

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteeraapiakuur
Taotluse number	1159

Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 321R „Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteeraapiakuur“ kaasajastamist- kasutusel mitteolevate skeemide eemaldamist ja uute raviskeemide lisamist. Taotletakse olemasolevate skeemide asendamist järgnevatel:

1. rituksimabi kombinatsioonravi fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga 1. rea ravina heas üldseisundis füüsiliselt aktiivsel patsiendil ning 2. rea keemiaravina haiguse progresseerumise korral fludarabiini mittesisaldanud 1. rea ravi järel või kui haigus on resistentne 1. rea ravile;
2. rituksimabi kombinatsiooni bendamustiiniga 1. rea ravina heas üldseisundis patsiendile, kes on vanem kui 65 eluaastat või kellel on suurenenud risk infektsioonide tekkeks;
3. variant a: obinutuzumabi kombinatsioon kloorambutsiiliga 1. rea ravina patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud;
variant b: ofatumumabi kombinatsioon kloorambutsiiliga 1. rea ravina patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud;
variant c: rituksimabi kombinatsioon kloorambutsiiliga 1. rea ravina patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud;
4. rituksimabi ja bendamustiini kombinatsioon 2. ja enama rea ravina;
5. bendamustiin monoteerapiana kolmandas raviliinis eeldusel, et kahes esimeses raviliinis on kasutatud kahte erinevat monoklonaalset antiikeha;
6. R-CHOP raviskeemi kasutamine Richteri transformatsiooni korral.

Krooniline lümfoidne leukeemia on kõige levinum leukeemia liik, sagedusega 4,2:100 000 aastas. Üle 80 aastate seas on sagedus >30:100 000 aastas. Haigestumise mediaan vanus on 72, umbes 10% patsientidest on alla 55 aasta vanused. Mediaan elulemus pärast diagnoosimist varieerub 18 kuu ja rohkem kui 10 aasta vahel.

ESMO¹ ravijuhendi andmetel on esmavaliku ravi heas üldseisundis (füüsiliselt aktiivne, pole olulisi kaasnevaid haigusi, normaalne neerutalitlus) patsientidele, kes on ilma TP53 mutatsioonita FCR (fludarabiin+ tsüklofosfamiid+ rituksimab) raviskeem. Heas üldseisundis, aga vanemate patsientide korral tuleks FCR skeemi asemel kaaluda bendamustiini ja rituksimabi kombinatsiooni. Oluliste kaasuvate haigustega patsientidega, kes on ilma TP53 mutatsioonita soovitatakse kloorambutsiili ja CD20 antiikeha (rituksimab, ofatumumab või obinutuzumab) kombinatsiooni. Patsientide, kes on TP53 mutatsiooniga, prognoos FCR kuuriga on kehvem, seetõttu soovitatakse nende raviks esimeses ravireas ning ka hilisemalt BCR inhibiitoreid ibrutiniibi või idelalisiibi koos rituksimabiga. Heas

¹ Eichhorst B et al (2015). Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v78–v84.

üldseisundis patsientidele, kes on saanud ravivastuse inhibiitoriga, soovatakse allogeenset tüvirakkude siirdamist. Juhul kui haigus retsidiveerub vähemalt 24-36 kuud pärast esialgset kemoteraapiat võib sama ravi korrata. Juhul kui see progresseerub 24-36 jooksul on soovitatav skeemi vahetada. Teises ravireas soovatakse BCR inhibiitoreid koos või ilma rituksimabita, rituksimabi koos bendamustiiniga ja FCR-i kui seisund lubab. Kroonilise lümfoidse leukeemia transformeerumisel B-rakuliseks lümfoomiks ehk Richteri transformatsiooni korral kasutatakse raviks rituksimabi kombinatsiooni CHOP raviskeemiga.

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus;

Teenusesse taotletud uute ravimite hinnad on järgnevad: Gazyvaro (obinutuzumab) 25mg/ml 40ml N1 hind koos käibemaksuga [redacted] eurot, Arzerra 20mg/1ml 50ml N1 hind koos käibemaksuga on [redacted] eurot ning juba realselt eesti haiglates kasutusel oleva bendamustini 100mg hind koos käibemaksuga on [redacted] eurot. Ravimit Gazyvaro annustatakse 1000mg 8 infusioonina, maksimaalselt 6 ravitsükli aastas, ravimit Arzerra annustatakse 1300mg esimese tsükli ning edaspidi 1000mg tsükli, maksimaalselt 12 ravitsükli aastas.

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Hetkel sisaldab teenus 321R „Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur“ hinnaga 2 209,11€ järgnevaid ravikuure:

Kuur	Osakaal	Toimeaine
FCR	0,6	fludarabiin i.v.
		tsüklofosfamiid i.v.
		rituksimab i.v.
F	0,13	fludarabiin p.o.
CHOP	0,13	tsüklofosfamiid i.v.
		vinkristiin i.v.
		doksorubitsiin i.v.
		prednisoloon p.o.
Alemtuzumab	0,14	alemtuzumaab hematoloogiline i.v.

Lisaks on soodusravimite loetelu kaudu kättesaadav toimeaine kloorambutsiil.

Taotleja ettepanekul peaks teenus sisaldama järgnevaid raviskeeme:

Kuur	Toimeaine	Annus, mg	Ühe ühiku hind	V*1	Hind	V*2	Hind	V*3	Hind
FCR	fludarabiin	135	2,289	0,23	714,79	0,23	714,79	0,23	714,79
	tsüklofosfamiid	1350	0,017						
	rituksimab	863	3,217						

RB	rituksimab	863	3,217	0,22	750,62	0,22	750,62	0,22	750,62
	bendamustiin	324	1,962						
R-CHOP	tsüklofosfamiid	1350	0,017	0,08	181,84	0,08	181,84	0,08	181,84
	vinkristiin	2	22,89						
	doksorubitsiin	90	0,354						
	prednisoloon	75	0,017						
	rituksimab	675	3,217						
B	bendamustiin	324	1,962	0,08	50,86	0,08	50,86	0,08	50,86
R	rituksimab	863	3,217	<u>0,39</u>	1082,73	0,21	583,01	0,21	583,01
obinutuzumab	obinutuzumab	1000	■			<u>0,18</u>	■		
ofatumumab	ofatumumab	1000	■					<u>0,18</u>	■
KOKKU				1	2780,84	1	■	1	■

V*1- versioon, mille korral rituksimabi osakaal on kõrgem.

V*2- versioon, mille korral on kuuri hinda arvestatud obinutuzumab.

V*3- versioon, mille korral on kuuri hinda arvestatud ofatumumab.

Kõik toimeained/kuurid peale obinutuzumabi ja ofatumumabi on juba haigekassa andmetel Eesti haiglates teenuse 321R raames kasutusel.

2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Obinutuzumab, rituksimab (kombinatsioonis kloorambutsiiliga)- esmavalik kaasuvate haiguste korral

Kaasuvate haigustega eelnevalt ravimata kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel viidi läbi III faasi avatud randomiseeritud uuring (BO21004/CLL11)², milles patsiendid said, kas ainult kloorambutsiili, obinutuzumabi kombinatsioonis kloorambutsiiliga või rituksimabi kombinatsioonis kloorambutsiiliga. Uuringus osalesid patsiendid, kelle kaasuvate haiguste skoor oli vastavalt CIRS skaalale (Cumulative Illness Rating Scale) keskmiselt 8 ja/või kellel oli kreatiini kliirens <70 mL/min. Kõiki ravimeid said patsiendid 6 28 päevast tsüklit. Uuringu esimeses staadiumis randomiseeriti 589 patsienti sama obinutuzumabi + kloorambutsiili, rituksimabi + kloorambutsiili või kloorambutsiili monoterapiat. Patsiendid, kellel kloorambutsiili monoterapia ajal või kuus kuud pärast seda haigus progresseerus, lülitusid ümber saama obinutuzumabi ja kloorambutsiili kombinatsiooni. Progressioonivaba elulemus oli esimese staadiumi järgselt kloorambutsiili monoterapia grupis 11,1 kuud, obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis 26,7 kuud ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 16,3 kuud. Uuringu teises staadiumis randomiseeriti veel 193 patsienti sama obinutuzumabi koos kloorambutsiiliga või rituksimabi kloorambutsiiliga. Progressiooni vaba elulemus oli teise staadiumi järgselt obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis 26,7 kuud ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 15,2 kuud. Raskusastmega 3 ja raskemaid kõrvaltoimeid esines obinutuzumabi + kloorambutsiili

² Goede V et al (2014). Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 370:1101-10.

grupis märkimisväärselt rohkem kui rituksimab+ kloorambutsiil grupis (70% vs 55% patsientidel). Hilisemate (2015 mai seisuga) andmete³ põhjal oli progressiooni vaba elulemuse mediaan obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis 28,7 kuud ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 15,7 kuud. Üldise elulemuse mediaani polnud selleks hetkeks (39 kuud) veel saavutatud, obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis oli surnud 22% patsientidest ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 28% patsientidest.

Tõendus põhised uuringud obinutuzumabi efektiivsusest võrreldes teiste raviskeemidega puuduvad.

Ofatumumab (kombinatsioonis kloorambutsiiliga)- esmavalik kaasuvate haiguste korral

Kaasuvate haigustega eelnevalt ravimata kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel viidi läbi III faasi avatud randomiseeritud uuring (COMPLEMENT-1)⁴, mis võrdles kloorambutsiili kombinatsiooni ofatumumabiga kloorambutsiili monoteeraapiaga ning milles osales kokku 447 patsienti. Uuringus osalesid patsiendid, kelle kaasuvate haiguste skoor oli vastavalt CIRS-G skaalale (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) keskmiselt 9. Patsiendid said ofatumumabi 3-12 tsükli. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli kloorambutsiil+ofatumumab grupis 22,4 kuud ning kloorambutsiil monoteeraapia grupis 13,1 kuud. Üldise elulemuse mediaani polnud selleks hetkeks (28,9 kuud) veel kummaski grupis saavutatud.

Bendamustiin+ rituksimab- esmavalik heas üldseisundis vanematele patsientidele

Varasemalt ravimata ja heas füüsilises seisus patsientidel viidi läbi randomiseeritud kolmanda faasi uuring⁵, mis võrdles bendamustiini kombinatsiooni rituksimabiga FCR kuuriga. Uuringus osalesid patsiendid, kelle kaasuvate haiguste skoor oli vastavalt CIRS skaalale keskmiselt 9. Progressioonivaba elulemus oli statistiliselt parem FCR grupis (53,7 kuud) kui bendamustiini ja rituksimabi kombinatsiooni grupis (43,2 kuud). Üle 65 aastaste grupis, kelle CIRS skoor jäi vahemikku 4-6, statistiliselt olulist erinevust progressioonivaba elulemuse osas polnud. Üldise elulemuse erinevust vaadeldud 36 jooksul kahe grupi vahel ei esinenud. Tõsist neutropeeniat ja infektsioone esines enam FCR grupis.

³ Goede V et al (2015). Updated Survival Analysis from the CLL11 Study: Obinutuzumab Versus Rituximab in Chemoimmunotherapy-Treated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. ASH 57th Annual Meeting & Exposition.

⁴ Hillmen P et al (2015). Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. The Lancet 385(9980):1873-83.

⁵ Eichhorst B et al (2014). Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). Blood: 124 (21).

Bendamustiin+ rituksimab- teise ja enama valiku ravi

Varasemalt ravi saanud patsientidel viidi läbi teise faasi prospektiivne mitte randomiseeritud uuring⁶, milles patsiendid said bendamustiini ja rituksimabi kombinatsiooni. Patsiendid olid varasemalt saanud 1-3 tsükli keemiaravi, mis oli olnud fludarabiini sisaldavad skeemid (80,8%), rituksimabi sisaldavad skeemid (9,0%) või alemtuzumabi sisaldavad skeemid (6,4%). Saavutatud progressioonivaba elulemuse mediaan oli 15,2 kuud ning üldise elulemuse mediaan 33,9 kuud.

R-CHOP- Richteri transformatsiooni korral

Teise faasi kliiniline uuring⁷ hindas R-CHOP raviskeemi efektiivsust Richteri transformatsiooni korral 15 patsiendil. Ravivastuse saavutas 67% patsientidest, progressioonivaba elulemus oli 10 ja üldine elulemus 21 kuud. Uuringusse olid lisaks kaasatud autoimmuunse tsütopeeniaga ning kõrge riskiga patsiendid. Raviskeemiga kaasnesid rasked kõrvaltoimed ning võrdlemisi madal efektiivsus võrreldes teiste kroonilise lümfoidse leukeemia skeemidega. Leiti, et Richteri skeemi korral võiks seda siiski kasutada enne allogeenset tüvirakkude siirdamist.

Teiste riikide hinnangud obinutuzumabi kohta

Ühendkuningriik (NICE⁸)- soovib obinutuzumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kaasuvate haigustega lümfoidse leukeemiaga patsientidele, kellele pole sobilik täisdoosis fludarabiini sisaldavad raviskeemid järgmistel tingimustel:

- bendamustiin ravi ei sobi;
- tootja tagab kokkulepitud allahindluse (patsientide juurdepääsu skeem).

Järeldati, et patsiendid, kes ei talu fludarabiini täisannust jagunevad kaheks: patsiendid, kellel saab kasutada bendamustiini ja patsiendid, kellel ei saa. Viimaste korral (arvestades patsientide juurdepääsu skeemi) kasutades obinutuzumabi kombinatsioonis kloorambutsiiliga võrreldes kloorambutsiili monoterapiaga või rituksimabi koos kloorambutsiiliga jääb kulutõhususe määr (ICER) NHS jaoks aktsepteeritavasse vahemikku (20 000-30 000£ QALY).

Austraalia (PBAC⁹)- soovib obinutuzumabi kasutamist kaasuvate haigustega kroonilise lümfoidse leukeemia patsientide raviks. Esitatud taotluses võrreldi obinutuzumabi + kloorambutsiili kulukasulikkust rituksimabi + kloorambutsiiliga. Eksperdid leidsid, et potentsiaalselt loetakse obinutuzumabi raviks sobilikeks ka meditsiiniliselt terveid (medically fit) patsiente, kuna CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) skoor sisaldab subjektiivseid hinnanguid ning seeläbi hakkaks ravi saama ka osa patsiente, kellel oleks

⁶ Ficher K et al (2011). Bendamustine Combined With Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 29:3559-3566.

⁷ Langerbeins P et al (2014). Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. Am J Hematol 89(12):E239-43.

⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta343/resources/obinutuzumab-in-combination-with-chlorambucil-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602606162373>

⁹ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/obinutuzumab-psd-march-2015.pdf>

sobilik fludarabiin ravi, samas pole hetkel kaasuvate haiguste hindamiseks ka paremat skoori. Nõustuti, et progressioonivaba elulemuse osas on obinutuzumab parem kui ainult kloorambutsiil või rituksimab koos kloorambutsiiliga.

Šotimaa (SMC¹⁰)- soovib obinutuzumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kaasuvate haigustega eelnevalt ravimata lümfoidse leukeemiaga patsientidele, kellele pole sobilik täisdoosis fludarabiini sisaldavad raviskeemid.

Šotimaal esitati majandusmudelil võrdluseks 4 varianti:

Võrdluspreparaat	Lisakulu	Lisanduvad eluaastad	Kulutõhusus (ICER)
Kloorambutsiil	£26 868	1.06	£25 347
Ritüksimab+kloorambutsiil	£14 886	0.65	£22 901
Bendamustiin	£19 331	0.68	£28 428
Ritüksimab+bendamustiin	£7 673	0.34	£22 568

Võrdluseks kloorambutsiili ning selle kombinatsiooni ritüksimabiga oli esiatud uuring CLL11, millest saadi progressioonivaba elulemuse väärtused, üldine elulemus võeti uuringust CLL5, mis võrdles fludarabiini kloorambutsiiliga. Võrdlused bendamustiini ja selle kombinatsioon ritüksimabiga olid tuletatud kaudsest võrdlusest. Leiti, et majandusanalüüsil on küll mitmeid puudusi, kuid pärast asjakohaste modifikaatorite rakendamist otsustati taotlus rahuldada.

Kanada (pCODR¹¹)- soovib obinutuzumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kaasuvate haigustega eelnevalt ravimata lümfoidse leukeemiaga patsientidele, kellele pole sobilik täisdoosis fludarabiini sisaldavad raviskeemid. Otsus tehti, kuna obinutuzumab kombinatsioonis kloorambutsiiliga on üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse näitajate osas parem kui kloorambutsiili monoteeraapia ning progressioonivaba elulemuse osas parem kui ritüksimabi ja kloorambutsiili kombinatsioon. Leiti, et obinutuzumab on kulutõhus.

Teiste riikide hinnangud ofatumumabi kohta

Ühendkuningriik (NICE¹²) soovib ofatumumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kaasuvate haigustega lümfoidse leukeemiaga patsientidele, kellele pole sobilik täisdoosis fludarabiini sisaldavad raviskeemid järgmistel tingimustel:

- bendamustiin ravi ei sobi;
- tootja tagab kokkulepitud allahindluse (patsientide juurdepääsu skeem).

Kliiniliste andmete limiteeringute tõttu eeldati, et ofatumumabi kombinatsioon kloorambutsiiliga on samaväärne ritüksimabi kombinatsiooniga kloorambutsiiliga ning arvestades patsientide juurdepääsu skeemiga tagatud sarnast hinda võib ka kulutõhusust pidada sarnaseks.

¹⁰http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1008_14_obinutuzumab_Gazyvaro/obinutuzumab_Gazyvaro

¹¹<http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-gazyva-ctl-fn-rec.pdf>

¹²<https://www.nice.org.uk/guidance/ta344/resources/ofatumumab-in-combination-with-chlorambucil-or-bendamustine-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-82602607841989>

Austraalia (PBAC)¹³ soovib ofatumumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kroonilise lümfoidse leukeemia raviks. Otsus põhines kuluminimiseerimise võrdlusel rituksimabiga. Vaatamata otseste võrdlusuuringute puudumisele, loeti ravimeid samaväärseteks.

Šotimaa (SMC) soovib ofatumumabi kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga kroonilise lümfoidse leukeemia korral ravinaiivsetele patsientidele, kellele ei sobi fludarabiini ega bendamustiini sisaldavad skeemid. Esitatud majandusmudel võrdles ofatumumabi kombinatsiooni kloorambutsiiliga, viimase monoterapiaga. Otsus võttis arvesse patsientide juurdepääsu skeemi, mis tagas sobiva kulutõhususe.

Kanada (pCODR)¹⁴ ei soovita ofatumumabi kasutamist ravinaiivsetele patsientidele kroonilise lümfoidse leukeemia raviks. Leiti, et ofatumumabi ja kloorambutsiili kombinatsiooni efektiivsus võrreldes viimase monoterapiaga on tagasihoidlik, andmed üldise elulemuse ja elukvaliteedi kohta puuduvad ning selle kasutamine pole kulutõhus.

2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Ravimi Gazyvaro (obinutuzumab) müügiloahoidja on esitanud, kasutades uuringust CLL11 ja COMPLEMENT-1 saadud progressioonivaba elulemuse tulemusi, lihtsustatud kulutõhususe arvutused. Täiendkulu tõhususe näitaja (ICER) progressioonivaba eluaasta kohta:

Võrreldes rituksimabi ja kloorambutsiili kombinatsiooniga

$$\text{ICER/PFSYG} = (\text{███} - 16\,705,46) / [(28,7 - 15,7) / 12] = \text{███} \text{ €}$$

Võrreldes kloorambutsiili monoterapiaga

$$\text{ICER/PFSYG} = (\text{███} - 57,96) / [(31,1 - 11,1) / 12] = \text{███} \text{ €}$$

Võrreldes ofatumumabi ja kloorambutsiili kombinatsiooniga

$$\text{ICER/PFSYG} = (\text{███} - \text{███}) / [(31,1 - 22,4) / 12] = \text{███} \text{ €}$$

Haigekassa võrdles omavahel ka ofatumumabi (kloorambutsiiliga) rituksimabiga (kloorambutsiiliga). Tulenevalt sellest, et kaudse võrdluse põhjal oli progressioonivaba elulemus ofatumumabiga pikem, kuid maksumus väiksem kui rituksimabiga, oli kulutõhususe näitaja (ICER) negatiivne. Teiste riikide eksperdid on vaatamata otseste võrdlusuuringute puudumisele, lugenud ravimeid samaväärseteks.

3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuukse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;

Teenust vajavate patsientide arvu prognoosis tuleks lähtuda haigekassa statistikast teenuse 321R kasutamise kohta. Vastavalt sellele on patsientide arv viimase 4 (2012-2015) aasta jooksul kõikunud vahemikus 110-118, seega on arvata, et see ei muutu oluliselt ka

¹³ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/ofatumumab-psd-11-2014.pdf>

¹⁴ <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-arzerra-ctl-fn-rec.pdf>

järgnevate aastate jooksul. Teenuse kasutamise maht on aga aastate jooksul järjest kasvanud ning statistika põhjal võib eeldada, et see suureneb ca 8% igal aastal.

Tabel. Teenust kasutavate patsientide hulk, teenuse maht ning kulu ravimile.

	aasta <i>t</i> * 2017	aasta <i>t</i> +1 2018	aasta <i>t</i> +2 2019	aasta <i>t</i> +3 2020
Patsiente	116	118	120	122
Maht (kordi)	500	540	583	630
Kulu 1, €	1 390 419,50	1 501 653,06	1 621 229,14	1 751 928,57
Kulu 2, €	██████████	██████████	██████████	██████████
Kulu 3, €	██████████	██████████	██████████	██████████
Lisakulu 1, €	285 864,50	308 733,66	333 318,01	360 189,27
Lisakulu 2, €	██████████	██████████	██████████	██████████
Lisakulu 3, €	██████████	██████████	██████████	██████████

**t*- taotluse menetlemisele järgnev aasta

1- versioon, mille korral rituksimabi osakaal on kõrgem.

2- versioon, mille korral on kuuri hinda arvestatud obinutuzumab.

3- versioon, mille korral on kuuri hinda arvestatud ofatumumab.

4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;

Eestis on praegu käesolevat raviteenust võimalik osutada kahes raviasutuses:

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Onkoloogia- ja hematoloogiakliinik

SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Hematoloogia-onkoloogiakliinik

Teenuse osutamine toimub kas statsionaari, päevastatsionaari või keemiaravi päevaosakonna tingimustes.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoterapiakuuri (kood 321R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

1. rituksimabi kombinatsioonravi fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga 1. rea ravina heas üldseisundis füüsiliselt aktiivsel patsiendil ning 2. rea keemiaravina haiguse progresseerumise korral fludarabiini mittesisaldanud 1. rea ravi järel või kui haigus on resistentne 1. rea ravile;

2. rituksimabi kombinatsiooni bendamustiiniga 1. rea ravina heas üldseisundis patsiendile, kes on vanem kui 65 eluaastat või kellel on suurenenud risk infektsioonide tekkeks;

3. variant a: obinutusumaabi kombinatsioon kloorambutsiiliga 1. rea ravina patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud;

variant b: ofatumumaabi kombinatsioon kloorambutsiiliga 1. rea ravina patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud;

variant c: rituksimabi kombinatsioon kloorambutsiiliga 1. rea ravina patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud;

4. rituksimabi ja bendamustiini kombinatsioon 2. ja enama rea ravina;

5. bendamustiin monoteerapiana kolmandas raviliinis eeldusel, et kahes esimeses raviliinis on kasutatud kahte erinevat monoklonaalset antikeha;

6. R-CHOP raviskeemi kasutamine Richteri transformatsiooni korral.

7. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur	Soovitakse olemasolevat teenust kaasajastada
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Teenuse kaasajastamise korral on alternatiivid rituksimab, obinutuzumab ja ofatumumab.	
Kulutõhusus	Võrreldes obinutuzumabi rituksimabi ja kloorambutsiili kombinatsiooniga ICER/PFSYG= ████████ € Võrreldes obinutuzumabi kloorambutsiili monoteraapiaga ICER/PFSYG= ████████ € Võrreldes obinutuzumabi ofatumumabi ja kloorambutsiili kombinatsiooniga ICER/PFSYG= ████████ €	
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	Potentsiaalsete patsientide arv on esimesel aastal 116.	
Teenuse piirhind	(rituksimab) 2780,84€ või (obinutuzumab) ████████ € või (ofatumumab) ████████ €	
Kohaldamise tingimused	Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuuri (kood 321R) teenuses sisalduvate raviskeemide kirjeldused.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Lisakulu versioon 1 (rituksimab) 285 864,50€, versioon 2 (obinutuzumab) ████████ € ja versioon 3 (ofatumumab) ████████ €.	

<p>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</p>	<p>Taotletakse kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteraapia kuuri kaasajastamist- kasutusel mitteolevate skeemide eemaldamist ja uute raviskeemide lisamist. Enamus taotletavaid kuure on juba realselt teenuse raames kasutusel. Uue kuurina soovitakse lisada kaasuvate haigustega patsientidele esimesse raviritta CD20 antikeha (rituksimabi, ofatumumabi või obinutuzumabi). Kõik kolm preparaati on näidanud progressioonivaba elulemuse osas häid tulemusi, kuid ühegi toimeainega läbi viidud kliinilistes uuringutes pole üldise elulemuse mediaan väärtuseid saavutatud.</p>	
---	---	--