

## Tervishoiuteenuste loetelu muutmise algatamiseks vajalikud andmed

<b>1. Taotluse algataja</b>	
1.1. Nimi	<i>Eesti Hematoloogide Selts</i>
1.2. Postiaadress	<i>Puusepa 8, 51014 Tartu</i>
1.3. Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel: 7319569 Faks: 7319667</i>
1.4. E-posti aadress	<i>diana.loigom@regionaalhaigla.ee</i>
1.5. Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>DIANA LOIGOM <a href="mailto:diana.loigom@regionaalhaigla.ee">diana.loigom@regionaalhaigla.ee</a> EDWARD LAANE <a href="mailto:edward.laane@regionaalhaigla.ee">edward.laane@regionaalhaigla.ee</a></i>  <i>SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, J Sütiste tee 19, 134 19 Tallinn Tel. 6 172172, 6 171087, Fax. 6 172 264</i>

<b>2. Tervishoiuteenuse nimetus</b>	
2.1. Teenuse nimetus	<i>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</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>Hetkel puudub</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Täiskasvanud patsiendid keskmise ja kõrge riskiga müelodüsplastilise sündroomi diagnoosiga, kellele hematopoeetilise tüviraku siirdamine ei ole võimalik. Eakad patsiendid ( 65 aastat ja vanemad) de novo ja sekundaarse ägeda müeloidse leukeemia diagnoosiga.</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi 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 <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"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega

<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, 2 ning 8.1.

<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 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

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

<sup>6</sup> Täidetakse punktid 1-2, 5.1, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

- |  |
|--|
| <input type="checkbox"/> Hambaravi<br><input type="checkbox"/> Kompleksteenused<br><input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada) |
|--|

### 3. Tõendus põhisis

3.1. teenuse meditsiiniline tõendus põhisis Euroopa riikides aktsepteeritud standardite järgi;

*Teostatud kirjandusotsing olulisemates elektroonsetes andmebaasides (Cochrane, Pubmed, Embase) otsingusõnadega decitabine, acute myeloid leukaemia, myelodysplastic syndrome)*

*Otsingu alusel tuvastati üks randomiseeritud kontrollitud III faasi uuring ja üks II faasi uuring, mis on olnud aluseks müügilole Euroopa Liidus ägeda müeloidse leukeemia näidustusel.*

*Otsingu alusel tuvastati üks randomiseeritud III faasi uuring, mis on olnud aluseks müügilole Ameerika Ühendriikides müelodüsplastilise sündroomi näidustusel.*

*Andmed uuringute kohta on kirjeldatud allpool.*

J r k n r .	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet <sup>7</sup>	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloo- mustus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/ hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Kantarijan H.M. et al.	Prospektiivne, avatud randomiseeritud mitmekeskuseline paralleelgrupidega III faasi uuring	Uuringusse kaasati 485 de novo või sekundaarse ägeda müeloidse leukeemia diagnoosiga patsienti: 240 patsienti randomiseeriti detsitabiini ravirühma ja 240 patsienti tavapärase ravi rühma. Patsiendid olid vanuses 65 aastat või vanemad. Patsientide sooritusvõime oli 0...2 ECOG. Tsütogenetilised muutused leukeemilistes rakkudes keskmise või kõrge riskiga.	Detsitabiini manustati veenisisesel infusioonina üks kord päevas annuses 20mg/m <sup>2</sup> 5 päeva järjest, millele järgnes 23-päevane paus (28-päevased ravitsükliid), 1-29 tsükliid. Ravi jätkati patsiendi surmani, haiguse progressiooni või ravimi toksilisuseni. Manustamist lõutati vajadusel edasi kuni vererakkude arvu taastumiseni.	<u>Esmane tulemusnäita ja oli üldine elulemus.</u> Detsitabiini rühmas oli elulemusest use mediaan 7,7 kuud ja tavapärase ravi rühmas 5,0 kuud (HR 0,85; 95%CI: p=0,108). Täiendaval jälgimisel muutus vahe statistiliselt oluliseks HR 0,8, p0,037.	<u>Teisene tulemusnäita ja oli ravivastus.</u> Täielik ravivastus saavutati detsitabiini grupis 17,8% juhtudest ja tsütarabiiniga 7,8% juhtudest. Täielik ravivastus detsitabiini grupis saavutati keskmiselt 4,3 kuuga ja kestis 8,3 kuud. <u>Kolmandane tulemusnäita ja oli progressioonivaba elulemus</u> , mis oli detsitabiini grupis 3,7 kuud ja tavaravi	Tavapärane ravi, mida teostati 2 erineva skeemi alusel: - parim toetav ravi (sh vereülekaned, antibiootikumid neutropeenilise infektsiooni korral); - tsütarabiin madalas annuses 20 mg/m <sup>2</sup> subkutaanselt 10 päeva, 28-päevaste tsükliidena, 1-30 tsükliid Ravi jätkati patsiendi surmani, haiguse progressioonini või ravimi toksilisuseni.	Jälgimisperiood 42 kuud

<sup>7</sup> Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

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 põhisis on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

						<i>rühmas 2,1 kuud.</i>		
--	--	--	--	--	--	-----------------------------	--	--

2	<i>Kantarijan H.M., et al 2006</i>	<i>Randomiseeritud mitmekeskuseline paralleelgrupidega III faasi uuring</i>	<i>Uuringusse kaasati 170 patsienti diagnoosiga de novo või sekundaarne müelodüsplastiline sündroom (vanuses 18 eluaastat ja vanemad patsiendid, IPSS skooriga 0,5 ja enam)</i>	<i>Detsitabiin 15mg/m<sup>2</sup> – 3 korda ööpäevas 1-3 päeva jooksul 6-nädalase tsükliga koos toetava raviga.</i>	<i><u>Esmased tulemusnäita jad</u> <u>Ravivastus:</u> Detsitabiini grupis 30%, toetava ravi grupis 0%. Aeg ägeda müeloidse leukeemia tekkeks või surmani: detsitabiini grupis ja toetava ravi grupis 12,1 vs 7,8 kuud.</i>	<i><u>Muud tulemusnäita jad</u> <u>Elukvaliteet</u> detsitabiini grupis oli parem kui toetava ravi grupis <u>Üldelulemus</u> ei olnud erinev detsitabiini ja toetava ravi grupis (14 vs 14,9 kuud). Üldine elulemus pikenes patsientidel, kes saavutasid detsitabiini foonil ravivastuse võrreldes nendega, kes ravile ei vastanud (23,5 kuud vs 13,7 kuud).</i>	<i>Toetav ravi: Asendusülekanded verekomponendid, hemopoeetilised kasvufaktorid, infektsioonivastane ravi</i>	<i>Jälgimisperi ood 24 kuud</i>
---	------------------------------------	---	---	---	--	--	---	---------------------------------

*Samuti hinnati Dacogeni kasutamist esmase ravimina avatud ühe rühmaga II faasi uuringus (DACO-017 Cashen A.F. et al. 2010) 55 isikul vanuses üle 60 aasta, kellel diagnoositi WHO kriteeriumide alusel äge müeloidne leukeemia. Esmane tulemusnäitaja oli täieliku remissiooni saavutamise määr, mida hindas sõltumatu ekspertrühm. Uuringu teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Dacogeni manustati 1-tunnise veenisisesse infusioonina 20mg/m<sup>2</sup> kohta 1 kord päevas 5 järjestikusel päeval, ravitsüklil kestis 28 päeva. Täieliku ravivastuse määr oli 23,6% (95%CI:13,2, 37) 13/55-st detsitabiiniga ravitud patsiendist. Keskmine aeg täieliku ravivastuse saavutamiseni oli 4,1 kuud ja keskmine*

kestus 18,2 kuud. Keskmine üldine elulemus detsitabiiniga ravi saanutel oli 7,6 kuud ( 95% CI:5,7, 11,5).

Otsingu alusel tuvastatud üks randomiseeritud III faasi uuring, mis oli müügiloo aluseks Ameerika Ühendriikides müelodüsplastilise sündroomi näidustusel (Kantarjian H et al, 2006)

Uuringus osales kokku 170 patsienti de novo või sekundaarse müelodüsplastilise sündroomi diagnoosiga (vanuses alates 18 eluaastast ja vanemad, IPSS skooriga 0,5 ja enam). Randomiseerimine toimus ajavahemikus 24 juuli 2001 - 12 jaanuar 2004. Patsiendid jagunesid kahte ravi gruppi

- Detsitabiin 15mg/m<sup>2</sup> manustatuna intravenoosselt 3 korda ööpäevas 3 päeva jooksul 6 – nädalase tsükliga ja toetav ravi ( asendusülekanded verekomponentidega, hemopoeetilised kasvufaktorid, infektsioonivastane ravi)
- Toetav ravi ( asendusülekanded verekomponentidega, hemopoeetilised kasvufaktorid, infektsioonivastane ravi).

Antud uuringu tulemusnäitajaks oli ravivastus

Üldine ravivastus saavutati detsitabiini grupis 17%-l ( sealhulgas 9% täielik ravivastus), samas toetava ravi grupis oli see 0%

Lisaks saavutati 12 patsiendil ( 13%) hematoloogiliste näitajate paranemine. Seega saavutati kokku ravivastus 30% juhtudest ( täielik ravivastus + osaline ravivastus + hematoloogiliste näitajate paranemine). Ravivastus oli kestav ( keskmiselt 10 kuud), seejuures ei vajanud patsiendid asendusülekandeid verekomponentidega. Detsitabiini grupis pikenes aeg progressioonini ägedaks müeloidseks leukeemiaks võrreldes toetavat ravi saanutega ( 12,1 vs 7,8 kuud).

Uuringu tulemusena leiti, et detsitabiin on efektiivne ravim müelodüsplastilise sündroomi ravis, annab kestva ravivastuse ning pikendab aega transformatsioonini ägedaks müeloidseks leukeemiaks ja elu.

### 3.2. kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Esimene ametlik näidustus detsitabiini kasutamiseks oli müelodüsplastiline sündroom. Ameerika Ühendriikides anti selleks luba 2006 aastal ja veel 28 riigis 2010 aastal. Näidustus põhines randomiseeritud paralleelgruppidega mitmekeskuselisel III faasi uuringul, kus võrreldi detsitabiini ja toetava ravi efektiivsust müelodüsplastilise sündroomi diagnoosiga patsientide ravis. (Katarjian H.M. et al 2006)

Teine ametlik näidustus detsitabiini kasutamiseks on äge müeloidne leukeemia. Viimane näidustus põhines III faasi uuringul DACO -016 (Katarjian H.M. et al 20012) ja II faasi uuringul DACO-017( Cashen A.F 2007). 2012 aastal anti selleks luba Euroopa Liidus, Norras ja Islandil, 2013 aastal Hondurases, Guatemalas, Liibanonis, Lichtensteinis, Egiptuses, Koreas, Kasahstanis ja Sveitsis.

Eestis on detsitabiini kasutatud alates 2008 aastast ravimfirma Janssen – Cilagi poolt algatatud ja finantseeritud patsiendi programmi raames, esialgu müelodüsplastilise sündroomi ja alates 2012 aastast ägeda müeloidse leukeemia näidustusel (esmashaigestumine vanusegrupis 65 aastat ja vanemad patsiendid).

Teenuse osutamine kuulub hematoloogide kompetentsi. Teenuse tüübi kood raviarvel (vastavlt SM määrus: Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika, §54) on 1, ambulatoorne või 2, statsionaarne.

### 3.3. viited rahvusvahelisele teaduskirjandusele;

Vt p12.

### 3.4. võrdlus kasutatavate alternatiivsete meetoditega (ja ravimitega) Eestis ja mujal maailmas;

Punktis 3.1 refereeritud uuringus võrreldi detsitabiini 2 erineva tavapärase ravi meetodiga (parim toetav ravi, ja madalaannuseline keemiaravi). Võrdlevate ravimeetodite valik katab Eestis kasutatavad ravimeetodid.

## 4. Näidustused

### 4.1. meditsiinilised näidustused teenuse osutamiseks;

Detsitabiini näidustusd on järgmised:

De novo ja sekundaarne äge müeloidne leukeemia täiskasvanutel ( vanusegrupis 65 aastat ja vanemad patsiendid),

kellel intensiivkeemiaravi pole kaasuvate haiguste, patsiendi seisundi ja tüsistuste riski tõttu otstarbekas; keskmise ja kõrge riskiga müelodüsplastiline sündroom täiskasvanud patsientidel, kellel hematopoeetilise tüvirakkude siirdamine ei ole võimalik.

#### 4.2. keskmised oodatavad ravitulemused (lüh- ja pikaajaline prognoos);

Patsientide elulemuse paranemine ja elulemuskestuse pikenemine, intensiivkeemiaraviga seotud tüsistuste vähenemine.

**Katarjian H M. et al. 2012**

Üldine elulemus oli detsitabiiniga 7,7 kuud ja tavapärase raviga 5,0 kuud (HR 0,85; 95%CI: p=0,108).

**Detsitabiini rühmas esines trend elulemuse paranemisele suremusriski langusega 15%. 2010aasta analüüs näitas, et kuigi keskmine üldine elulemus mõlemas grupis jäi samaks, muutus elulemuse vahe statistiliselt oluliseks (2009aastal oli 396 surma ja 2010aastal oli 446 surma). Kokkuvõttes näidati detsitabiini rühmas üldise elulemuse suremusriski langust 20% (HR 0,8; 95% CI: 0,64, 0,99), p= 0,037.**

**Suuremat kasu said patsiendid, kellel oli primaarne äge müeloidne leukeemia ja kelle üldseisund vastas ECOG 2 kriteeriumidele.**

Täielik ravivastus saavutati detsitabiini grupis 17,8% juhtudest (43/243) ja tsütarabiiniga 7,8% juhtudest (19/243), **ravirinevus 9,9%** (95%CI: 4,07;15,83, p 0,0011).

Detsitabiini grupis saavutati täielik ravivastus keskmiselt 4,3 kuuga ja see kestis 8,3 kuud.

Progressioonivaba elulemus oli detsitabiini rühmas pikem 3,7 kuud (95%CI:2,7, 4,6) võrreldes tsütarabiini rühmaga 2,1 kuud (95%CI:1,9, 3,1), p 0,0031.

Üldine elulemus ja täieliku remissiooni määrad eelnevalt määratletud haigusega seotud alarühmades (tsütogeneetiline risk, ECOG, vanus, AML tüüp ja luuüdi blastide algväärtus) olid kooskõlas kogu uuringupopulatsiooni tulemustega.

Punktis 3.1. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saadav tulemus	Detsitabiin	Tavapärase ravi	Alternatiiv 2 - esitatakse punktis 3.1. tabeli veerus 7 esitatud alternatiivi nimetus, mida ei ole antud tabelis enne märgitud
1	2	3	4	5
1	Üldine elulemus	7,7 kuud	5,0 kuud	
1	Täielik ravivastus	17,8 %	7,8%	
1	Progressioonivaba elulemus	3,7 kuud	2,1 kuud	

#### 4.3. ravi võimalikud kõrvaltoimed

Refereeritud olulise tähtsusega uurigus (Katarjian H.M. et al. 2012 DACO-016) olid kõige sagedasemad 3-4 astme kõrvaltoimed (>= 20%) kopsupõletik, trombotsütopeenia, neutropeenia, palavikuga kulgev neutropeenia ja aneemia. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (<= 35%) ravi ajal detsitabiiniga olid pürektsia, aneemia ja trombotsütopeenia. Sagedased seedetrakti häireid olid iiveldus (33%), oksendamine (18%), kõhulahtisus (31%), stomatiit (7%), 3-4 astmes esinesid nimetatud probleemid üksikutel juhtudel 1-2%.

Ninaverejooksu esines 14% juhtudest (grade 3-4 – 1%), seedetrakti ja kesknärvisüsteemi verejooksu esines 2%

Infektsioonidest esines sageli kopsupõletikku ja uroinfektsiooni, vastavalt 24% ja 15%.

9%-i juhtudest tüsistus sepsisega, 4 %-l esines septiline šokk.

Raviga seotud toksilisus tabelina. Katarjian H.M. et al 2012 (1) ja Katarjian H.M. et al 2006 (2)

Punktis 3.1. tabeli	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Detsitabiin (ohutuspopulatsioon:	Tsütarabiin (ohutuspopulatsioon:	Toetav ravi (n-29)
---------------------	------------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	--------------------

uuringu jrk nr.		n=238)	n=208)	
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kõik 3- 4. astme toksilisused</li> <li>neutropeenia</li> <li>trombotsütopeeniamia</li> <li>aneemia</li> <li>febrilne neutropeenia</li> <li>kopsupõletik</li> <li>sepsis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>221 (93%)</li> <li>76 (32%)</li> <li>95(40%)</li> <li>80 (34%)</li> <li>76 ( 32%)</li> <li>61 ( 25%)</li> <li>15 (6%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>188 (90%)</li> <li>141(20%)</li> <li>73(35%)</li> <li>56 (27%)</li> <li>51 ( 25%)</li> <li>48 ( 23%)</li> <li>9(4%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>16 (55%)</li> <li>1 (3%)</li> <li>4(14%)</li> <li>4 (14%)</li> <li>0</li> <li>7 (24%)</li> <li>8(4%)</li> </ul>
1	Ravi enneaegne katkestamine toksilisuse tõttu ( pneumoonia, septiline šokk, febrilne neutropeenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>14 (6%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>17 (8%)</li> </ul>	
2	<b>Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused</b>	<b>Detsitabiin ( n=83)</b>	<b>Toetav ravi ( n=81)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropeenia</li> <li>Trombotsütopeeniamia</li> <li>Aneemia</li> <li>Febriilne neutropeenia</li> <li>leukopeenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>88</li> <li>85</li> <li>12</li> <li>23</li> <li>22</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>50</li> <li>43</li> <li>15</li> <li>4</li> <li>7</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kopsupõletik</li> <li>palavik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>15</li> <li>6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>9</li> <li>1</li> </ul>	

#### 4.4. isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

*Ei ole asjakohane*

## 5. Vajadus

### 5.1. eeldatav patsientide hulk Eestis (lühi- ja pikaajaline prognoos)

*Tuginedes epidemioloogilise uuringu „ Ägeda müeloidse leukeemia esmasjuhtude esinemissagedus ja elulemus Eestis võrrelduna Lääne - Rootsi määratletud regiooniga aastatel 1982 – 2006“ tulemustele on oletatav ägeda müeloidse leukeemia esinemissagedus vanusegrupis 65aastat ja vanemad 20-25 esmasjuhtu aastas.*

*Osal nendest patsientidest on oma hea üldseisundi tõttu otstarbekas rakendada intensiivkeemiaravi ( ca 25%) ja osal patsientidest on võimalik vaid parim toetav ravi ( 10-15%).*

*Taotletavat teenust ägeda müeloidse leukeemia diagnoosiga vajaks umbes 10-15 patsienti aastas ning ravivajadus eelseisvatel aastatel ei muutu, sest pole põhjust eeldada haigetumus- ja levimusmäärade muutumist.*

*Täpsed epidemioloogilised andmed müelodüplastilise sündroomi esinemissageduse kohta Eestis puuduvad. Müügiloo hoidja tellimisel teostatud epidemioloogiline uuring EL viie suurema liikmesriigi kohta (Data on file, GfK HealthCare: MDS epidemiology – EU, 2008) on keskmine haigestumus 4 juhtu 100000 elaniku kohta ja levimusmäär 18 juhtu 100000 elaniku kohta. Sama uuringu põhjal on IPSS riskikategooriatesse vahepealne-2 ja kõrge kuuluvate patsientide osakaal patsientide koguarvust keskmiselt 29%. Nende patsientide elulemus on väga madal ( mediaan 0,4...1,2 aastat, Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. Blood 1989:2079-88), mistõttu selliste patsientide puhul on haigestumus sisuliselt võrdne*



levimusmääraga. Rahvusvahelised andmed, mis on kooskõlas SA TÜK ja PERH kogemusega, näitavad, et ligikaudu 5% kõrge riskiga patsientidest on võimalik kasutada raviks tüviraku siirdamist.

Ülaltoodud andmeid Eestile kohaldades on Eestis kokku ligikaudu 240 müelodüsplastilise sündroomiga patsienti ja aastas diagnoositakse ligikaudu 53 uut juhtu. Kõrge riskiga patsiente on orienteeruvalt 15 ja neist keskmiselt 1...2 patsiendile osutub võimalikuks tüviraku siirdamine.

Niisiis vajaks taotletavat teenust müelodüsplastilise sündroomi diagnoosiga orienteeruvalt 10 patsienti aastas ning ravivajadus eelseisvatel aastatel ei muutu, sest pole põhjust eeldada haigetumus- ja levimusmäärade muutumist.

Kokku vajaks taotletavat teenust orienteeruvalt 20-25 patsienti aastas ning ravivajadus eelseisvatel aastatel ei muutu.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t* 2015	Patsientide arv aastal t+1 2016	Patsientide arv aastal t+2 2017	Patsientide arv aastal t+3 2018
1	2	3	4	5
C92.0, C92.2, C92.3, C92.5, C92.7, C92.9 D46	13	20	20	20
	10	10	10	10

\*t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

Vastavalt kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõttele on esimese ravitsükli soovituslik algannus kõikidele patsientidele olenemata nende hematoloogilistest laboratoorsetest väärtustest ravi algul 20 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta, mida manustatakse intravenoosse infusiooni teel 5 päeva jooksul, millele järgneb 23-päevane vaheaeg (28-päevane ravitsükkel).

Soovitav on patsiendi ravi vähemalt 4 tsükliga, kuid täieliku või osalise ravivastuse saavutamine võib võtta rohkem kui 4 tsükli. Ravi võib jätkata ravivastuse saavutamiseni, kuni ravi on efektiivne või esineb stabiilne haigus, s.t. kui puudub haiguse väljendunud progresseerumine.

Kui pärast 4 tsükli toimub haiguse progresseerumine, tuleb kaaluda detsitabiinile alternatiivseid ravivõimalusi.

Luuiidi supressiooni ja sellega kaasnevate tüsistuste korral, tuleb ravi detsitabiiniga raviarsti äranägemisel edasi lükata. Kliinilistes uuringutes vajas umbes kolmandik patsientidest ravikuuri edasilükkamist. Annuse vähendamine ei ole soovitatav.

Detsitabiini efektiivsus ja ohutus ei ole alla 18-aastastel lastel tõestatud.

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamise vajadust uuritud. Maksakahjustuse süvenemisel tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamise vajadust uuritud.

Arvestades patsiendi keskmiseks kehapindalaks 1,8 m<sup>2</sup>, on ravimikulu üheks manustamiskorraks 30-35 mg ehk 1 vial (viaalis on 50 mg ravimit). Ravim lahustatakse vahetult enne manustamist ja on manustamiskõlblik toatemperatuuril 3 tundi ja külmkapis 7 tundi, mille järgselt toatemperatuuril 3 tundi.

Maksumus maksimiaalse lubatud annuse 100% kohaldatavuse korral:

1 originaalpakendi maksumus on 1635 EUR. See on Euroopas pakutav hind. Eesti jaoks on detsitabiini tootja nõus läbi rääkima.

1 ravipäev: EUR

1 ravikuur (5 päeva): EUR

1 patsiendi ravi (9 kuuri): 73575 EUR

23 patsiendi ravikulud (teenuse maht aastas): EUR

30 patsiendi ravikulud (teenuse maht aastas): EUR

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t 2014	Teenuse maht aastal t+1 2015	Teenuse maht aastal t+2 2016	Teenuse maht aastal t+3 2017
1	2	3	4	5
C92.0, C92.2, C92.3, C92.5,				

C92.7, C92.9 D46				
---------------------	--	--	--	--

- 5.2. andmed Euroopa Liidu riikide või kandidaatriikide avaliku sektori kaudu finantseeritava tervishoiusüsteemi poolt kaetud vajaduste kohta;

*Puuduvad*

## **6. Tegevuse kirjeldus**

- 6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht: palat, protseduuride tuba, operatsioonituba või muu koht;

*Ravimit manustatakse protseduuritoas või palatis*

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

*Enne igat ravitsükli tehakse vereanalüüs vererakkude diferentsiaalloodus, kontrollitakse maksafunktsiooni näitajaid, seerumi kreatiniinisaldust (maksa ja neerutalitluse hindamiseks).*

- 6.3. ravitoimingu kirjeldus;

*Intravenoosne infusioon, mis kestab 3 tundi*

- 6.4. patsiendi hilisema jälgimise, järelravi, rehabilitatsiooni, ravimite ja muu vajadus;

*Seoses detsitabiini kasutamisega kõige sagedamini esinevateks seedetraktiga seotud kõrvaltoimeteks on diarröa, iiveldus, oksendamine, stomatiit, kõhukinnisus, mis vajavad sümptomaatilist ravi. Luuüdi supressiooniga seotud kõrvaltoimed on trombotsütopeenia, aneemia ja neutropeenia. Hematoloogilise toksilisuse hindamiseks on vajalik korrata perifeerse vere analüüsi ja vajadusel teha asendusülekandeid verekomponentidega. Infektsiooni korral vajab patsient antiinfektsiooset ravi ambulatoorselt või haigla tingimustes sõltuvalt infektsiooni raskusastmest ja neutropeenia sügavusest.*

*Luuüdi supressiooni ja sellega kaasnevate tüsistuste korral, tuleb ravi detsitabiiniga raviarsti äranägemisel edasi lükata. Kliinilistes uuringutes vajas umbes kolmandik patsientidest ravikuuri edasilükkamist. Annuse vähendamine ei ole soovitatav.*

*Ravivastuse hindamiseks on vajalik luuüdi biopsia.*

## **7. Nõuded teenuse osutajale**

- 7.1. teenuse osutaja: regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst või muu;

*Regionaalhaigla*

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

*Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega 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 kulud (hind);

*Tootja deklareeritud ravimi maaletoomishind on Eurot (1 viaal 50 mg)*

*Ravimi annus on 20 mg/m<sup>2</sup> päevas. Keskmine patsient kehapindalaga 1,8 m<sup>2</sup> vajab seega 30-40 mg ravimit päevas, ehk 1 viaali, kogumaksumusega orienteeruvalt Eurot*

*Ravimit manustatakse 5 päeva järjest 28-päevase tsükliga. Ravimit manustatakse kuni kindlakstehtud ravivastuse puudumiseni (ravivastust hinnatakse 4 tsükli järel) või kuni haiguse progressioonini.*

*Maksumus maksimaalse lubatud annuse 100% kohaldatavuse korral:*

*1 originaalpakendi maksumus on EUR.*

*1 ravipäev: EUR*

*1 ravikuur (5 päeva): EUR*

*1 patsiendi ravi (9 kuuri): EUR*

8.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused, mõju tema sissetulekutele;

*Patsient peab kandma transpordikulud regionaalhaiglasse ja tagasi koju. Kaugel väljaspool Tartut ja Tallinna elavate patsientide puhul võib osutada vajalikuks hospitaliseerimine ravimi manustamise ajaks 5 päevaks.*

8.3. täiendavalt kompenseeritavad ravimid

*Taotletava teenusega seoses täiendavalt kompenseeritavate ravimite vajadus puudub või see on marginaalne.*

8.4. sotsiaalabi vajadus töövõimetuse perioodil

*Taotletav teenus ei mõjuta patsientide sotsiaalabi vajadust*

8.5. töövõime taastamise kulu töövõimetuse perioodil;

*Ei ole asjakohane*

8.6. kulude võrdlus alternatiivsete meetodite kuludega, sealhulgas teiste loetelus olevate teenuste kuludega

*Hematoloogilise toksilisuse ja ravivastuse hindamiseks võib osutada vajalikuks luuüdi biopsia, eeldatavalt maksimaalselt kuni 1 kord patsiendi kohta aastas, võimalik potentsiaalne lisakulu:*

*Sternaalpunktsioon (7412): 21,22 EUR*

*Luubiopsia (20209): 171,09 EUR*

*Luuüdi tsütoloogiline uuring (66205): 41,85 EUR.*

*Taotletava teenuse sihtgrupiks on patsiendid (eakad patsiendid ägeda müeloidse leukeemia diagnoosiga ja täiskasvanud patsiendid müelodüsplastilise sündroomi diagnoosiga), kellel intensiivne keemiaravi ja vereloome tüvirakkude siirdamine ei ole kõrge tüsistuste riski tõttu sisuliselt võimalik. Üldjuhul saavad patsiendid parimat võimalikku toetavat ravi ja keemiaravi (tsütarabiini madalas annuses või kombinatsioonravi tsütarabiini ja daunorubiitsiiniga redutseeritud doosides). Müelodüsplastilise sündroomi diagnoosiga täiskasvanutel (kes kuuluvad keskmise ja kõrgriski gruppi ja kellel pole võimalik allogeenne tüvirakkude siirdamine) on võimalik ravi asatsütidiniiga.*

Võrreldes intensiivse keemiaraviga väheneb detsitabiiniga neutropeenia kestus ja raskekujuliste infektsioonide esinemissagedus, mis vajaksid intravenooset ravi antibiootikumidega haiglattingimustes. Ühe sellise juhu arvestuslik maksumus on hinnanguliselt 1190 EUR:

-330R (sepsise ravi vankomütsiini, karbapeneemi, linesoliidi, tsefepiimi või piperatsilliiniga, ühe päeva raviannus), 83,62 EUR x 7 päeva= 585,34 EUR

-2008 (hematoloogia voodipäev) 78,80 EUR x 7 päeva =551,60 EUR

- 66501, 66514 (mikrobioloogilised uuringud) 5,41+13,64 EUR x 2...3

Samuti väheneb detsitabiiniga vereülekannete vajadus. Ühe juhu arvestuslik maksumus on hinnanguliselt 100 EUR:

-4002(erütrotsüütide suspensioon) 52,76 EUR

-66401, 66402, 66404, 66409 (grupp, antikehad, sobivus) 7,30 + 1,02+ 8,55+7,05=23,92 EUR

- 3075 (tervishoiuteenused päevaravis) 26,78 EUR

Keemiaravi, vereülekannete vajaduse ja intravenooset ravi vajavate infektsioonide vähenemise täpsem prognoosimine ei ole kahjuks võimalik.

## 9. Omaosalus

1) elukvaliteeti parandav toime, võrreldes meditsiinilise vajadusega;

*Teenus on nii patsientide elulemust kui ka elukvaliteeti parandav.*

2) meditsiinilise probleemi põhjuslik seotus inimese teadlike valikutega;

*Meditsiiniline probleem ei ole seotud inimese teadlike valikutega.*

3) 3) hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult;

*Patsientide omaosalus ei ole vajalik ega põhjendatud.*

## 10. Esitamise kuupäev

31.12.2013

## 11. Esitaja nimi ja allkiri

Diana Loigom, Edward Laane

## 12. Kasutatud kirjandus

Hagop M. Katarjian et al. Multicenter, randomised, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice with physician advice of either supportive care or low-dose cytarabine for treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia. Journal of Clinical Oncology, July 20, 2012.

Cashen A.F. et al. Multicenter, phase II study of decitabine for the first –line treatment of older patients with acute myeloid leukaemia. Journal of Clinical Oncology Feb 1, 2010

Hagop M. Katarjian et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes. Results of a phase III randomised study. Cancer, April 15, 2006

M.Punab et al. Sequential population-based studies over 25 years on the incidence and survival of acute de novo leukaemias in Estonia and in well – defined region of western Sweden during 1982 – 2006: a survey of patients aged >= 65 years. Medical Oncology ( 2013) 30:487