

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Retsidiveerunud rituksimabile refraktaarse follikulaarse lümfoomi ravi obinutuzumabiga
Taotluse number	1354
Kuupäev	18.04.2019

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Follikulaarse lümfoomi raviskeemi valikul on väga oluliseks markeriks CD20 positiivsus lümfoomi rakkudel. CD20 positiivsete lümfoomide korral on soovitatav standardse ravina raviskeemi lisada CD20 vastane antikeha rituksimab, kuid osadel juhtudel võib selle suhtes kujuneda resistentsus (1). Tervishoiuteenuse „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuur” (teenuskood 308R) kirjelduses on olemas follikulaarse lümfoomi esimese valiku ravi rituksimabiga kombinatsioonis CHOP või CVP-ga ning säilitusravi rituksimabiga. Samuti on seal ära toodud teise valiku ravi rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooniga, kuid puudub rituksimabile refraktaarsete follikulaarse lümfoomiga patsientide edasine käsitlus. Kuna monoklonaalne antikeha indolentsete lümfoomide raviskeemis on väga oluline, siis taotlus obinutuzumabi lisamiseks tervishoiuteenuste nimekirja follikulaarse lümfoomiga rituksimabile refraktaarsete patsientide raviks on meditsiiniliselt asjakohane ja põhjendatud.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud haiguse käsitlus indolentse lümfoomina on adekvaatne ning sümptomaatikast, kasvaja kulust ja ravitaktikast ülevaate andmine asjakohane. Kuna usaldusväärsed epidemioloogilised andmed follikulaarse lümfoomi kohta Eestis puuduvad, siis on teiste riikide andmete kasutamine patsientide hulga määramisel põhjendatud. Taotluses on kasutatud Ühendkuningriikide andmeid, mis hõlmavad ajaperioodi 2002-2014. Esmashaigestumuse kordaja oli antud uuringus 3,23/100000 elaniku kohta aastas. Ameerika Ühendriikides läbiviidud uuringus on sama näitaja sarnane – 3,3/100 000 elaniku kohta aastas ajavahemikul 2011-2012 (2). Taotluses on arvestuslikult saadud 36 follikulaarse lümfoomi esmasjuhtu aastas, kuid pika kliinilise töö kogemuse põhjal arvan, et Eestis on esmashaigestumus mõnevõrra madalam.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluse tõenduspõhisus toetub avatud mitmekeskuselisele randomiseeritud III faasi kliinilisele uuringule GADOLIN/GAO4753g ja selle jätkuanalüüsile. Uuringus hinnati 413 indolentse mitte-Hodgkini lümfoomiga (iNHL) patsienti, kellel puudus ravivastus või kelle haigus progresseerus rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi (sealhulgas rituksimabi monoterapia osana induktsioon- või

säilitusravist) kasutamise ajal või 6 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas ainult bendamustiini (B) või obinutuzumabi kombinatsioonis bendamustiiniga (G+B) kuue 28-päevase kestusega tsükli vältel. G+B rühma patsiendid, kelle haigus ei olnud induktsioonravi lõppedes progresseerunud, jätkasid säilitusravi obinutuzumabiga üks kord kahe kuu järel kahe aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabub varem). Demograafilised andmed ja uuringueelsed tunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalus. Enamikel patsientidel oli follikulaarne lümfoom (81%). Mediaanaeg esmase diagnoosini oli 3 aastat ja eelnevalt saadud ravide mediaanarv oli 2 (vahemik 1...10); 44% patsientidest oli saanud 1 eelnevat ravi ja 34% patsientidest 2 eelnevat ravi. G+B rühma patsientidest 79,4% sai kõik kuus ravitsükli võrreldes 66,7%-ga bendamustiini rühmas.

Esmane analüüs, mis põhines sõltumatu hindamiskogu hinnangul, näitas haiguse progresseerumise või surma riski statistiliselt olulist 45% vähenemist iNHL-iga patsientidel, kes said G+B ravi, millele järgnes obinutuzumabiga säilitusravi, võrreldes ainult bendamustiini saanud patsientidega. iNHL populatsioonis täheldatud haiguse progresseerumise või surma riski vähenemine põhineb follikulaarse lümfoomiga patsientide alarühmast saadud tulemustel.

Hilisem analüüs viidi läbi 8 kuud pärast esmase analüüsi andmete vahekuupäeva. Follikulaarse lümfoomiga patsientidel oli vaatlusaja mediaan 24,1 kuud ning selle aja jooksul suri 48 patsienti (28,1%) B rühmas ja 30 patsienti (18,3%) G+B rühmas. G+B rühmas täheldatud üldise elulemuse pikenedamist toetas selles *post hoc* analüüsis OS-i stratifitseeritud HR 0,62 (95% CI: 0,39; 0,98). Üldise elulemuse mediaan ei olnud veel kummaski rühmas saavutatud. *Post hoc* analüüsi progressioonivaba elulemuse tulemused on kooskõlas esmase analüüsiga ja selle olulisus ei ole muutunud.

Taotluses esitatud kliiniline uuring on asjakohane, andmed uuringu tulemusnäitajate kohta ning tulemusnäitajate numbrilised väärtused, usaldusintervalli andmed ja olulisuse tõenäosuse näitajad on korrektselt esitatud, statistiliselt ja kliiniliselt olulised.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed ravi võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste kohta on asjakohased. Peamised kõrvaltoimed on neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, kõhulahtisus, palavik, raskeks kõrvaltoimeks eelkõige infektsioon. Probleemiks võivad olla infusiooniga seotud reaktsioonid, mille kulg on indiviiditi väga erinev ning mille vältimiseks kasutatakse ennetavat premedikatsiooni sarnaselt, nagu seda tehakse rituksimabi manustamise eelselt. Eksperdina nõustun väitega, et obinutuzumabi kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi ei erine rituksimabi kõrvaltoimete ja tüsistuste ravist ning ravist saadav kliiniline kasu ületab tüsistuste riskid.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Tervishoiuteenuse tõenduspõhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta on ravimuuringutele toetudes olemas.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Eestis ravikindlustuse poolt rahastatav tervishoiuteenus „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur” 308R võimaldab indolentsete B-rakuliste lümfoomide teises ravireas kasutada bendamustiini kombinatsioonis rituksimabiga. Kui aga follikulaarse lümfoomiga patsient on rituksimabile refraktaarne, siis standardravi puudub.

Kuigi GADOLINI uuringus sõltumatu hindamiskogu poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS, esmane tulemusnäitaja) ei olnud oma oodatud sündmuste arvuni esmase analüüsi ajaks G+B grupis veel jõudnud, oli võimalik näidata statistiliselt ja kliiniliselt olulist suhtelise riski 52% vähenemist obinutuzumab+bendamustiin grupis võrreldes bendamustiini monoterapiaga (HR=0.48, $p<0.0001$). PFSi mediaan (teisene tulemusnäitaja) on ligi 2 korda pikem obinutuzumabi sisaldava raviskeemi korral võrreldes bendamustiini monoterapiaga ning aeg järgmise lümfoomivastase ravini G+B puhul samuti ligi 2 korda pikem.

Tõenduspõhisusele toetudes on obinutuzumab kombinatsioonis bendamustiiniga, millele järgneb säilitusravi obinutuzumabiga efektiivne ravivõimalus neile follikulaarse lümfoomiga patsientidele, kes on refraktaarsed rituksimabile.

Taotluses esitatud raviteenuse oodatav tulemus tervisele ja võrdlus alternatiiviga on esitatud korrektselt.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses on esitatud Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Seltsi (European Society of Medical Oncology, ESMO) ravijuhise soovitus kasutada teises reas rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni, kuid juhises on ka ära toodud obinutuzumab ja selle tulemuslikkus selles patsientide grupis. Ravijuhis koostati enne ravimi ametliku müügiloo kinnitamist. Pidevalt uuendatavas Ameerika Ühendriikide Riikliku Vähivõrgustiku (US National Comprehensive Cancer Network, NCCN) ravijuhises on teises ja järgnevates raviridades soovitus follikulaarse lümfoomiga patsientidel kasutada bendamustiin + obinutuzumab või rituksimab kombinatsiooni. Seega taotluses viidatud ravijuhised toetavad bendamustiini ja obinutuzumabi kombinatsiooni teisest ravireast alates piiramata seejuures selle kasutamist rituksimab-refraktaarsete juhtudega.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Teenuse ettevalmistavad tegevused on hematoloogidele standardravi läbiviimise tegevused. Teenust võib osutada nii statsionaaris kui päevastatsionaaris. Taotluses on välja toodud aspekt, et esimene ravikuur toimub reeglina statsionaaris, mis on oluline arvestades infusiooniga seotud reaktsioonide suurt sagedust ($\geq 1/10$). Sellega seoses on asjakohaselt kirjeldatud obinutuzumabi manustamiseelset premedikatsiooni. Adekvaatselt on käsitletud tuumorilüüsi sündroomi vältimise meetmeid ning patsiendi jälgimise vajadust. Obinutuzumabi manustamise osas on detailselt ära toodud infusioonikiirused, mis erinevad esimesel ja järgnevatel infusioonidel. Samuti on korrektselt käsitletud ravimi manustamisel vajalike muudatuste tegemist infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimisel. Teenuse tegevuse kirjeldus on asjakohane ja õige.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Taotluses on nimetatud tervishoiuteenuse osutajaks regionaalhaiglad, millega nõustun, kuna raviks monoklonaalsete antikehadega ja kemoterapiaks on vajalikud teatud tingimused ning kogemus, mis teistes haiglates puuduvad.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Taotluses on esitatud raviteenuse osutamine nii statsionaaris kui päevaravi tingimustes, mis on adekvaatne. Arvestades esimese ravimiinfusiooniga kaasnevaid sagedasi kõrvaltoimeid, pean oluliseks ravi alustamist statsionaari tingimustes, et oleks tagatud parem jälgimine mitte ainult infusiooni ajal, vaid ka tunduvalt hiljem.

9.3. Raviarve eriala

Taotluses on erialana nimetatud hematoloogia, mis on asjakohane.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Ära on toodud induktsioonravis 8 obinutuzumabi manustamiskorda, millele lisandub säilitusravi 2 aasta jooksul 12 korruga – seega kokku 20 korda. Bendamustiini manustatakse 1x kuus, kokku 6 korda.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Taotluses on märgitud, et personali täiendava väljaõppe vajadus puudub, mis on tõene. Regionaalhaiglate hematoloogia osakondades on pikaajaline kogemus immunokemoterapia läbiviimiseks.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Taotluses esitatud väide, et teenuseosutajad omavad valmisolekut ja väljaõpet teenuse rakendamiseks, on asjakohane.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eestis ei ole taotletavat teenust follikulaarse lümfoomiga patsientidele osutatud. Tõene on taotluses esitatud väide obinutuzumabi kasutamise kogemuse kohta kroonilise lümfotsüütleukeemiaga patsientidel kliinilise ravimuringu ning Named Patient Program raames.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotlusest esitatud teenust vajavate patsientide arvuga 4 aasta lõikes võib üldjoontes nõustuda, kuid kogemuslikult on minu arvates see arv mõnevõrra väiksem. Arvestuslikult on ühele patsiendile vaja osutada keskmiselt 7 raviteenust aastas, maksimaalselt 11 infusiooni (8 induktsioonravi + 3 säilitusravi), minimaalselt 3 infusiooni (ravi algus detsembris). Patsiendi induktsioonravi kestus 6 kuud, seejärel säilitusravi 8-nädalase intervalliga 2 aastat, maksimaalne ravi kestus ühel patsiendil, kui haigus ei progresseeru, on 2,5 aastat. Taotluses välja pakutud kuuride arvuga

võib nõustuda. Üldjoontes jagunevad need võrdselt kahe teenust osutava regionaalhaigla vahel. Arusaamatuks jäävad punktis 9.4.3 ära toodud numbrid.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Taotluses on toodud tervishoiuteenused koodidega – eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või tervishoiuteenused päevaravis 3075 või sisehaiguste voodipäev 2065 ning tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine 7419. Toodud andmed on asjakohased ja õiged.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Alternatiivse teenuse osutamisel (308R) kajastuvad raviarvel samad tervishoiuteenuste koodid: eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või tervishoiuteenused päevaravis 3075 või sisehaiguste voodipäev 2065, tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine 7419.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Taotluses on välja toodud, et taotletav teenus asendab osaliselt 308R teenuse sihtgruppi, mis on tõene. Asendamise osakaalu on realselt raske hinnata, tugineda saab taotluse punkt 9 juures toodud arvutustele.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Nõustun, et taotletava teenuse puhul ei ole otseselt tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas tervishoiuteenuses 308R sisalduva keemiaravi asendamisega efektiivsema ravivõimalusega follikulaarse lümfoomiga patsientidele.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Eksperdine pean asjakohaseks ja õigeks väidet, et taotletava teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite vajadus ei erine teiste immuunkeemiaravi skeemide kasutamisega kaasnevatest kuludest.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Alternatiivse raviteenuse rakendamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite vajadus ei erine taotletava teenuse osutamisega vajaminevatest meetmetest.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Teadaolevalt ei ole selliseid tõenduspõhiseid uuringuid tehtud.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Taotleja arvates ei ole patsiendi omaosalus vajalik.

Täiendavad selgitused punktidele:

- 1) *Kas teenuse osutamise taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda*
Ei ole saavutatav, kuna otsene alternatiiv puudub.
- 2) *Kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele*
Teenus on suunatud haiguse ravimisele, mis toob kaasa ka elukvaliteedi paranemise ning oodatavaks tulemuseks on võimalikult pikaajaline kasvaja progresseerumise vältimine ja elulemuse pikenemine.
- 3) *Kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub*
Kindlustatud isikutel omaosalus ei ole põhjendatud ning üldjuhul ei ole patsiendid valmis ise raviteenuse eest tasuma.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses on märgitud, et tervishoiuteenuse väärkasutamine pole tõenäoline, millega eksperdina nõustun, kuna teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev immuunkeemiaravi läbiviimisel, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise. Asjakohane on ka väide, et teenuse liigkasutus on vähetõenäoline, kuna teenuse osutamise näidustus ning ravi kestus on reglementeeritud.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Taotluses on kirjas, et patsiendi isikupära ravi tulemust ei mõjuta. See on ainult osaliselt õige. Ravi tulemust mõjutab eelkõige patsiendi üldseisund, vanus, immuunstaatus.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluse esitaja ei pea vajalikuks tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks sätestada kohaldamise tingimusi. Eksperdina nõustun, et teenuse kohaldamise tingimused ei ole vajalikud.

17. Kokkuvõte

Taotletav tervishoiuteenus „Retsidiveerunud rituksimabile refraktaarse follikulaarse lümfoomi ravi obinutuzumabiga” on näidustatud follikulaarse lümfoomiga patsientidele, kes ei saavutanud ravivastust või kelle haigus progresseerus rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast seda. Tõendus põhiseks olev III faasi kliiniline uuring GADOLIN, kus võrreldi G+B kombinatsiooni järgneva obinutuzumabi säilitusraviga ja bendamustiini monoterapiat, näitas olulist progressioonivaba elulemuse pikenemist G+B grupis (PFS mediaan > 2 aasta). Samuti on aeg järgmise lümfoomivastase ravini G+B puhul ligi 2 korda pikem ning paraneb üldine elulemus. Ravi talutavus on suhteliselt hea. Peamised obinutuzumab-ravi kõrvaltoimed on infusiooniga seotud reaktsioonid, mida saab nii premedikatsiooni kui ravimi manustamise kiirusega ohjata. Hematoloogilisi kõrvaltoimeid ja infektsioone esineb sarnaselt rituksimabi kasutamisel tekkivatele tüsistustele. ESMO ja NCCN ravijuhised toetavad bendamustiini ja obinutuzumabi kombinatsiooni

kasutamist follikulaarse lümfoomiga patsientidel teisest ravireast alates. Taotletava tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks kohaldamise tingimuste sätestamine ei ole vajalik. Esitatud andmete alusel on taotletav teenus efektiivne ravivõimalus follikulaarse lümfoomiga patsientidele, kes ei saa abi rituksimabist.

18. Kasutatud kirjandus

1. *T.van Meerten, A.Hagenbeek* CD20-targeted therapy: a breakthrough in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *The Netherlands Journal of Medicine*, 2009 Jul-Aug; Vol 67(7):251-9; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687518>
2. *Lauren R.Teras et al.* 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes –Wiley Online Library <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21357>

