hilist tüüpi	16%
	Infektsioonid	üldse 38%; 12% \geq 3. astmes	üldse 37% ; 14% \geq 3. astmes	14% \geq 3.astmes
	Trombotsütopeenia	4%-l äge trombotsütopeenia 24 h jooksul I inf järel; 11% \geq 3. astmes	4% \geq 3. astmes	3% \geq 3. astmes
	Aneemia	4%-l aneemia \geq 3. astmes	4%	5%

Kliinilise uuringu BO21004/CLL11 tulemusel sedastati, et infusiooniga seotud sümptomite esinemissagedus vähenes oluliselt 65%-lt obinutuzumabi esimese 1000 mg infusiooni puhul kuni alla 3% järgnevatel infusioonidel korral.

IRR-ga kõige sagedamini seotud sümptomid olid iiveldus, külmavärinad, hüpotensioon, palavik, oksendamine, hingeldus, õhetus, hüpertensioon, peavalu, tahhükardia ja kõhulahtisus. Kirjeldatud on ka bronhospasmi, kõri ja kurgu ärritust, kõriturset ja kodade virvendusarütmiaat – kirjeldatud sümptomid on analoogsed teiste monoklonaalsete antikehadega ravi kõrvaltoimetele.

Kui IRR, neutropeenia ja trombotsütopeenia on väga sagedad (\geq 1/10) obinutuzumabiga ravi kõrvaltoimed, siis sagedateks kõrvaltoimeteks (\geq 1/100 kuni $<$ 1/10) on tuumorilahustussündroom, hüperurikeemia, südame rütmihäired (kodade virvendusarütmia ja tahhüarütmia), hüpertensioon, kõha, kõhulahtisus, lihas- ja liigesvalud.

Harvadeks, kuid potentsiaalselt ohtlikeks reaktsioonideks võib olla B-hepatiidi viiruse reaktivatsioon ning progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

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

Obinutuzumabiga ravitud patsientidel kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid infusiooniga seotud reaktsioonid (IRR), mis tekkisid peamiselt esimese 1000 mg infusiooni ajal. Seetõttu on oluline jälgida tootja poolt ravimi manustamise eel ette nähtud kombineeritud meetmete kasutamise skeemi: intravenoosne kortikosteroid (100 mg prednisolooni või 20 mg deksametasooni või 80 mg metüülprednisolooni), mille manustamine on 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. Enamikel patsientidel on IRR kerged kuni keskmise raskusega ning need taanduvad I infusiooni aeglustamise või ajutise peatamise järgselt, kuid kirjeldatud on raskemaid reaktsioone, mis vajavad sümptomaatilist ravi. IRR risk on suurem suure kasvajakoomuse korral ning neerukahjustusega patsientidel ($CrCl < 50$ ml/min) ning patsientidel, kel on samaaegselt CIRC-skoor > 6 ning $CrCl < 70$ ml/min.

Kuna Obinutuzumab infusiooni ajal võib tekkida hüpotensioon, tuleb kaaluda antihüpertensiivse ravi peatamist 12 tundi enne iga Obinutuzumab infusiooni, infusiooni ajal ja esimese tunni ajal pärast manustamist. Patsiendid suure kasvajakoomusega (tsirkuleerivate lümfotsüütide arv $> 25 \times 10^9/L$) peavad saama tuumori lüüsi profülaktikat urikostaatikumidega (näiteks allopurinool) ja hüdratsiooni, alustades 12...24 tundi enne Obinutuzumab infusiooni. Tuumorilahustussündroomi ravi toimub elektrolüütide tasakaalu häirete korrigeerimise, neerufunktsiooni ja vedelikutasakaalu jälgimise ning toetava ravi abil, vajadusel tuleb rakendada dialüüsi.

Kahtluse korral ülitundlikkusreaktsioonile (anafülaksia), tuleb ravi Obinutuzumabga lõpetada.

Neutropeenia tekkel tuleb patsiente jälgida ja ravida vastavalt kohalikele juhiste, vajadusel manustades granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit. Samaaegse infektsiooni nähtusid tuleb ravida vastavalt vajadusele. Raske ja kauakestva (> 1 nädal) neutropeeniaga patsientidel on soovitatav antibakteriaalse profülaktika kasutamine kogu raviperioodi vältel, kuni neutropeenia on taandunud 1. ja 2. raskusastmeni. Vajadusel tuleb rakendada seene- ja viirusevastast profülaktikat.

Obinutuzumab-ravi ajal on täheldatud rasket ja eluohtlikku trombotsütopeeniat, kaasa arvatud ägedat trombotsütopeeniat, mis tekib 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Patsiente tuleb eriti hoolikalt jälgida trombotsütopeenia suhtes esimese tsükli ajal, vajadusel tehes asendusülekandeid trombotsüütide kontsentratsiooniga. Nii neutropeenia kui trombotsütopeenia korral võib tekkida vajadus ravimiannuse manustamise edasilükkamiseks.

Obinutuzumab ei tohi manustada ägeda infektsiooni korral ning tuleb olla ettevaatlik ravimi manustamisel patsientidele, kel on anamneesis korduvad või kroonilised infektsioonid. Infektsioonide diagnostika ja ravi toimub vastavalt kohalikele juhistele.

Olemasoleva südamehaigusega patsientidel on Obinutuzumab-ravi ajal tekkinud südame rütmihäireid, äge koronaarsündroom, müokardiinfarkt ja südamepuudulikkus – need võivad tekkida ka infusiooniga seotud reaktsiooni osana. Südamehaiguse anamneesiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning vedelike manustamisel tuleb vältida võimalikku ülekoormust.

Kuna CD20-vastaste antikehade (sealhulgas Obinutuzumab) manustamisel võib tekkida HBV reaktiveerumine, mis võib viia fulminantse hepatiidi, maksapuudulikkuse ja surma tekkeni, tuleb kõikidele patsientidele teha skriining B-hepatiidi viiruse suhtes (HbsAg ja HbcAb). Patsiendid, kel on seroloogia positiivne, peavad enne ravi alustamist nõu pidama maksahaiguste ravi spetsialistiga.

Obinutuzumabga ravitud patsientidel on kirjeldatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) teket, mistõttu selle võimalusega tuleb arvestada iga patsiendi puhul, kel tekivad esmakordselt neuroloogilised ilmingud või kellel varasem neuroloogiline sümptomatoloogia muutub. Ravi Obinutuzumabga tuleb sellisel juhul katkestada ning patsient suunata neuroloogile.

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;

Obinutuzumabi +kloorambutsiili kasutamisel ei erine patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud ravimid ja tervishoiuteenused ühe isiku kohta tervishoiuteenuse 321R piirhinna kalkuleerimisel aluseks olnud teiste raviskeemide korral kasutatavast.

4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

teenuse väär- ja liigkasutamine pole prognoositav, kuna teenuse osutamise näidustus on reglementeeritud (varem ravimata kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga patsiendid, kel kaasnevate haiguste tõttu on ravi fludarabiini täisannusega vastunäidustatud) ning

Elementaarsus on ravi kestus (maksimaalselt 8 ravitsükliks).
 Teenuse optimaalseks ja ohutuks kasutamiseks pole kohaldamise tingimuste seadmine vajalik.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;
 Ei ole asjakohane

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on reaalset võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Kroonilise lümfotsütaarse leukeemia esinemissagedus on 4,2/100 000 inimese kohta aastas, kuid > 30 /100 000 kohta > 80-aastaste vanusegrupis. Keskmise vanuse haiguse diagnoosimisel on 72 aastat ning vaid 10% on nooremad kui 55-aastased. Kuna kroonilise lümfotsütaarse leukeemia viimaste aastate diagnostika- ja ravijuhistes pole muutunud käsitus ravi alustamise kriteeriumidest, saab teenust vajavate haigete prognoosimisel kasutada 2009. aasta piirhinna muutmise taotluses esitatuid.

Eesti Vähiregistri andmeil diagnoositi aastatel 2006-2010 Eestis keskmiselt 75,4 kroonilise lümfotsütaarse leukeemia (RHK-10: C91.1-C91.3) esmajuhtu aastas (2006: 65; 2007: 83; 2008: 79; 2009: 84; 2010: 66), aastail 2000-2006 oli esmajuhte aastas keskmiselt 65,4. Kuna kroonilise lümfotsütaarse leukeemia viimaste aastate diagnostika- ja ravijuhistes pole muutunud käsitus ravi alustamise kriteeriumidest, saab teenust vajavate haigete prognoosimisel kasutada 2009. aasta piirhinna muutmise taotluses esitatuid.

Aastas vajab ravi umbes 140 kroonilise lümfotsütaarse leukeemia patsienti, neist saavad esmakordselt ravi umbes 50% ehk 70 patsienti (arvestame siinkohal aeglast kroonilise lümfoidse leukeemia esmadiagnooside hulga tõusu).

2012 ja 2013 SA Põhja-Eesti Regionaalhaiglas ja SA Tartu Ülikooli Kliinikumis tervishoiuteenuse koodi 321R kasutamine:

	2012	2013
SAPõhja-Eesti Regionaalhaigla	200 (66 patsienti)	234 (74 patsienti)
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	180 (47 patsienti)	174 (47 patsienti)
KOKKU	380 (113 patsienti)	408 (121 patsienti)

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t*2016	Patsientide arv aastal t+1:2017	Patsientide arv aastal t+2:2018	Patsientide arv aastal t+3:2019
1	2	3	4	5
Obinutuzumab kombinatsioonis kloorambutsiiliga kaasuvate haigustega täiskasvanutel, kel on eelnevalt ravimata krooniline lümfoidne leukeemia C91.1	20	20	20	20

*t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

Obinutuzumabiga ravi saavate patsientide hulk aastas ei muutu kuni obinutuzumabi ravinäidustuse laienemiseni; patsiendid saavad maksimaalselt 8 ravikuuri, tegelikkuses jääb see arv, arvestades raviasutuste statistikat koodi 321R kasutusest ning patsientide kontingenti (kaasnevate haigustega patsiendid) pigem 6-7 vahele.

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

1 patsiendi ravikuuri maksumus	Patsientide arv	Teenuse maht
--------------------------------	-----------------	--------------

OBINUTUZUMAB + [REDACTED] kloorambutsiil	20	[REDACTED]
---	----	------------

Võttes arvestuse aluseks, et 10 patsienti, kes tänasel päeval on saanud esmavalikuraviks FCR kombinatsiooni kas täis- või redutseeritud doosis (151 086,50 EUR), hakkaksid tulevikus saada Obinutuzumabi kombinatsioonis kloorambutsiiliga, on taotletava teenuse maht hinnanguliselt maksimaalselt [REDACTED] EUR

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t 2016	Teenuse maht aastal t t+1 2017	Teenuse maht aastal t +2 2018	Teenuse maht aastal t +3 2019
	2	3	4	5
Obinutuzumab kombinatsioonis kloorambutsiiliga kaasuvate haigustega täiskasvanutel, kel on eelnevalt ravimata krooniline lümfoidne leukeemia C91.1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);
Teenuse osutamine toimub kas statsionaari (I ravikuur toimub reeglina statsionaaris), päevastatsionaari või keemiaravi päevaosakonna tingimustes

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

Enne iga Obinutuzumab 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 lümfostütide hulk > 25x10⁹/L) alustada hüdratsiooniga 12...24 tundi enne ravimi manustamist ning ordneerida urikostaatikum (allopurinool). Patsienti tuleb jälgida (eriti I infusiooni ajal/järel) allergiliste- või ülitundlikkusreaktsioonide suhtes, südame rütmihäirete jt vaskulaarsete probleemide suhtes ning peab olema valmis erakorraliste meetmete rakendamiseks.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Obinutuzumab infusioonilahus manustatakse veenisiseselt kontrollitud kiirusel kas perifeerse või tsentraalse veenikanüüli kaudu. I ravitsükli esmakordse 100 mg ravimi infusioonikiirus on 25 ml/h (25 mg/h), kestus 4 tundi. II doosi, 900 mg infusiooni võib jätkata samal või järgmisel päeval 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 ravitsükliks võib infusioone alustada kiirusega 100 mg/h ja suurendada kiirust 100 mg/h kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/h. Kloorambutsiil võetakse sisse suukaudselt tablettides doosis 0,4-0,5 mg/kg kehakaalu kohta ühemomentselt iga ravitsükli 1. ja 15. päeval (soovi korral või arst tabletravi skeemi muuta).

Infusiooniga seotud reaktsioonide tekkel tuleb ravi Obinutuzumabga 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. Nõuded teenuse osutajale
7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm); Teenuse osutaja on regionaalhaigla, kus on tingimused ja kogemused raviks monoklonaalsete antikehadega ning keemiaravi läbiviimiseks. Eestis on praegu käesolevat raviteenust osutada kahes raviasutuses: SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Onkoloogia- ja hematoloogiakliinik SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Hematoloogia-onkoloogiakliinik
7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas regionaalhaiglates, kvaliteedi jätkusuutlikkus on seal tagatud.
7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus; Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub
7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; Kvaliteetse teenuse osutamiseks pole teenuse minimaalse mahu määramine vajalik
7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele. Haigla ravimiregistris obinutuzumabi (Obinutuzumab) olemasolu

8. Kulutõhusus						
8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused; Teenuse „Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoterapiakuur“ 321R piirhinna kalkuleerimisel arvestame, et obinutuzumabiga hakkavad ravi saama oluliste kaasnevate haigustega patsiendid, keda pole varem ravitud ning kes 2010. aastal piirhinna kalkulatsioonis liigitusid FCR gruppi:						
Ravimi või ravikuuri nimetus	Ravikuuri toimeained	sisalduvad	Ravikuuri sisalduva toimeaine keskmine kogus/pt (mg)	Ravikuuri sisalduva toimeaine maksumus (EUR)	Ravikuuri maksumus kokku (EUR)	Ravikuuri osakaal antud näidustusel
FCR	fludarabiin i.v.		135	217,01	3021,73	0,4
	tsüklofosfamiid i.v.		1350	20,68		
	rituksimaab i.v.		863	2 784,04		
Fludarabiin	fludarabiin p.o.		320	897,10	897,10	0,130
CHOP	tsüklofosfamiid i.v.		1350	20,68	78,17	0,130
	vinkristiin i.v.		2	26,38		
	doksorubitsiin i.v.		90	30,31		
	prednisoloon p.o.		75	0,80		
Alemtuzumab	alemtuzumaab i.v.		90	1 532,97	1 532,97	0,140
Obinutuzumab+ kloorambutsiil	obinutuzumaab(Obinutuzumab) i.v.		1000			0,2
	kloorambutsiil p.o.		72	0,00	0,00	
Ülal toodud selgitusi (punktid 5.-6.) aluseks võttes on taofletav piirhind [redacted] EUR Kulutõhususe kalkulatsioonide ning haigekassa eelarvemõjude analüüsimiseks palume kontakteeruda ravimitootja Roche Eesti OÜ esindaja Kadri Mägiga (kadri.maegi@roche.com).						

- 8.2. teenuse osutamiseega 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;
Täiendavalt kompenseerimist vajavaid ravimeid pole, võrreldes tervishoiuteenuse 321R piirhinna kalkuleerimisel aluseks olnud teiste raviskeemide korral kasutatavaga.
- 8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;
Ei ole asjakohane: selliseid tõendus põhiseid uuringuid pole tehtud.
- 8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega
Patsiendi poolt tehtavad kulutused pole võrreldes tervishoiuteenuse 321R piirhinna kalkuleerimisel aluseks olnud teiste raviskeemide korral kasutatavaga oluliselt muutunud.

9. Omaosalus

- 9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult
Patsientide omaosalus ei ole vajalik ega põhjendatud.

10. Esitamise kuupäev	30.12.2014
11. Esitaja nimi ja allkiri	Ain Kaare, allkirjastatud digitaalselt

12. Kasutatud kirjandus

1. NCCN Guidelines Version 4.2014 Updates. National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.
2. Eichhorst B, Dreyling M et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi50-vi51, 2011.
3. Goede V, Fischer K et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in patients with CLL and Coexisting Conditions. *The New England Journal of Medicine* 2014; 370:1101-10.
4. Hallek m, Fischer K et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376:1164-74.
5. Cameron F, McCormack PL. Obinutuzumab: First Global Approval. *Drugs* 2014; 74:147-154.
6. Rodgers KA, Jones JA. Obinutuzumab for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Drugs of Today* 2014, 50(6): 407-419
7. Kakkar AK, Balakrishnan S. Obinutuzumab for chronic lymphocytic leukemia: promise of the first treatment approved with breakthrough therapy designation. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2014, 0(0):1-6