

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Hematoloogide Selts
Postiaadress	Puusepa,8 51014, Tartu
Telefoni- ja faksinumber	Tel: 7319569 Faks: 7319667
E-posti aadress	edward.laane@regionaalhaigla.ee
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	EDWARD LAANE edward.laane@regionaalhaigla.ee SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, J Sütiste tee 19, 134 19 Tallinn Tel. 6 171 087, 539 76 332. Fax. 6 172 264

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	Ravikuur pikatoimelise granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori-lipegfilgrastim`iga , ühe päeva raviannus
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	Lipegfilgrastiim on näidustatud neutropeenia kestuse lühendamiseks ja palavikuga neutropeenia esinemissageduse vähendamiseks pahaloomuliste kasvujate raviks tsütotoksilist kemoteraapiat saavatel patsientidel.
2.4. Ettepaneku eesmärk	X Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ <input 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

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- 3 ning 10.1.

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

⁴ Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

	<input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input checked="" 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"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

3. Tõendus põhjus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Lipegfilgrastiim (Lonquex) on näidustatud neutropeenia kestuse lühendamiseks ja palavikuga neutropeenia esinemissageduse vähendamiseks pahaloomuliste kasvaja raviks tsütotoksilist kemoterapiat saavatel täiskasvanud patsientidel.

Kemoterapiast indutseeritud neutropeenia on pahaloomulise kasvaja puhul kasutatava tsütotoksilise kemoterapia sagedane kõrvalnäht, millel on potentsiaalselt eluohtlikud ja kulukad tagajärjed.

Kemoterapiast indutseeritud neutropeenia (KIN), on seisund mida iseloomustab valgevererakkude (neutrofiilide) hulga vähenemine, mida saab hinnata neutrofiilide absoluutarvu (ANC, *ingl k* absolute neutrophil count) alusel.

Üks peamisi KIN-i tekke riski mõjutavaid tegureid on patsiendile teostatud kemoterapiakuur^[3, 4, 6]. Euroopa kliinilised ravijuhised viitavad sellele, et suur osa kemoterapiakuuridest on seotud KIN-i ja selle tüsistuste tekke keskmise (10-20%) või kõrge (enam kui 20%) riskiga^[4]. Seetõttu on määratud kemoterapiakuur üks peamisi ravijuhistes nimetatud kaalutlusi selle kindlaksmääramisel, millistele patsientidele tuleks anda primaarset profülaktilist granulotsüütide kolooniat stimuleerivaid faktoreid, G-CSF-id (*ingl k* granulocyte colony stimulating factor)^[4]. Pettengeli jt (2008)^[5] poolt läbi viidud üle-Euroopalise uuringu kohaselt jäi nende kemoterapiat saavate patsientide osakaal, kellel esines 4. astme KIN, rinnavähiga (n=444), NHL-iga (n=240) ja HL-iga (n=65) patsientide puhul vastavalt 6-44%, 49-89% ja 34-56% vahele. Need näitajad varieerusid vastavalt saadud kemoterapiakuuridele^[5]. Ühtlasi selgus, et vastavalt umbes 24, 25 ja 35 protsendil rinnavähiga, Hodgkini lümfoomiga või mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidest kujunes esimese kemoterapiatsükli jooksul välja 4. astme KIN^[5]. 3.-4. astme KIN suurendab eluohtlike infektsioonide tekke riski^[3]. Peamiselt on see tingitud asjaolust, et kuivõrd on langenud ANC näitajad, võib see põhjustada põletikulist reaktsiooni, suureneb bakterite paljunemise ja infektsioonide risk^[3].

KIN-i raskenedes nõrgeneb patsientide immuunvastus järk-järgult ning suureneb eluohtlike infektsioonide tekkimise tõenäosus. See omakorda avaldab negatiivset mõju patsiendi füüsilisele ja vaimsele heaolule. Infektsioonide olemasolu tehakse sageli kindlaks alles siis, kui patsientidel kujuneb välja febrilne (palavikuga) neutropeenia (FN). Pärast diagnoosi panekut tuleb patsient sageli - olenevalt FN-iga seotud tagajärgede riskist - viivitamatult hospitaliseerida ning alustada intensiivravi, mis tähendab tervishoiusüsteemide jaoks märkimisväärset majanduslikku koormust.

KIN-i tekke riski vähendamiseks modifitseeritakse sageli vähihaigete tavapärasest kemoterapiakuuri - see võimaldab ANC-l kemoterapiatsükli vahepeal taastuda.

Selleks, et parandada vähihaigete patsientide võimalusi saavutada soodsaid kliinilisi ravitulemusi, on aga ülimalt tähtis, et nad saaksid optimaalse kemoterapia annuse planeeritud ajal. Kemoterapia-doosi modifitseerimine avaldab kliinilistele tulemustele tõestatult negatiivset mõju. Seega on ilmne, et KIN-i tekke riski tuleb vähendada, et vähendada kemoterapia annuse planeerimata modifikatsioone ja neist tulenevaid

mõjusid patsiendi kliinilistele ravitulemustele^[9].

Uuringud on tõestanud, et profülaktiline primaarne ja sekundaarne G-CSF-i manustamine vähendab efektiivselt FN-i esinemust kemoteraapia järel^[6, 10, 15, 16].

Euroopa ravijuhistes soovatakse keskmise või kõrge FN-i riskiga patsientidele määrata profülaktiliselt rekombinantseid granulotsüütide kolooniat stimuleerivaid faktoreid (G-CSF). G-CSF-id aitavad stimuleerida neutrofiilide prekursorite tootmist, diferentseerumist ja küpsemist ning moduleerida küpsete neutrofiilide talitlust.

Hiljutise 20 randomiseeritud ja kontrollrühmaga teostatud uuringu metaanalüüsi tulemused näitasid, et soliidtuumori või lümfoomiga patsientide FN-i risk vähenes tunduvalt, kui nad said primaarset profülaktilist G-CSF-i^[10]. Võrreldes nendega, kes ei saanud primaarset profülaktilist G-CSF-i, oli profülaktilist G-CSF (lenograstiimi, filgrastiimi või pegfilgrastiimi) saavatel patsientidel vastavalt 38% ($p=0,007$), 43% ($p<0,00001$) ja 70% ($p=0,002$) võrra väiksem FN tekkerisk^[10].

Andmed viitavad ka sellele, et sekundaarne profülaktiline G-CSFi kasutamine vähendab märkimisväärselt neutropeeniliste nähtude esinemust patsientide seas^[15].

Uuringud on tõestanud, et ühes kemoteraapiatsükliks tuleks sooritada keskmiselt 11 lühitoimelist G-CSF-ide injektsiooni, et saavutada ANC taastumist normaalse tasemeni^[10, 13]. Neid andmeid toetavad ka Euroopa kliinilised ravijuhised, mis soovivad anda lühitoimelisi G-CSF-iseid kuni ANC piisava/stabiilse taastumiseni pärast madalseisu - üldjuhul võtab see aega 10-11 päeva^[4, 14].

Hetkel on Euroopas ja Eestis saadaval kolm rekombinantset G-CSF-i: filgrastiim (ja selle biosimilarid), lenograstiim ja pegfilgrastiim. Hetkel saadaval olevad G-CSF-id erinevad üksteisest peamiselt oma toime pikkuselt ja seega ka manustamise sageduselt.

Filgrastiim ja lenograstiim on lühitoimelised G-CSF-id ning seetõttu tuleb neid kemoteraapia tsükli jooksul igapäevaselt manustada kuni neutrofiilide arvukuse taastumiseni. Tõendid osutavad aga sellele, et tihtilugu ei manustata lühitoimelisi G-CSF-e piisavalt kaua ning sellega võivad patsientide jaoks kaasneda negatiivsed kliinilised tulemused.

Pegfilgrastiim on pikatoimeline G-CSF ja Eestis hetkel ambulatoorsetel patsientidele kättesaadav tasudes omaosaluse 100% ning Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu ei ole pegfilgrastiim arvatud.

Pikatoimelisi G-CSF-e tuleb manustada üks kord kemoteraapia tsükli jooksul, sellel on potentsiaalselt parem kliinilise efektiivsuse profiil ning seda peetakse lühitoimeliste G-CSF-idega võrreldes majanduslikult kulutõhusaks, mistõttu on pegfilgrastiim leidnud laialdast kasutamist Euroopas (sh. ka näiteks Lätis, kus valdav enamus neutropeenia patsientidel kasutatakse raviks just pegfilgrastiimi). Meta-analüüsides pärinevad tõendid viitavad, et pikatoimeline G-CSF võib olla seotud FN-i riski suurema langusega kui filgrastiim. 2011. aastal avaldatud sõltumatu metaanalüüs 20 randomiseeritud ja kontrollrühmaga uuringu kohta näitas, et profülaktiline pikatoimeline G-CSF vähendab FN-i riski profülaktilise filgrastiimiga võrreldes 34% võrra ($p=0,04$)^[10]. See põhjalik analüüs kinnitab ühe varasema, 2007. aastal avaldatud metaanalüüsi tulemusi, mille kohaselt pikatoimeline G-CSF vähendab FN-i suhtelist riski filgrastiimiga võrreldes 36% võrra^[17].

Lisaks on tõestatud, et profülaktiline ravi pikatoimelise G-CSF-ga aitab vähendada nii neutropeeniast kui ka mis tahes muust põhjusest tingitud hospitaliseerimiste riski vähihaigetel patsientidel^[20]. Selgus, et profülaktilise ravina pikatoimelise G-CSF-ga, kaasnes neutropeeniaga seotud haiglaravi⁷ ja mis tahes põhjustest tingitud haiglaravi⁸ riski vähenemine, võrreldes filgrastiimiga^[20].

⁷ Neutropeenia kitsas definitsioon (ICD-9: 288): OR=0,43, 95% CI 0,16–1,13; lai definitsioon (ICD-9: 780.6): OR=0,38, 95% CI: 0,24–0,59

⁸ OR=0,50; 95% CI: 0,35–0,72

KIN = Kemoteraapiast indutseeritud neutropeenia

FN = Febriilne (palavikuga) neutropeenia

ANC = neutrofiilide absoluutarvu

G-CSF = granulotsüütide kolooniat stimuleerivaid faktoreid

NHL = mitte-Hodgkini lümfoom

HL = Hodgkini lümfoom

RR- reraltiivne risk

Lisaks kliinilistele eelistele lühitoimeliste G-CSF-ide ees on pikatoimelisel G-CSF-il ka manustamisega seotud eeliseid. Erinevalt lühitoimelistest G-CSF –idest, tuleb pikatoimelist G-CSF kemoterapiatsükli jooksul manustada vaid ühekordse fikseeritud doosina. See ei ole mitte üksnes patsientide jaoks mugavam - eriti nende puhul, kes elavad haiglastest kaugel ja ei tule toime ise süstimisega^[19], vaid tähendab tervishoiusüsteemi jaoks tõenäoliselt ka vähenenud aja ja resursikulu. G-CSF-e manustab paljudel juhtudel osakonna õde^[18] ning seetõttu kaasneb mitmekordse injektsiooni vajalikkusega ühe kemoterapia tsükli jooksul ka personalikulude ja süstimiseks vajaminevate materjalidega kaasnevate kulude suurenemine.

Kuigi kliinilised ravijuhised soovivad nii lühitoimeliste G-CSF-ide kui ka pikatoimeliste G-CSF-ide kasutamist, osutavad uuringud pikatoimeliste G-CSF-ide mitmetele eelistele, mille hulka kuuluvad järgmised:

- Mugavam doseerimisrežiim - üks kord kemoterapiatsükli jooksul -, võrreldes filgrastiimi mitmekordse igapäevase manustamisega
 - see võib toetada G-CSF-i soovitusliku doseerimisrežiimi järgimist; reaalses kliinilises praktikas saavad patsiendid tihtilugu lühitoimelise G-CSF-i kuuri, mis on ravijuhistes soovitatust lühem
 - selle tulemuseks võib olla FN-i ja hospitaliseerimise riski potentsiaalne vähenemine
- Majanduslikult tasuv ravikuur heade tulemusnäitajatega, nagu FN-i esinemuse vähenemine ning haigestumuse ja suremuse määra alanemine

Lipegfilgrastiim (Lonquex) on uudne pikatoimeline rekombinantne G-CSF, mille toimeaineks on filgrastiimi glüko-PEGüleeritud (PEG; polüetüleenglükool) molekul. Glüko-PEGüleerimine pikendab filgrastiimi poolväärtusaega - seetõttu tuleb fikseeritud doos manustada subkutaanselt vaid üks kord kemoterapia tsükli jooksul.

Ainulaadse PEGüleerimise tehnika tõttu on lipegfilgrastiim (Lonquex) molekulaarstruktuur muude G-CSF-idega võrreldes erinev. Tänu oma kõrgele spetsiifilisuse astmele võimaldab ensüümide poolt vahendatud glüko-PEGüleerimine metoksü-PEG-molekuli fusiooni looduslikku G-CSF-i glükosüleerumiskohta^[23] - milleks on filgrastiimi aminohappe-rühma treoniin-134 – süsivesinik-ühenduse kaudu⁹. Seetõttu on tegemist PEGüleerimise jaoks ideaalse seondumiskohaga^[23]. Seevastu keemilist PEGüleerimist - pegfilgrastiimi sünteesimiseks kasutatavat meetodid - ei ole selles kohas võimalik teostada ilma aminohappe-ahelat mõjutamata. Seetõttu lisatakse pegfilgrastiimi tootmisel PEG filgrastiimi aminohappe-ahela N-terminaalsesse kohta. Nende struktuursete erinevuste tõttu on lipegfilgrastiim (Lonquex) pegfilgrastiimiga võrreldes erinev kolmemõõtmeline kuju. Seepärast peetakse seda uudseks ja eraldiseisvaks bioloogiliselt aktiivseks aineks.

Lipegfilgrastiimil (Lonquex) on eripärane farmakokineetiline (FK) ja farmakodünaamiline (FD) profiil võrreldes pegfilgrastiimiga. Oma ainulaadse kolmemõõtmelise struktuuri ning eripärast FK- ja FD-omaduste tõttu on Maailma Terviseorganisatsioon (WHO) selle tunnistuseks andnud lipegfilgrastiimile (Lonquex) täiesti eraldiseisva ATC koodi, kuigi näidustuse osas ei ole erinevusi teiste pikatoimeliste G-CSF-idega.

⁹ See ühendus koosneb glütsiiniinist, N-atsetüülneuramiinhappest ja N-atsetüülgalaktoosamiinist[93]

FK = farmakokineetiline

FD = farmakodünaamiline

<i>J</i>	<i>Uuringu autori(te) k nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloormustus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgimise periood</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
1	Bondarenko et al 2013	Kõrge (A), GRADE meetod	Rahvusvaheline „mitmekeskuseline randomiseeritud, topelpime, paralleelsete rühmade ja aktiivse võrdlusravimiga uuring, mis hõlmas 202 rinnavähiga patsienti, kes said kemoterapia 4 ravitsükli jooksul 60 mg/m ² doksorubitsiini ja 75 mg/m ² dotsetakseeli. <u>Peamised kaasamise kriteeriumid:</u> <ul style="list-style-type: none"> Nais- või meessoost kõrge riskiga II, III või IV staadiumi rinnavähi patsiendid, kes said rutiinse kemoterapiana doketakseeli/doksorubitsiini Kemoterapiat varem mittesaanud, ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ Trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/L$ ECOG skoor ≤ 2 Rahuldav südame-, maksa- ja neerufunktsioon <u>Peamised välistamise kriteeriumid, mis ei ole seotud ohutusega:</u> <ul style="list-style-type: none"> Eelnev mittekuutaanne pahaloomuline seisund viimase 5 aasta jooksul Osalemine mõnes kliinilises uuringus 30 päeva jooksul enne randomiseerimist Varasem kokkupuude filgrastiimi, pegfilgrastiimi või lenograstiimiga või mõne muu väljatöötamisel oleva G-CSF-iga viimase 6 kuu jooksul enne randomiseerimist Ravi süsteemselt aktiivsete antibiootikumiga 72 tunni jooksul enne kemoterapiat Eelnev kiiritusravi või kasvaja operatsioon 4 nädala jooksul enne randomiseerimist <u>Peamised ohutusega seotud välistamis-kriteeriumid:</u> <ul style="list-style-type: none"> Teadaolev ülitundlikkus doketakseeli, doksorubitsiini, filgrastiimi, pegfilgrastiimi või lenograstiimi suhtes Mis tahes haigus või seisund, mis võib uurija arvates mõjutada patsiendi ohutust või mingi uuritava eesmärgi hindamist Rasedad või imetavad naised Rasestumise potentsiaaliga naised, kes ei soostu kasutama kogu uuringuperioodi vältel kõrgema efektiivsusega rasestumisvastast meetodit Ravi liitiumiga uuringu algusajal või planeeritud uuringuperioodile Varasemalt eksisteeriv 2. või kõrgema astme neuropaatia Suukaudsete kortikosteroidide krooniline kasutamine 	Lipefilgrastiim (Lonquex) 6 mg subkutaanselt, iga 21-päevase kemoterapiatsükli 2. päeval (maksimaalselt 4 tsükli).	Hinnati raske neutropeenia kestust (RNK) 1 kemoterapiatsükli jooksul.	<ul style="list-style-type: none"> Febriilse neutropeenia (FN) esinumus 1., 2., 3. ja 4. kemoterapiatsükli lõikes raske neutropeenia kestust (RNK) 2.-4. tsükli ANC madalaim punkt 1., 2., 3. ja 4. tsükli ANC madalseisu tekkeks kuluv aeg ANC taastumiseni kuluv aeg 1., 2., 3. ja 4. tsükli ANC madalseisust selle taastumiseni kuluv aeg 1., 2., 3. ja 4. tsükli 4. astme neutropeenia (ANC $< 0,5 \times 10^9/L$) ja VRN-i (ANC $< 0,1 \times 10^9/L$) esinumus 1., 2., 3. ja 4. tsükli VRN-i (väga raske neutropeenia) kestus 1., 2., 3. ja 4. tsükli Hospitaliseerimine ja intensiivravi; intravenoosete antibiootikumidega ravi esinumus; kemoterapia intensiivsus ja tihedus Üldine elukvaliteet (EK) 	Pegfilgrastiim 6 mg subkutaanselt, iga 21-päevase kemoterapiatsükli 2. päeval (maksimaalselt 4 tsükli).	Ravi kestus: 12 nädalat

J	Uuringu autori(te) k. nimed	Uuringu kvaliteet	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostus	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
2	Volovat et al 2012	Kõrge (A), GRADE meetod	<p>Rahvusvaheline mitmekeskuseline randomiseeritud, topeltpime ja platseeboga kontrollitud uuring, mis hõlmas 376 NSCLC-ga patsienti, kellele oli 4 tsüklik määrtud 80 mg/m² tsisplatiini ja 120 mg/m² etoposiidid.</p> <p><u>Patsientide kaasamise/väljastamise kriteeriumid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nais- või meessoost NSCLC IIIb või IV staadiumiga patsiendid, kes saavad rutiinse kemoterapiat tsisplatiini/etoposiidid Kemoterapiat varem mittesaanud, ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ja trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/L$ ECOG skoor ≤ 2 Piisav südame-, maksa-, luuüdi- ja neerufunktsioon valitud kemoterapiakuuri jaoks <p><u>Väljastamiskriteeriumid, mis ei ole seotud osalevate patsientide ohutusega</u></p> <p><u>Patsiendid kellel plaanitakse alustada mittemüelosupressiivset kemoterapiat</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Varasem kokkupuude filgrastiimi, pegfilgrastiimi või lenograstiimiga või mõne muu väljatöötamisel oleva G-CSF-iga viimase 6 kuu jooksul enne randomiseerimist. Ravi süsteemselt aktiivsete antibiootikumiga 72 tunni jooksul enne kemoterapiat <p><u>Patsiendid keda kavatseti eeldatava uuringuperioodi jooksul ravida kombineeritud kemo- ja radioterapiaga</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Eelnev kiiritusravi või kasvaja operatsioon 4 nädala jooksul enne randomiseerimist Eelnev luuüdi või tüvirakkude transplanteerimine. <p><u>Ohutusega seotud väljastamiskriteeriumid (nt teadaolevad vastunäidustused)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Teadaolev ülitundlikkus tsisplatiini, etoposiidid, filgrastiimi või pegfilgrastiimi suhtes Patsiendid, kellel on uurija hinnangul kõrge individuaalne FN-i risk seoses tsisplatiini/etoposiidid kemoterapiaga. Riskitegurite hulka kuuluvad vanus >65 aastat, madalad tulemusnäitajad, kehv toitumus ning maksa-, neeru- või südame-veresoonkonna haigused Patsiendid, kellel esineb mingeid vastunäidustusi valitud kemoterapiakuuri suhtes Rasedad või imetavad naised. Rasestumise potentsiaaliga naised, kes ei soostu kasutama kogu uuringuperioodi vältel efektiivset rasestumisvastast meetodit Ravi liitumiga uuringu algusajal või planeeritud uuringuperioodile Suukaudsete kortikosteroidide krooniline kasutamine, v.a madaladoosiline (≤ 20mg päevas) krooniline ravi prednisolooniga või samaväärse ravimiga kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse raviks 	Lipegfilgrastiim (Lonquex) 6 mg (n=248) ühekordne subkutaanne injektsioon iga kemoterapiatsükli 4. päeval	Hinnati FN-i sagedus 1. kemoterapiatsükli	FN-i esinemus 2., 3. ja 4. tsükli; kõigi tsükli puhul: RN-i ja VRN-i esinemus ja kestus, ANC madalseisu sügavus, ANC madalseisu tekkeni kuluv aeg, ANC taastumiseni kuluv aeg, ANC madalseisust selle taastumiseni kuluv aeg, FN-i või sellega seotud infektsioonide tõttu haiglas või IR-is veedetud aeg, intravenoosete antibiootikumidega ravimise sagedus FN-i või sellega seotud infektsioonide tõttu, kemoterapia tihedus ja intensiivsus, ohutuse ja talutavusprofiil.	Platseebo (n=125) ühekordne subkutaanne injektsioon iga kemoterapiatsükli 4. päeval	Ravi kestus: 12 nädalat

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Uuringuid otsiti PubMedi-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingumärksõna oli: "Lipegfilgrastim". Otsingukriteeriumiteks olid III faasi uuring, ülevaateartikkel või metaanalüüs. Otsingu tulemusel leiti 1 vaste, mis vastas otsingu kriteeriumile ja mida siinkohal on ka kasutatud. Lisaks on kasutatud postri andmeid, mis on avaldatatud sümposiumil: *Multinational Association of Supportive Care in Cancer International Symposium: New York; June; June 28-30, 2012*.

Lipegfilgrastiimi (Lonquex) annustamist kord kemoteeraapia tsükli jooksul on uuritud kahes III faasi randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus müelosupressiivset kemoteeraapia saavatel patsientidel.

Bondarenko et al 2013. Esimene, keskne (III faasi) kliiniline uuring oli aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud annuse leidmise uuring 202-1 II-IV staadiumi rinnavähiga patsiendil, kes said kuni 4 tsükli kemoteeraapiat, mis koosnes doksorubiinist ja dotsetakseelist. Uuringu eesmärk oli tõestada lipegfilgrastiimi samaväärset tõhusust pegfilgrastiimiga. Võrdlevad rühmad olid sarnased demograafiliste ja kliiniliste näitajate poolest. Patsiendid randomiseeriti võrdse suurusega rühmadesse (1:1), millest ühes manustati 6 mg lipegfilgrastiimi ja teises 6 mg pegfilgrastiimi.

Esmaste tulemusnäitajate kriteeriumiks oli raske neutropeenia kestus (RNK; 4. astme neutropeenia; absoluutne ANC $<0,5 \times 10^9/L$) 1. tsükli jooksul. Teised tulemusnäitajad, mida hinnati olid: FN-i esinemus iga tsükli 1., 2., 3. ja 4. tsükli jooksul; RNK 2.-4. tsükli jooksul; ANC madalaim punkt 1., 2., 3. ja 4. tsükli jooksul; ANC madalseisu tekkeni kuluv aeg; ANC taastumiseni kuluv aeg 1., 2., 3. ja 4. tsükli jooksul; ANC madalseisust selle taastumiseni kuluv aeg 1., 2., 3. ja 4. tsükli jooksul; 4. astme neutropeenia (ANC $<0,5 \times 10^9/L$) ja väga raske neutropeenia (VRN; ANC $<0,1 \times 10^9/L$) esinemus 1., 2., 3. ja 4. tsükli jooksul; VRN-i kestus 1., 2., 3. ja 4. tsükli jooksul; hospitaliseerimine ja intensiivravi; intravenoosse antibiootikumravi esinemus; kemoteeraapia intensiivsus ja tihedus; üldine elukvaliteet.

Esmaste tulemusnäitajate ja esimese kemoteeraapia tsükli aegse RNK põhjal olid 6 mg lipegfilgrastiimi ja 6 mg pegfilgrastiimi samaväärsed.

Lipegfilgrastiimi samaväärsust pegfilgrastiimiga kinnitavad ka antud uuringu teised tulemusnäitajad kus 2.-4. tsükli kohaselt RNK jäi mõlema ravirühma puhul võrreldavaks. Mingeid statistiliselt olulisi erinevusi ei täheldatud raske neutropeenia (RN), VRN-i ja FN-i esinemuse osas ^[22, 24, 25].

Antud uuringu andmed näitavad ka, et ANC taastumine - mida defineeritakse kui ANC näitajate taastumine tasemele $2,0 \times 10^9/L$ või üle selle - 1. tsükli taastusid pegfilgrastiimi grupis kiiremini kui pegfilgrastiimi grupis ^[24, 25]. See eelis säilis ka järgnevate ravitsükli jooksul, mis toetab veelgi lipegfilgrastiim (Lonquex) efektiivsust ^[24, 25].

Volovat et al 2013. Teine, keskne (III faasi) kliiniline uuring oli platseeboga kontrollitud uuring 375-1 mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendil, kes said kuni 4 tsükli kemoteeraapiat, mis koosnes tsisplatiinist ja etoposiidist. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse (2:1), millest ühes manustati 6 mg lipegfilgrastiimi ja teises platseebot. Pärast põhiuuringu lõpetamist oli surmajuhtumite esinemissagedus 7,2% (platseebo) ja 12,5% (6 mg lipegfilgrastiim), kuigi pärast 360-päevast järelkontrolli perioodi oli surmajuhtumite esinemissagedus platseebo ja lipegfilgrastiimi rühmades sarnane (vastavalt 44,8% ja 44,0%; ohutuspopulatsioon).

Kuigi algselt plaaniti see uuring kontrollrühmata ohutusuuringuna, kavandati see FDA (USA toidu- ja raviameti) palvel ümber platseeboga kontrollitud uuringuks. Et kaasata uuringusse platseeborühm ja muuta uuring eetiliseks õigustatavaks, sai patsientide populatsioon kemoteeraapiakuuri, mille puhul randomiseeritud ja kontrollrühmaga katsed olid näidanud, et nendega ei kaasne kõrget (20% või üle selle) FN-i riski ^[27]. Seetõttu võib väita, et kõnealuse uuringu tulemused ei pruugi peegeldada reaalse kliinilise praktika konteksti, kus kasutatakse lühitoimelisi G-CSF-e - st patsientidel, kelle FN-i risk on 20% või üle selle. Platseebot (n=125) ja lipegfilgrastiimi (Lonquex) (n=250) saavatesse rühmadesse randomiseeriti kokku 375 patsienti ^[26]. Kuigi uuring näitas, et FN-i esinemus lipegfilgrastiimi rühmas on üle kahe korra väiksem kui platseeborühmas – OR (*odds ratio*) 0,39 (95% CI; 0,121 - 1,260), ei olnud see erinevus statistiliselt oluline (vastavalt 2,4% ja 5,6%; p=0,1151) ^[26]. FN-i esinemuse langust enam kui 50% võrra võib aga lugeda kliiniliselt oluliseks, eriti kui arvestada FN-i potentsiaalselt eluohtlikku mõju. Samas on üks täiendav empiirilise analüüsi näidanud, et kõnealune esinemus on ravirühmade lõikes märgatavalt erinev 65-aastaste või vanemate patsientide puhul (0,0% vs 13,3% vastavalt lipegfilgrastiimi ja platseebo puhul; p=0,0064) ^[26].

Antud III faasi uuring näitas ühtlasi, et lipegfilgrastiim omab paremaid tulemusnäitajaid võrreldes platseebo rühma tulemustega keskmise RNK näitajates (0,6 päeva vs 2,3 päeva, $p < 0,001$), RN-i esinemuse (32,1% vs 59,2%; $p < 0,001$) ja ANC madalseisu sügavuse ($1,6 \times 10^9/L$ vs $0,67 \times 10^9/L$; $p < 0,001$) vähendamise osas^[26]. Lisaks näidati, et 1. tsüklis FN-i tõttu hospitaliseeritud patsientide osakaal oli lipegfilgrastiim rühmas tunduvalt väiksem kui platseeborühmas (0,4% vs 3,2%; $p < 0,05$)^[22]. Seega, kuigi uuringu primaarset lõpp-punkti ei saavutatud, toetavad FN-i arvuliselt madalam esinemus ning paremus mõningate sekundaarsete tulemusnäitajate osas, näitab see lipegfilgrastiim kliinilist efektiivsust. Seega võib öelda, et lipegfilgrastiimil on platseebo ees kliiniliselt olulisi eeliseid.

ANC = neutrofiilide absoluutarv

RN = raske neutropeenia

RNK = raske neutropeenia kestus

FN = febriline neutropeenia

VRN = väga raske neutropeenia

OR = võimaluste suhe (odds ratio)

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

Kuna lipegfilgrastiim (Lonquex) on saanud turustamisloa käesoleva aasta - 2013 aasta teisel poolel (25. juuli 2013), seetõttu ei ole lipegfilgrastiimi veel mainitud olemasolevates Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes. Küll on läbiviidud uuring, mis tõestab, et lipegfilgrastiim on sama efektiivne kui pegfilgrastiim, mis annab võimaluse lipegfilgrastiimi (Lonquex) kasutada täiskasvanutel patsientidel samadel näidustustel ja tingimustel^[24].

Vastavalt 25. juulil 2013 Euroopa Komisjoni poolt väljastatud turustamisloa alusel on lipegfilgrastiim (Lonquex) näidustatud samasuguste täiskasvanutel esinevate näidustuste puhul nagu pegfilgrastiimgi - neutropeenia kestuse ja FN-i esinemuse vähendamine täiskasvanud patsientidel, kes saavad pahaloomulise kasvaja raviks (v.a krooniline müeloidne leukeemia ja müelodüsplastilised sündroomid) tsütotoksilist kemoterapiat.

EORTC kliinilised ravijuhised rõhutavad, et patsientidele, kes saavad kõrge FN-i riskiga kemoterapiakuuri, tuleks lisada primaarset profülaktilist ravi G-CSF-idega^[4].

Neid suunised toetavad ka teised Euroopa^[1, 14] ja Ameerika^[8] kliinilised ravijuhised, mis soovivad samuti kasutada profülaktilist ravi G-CSF-idega patsientide puhul, keda loetakse FN-i riskirühma kuuluvaks.

Kliinilised tõendid näitavad, et filgrastiimi, lenograstiim ja pegfilgrastiim on kliiniliselt efektiivsed ja EORTC poolt on soovitatud kasutada mõnda neist toimeainetest, vastavalt näidustustele, et vältida FN ja FN-iga seotud tüsistusi^[4]. Piiranguid ja eritingimusi ei rakendu.

EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer

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

Lipegfilgrastiimi (Lonquex) turustamisloa on väljastatud 25. juulil 2013 Euroopa Komisjoni poolt, seetõttu on antud teenuse kasutamise kogemus maailmapraktikas sisuliselt veel puudub.

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

Hetkel on Euroopas ja Eestis saadaval kolm rekombinantset G-CSF-i: filgrastiim (ja selle biosimilarid), lenograstiim ja pegfilgrastiim. Eestis on hetkel kantud Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu lühitoimeline filgrastiim (ja selle biosimilarid). Lipegfilgrastiimil ei ole teostatud otseselt võrdlevat kliinilist uuringut filgrastimiga. Küll on lipegfilgrastiimil teostatud otsene võrdlev kliiniline uuring pegfilgrastimiga, mis tõestas et lipegfilgrastiim ja pegfilgrastiim on kliiniliselt vähemalt samaväärsed. Samas on teostatud mitmeid võrdlevaid kliinilisi uuringuid pegfilgrastiimi ja filgrastiimiga, mille meta-analüüsides pärinevad tõendid viitavad sellele, et pikatoimeline pegfilgrastiim võib olla seotud FN-i riski suurema vähenemisega võrreldes filgrastiimiga. 2011. aastal avaldatud 20 randomiseeritud ja kontrollrühmaga uuringu sõltumatu metaanalüüs näitas, et profülaktiline pegfilgrastiim vähendab FN-i riski profülaktilise filgrastiimiga võrreldes 34% võrra ($p=0,04$)^[31]. Antud põhjalik analüüs kinnitab ühe varasema, 2007. aastal avaldatud metaanalüüsi tulemusi, mille kohaselt pegfilgrastiim vähendab FN-i relatiivset riski (RR) filgrastiimiga võrreldes 36%

võrra^[32]. Lisaks selgus, et pegfilgrastiim suudab neid eeliseid pakkuda ilma kõrvalnähtude, iseäranis luuvalu suurenemiseta^[32].

Alljärgnevast tabelis on väljatoodud lipegfilgrastiim (Lonquex) alternatiivse teenuse - filgrastiim (Neupogen) kliinilise efektiivsuseandmed 199 patsiendil.

Uuringu nimetus	Teenusest saadav tulemus	Alternatiiv 1 -
1	2	4
<i>Crawford et al 1991.</i> Reduction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer	Febriilset neutropeeniat (FN) esines 1. tsüklis Neupogen ® ravigrupis 28% (p <0,001 võrreldes platseeboga).	Febriilset neutropeeniat (FN) esines 1. tsüklis platseebo grupis 57%.
	Neupogen ® ravigrupis oli 1 kemoteraapia tsükli jooksul hospitaliseerimisvajadus 26%-l patsientidest	Platseeboga ravitud patsientide hulgas oli 1 kemoteraapia tsükli jooksul hospitaliseerimisvajadus 55%-l patsientidest
	Raske neutropeenia esinemine 1. kemoteraapia tsüklis oli 84% patsientidel, kes said Neupogen ® ravi (p =0,001 võrreldes platseeboga).	Raske neutropeenia esinemine 1. kemoteraapia tsüklis oli 98% patsientidel, kes said platseebot.

RR- reraltiivne risk

FN = febriline neutropeenia

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Lipegfilgrastiimi (Lonquex) teenuse puhul on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Teenust osutatakse litsenseeritud hematoloogia ja onkoloogia osakondades, litsenseeritud hematoloogide ja onkoloogide poolt.

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):

1. *Bondarenko et al 2013* uuringu esmane eesmärk oli tõestada lipegfilgrastiimi samaväärset efektiivsust pegfilgrastiimiga, mida hinnati esmaste tulemusnäitajate võrdlemise teel, milleks oli RNK (4. astme neutropeenia; absoluutne ANC <0,5 x 10⁹/L) 1. tsükli jooksul. Esmaste tulemusnäitajate ja esimese kemoteraapia tsükli aegse RNK põhjal olid 6 mg lipegfilgrastiimi ja 6 mg pegfilgrastiimi samaväärsed.

2. *Volovat et al 2012* uuringu esmane eesmärk oli hinnata FN-i esinemus kemoteraapia esimeses tsükli

jooksul lipegfilgrastiimi saavate patsientide grupis vs. platseeboravi saavate patsientide grupiga. Kuigi uuring näitas, et FN-i esinemus lipegfilgrastiimi rühmas on üle kahe korra väiksem kui platseeborühmas, OR 0,39 (95% CI; 0,121 - 1,260), ei olnud see erinevus statistiliselt oluline (vastavalt 2,4% ja 5,6%; $p=0,1151$)^[26]. FN-i esinemuse langust enam kui 50% võrra võib aga lugeda kliiniliselt oluliseks, eriti kui arvestada FN-i potentsiaalselt eluohtlikku mõju.

See III faasi uuring näitas ühtlasi, et lipegfilgrastiimi omab paremaid tulemusnäitajaid võrreldes platseeboga keskmise RNK (0,6 päeva vs 2,3 päeva, $p<0,001$) osas, RN-i esinemuses (32,1% vs 59,2%; $p<0,001$) ja ANC madalseisu sügavuse ($1,6 \times 10^9/L$ vs $0,67 \times 10^9/L$; $p<0,001$) vähendamise osas^[26]. Lisaks näidati, et 1. tsükli jooksul FN-i tõttu hospitaliseeritud patsientide osakaal oli lipegfilgrastiimi rühmas tunduvalt väiksem kui platseeborühmas (0,4% vs 3,2%; $p<0,05$)^[22]. Seega, kuigi uuringu primaarset eesmärki ei saavutatud, toetavad FN-i arviliselt madalam esinemus ning paremus mõningate sekundaarsete analüüside osas lipegfilgrastiimi kliinilist efektiivsust. Seega võib öelda, et lipegfilgrastiimil on platseebo ees kliiniliselt olulisi eeliseid.

Lipegfilgrastiimiga (Lonquex) seotud kliinilised eelised võivad vähendada kemoteeraapia-dooosi modifikatsioonide esinemust (nt doosi edasilükkamine ja/või vähendamine). Kuivõrd pärast ANC taastumist võib optimaalsete kemoteeraapiakuuridega jätkata^[7], võib lipegfilgrastiimist tulenev ANC kiire taastumine tähendada kemoteeraapia-dooosi modifikatsioonide riski ja esinemuse vähenemist.

III faasi rinnavähiuuringust pärinevad andmed toetavad seda oletust, kuna ühelgi lipegfilgrastiimi ravirühma patsiendil ei läinud 2.-4. tsükli jooksul vaja kemoteeraapia annuse modifitseerimist. Lisaks valitses kemoteeraapia edasilükkamist vajavate patsientide osakaalu osas lipegfilgrastiimi suhtes soodne arvuline suundumus. Nagu eelnevalt mainitud, vajavad patsiendid tihtilugu kemoteeraapia annuse mitteplaaniilist modifitseerimist, et luudil oleks võimalik kemoteeraapia tsüklite vahel taastuda^[3, 12]. Sääraseid modifikatsioone seostatakse aga vähenenud raviefektiivsusega ning seeläbi kehvade kliiniliste tulemustega ja patsientide kahanenud elumusega^[2, 5, 6, 9-11].

Kemoteeraapia-dooosi modifitseerimist seostatakse vähihaigete suurema suremusega. Sellegipoolest kasutatakse säärast modifitseerimist sageli selleks, et ANC tase saaks pärast kemoteeraapia tsükli taastuda normaalsele või normaalilähedasele tasemele. Kuna on tõestatud, et lipegfilgrastiim kiirendab ANC näitajate taastumist, saab optimaalse kemoteeraapia annuse potentsiaalselt manustada õigel ajal ja vastavalt määratud kuurile, mis vähendab doosi mitteplaaniiliste muutustega seotud negatiivset mõju tervisele.

FN = Febriilne (palavikuga) neutropeenia

ANC = neutrofiilide absoluutarv

RN = raske neutropeenia

RNK = raske neutropeenia kestus

ITT = Intent-to-treat

PP = Per-protocol

P 3.2. tabeli uuringu jr nr.	Teenusest saada tulemus	Taotletav teenus	Alternatiiv 1
1	2	4	3
<i>I</i>		Lipegfilgrastiim 6 mg (n = 101)	Pegfilgrastiim 6 mg (n = 101)
	Raske neutropeenia kestus (RNK)		
	Keskmine ± standardhälve (p)	0,7 ± 1,0	0,9 ± 0,9
	Δ vähimruutude keskmine*	-0,186	
	95 % usaldusvahemik*	-0,461...0,089	
	Raske neutropeenia (RN) esinemine		
	Esinemissagedus (%)	43,6	51,5
	Febriilse neutropeenia (FN) esinemine		

	Esinemissagedus (%)	1,0	3,0
	<i>*Δ vähimruutude keskmine (vähimruutude keskmine erinevus lipegfilgrastiim vs pegfilgrastiim) ja mitme muutujaga Poissoni regressioonanalüüsi usaldusvahemik</i>		
2		Lipegfilgrastiim 6 mg (n = 250)	Platseebo (n = 125)
	Febriilse neutropeenia (FN) esinemine		
	Esinemissagedus (%)	2,4	5,6
	95% usaldusvahemik*	0,121...1,260	
	p-väärtus	0,1151	
	Raske neutropeenia kestus (RNK)		
	Keskmine ± standardhälve (p)	0,6 ± 1,1	2,3 ± 2,5
	Δ vähimruutude keskmine*	-1,661	
	95 % usaldusvahemik*	-2,089...-1,232	
	p-väärtus	< 0,0001	
	Raske neutropeenia (RN) esinemine		
	Esinemissagedus (%)	32,1	59,2
	95% usaldusvahemik	0,206...0,512	
	p-väärtus	< 0,0001	
	<i>*Δ vähimruutude keskmine (vähimruutude keskmine erinevus lipegfilgrastiim vs platseebo) ja mitme muutujaga Poissoni regressioonanalüüsi usaldusvahemik ja p-väärtus riskisuhe (lipegfilgrastiim vs platseebo), usaldusvahemik ja p-väärtus saadud mitme muutujaga logistilise regressiooni analüüsist</i>		

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

Lipegfilgrastiimi (Lonquex) ohutust ja talutavust on hinnatud enam kui 550 patsiendi ja tervel vabatahtlikul ning see on osutunud võrreldavaks pegfilgrastiimi ohutusprofiiliga^[21]. Kõige levinumateks kõrvaltoimeteks olid lihasluukonna valud, nagu luuvalu ja müalgia. Üldjuhul olid need valud kerge kuni mõõduka raskusastmega, mööduvad ja enamiku patsientide puhul standardsete valuvaigistitega kontrollitavad^[21].

III faasi võrdleva uuringu tulemused on näidanud, et lipegfilgrastiimi ohutus- ja talutavusprofiil on võrreldav pegfilgrastiimi omaga. Kõigis kemoterapia tsüklites oli nende kemoterapiat saavate rinnavähihaigete osakaal, kellel esines raviga kaasnevaid kõrvaltoimeid (RKKT), lipegfilgrastiimi ja pegfilgrastiimi puhul võrreldavas määras (vastavalt 99,0% ja 98,0%)^[24, 25]. Saadud tulemused ühtivad sellega, mis on kemoterapiat saavate rinnavähihaigete puhul ootuspärane^[24]. Kõige sagedamini registreeritud RKKT-ideks olid mõlema ravi puhul alopeetsia, iiveldus, asteenia, kõhulahtisus, neutropeenia, leukopeenia - millest kõigi puhul on teada nende seos kemoterapiaga või põhihaigusega - ning luuvalu ja erütem, millest mõlema puhul on teada nende seos G-CSF-raviga^[25]. Ootuspäraselt eksisteeris mõlemas ravirühmas RKKT puhul ajast sõltuv suundumus: iga järgneva kemoterapia tsükliga vähenes patsientidel esinevate RKKT hulk^[25].

G-CSF-idega seotud RKKT-d registreeriti lipegfilgrastiimi ja pegfilgrastiimi saavate patsientide seas võrreldaval määral (vastavalt 27,7% ja 25,7%)^[24, 25]. Mingeid statistiliselt olulisi erinevusi ei täheldatud. Tõsiseid RKKT-d registreeriti vastavalt 3% ja 6,9% patsientidel^[24, 25]. Kõige sagedamini registreeritud RKKT-de hulka, mida esines ≥10% patsientidest, kuulusid luuvalu ja erütem. Kõik luuvaluga seotud sümptomid (tüüpilised G-CSF-raviga seotud kõrvaltoimed) olid aga oma raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ning standardsete valuvaigistitega hõlpsalt kontrollitavad või ravi mittevajavad - ükski seesugune juhtum ei viinud ravi katkestamiseni^[25].

Lisaks kinnitas lipegfilgrastiimi võrreldavat ohutus- ja talutavusprofiili madal ravi katkestamiste määr RKKT tõttu, mis sarnanes pegfilgrastiimi omaga (vastavalt 0% ja 1%)^[24, 25]. Seda kinnitab ka tõsiasi, et rinnavähi patsientide ses läbiviidud uuringu vältel määrati ainult üks lipegfilgrastiimi saav patsient ja kaks

pegfilgrastiimi saavat patsienti FN-i tõttu haiglaravile ja antibiootikumikuurile^{10[25, 28]}.

Täiendavad andmed, mis pärinevad III faasi randomiseeritud ja kontrollrühmaga uuringust, näitavad, et lipegfilgrastiimi ohutus- ja talutusprofiil on võrreldav platseebo omaga^{126]} ning statistiliselt olulisi erinevusi ei täheldatud. Üksikute eranditega kujutasid surma põhjustanud RKKT-d endast mitteväikerakk-kopsuvähi või muude põhihaiguste ilminguid^{126]}. Samuti tõestasid uuringu tulemused, et uuringule järgnenud 12 kuu vältel surnud patsientide arv oli lipegfilgrastiimi ja platseebo rühmas võrreldav (vastavalt 44,0% ja 44,8%)^{121]}.

Kokkuvõtvalt näitavad III faasi uuringutest pärinevad andmed, et lipegfilgrastiimi (Lonquex) ohutus- ja talutusprofiil on võrreldav pegfilgrastiimi omaga. Esinenud kõrvaltoimed olid pikatoimeliste G-CSF-ide kasutamise puhul ootuspärased ning RKKT-st põhjustatud katkestamiste madal suhtarv viitab sellele, et need kõrvaltoimed on üldjuhul kergesti kontrollitavad.

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus	Alternatiiv 1
1		Lipegfilgrastiim (n=101) (%)	Pegfilgrastiim (n=101) (%)
	Alopeetsia	92.1	85.1
	Iiveldus	60.4	51.5
	Asteenia	27.7	28.7
	Neutropeenia	25.7	31.7
	Luuvalu	13.9	9.9
	Erüteem	11.9	11.9
	Leukopeenia	11.9	7.9
	Diarröa	9.9	11.9
2		Lipegfilgrastiim (n=248) (%)	Platseebo (n=125) (%)
	Alopeetsia	40.7	33.6
	Neutropeenia	20.6	35.2
	Asteenia	25.4	24.0
	Iiveldus	23.8	21.6
	Trombitsütopeenia	12.9	8.0
	Asteenia	11.3	18.4
	Oksendamine	11.3	12.0
	Isu vähenemine	9.3	9.6
	Hüpokaleemia	8.1	2.4
	Leukopeenia	6.5	11.2
	Väsimus	6.5	4.8
	Haiguse ägenemine	6.5	4.0
	NSCLC	6.5	3.2
	Valu rinnas	5.6	6.4
Febriilne neutropeenia	4.4	8.0	
	Düspnoe	4.4	7.2

FN = febriline neutropeenia

¹⁰ ITT populatsiooni puhul

NSCLC = mitteväikerakuline kopsuvähk
RKKT = raviga kaasnevad kõrvaltoimed

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

Lipegfilgrastiimi (Lonquex) kõige levinumateks kõrvaltoimeteks on lihasluukonna valud, nagu luuvalu ja müalgia. Üldjuhul olid need valud kuni mõõduka raskusastmega ja mööduvad ning enamiku patsientide puhul standardsete valuvaigistitega kontrollitavad^[21].

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;

Lipegfilgrastiimi (Lonquex) kliiniline kasutamine on analoogne lühitoimeliste G-CSF-idega – filgrastiimiga. Erinevus seisneb manustamise sageduse osas. Erinevalt lühitoimelistest G-CSF –idest, tuleb pikatoimelist lipegfilgrastiim kemoterapia tsükli jooksul manustada vaid ühekordse fikseeritud doosina, seejuures lühitoimelisi G-CSF-e tuleb manustada 11 injektsiooni ühe kemoterapia tsükli jooksul. G-CSF-e manustab paljudel juhtudel osakonna õde^[18] ning seetõttu kaasneb mitmekordse injektsiooni vajalikkusega ühe kemoterapia tsükli jooksul ka ravimi manustamisega kaasnevate kulude ja personalikulude suurenemine.

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

Teenusega ei kaasne väär-, ala- ja liigkasutamisega seotud ohte.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Ei ole uuringutes täheldatud.

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:

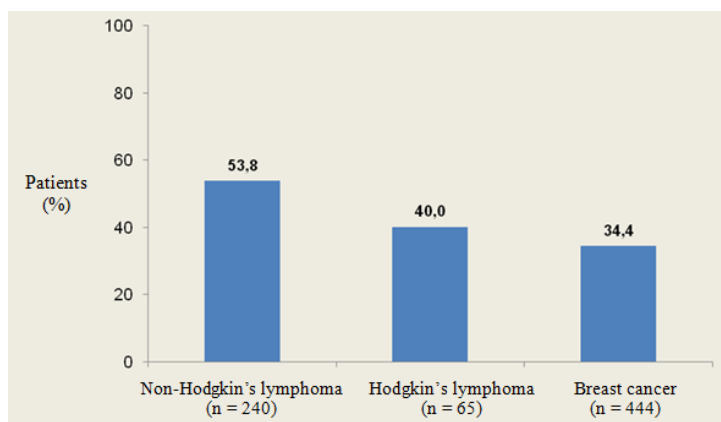
Neutropeenia on seisund, kus neutrofiilide arv on vähenenud. Neutropeenia mõjutab organismi võimet infektsioonide vastu võidelda. Seega on infektsioonidega seotud tüsistuste risk keemiaravi saavatel patsientidele väga kõrge.

Neutropeenia esinemise korral soovitatakse plaanilist kemoterapiat üldjuhul edasi lükata, mis võib halvendada ravitulemusi vähihaigete jaoks. Kemoterapiale kulutatud summad küündivad üldjuhul sadade tuhandete eurodeni, mis võivad muutuda sel juhul samuti asjatuks, kui on vajadus plaanilist kemoterapia modifitseerida doosi vähendamise või ravikuuride edasilükkamise kaudu.

Ühes hiljutises üleeuroopalises vaatlusuuringus, milles osalesid kemoterapiat saavad rinnavähiga (n=444) ja lümfoomiga (n=305) patsiendid, jäi II-IV raskusastme kemoterapiast indutseeritud neutropeenia esinemus rinnavähiga, Hodgkini lümfoomiga ja mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientide seas vahemikku 64–75%^[5]. Lisaks diagnoositi IV raskusastme neutropeenia ligi kolmandikul rinnavähipatsientidest ja pooltel mitte-

Hodgkini lümfoomiga patsientidest (Pettengell 2008)^[5]. Vt diagramm 1.

Diagramm 1. Kemoterapiat saavad patsiendid, kellel diagnoositi IV rakuastme neutropeenia (Pettengell 2008)^[5].



Andmed pärinevad prospektiivsest vaatlusuuringust, mis viidi läbi aastatel 2004–2006 rinnavähiga (n=444) ja lümfoomiga (n=305) patsientidel, kellele manustati erinevat kemoterapiat 66 keskuses 5 Euroopa riigis (Belgia, Prantsusmaa, Saksamaa, Hispaania ja Suurbritannia). Umbes 19% ja 30% patsientidest sai vastavalt kas primaarset profülaktilist G-CSF-i või mingit muud G-CSF-i (st G-CSF-i manustati mõnes muus ravitsükklis peale esimese).

G-CSF = granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor.

Kuna hinnanguliselt põdes aastatel 2011–2012 ainuüksi Euroopa Liidus vähki 3,67 miljonit inimest (Repetto 2009)^[30], kellest 57% sai kemoterapiat (IMS 2012), on kemoterapiast indutseeritud neutropeenia riskiga vähihaigete hulk Euroopas märkimisväärne.

Andmed IV rakuastme neutropeenia esinemuse kohta kemoterapiakuuride lõikes on esitatud tabelis 1.

Treatment regimens	Percentage of patients with stage IV CIN (%)	Percentage of patients with stage IV CIN developing during the first cycle (%)
Breast cancer (n=444)		
Anthracycline-based therapy	37	29
Anthracycline and Taxane treatment, without TAC	32	17
TAC	44	19
CMF	6	0
Non-Hodgkin's lymphoma (n=240)		
Similar to CHOP-21	53	35
Similar to CHOP-14	49	24
Similar to ACVBP	89	78
NHL other	50	33
Hodgkin's lymphoma (n=65)		
Similar to ABVD	34	21
HL others	56	33

Tabel 1. IV astme KIN-iga patsientide osakaal haigusvormide ja ravimenetluste lõikes (Pettengell 2008)^[5].

Andmed pärinevad prospektiivsest vaatlusuuringust, mis viidi aastatel 2004–2006 läbi rinnavähiga (n=444) ja lümfoomiga (n=305) patsientide peal, kellele manustati erinevat kemoterapiat 66 keskuses 5 Euroopa riigis (Belgia, Prantsusmaa, Saksamaa, Hispaania ja Suurbritannia).

ABVD= Adriamycine (Doxorubicine), Bleomycin, Vinblastine and Dacarbazine; ACVBP= Adriamycine (Doxorubicine), Cyclophosphamide, Vindezin, Bleomycin and Prednisone; CHOP= Cyclophosphamide, Hydroxidaunomicine (Doxorubicine), Onkovin (Vincristine) and Prednisone; NCP= chemotherapy-induced neutropenia; CMF= Cyclophosphamide, Methotrexate and 5-Fluorouracil; HL= Hodgkin's lymphoma; NHL= non-Hodgkin's lymphoma; TAC=Taxotere (Docetaxel), Adriamycine (Doxorubicine) and Cyclophosphamide

Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhtude arv Eestis on aasta-aastalt tõusuteel. Eesti Tervise Arengu Instituut andmetel esines 2009. aastal vähki 7079 juhul.

Kui lipegfilgrastiim (Lonquex) lisada Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu, oleks sellest ravist esimesel hüvitamisaastal hinnanguliselt kasu umbkaudu 100-le vähipatsiendile, kes saavad agressiivset kemoterapiat, teisel aastal 150 patsiendile, kolmandal aastal umbes 200 patsiendile ja neljandal aastal umbes 250 patsiendile.

Enamasti tekib neutropeenia 6.–10. päeval pärast kemoterapiat, kui patsiendid on juba koju saadetud. Eesti Haigekassa andmetel viibis 2012 aastal hematoloogia või onkoloogia statsionaarsetes ja päevastatsionaarsetes raviasutustes kokku 7527 patsienti, kelles tõeäoliselt enamus said ka kemoterapiast ravi.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal <i>t</i> *2015	Patsientide arv aastal * <i>t</i> 2016	Patsientide arv aastal * <i>t</i> 2017	Patsientide arv aastal * <i>t</i> 2018
1	2	3	4	5
	100	150	200	250

**t* – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

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

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal <i>t</i> 2015	Teenuse maht aastal <i>t</i> +1 2016	Teenuse maht aastal <i>t</i> +2 2017	Teenuse maht aastal <i>t</i> +3 2018
1	2	3	4	5
	<i>ca</i> 5 tsüklit aastas	<i>ca</i> 5 tsüklit aastas	<i>ca</i> 5 tsüklit aastas	<i>ca</i> 5 tsüklit aastas
	500	750	1000	1250

Teenuse eeldatav maht on prognoositud vastavalt teenust vajavate isikute arvule, kes vajavad keskmiselt 5 tsüklit aastas.

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

Teenust osutatakse hematoloogilist ja onkoloogilist arstiabi osutavates haiglate statsionaarsetes ja päevaravi osakondades. Lipegfilgrastiimi ravi tohib algatada ja juhendada ainult hematoloogia- või onkoloogiaalase kogemusega arst.

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

Lipegfilgrastiimi ravi vajamineva patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud ei erine lühitoimelistest G-CSF-idest – filgrastiimist.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Lipegfilgrastiim (Lonquex) raviannus on 6 mg kemoterapia tsükli kohta ning ravim manustatakse ligikaudu 24 tundi pärast tsütotoksilist kemoterapiat.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

<p>Teenust osutatakse hematoloogilist ja onkoloogilist arstiabi osutavates haiglate statsionaarsetes ja päevaravi osakondades.</p>
<p>7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;</p> <p>Antud teenusega ei kaasne täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadust.</p>
<p>7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;</p> <p>Lipegfilgrastiimi ravi tohib algatada ja juhendada ainult hematoloogia- või onkoloogiaalase kogemusega arst.</p>
<p>7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;</p> <p>Teenuse mahud on äratoodud punktis 5.2. Minimaalsed teenuse mahud on vastavalt teenuse maht esimesel hüvitamise aastal.</p>
<p>7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.</p> <p>Lipegfilgrastiimi ravi tohib algatada ja juhendada ainult hematoloogia- või onkoloogiaalase kogemusega arst.</p> <p>Lipegfilgrastiimi kliiniline kasutamine on vähem aega ja ressusse nõudev filgrastiimiga võrreldes, kuna erinevalt lühitoimelistest G-CSF-idest, tuleb pikatoimelist lipegfilgrastiimi kemoterapiatsükli jooksul manustada vaid ühe korra fikseeritud doosina, võrdluseks kus lühitoimelisi G-CSF-e tuleb manustada 11 injektsiooni ühe kemoterapia tsükli jooksul.</p>

<p>8. Kulutõhusus</p>
<p>8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;</p> <p>Farmakoökonomiline (kulutõhususe) analüüs kemoterapiast indutseeritud neutropeenia ravi uue pikatoimelise rekombinantse G-CSF-i lipegfilgrastiimiga (Lonquex).</p> <p>Käesoleva analüüsi eesmärk on võrrelda ja hinnata uue ravimi lipegfilgrastiimi (Lonquex) kulukust ja tasuvust febrilse neutropeenia ravis, võrreldes filgrastiimi ja pegfilgrastiimi vastavate näitajatega, ning hinnata lipegfilgrastiimi hüvitamise mõju Eesti Haigekassa eelarvele.</p> <p>Farmakoökonomilise analüüsi tegemisel on tuginetud tegelikele tervishoiukulutustele.</p> <p>Analüüsiga on võrreldud raviga kaasnevaid kulusid ning arvatud välja ühe febrilse neutropeenia juhtumi ennetamisega kaasnevad kulud uue ravimi kasutamise korral, võrreldes filgrastiimi ja pegfilgrastiimi kasutamisega.</p> <p>Cooperi (2011)^[10] metaanalüüsi andmete kohaselt, esineb febrilset neutropeeniat keskmiselt 31,2% kemoterapiat saavatest patsientidest, kusjuures filgrastiimi manustamise korral on febrilse neutropeenia esinemus keskmiselt 17,8% patsientidest ja pegfilgrastiimi manustamise korral 9,4% patsientidest. Kuivõrd lipegfilgrastiimil põhinev ravi on vähemalt samaväärne pegfilgrastiimil põhineva raviga, loeti febrilse neutropeenia esinemissagedus ühe või teise ravimi manustamise korral selle meetodi puhul samaks. Analüüsis kasutati metaanalüüsi andmeid (Cooper 2011)^[10] ning lipegfilgrastiimi peamisest võrdluse kliinilisest uuringust pärinevaid andmeid (Bondarenko 2013)^[24, 25]. Analüüsi käigus on hinnatud on vaid Haigekassa eelarvest hüvitatavaid otseseid ravikuluseid. Ravi kogukulude arvutuskäik võttis arvesse ravimikuluseid ja febrilse neutropeenia ravimise kulusid. Lipegfilgrastiimiga seotud hüvitamisele kuuluvad kulud on arvatud välja hindade põhjal, mida ravimitootja pakub Eestile, analüüsis kasutatud pegfilgrastiimiga ja filgrastiimiga seonduvad kulud põhinevad 2013. aasta seisuga hulгимүүги müügihindades (pegfilgrastiimi) ja Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste hüvitatavate ravimite piirhindade (filgrastiim) alusel. Statsionaarse ja ambulatoorse ravi hinnad on Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu poolt arvestatud piirhindade ja -määrade alusel.</p> <p>Lipegfilgrastiimi ja pegfilgrastiimi manustatakse kemoterapia tsükli järgneva ühekordse injektsioonina, samas kui filgrastiimi vajadus on keskmiselt 11 injektsiooni pärast kemoterapiatsükli (Weycker 2008)^[29]. Ravimi</p>

manustamine leiab üldjuhul aset hematoloogilise või onkoloogilise ravi asutustes statsionaarses või päevastasonaari osakonnas. Meetod näeb ette, et febrilise neutropeenia korral ravitakse patsiente statsionaarses raviasutuses.

Ühe febrilise neutropeenia juhtumi ennetamisega seotud kulude arvutamisel võeti hindamisperioodiks üks kemoterapiatsükkel, samas kui kõigi ravikulude arvutamisel ühe patsiendi kohta kasutati 5 kemoterapiatsükli pikkust hindamisperioodi.

Lipegfilgrastiim

Soovitavalt manustatakse lipegfilgrastiimi ühekordse 6 mg doosina subkutaanselt (üks Lonquex'i eeltäidetud süstal) igas kemoterapiatsükli 24 tundi pärast tsütotoksilist kemoterapiat.

Pegfilgrastiim

Pegfilgrastiimi ühekordne 6 mg doos manustatakse subkutaanselt igas kemoterapiatsükli 24 tundi pärast tsütotoksilist kemoterapiat.

Filgrastiim

Filgrastiimi manustatakse igapäevase doosina 0,5 milj. ühikut (5 µg)/kg subkutaanselt. Filgrastiimi tuleb kasutada iga päev, kuni neutrofiilide arv väljub madalseisust ja normaliseerub. Üldiselt oodatakse, et pärast soliidtuumori, lümfoomi või lümfoidse leukeemia korral teostatavat kemoterapiat jõutakse nende kriteeriumide täitmiseni 14 päeva jooksul. Ägeda müeloidse leukeemia induktiivse ja konsolideeriva ravi korral võib ravi kestus filgrastiimiga olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenevalt manustatava tsütotoksilise kemoterapia iseloomust, doosist ja raviskeemist. Olemasolevad andmed näitavad, et keskmiselt tuleb ANC normaaltaseme taastamiseks manustada ühes kemoterapiatsükli 11 filgrastiimisüsti (Weycker 2008) ^[29].

Neid andmeid kinnitavad Euroopa ravijuhised, mis soovivad filgrastiimi manustada kuni ANC stabiliseerumiseni ja küllaldase taseme saavutamiseni pärast madalseisust väljumist, milleks kulub üldjuhul 10–11 päeva (Aapro 2011, Crawford 2010) ^[4,14].

Kliinilised andmed

1. Febrilise neutropeenia esinemus

Febrilne neutropeenia on ägedaloomuline tüsistus, mis suurendab infektsioonide riski (haigestumus infektsioonidega seotud haigustesse moodustab 40% kõigist onkoloogiliste haiguste ravist tingitud surmajuhtumitest ja 65% lümfoomi ravist tingitud surmajuhtumitest). Samuti põhjustab febrilne neutropeenia tihtilugu katkestusi plaanilises kemoterapias, kahjustades patsientide ravi kvaliteeti. Suureneb haigestumus ja ka patsientide elukvaliteet langeb.

Bondarenko (2013) kliinilises uuringus määratletakse febrilset neutropeeniat raske neutropeeniana, mille puhul täheldatakse üht või mitut alljärgnevat sümptomit: kehatemperatuur >38.5°C vähemalt ühe tunni vältel, tõendatud neutropeeniline sepsis ja tõendatud raskekujulised eluohtlikud infektsioonid.

Uuringuplaani kohaselt ravitud populatsiooni hindamisel selgus, et nende patsientide hulgas, keda raviti esimeses tsükli pegfilgrastiimiga, esines febrilset neutropeeniat 3 juhul, samas kui nende patsientide puhul, keda raviti lipegfilgrastiimiga, febrilset neutropeeniat ei esinenud.

Febrilise neutropeenia esinemust pegfilgrastiimi, filgrastiimi ja lenograstiimi manustamise korral hinnati Cooperi (2011) metaanalüüsis.

Metaanalüüsi andmete põhjal tehti kindlaks, et kõik kolm ravimit vähendavad tuntavalt febrilise neutropeenia esinemust, võrreldes platseeboga. Kõige efektiivsemaks osutus ravi pegfilgrastiimiga: pegfilgrastiimi korral oli suhteline risk 0,30 (95% CI 0,1 - 0,65), filgrastiimi korral 0,57 (95% CI 0,48 - 0,69) ja lenograstiimi korral 0,62 (95% CI 0,44 - 0,88). Pegfilgrastiimi ja filgrastiimi omavaheline võrdlus näitas, et pegfilgrastiim vähendab febrilise neutropeenia esinemissagedust tõhusamalt kui filgrastiim – suhteline risk on 0,66 (05% CI 0,44 - 0,98).

Febrilise neutropeenia esinemus Cooperi (2011) metaanalüüsi andmete kohaselt on toodud tabelis 2.

Ravin	Febrilise neutropeenia esinemissagedus
<i>Pegfilgrastimum</i>	0,094
<i>Filgrastimum</i>	0,178
<i>Lenograstimum</i>	0,193
Platseebo	0,312

Tabel 2. Febrilise neutropeenia esinemus Cooperi (2011) metaanalüüsi andmetel.

Kuivõrd lipegfilgrastiimil põhinev ravi on samaväärne pegfilgrastiimil põhineva raviga, loetakse febrilise neutropeenia esinemissagedus ühe või teise ravimi manustamise korral selle meetodi puhul samaks.

2. Raske neutropeenia keskmine kestus

Bondarenko (2013) kliinilise uuringu peamiseks hindamisindikaatoriks oli raske neutropeenia keskmine kestus esimeses kemoterapiatsükli. Raske neutropeenia oli defineeritud kui IV raskusastme neutropeenia, kus ANC on $<0,5 \times 10^9/L$.

Uuringuplaani kohaselt ravitud patsientide populatsiooni hindamine näitas, et lipegfilgrastiimi manustamise korral oli raske neutropeenia kestuseks kemoterapia esimeses tsükli 0,7±0,9 päeva ja pegfilgrastiimi manustamise korral 0,8±0,9 päeva, kusjuures statistiliselt olulisi erinevusi ei täheldatud. Kõigi uuringusse kaasatud patsientide (ITT populatsioon – *intention to treat* populatsioon) analüüs näitas, et lipegfilgrastiimi manustamise korral oli raske neutropeenia kestuseks kemoterapia esimeses tsükli 0,7±1,0 päeva ja pegfilgrastiimi manustamise korral 0,9±0,9 päeva, kusjuures statistiliselt olulisi erinevusi ei täheldatud. Raske neutropeenia hindamisel 2.–4. kemoterapiatsükli ei täheldatud ravimite vahel statistiliselt olulisi erinevusi. Kemoterapia 2.–4. tsükli oli raske neutropeenia kestus ühe või teises ravimi manustamise korral lühem kui 1. kemoterapiatsükli.

Raske neutropeenia kestus igas kemoterapiatsükli lipegfilgrastiimi ja pegfilgrastiimi manustamise korral on esitatud tabelis 3

Tsükel	Keskmine RNK (päevades)		p value
	Lonquex®(lipegfilgrastiim) (n=94)	Pegfilgrastiim (n=94)	
1	0.7	0.8	0.1260
2	0.1	0.3	0.1287
3	0.1	0.2	0.6227
4	0.2	0.2	0.9220

Tabel 3. Raske neutropeenia kestus 1.–4. tsükli.

3. Raske ja üliraske neutropeenia esinemissagedus

Bondarenko (2013) uuringust selgus, et raske neutropeenia esinemus 1., 3. ja 4. tsükli on mõlema ravimi puhul sarnane, ning statistiliselt olulisi erinevusi ei täheldatud. 2. tsükli diagnoositi raske neutropeenia 21,5% patsientidest pegfilgrastiimi ravirühmas ja 8,5% patsientidest lipegfilgrastiimi ravirühmas, $p=0,0130$. Rasket neutropeeniat esines peamiselt 1. tsükli: pegfilgrastiimi manustamisel diagnoositi raske neutropeenia 51,1% patsientidest ja lipegfilgrastiimi manustamisel 43,6% patsientidest, $p=0,03409$. Üliraske neutropeenia esinemus oli kõigis tsükletes vähene: pegfilgrastiimi manustamisel diagnoositi üliraske neutropeenia 11,7% patsientidest ja lipegfilgrastiimi manustamisel 6,4% patsientidest.

4. Neutrofiilide absoluutarvu (ANC) madalseisu tase ja sellest taastumine

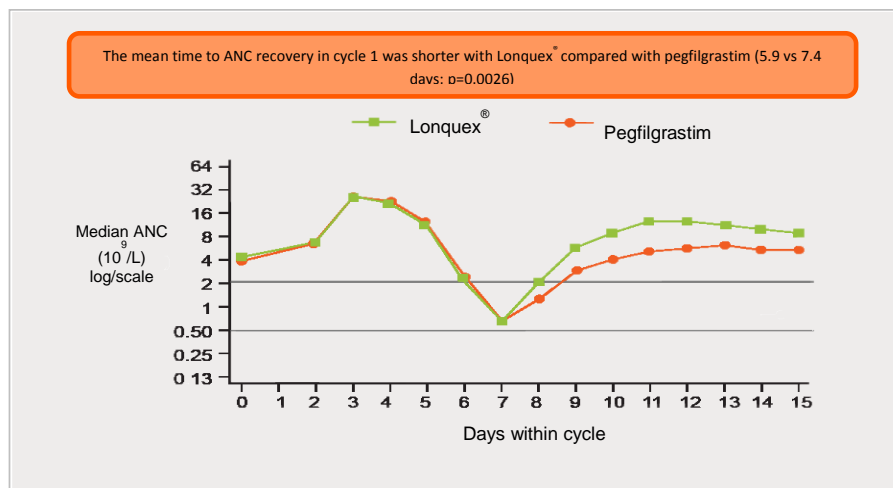
Neutrofiilide absoluutarvu madalseisu tase oli esimeses tsüklis mõlema ravimi puhul sarnane. 2.–4. tsüklis oli ANC madalseisu tase lipegfilgrastiimi manustamise korral kõrgem kui pegfilgrastiimi puhul (vastavalt 2,6 vs 2,0; 2,5 vs 2,0 ja 2,7 vs 2,3 x 10⁹/L; p=0,0189, p=0,0353 ja p=0,1122).

ANC taastumine (>2,0×10⁹/L) 1., 2. ja 3. tsüklis võttis lipegfilgrastiimi manustamise korral vähem aega kui pegfilgrastiimi manustamise korral, p<0,05.

Uurimistulemused näitavad, et lipegfilgrastiimi manustamisel taastub ANC kiiremini ja sellel võivad olla positiivsed kliinilised tagajärjed: ANC taastumisaja lühenemise tõttu saavad patsiendid, keda ravitakse lipegfilgrastiimiga, kiiremini optimaalse kemoterapia annuse juurde tagasi pöörduda.

ANC taastumiseni kuluv aeg lipegfilgrastiimil ja pegfilgrastiimil põhineva ravi korral on esitatud joonisel 1 ja tabelis 4.

Joonis 1. ANC taastumiseni kuluv aeg 1. tsüklis ravirühmade lõikes (PP populatsioon; III faasi rinnavähiuuring)



ANC = neutrofiilide absoluutarv; PP = uuringuplaanile vastav

Tabel 4. ANC taastumiseni kuluv aeg 1.–4. tsüklis ravirühmade lõikes (PP populatsioon; III faasi rinnavähiuuring)

Tsükel	ANC taastumise aeg (päevades)		p value
	Lonquex [®] (Lipegfilgrastiim) (n=94)	Pegfilgrastiim (n=94)	
1	5,90	7,40	0.0026
2	3,60	5,30	0.0082
3	3,90	5,10	0.0332
4	3,30	4,30	0.2234

ANC = neutrofiilide absoluutarv; PP = uuringuplaanile vastav

Majanduslikud andmed

Ühe ravikuuriga kaasnevad kulud arvatati välja ravimi doosi põhjal, mis on ära toodud ravimiomaduste kokkuvõttes. Lipegfilgrastiimi ja pegfilgrastiimi manustatakse pärast igat kemoterapiakuuri ühekordse 6 mg

doosina. Filgrastiim määratakse keskmiselt 11 päevaks.

Lipegfilgrastiimil, pegfilgrastiimil ja filgrastiimil põhinevate ravikuuride hinnad on toodud tabelis 6.

Toimeaine nimetus	Süstete arv 1 kemoterapia tsükli jooksul	Ravimi hind ühe kemoterapia tsükli kohta
<i>Lipegfilgrastimum</i>	1	
<i>Pegfilgrastimum</i>	1	
<i>Filgrastimum</i>	11	530,75

Tabel 6. Lipegfilgrastiimil, pegfilgrastiimil ja filgrastiimil põhinevate ravikuuride hinnad. Lipegfilgrastiimi ja pegfilgrastiimi hinnad on esitatud vastavalt hulgemüügi väljamüügi hindadele, filgrastiimi hind vastavalt Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste piirhinna hinnakirja hindadele.

Statsionaarse-, päevaravi ja infektsioonide ravi antibiootikumidega hindade määramisel on aluseks võetud Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste hüvitatavate ravimite piirhindade määrad. Arvutatud on ühe febrilise neutropeenia ravijuhu hind 14 päevase ravikuuri kohta.

Statsionaarse ja päevaravi hinnad on toodud tabelis 7.

Ravi	Piirhind (1 päev)	Ühe febrilise neutropeenia ravijuhu hind (14 päeva)
Haigla voodipäeva piirhinnad: onkoloogia	68,16	954,24
Sepsise ravi vankomütsiini, karbapeneemi, linesoliidi, tsefepiimi või piperatsilliiniga, ühe päeva raviannus	73,45	1028,30
Kokku	141,61	1982,54

Tabel 7. Statsionaarse-, päevaravi ja infektsioonide ravi antibiootikumidega hinnad.

TULEMUSED

Ravi kogukulud ühe patsiendi kohta

Kõigi ravikulude arvutusse on arvestatud ravimikulud ja febrilise neutropeenia ravimise kulud. Lipegfilgrastiimi ja pegfilgrastiimi manustatakse kemoterapiatsükli järgneva ühekordse injektsioonina, samas kui filgrastiimi keskmiseks väljakirjutatud doosiks on 11 injektsiooni pärast kemoterapiatsükli. Meetod näeb ette, et febrilise neutropeenia korral ravitakse patsiente statsionaarses raviasutuses, mis sisaldab onkoloogia osakonna voodipäevatasu ja febrilise neutropeenia väljakujunemisel infektsioonide ravi antibiootikumidega.

Cooperi (2011) metaanalüüsi andmete kohaselt on filgrastiimi manustamise korral febrilise neutropeenia esinemus keskmiselt 17,8% patsientidest ja pegfilgrastiimi manustamise korral 9,4% patsientidest. Kuivõrd lipegfilgrastiimil põhinev ravi on samaväärne pegfilgrastiimil põhineva raviga, loetakse febrilise neutropeenia esinemissagedus mõlema ravimi manustamise korral samaks.

Võttes arvesse kõiki ravikulusid, selgus et ühe patsiendi ravimine lipegfilgrastiimiga (ühe kemoterapiatsükli kohta) maksaks EUR, pegfilgrastiimiga EUR ja filgrastiimiga 883,55 EUR.

Kõik ühe patsiendi ravimisega kaasnevad kulud (ühe kemoterapiatsükli kohta) lipegfilgrastiimi, pegfilgrastiimi ja filgrastiimi manustamise korral on toodud tabelis 8.

Ravi	<i>Lipegfilgrastimum</i>	<i>Pegfilgrastimum</i>	<i>Filgrastimum</i>
Ravimi hind			530,75
Febriilse neutropeenia ravikulu	186,35	186,35	352,80
Kokku			883,55

Tabel 8. Kõik ühe patsiendi ravimisega kaasnevad kulud (ühe kemoteeraapiatsükli kohta) lipegfilgrastiimi, pegfilgrastiimi ja filgrastiimi manustamise korral.

Ravikulude võrdlus

Ravi kogukulude arvutamisel ühe patsiendi kohta on võetud arvesse, et kemoteeraapia määratakse keskmiselt 5 kemoteeraapia tsüklik. Ühe patsiendi ravimine lipegfilgrastiimiga maksaks seega EUR, pegfilgrastiimiga EUR ja filgrastiimiga 4418,21EUR.

Ravikulude võrdlus ühe patsiendi kohta näitab, et pegfilgrastiimiga võrreldes maksaks see EUR võrra vähem ja filgrastiimiga võrreldes vaid EUR võrra rohkem.

Lipegfilgrastiimil põhineva raviga kaasnevad kulud pegfilgrastiimi ja filgrastiimiga võrreldes on toodud tabelis 9.

Toimeaine nimetus	1 ravikuuri hind	Kogu ravi kulu 1 patsiendi kohta	Erinevus võrreldes Lipegfilgrastiimiga
<i>Lipegfilgrastimum</i>			
<i>Pegfilgrastimum</i>			
<i>Filgrastimum</i>	883,64	4418,21	

Tabel 9. Lipegfilgrastiimil, pegfilgrastiimil ja filgrastiimil põhineva ravikuuri hinnad

Febriilse neutropeenia ühe juhtumi ennetamisega kaasnevad kulud

Cooperi (2011)^[10] metaanalüüsi andmete kohaselt, esineb febriilset neutropeeniat keskmiselt 31,2% patsientidest, kusjuures filgrastiimi manustamise korral on febriilse neutropeenia esinemus keskmiselt 17,8% patsientidest ja pegfilgrastiimi manustamise korral 9,4% patsientidest. Kuivõrd lipegfilgrastiimil põhinev ravi on samaväärne pegfilgrastiimil põhineva raviga, loetakse febriilse neutropeenia esinemissagedus mõlema ravimi manustamise korral selle meetodi puhul samaks.

Nimetatud andmete kohaselt aitab filgrastiimil põhinev ravi ennetada 0,134 febriilse neutropeenia juhtu ning pegfilgrastiimil või lipegfilgrastiimil põhinev ravi 0,218 febriilse neutropeenia juhtu.

Tasuvuse analüüsist selgus, et lipegfilgrastiimi puhul tuleks ühe febriilse neutropeenia juhtumi ennetamise kuluks EUR, pegfilgrastiimi puhul EUR ja filgrastiimi puhul 6594,34 EUR, mis tähendab, et lipegfilgrastiimi manustamisel oleks ühe febriilse neutropeenia ennetamise kulud EUR võrra väiksemad kui pegfilgrastiimil ja EUR võrra väiksemad kui filgrastiimil.

Febriilse neutropeenia ühe juhtumi ennetamisega kaasnevad kulud lipegfilgrastiimi, pegfilgrastiimi ja filgrastiimi manustamise korral on toodud tabelis 10.

Ravi	Ravikulu	Ennetatud febrilise neutropeenia juhtusid	Febrilise neutropeenia ühe juhu ennetamisega kaasnevad kulud
<i>Lipegfilgrastimum</i>		0,218	
<i>Pegfilgrastimum</i>		0,218	
<i>Filgrastimum</i>	883,64	0,134	6594,34

Tabel 10. Febrilise neutropeenia ühe juhtumi ennetamisega kaasnevad kulud lipegfilgrastiimi, pegfilgrastiimi ja filgrastiimi manustamise korral

Tundlikkuse analüüs

Tundlikkuse analüüs hõlmas febrilise neutropeenia ühe juhtumi ennetamisega kaasnevate kulude võrdlust lipegfilgrastiimi, pegfilgrastiimi ja filgrastiimi manustamise korral, võttes arvesse filgrastiimi erinevaid ravikuuri pikkust.

Kõigil juhtudel olid febrilise neutropeenia ühe juhtumi ennetamisega kaasnevad kulud lipegfilgrastiimi manustamise korral väiksemad kui filgrastiimi manustamise korral.

Tundlikkuse analüüsi andmed on toodud tabelis 11.

Võrdlus	Febrilise neutropeenia ühe juhtumi ennetamisega kaasnevad kulud
Üldine	
<i>Lipegfilgrastimum</i>	
<i>Filgrastimum</i>	6594,34
Erinevus	
Filgrastiim: 14 päevane kuur	
<i>Lipegfilgrastimum</i>	
<i>Filgrastimum</i>	7674,57
Erinevus	
Filgrastiim: 7 päevane kuur	
<i>Lipegfilgrastimum</i>	
<i>Filgrastimum</i>	5154,05
Erinevus	

Tabel 11. Tundlikkuse analüüs

ARUTLUS JA JÄRELDUSED

Farmakoökonomiline analüüs viidi läbi eesmärgiga võrrelda ravimitega kaasnevaid kulusid ning arvutada välja ühe febrilise neutropeenia juhtumi ennetamisega kaasnevad kulud lipegfilgrastiimi kasutamise korral, võrreldes filgrastiimi ja pegfilgrastiimi kasutamisega.

Raske neutropeenia ja febrilise neutropeenia juhtumitega kaasnevad tervishoiusüsteemi jaoks täienavad kulud (hospitaliseerimine, laboratoorsed testid ja protseduurid, konsultatsioonid, antibiootikumid). Neutropeenia esinemise korral lükatakse plaaniline kemoterapia edasi ning suureneb infektsioonide risk, mis omakorda tõstab haigestumust. Seega võib lipegfilgrastiimil põhineva ravi hüvitamine vähihaigetele suure tõenäosusega vähendada hospitaliseerimisele ja infektsioonivastastele ravimitele tehtavaid kulutusi ning neutropeenia esinemissagedust, pikendada patsientide elumust ja parandada nende elukvaliteeti.

Farmakoökonomiline analüüs näitas, et lipegfilgrastiimil põhinev ravi võiks osutada majanduslikult tasuvaks. Farmakoökonomilise analüüsi tulemustele tuginedes võib lipegfilgrastiimravi pidada kulutõhusaks ravimeetodiks.

Tasuvuse analüüsist selgus, et lipegfilgrastiimi puhul tuleks ühe febrilise neutropeenia juhtumi ennetamise kuluks EUR, pegfilgrastiimi puhul EUR ja filgrastiimi puhul 6594,34 EUR, mis tähendab, et lipegfilgrastiimi manustamisel oleks ühe febrilise neutropeenia ennetamise kulud Tundlikkuse analüüs hõlmas febrilise neutropeenia ühe juhtumi ennetamisega kaasnevaid kulusid ja näitas, et kõigil juhtudel olid febrilise neutropeenia ühe juhtumi ennetamisega kaasnevad kulud lipegfilgrastiimi manustamise korral väiksemad kui filgrastiimi manustamise korral.

Febrilise neutropeenia primaarne ja sekundaarne profülaktiline ravi lipegfilgrastiimiga annab võimaluse vähendada haigekassa kulusid ja samas tagatakse patsientidele kindel ravikvaliteet (vs suurenenud febrilise neutropeenia tekkerisk ebapiisava kestusega filgrastiimravi korral) ning parem ravisoostumus patsientidele. Seega leiame, et lipegfilgrastiimi kaasamine Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu eraldiseisva tervishoiuteenusena on nii kliinilisest kui ka kulutõhuslikust aspektist põhjendatud.

8.2. teenuse osutamisega 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;

Lipegfilgrastiimi kliiniline kasutamine on analoogne lühitoimelist G-CSF-idega – filgrastiimiga. Lipegfilgrastiimi (Lonquex) kasutusega lisakulusid ei teki, pigem on võimalik vähendada ravimi manustamisega kaasnevaid kulusid ja ka personalikulusid, kuna erinevalt lühitoimelistest G-CSF-ideest, tuleb pikatoimelist lipegfilgrastiimi kemoterapiatsükli jooksul manustada vaid ühekordse fikseeritud doosina, samas lühitoimelisi G-CSF-e tuleb manustada keskmiselt 11 injektsiooni ühe kemoterapiatsükli jooksul.

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Ajutiste töövõimetuse hüvitiste kulu ei muutu.

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega;

Lipegfilgrastiimi kasutamisega patsiendile lisakulusid ei teki, pigem on võimalik vähendada patsiendi poolt tehtavaid kulutusi, kuna erinevalt lühitoimelistest G-CSF-ideest, mida tuleb manustada 11 injektsiooni ühe kemoterapiatsükli jooksul, on lipegfilgrastiimi võimalik kemoterapiatsükli jooksul manustada vaid ühekordse fikseeritud doosina. Seega juhul, kui patsient on suunatud ambulatoorsele ravile, kuid vajab kemoterapiatsükli järgselt ravi lühitoimelistest G-CSF-idega 11 päeva jooksul, võib see põhjustada patsiendi poolt tehtavate kulutuste tõusu. Eriti nende patsientide puhul, kes elavad haiglatest kaugel ja ei tule toime ise süstimisega.

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

10. Esitamise kuupäev	30.12.2012
11. Esitaja nimi ja allkiri	Edward Laane

12. Kasutatud kirjandus
<ol style="list-style-type: none"> 1. European Oncology Nursing Society. G-CSF in neutropenia guidelines. 2006 [cited Jan 2013]; Available from: http://www.cancernurse.eu/education/guidelines.html. 2. Caggiano V, et al. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. <i>Cancer</i> 2005;103(9):1916–24 3. Crawford J, D Dale, and G Lyman. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. <i>Cancer</i> 2004;100(2):228–37 4. Aapro MS, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. <i>Eur J Cancer</i> 2011;47(1):8–32 5. Pettengell R, et al. Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. <i>Support Care Cancer</i> 2008;16(11):1299–309 6. Lyman G, C Lyman, and O Agboola. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. <i>The Oncologist</i> 2005;10:427–37 7. University of New Mexico. Low white blood counts (neutropenia). 2012 [cited Jan 2013]; Available from: http://cancer.unm.edu/. 8. Crawford J, et al. Myeloid Growth Factors. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> 2011;9:914–32 9. Foote M. The importance of planned dose of chemotherapy on time: do we need to change our clinical practice? <i>The Oncologist</i> 1998;3:365–8 10. Cooper K, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. <i>BMC Cancer</i> 2011;11:404 11. Leonard K. A European survey relating to cancer therapy and neutropenic infections: nurse and patient viewpoints. <i>Eur J Oncol Nurs</i> 2012;16(4):380–6 12. Marangolo M, et al. Dose and outcome: the hurdle of neutropenia (review). <i>Onco Rep</i> 2006;16:233–48 13. Weycker D, et al. Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? <i>Ann Pharmacother</i> 2006;40(3):402–7 14. Crawford J, et al. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. <i>Ann Oncol</i> 2010;21(Suppl 5):v248–51 15. Freyer G, et al. Granocyte-colony stimulating Factor (G-CSF) has significant efficacy as secondary prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid 16. Kuderer N, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. <i>J Clin Oncol</i> 2007;25(21):3158–67 17. Pinto L, et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Curr Med Res</i>

Opin 2007;23(9):2283–95

18. Whyte S, et al. Cost-effectiveness of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis for febrile neutropenia in breast cancer in the United Kingdom. *Value Health* 2011;14(4):465–74
19. All Wales Medicines Strategy Group. Final appraisal report: pegfilgrastim (Neulasta). 2008
20. Naeim A, et al. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). *BMC Cancer* 2013;13(1):11
21. Teva. Lonquex (lipegfilgrastim) – Summary of Product Characteristics. 2013
22. Committee for Medicinal Products for Human Use. Lonquex – EPAR: public assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002556/0000. 2013
23. Pasut G and F Veronese. State of the art in PEGylation: The great versatility achieved after forty years of research. *J Controlled Release* 2012;161(2):461–72
24. Bondarenko M, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. Poster presented at the Multinational Association of Supportive Care in Cancer International Symposium; New York, NY, June 28–30, 2012
25. Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC cancer* 2013;13:386
26. Volovat C, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim in patients with non-small cell lung cancer receiving cisplatin/etoposide chemotherapy: a multinational, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Poster presented at the Multinational Association of Supportive Care in Cancer International Symposium, New York, NY, June 28–30, 2012
27. Mavroudis D, et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001;12:463–70
28. Mavroudis D, et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001;12:463–70
29. Weycker, D et al. Cost of neutropenic complications of chemotherapy. *Ann Oncol* 2008;19(3):454–60.
30. Repetto, L and C. Investigators. Incidence and clinical impact of chemotherapy induced myelotoxicity in cancer patients: an observational retrospective survey. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;72(2):170–9.
31. Hassett M, et al. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*
32. Crawford J, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6(2):109–18
33. Lathia N, *et al.* Evaluation of direct medical costs of hospitalization for febrile neutropenia. *Cancer* 2010;116(3):742–8