

Vastused teie kirjas 28.02.2014 nr 4-22/577 esitatud küsimustele leiate alljärgnevalt.

Vastused on koostatud esitatud toetudes taotluse autorite poolt saadud andmetele.

Vastuseks Eesti Haigekassale lisaandmete küsimiseks taotlusele „Hüperurikeemia korrektsioon rasburikaasiga (rekombinantne uraatoksüdaas) 1,5 mg (1 vial)“

1. Tuumorilüüsi sündroomi profülaktikas on rasburikaasi alternatiiviks allopurinool. Kas Eestis on allopurinooli sel näidustusel kasutatud ning kas selle ravi tegemiseks tuleb patsient hospitaliseerida? Kas allopurinooli kasutamine antud näidustusel tooks kaasa haiglapäevade arvu kasvu (tingituna ainult allopurinool-ravist)?

Allopurinool ei ole tuumorilüüsi sündroomi profülaktikas rasburikaasi alternatiiviks.

Allopurinool on standardraviks tuumorilüüsi profülaktikas ja ravis, seda ka Eestis. Kõikidel kasvaja haigetel kasutatakse keemiaravi alustamisel ravi/profülaktikat allopurinooliga, et vältida või korrigeerida hüperurikeemiat. Teatud diagnoosidega patsiendid (vt p 3.1) on aga enam ohustatud kasvajarakkude kiirest lagunemisest ehk ägedast tuumorilüüsist ning nendel patsientidel võib olla vajalik rasburikaasi kasutamine juhtudel: a) profülaktika ja ravi allopurinooliga, ei pruugi olla suure hulga tuumorirakkude kiire lagunemise foonil piisavalt efektiivne, et kontrollida hüperurikeemiat ja vältida/korrigeerida neerufunktsiooni langust b) risk ägeda tuumorilüüsi sündroomi tekkeks on väga suur (näiteks väga kõrge Lk arv ägeda lümfoblastse leukeemia korral, suur tuumorimass Burkitt või lümfoblastse lümfoomi korral) c) juba enne keemiaravi alustamist on välja kujunenud hüperurikeemia ja/või äge neerude puudulikkus.

P.3.1 loetletud patsientide ravi alustatakse eranditult haiglas sõltumata sellest, kas hüperurikeemia kontrolliks kasutatakse allopurinooli või rasburikaasi (tuumorilüüsi profülaktikasse ja ravisse kuulub intensiivne intravenoosne hüdratatsioon, elektrolütide korrektsioon, lisaks muu sümptomaatiline ravi (nt tsütopeeniate korrektsioon verekomponentide ülekannetega) ja kasvajaspetsiifiline ravi).

Mis puudutab haiglapäevade arvu kasvu ainult allopurinool-ravist tingituna, siis reeglina ei ole hospitaliseerimise näidustuseks allopurinoolravi kui selline, vaid ikkagi spetsiifilise kasvaja vastase keemiaravi alustamine, mis võib hüperurikeemiast tingitud komplikatsioonide tõttu edasi lükkuda või võib hospitaliseerimise kestvus väljakujunenud tuumorilüüsi sündroomi tõttu pikeneda ja kallineda. Neerupuudulikkuse ravi dialüüsiga suurendab oluliselt ka ravikulusid. Neerupuudulikkuse efekti haiglaravi pikkusele ja maksumusele hematoloogiliste haigetel on kirjeldatud artiklis *A Comparison of Inpatient Length of Stay and Costs Among Patients with Hematologic Malignancies (Excluding Hodgkin Disease) Associated with and Without Acute Renal Failure*. Candrilli S, Bell T, Irish W, Morris E, Goldman S, Cairo M *Clinical Lymphoma & Myeloma*, Vol. 8, No. 1, 44-51, 2008

Allopurinool-ravi kasutamine antud näidustusel ei too kaasa haiglapäevade arvu kasvu, sest allopurinooli kasutatakse antud näidustusel juba aastakümneid ning reeglina samaaegselt teostatava keemiaraviga.

Juhime veelkord tähelepanu, et rasburikaas ei ole allopurinooli alternatiiviks ega vastupidi, vaid rasburikaasi kasutamine on näidustatud juhtudel kus allopurinool on osutunud ebaefektiivseks, risk tuumorilüüsi sündroomi tekkeks on väga suur või on juba välja kujunenud spontaanne tuumorilüüs.

2. Selgitada täpsemalt, kuidas on leitud eeldatav patsientide arv 1-2 patsienti aastas (taotluse punkt 5.1.). Kas see arv hõlmab kõiki potentsiaalseid tuumorilüüsi sündroomiga patsiente, kellel on ravimit vaja kas profülaktiliselt või juba tekkinud sündroomi korrigeerimiseks?

Eeldatav rasburikaas-ravi vajav patsientide hulga hinnang põhineb senisel kogemusel. Uuringutest on teada, milliste diagnooside korral või millise keemiaravieelse haigusleiu korral on risk ägeda tuumorilüüsi tekkeks kõrge. (vt. p 3.1. *kõrge tuumorilüüsi riskiga patsiendid, s.t. patsiendid, kellel on äge lümfoblastne leukeemia, kõrgmaliigne mitte-Hodgkini lümfoom (Burkitti lümfoom, lümfoblastne lümfoom, difuussne B-suurrakklümfoom) või teatud juhtudel muu B-rakuline lümfo proliferatiivne haigus (krooniline lümfoidne leukeemia); suure tuumorimassiga haiged, kellel on kiire tsütostaatilise ravi alustamise vajadus; kellel on eelnevalt kõrge kusihappe tase; kellel on eelnevalt neerupuudulikkus; kellel on adekvaatne hüdratatsioon komplitseeritud või pole võimalik; kellel on spontaanne tuumorilüüsi sündroom*). Mitte kõigil toodud diagnoosidega patsientidel ei ole vajadust rasburikaasi kasutamiseks. Standardset alustatakse tuumorilüüsi profülaktikat allopurinooli ja hüdratatsiooniga ning kasvajaspetsiifilise ravi alustamisel selgub rasburikaasi vajadus.

See arv hõlmab nii profülaktikat kui ravi.

3. Esitada potentsiaalsete patsientide arv aastas võttes arvesse nii hematoloogiliste kasvajatega kui ka soliidtuumoritega patsiente ning nii profülaktika kui ka ravi vajadust.

Eeldatav keskmine patsientide arv aastas oleks 1-2, mis ei tähenda, et mõningatel aastatel see arv ei võiks olla 4-5. Kõik arvilised hinnangud on antud arvestades eelnevatel aastatel diagnoositud tuumorilüüsi sündroomi juhtusid. Tuumorilüüsi sündroom esineb reeglina hematoloogiliste kasvajate korral, Eesti Hematoloogide Seltsil ei ole pädevust hinnata rasburikaasi vajadust soliidtuumoritega patsientidel ning vastava küsimusega võiks pöörduda Eesti Onkoterapia Ühingu poole.

4. Elektroonselt on saadetud järgmiste küsitud uuringute täistekstid:

*Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol. 2008;26:2767-2778*

*Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, Woods GM, Leverger G, Camitta B, Hastings C, Blaney SM, Relling MV, Reaman GH. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients With leukemia or lymphoma. J Clin Oncol 2001;19:697-.704*

*Patte C, Sakiroglu C, Ansoborlo S, et al. Urate-oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol. Ann Oncol (2002) 13 (5): 789-795*

*Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, Tou C, Harvey E, Morris E, Cairo MS A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. Blood. 2001 May 15; 97(10):2998-3003.*



sellel näidustusel Eestis ei kasutata. Talidomiidi säilitusravi on Eestis varasemalt proovitud, kuid ravi ei osutunud efektiivseks. Seega Eestis kasutatavas säilitusravis peale autoloogset siirdamist tuleb kuluefektiivsuses võrrelda bortesomiibi ja lenalidomiidi. Eesti Hematoloogide Seltsile ei ole teada otsest võrdlevat uuringut bortesomiibi ja talidomiidi vahel peale autoloogset siirdamist, kuid on avaldatud kaudsed uuringud talidomiidi ja lenalidomiidiga. Säilitusravis talidomiidiga on näidatud progressiooni-vaba elulemuse paranemist, ka ühes Austraalias läbiviidud uuringus üldelulemuse paranemist, kuid probleemiks on fakt, et induksioonis enne siirdamist ei kasutatud ühtegi nn uut ravimit, vaid traditsioonilist keemiaravi VAD või VAD sarnase skeemi järgi ja talidomiid oligi nendes uuringutes esimeseks uueks ravimiks patsientidele. Need uuringud on teostatud ligikaudu 10 aastat tagasi ja ei ole tänapäeva enam üle kantavad, sest enne siirdamist on patsiendid saanud ravi bortesomiibiga.

Taotluse „Ägeda müeloidse leukeemia ravi detsitabiiniga eakatel patsientidel; Keskmise ja kõrge riskiga müelodüsplastilise sündroomi ravi patsientidel, kellel pole võimalik allogeenne tüvirakkude siirdamine“ menetlemiseks palume järgmisi andmeid:

1. Esitada kokkuvõtted rahvusvahelistest ravijuhistest, kus käsitletakse ägeda müeloidse leukeemia ja müelodüsplastilise sündroomi ravi.

Rahvusvahelistest ravijuhistes, mis käsitlevad müelodüsplastilise sündroomi ja ägeda müeloidse leukeemia ravi eakatel, on detsitabiin näidustatud asatsitidiini talumatuse ja efekti puudumise korral.

Hüpometüleerivate ravimite kasutamise näidustuseks on keskmise ja kõrge riskiga müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidne leukeemia eakatel, kellele intensiivne keemiaravi pole seisundi tõttu võimalik.

Kasutatud on järgmisi ravijuhiseid: European Leukemia Net ( ägeda müeloidse leukeemia ravijuhis 2009a ja müelodüsplastilise sündroomi 2013a ravijuhis); Nordic MDS Group ( müelodüsplastilise sündroomi 2014a ravijuhis), Rootsi ägeda müeloidse leukeemia ravijuhis 2012a.

FDA on heaks kiitnud detsitabiini kasutamise keskmise -ja kõrge riskiga müelodüsplastilise sündroomi ja ägeda müeloidse leukeemia näidustusel.

EMA on heaks kiitnud detsitabiini kasutamise ägeda müeloidse leukeemia näidustusel.

2. Tuginedes Eesti kasutuspraktikale, milline on olnud keskmine ravikuuride arv patsiendi kohta? Kui paljudel juhtudel on ravi peale 4 tsükli lõpetatud?

Kokku on Eestis alates 2011a. (patsientide programmi raames) detsitabiiniga ravitud ca 20 patsienti, kellest 10 patsienti said 4 ravikuuri või vähem kui 4 ravikuuri. Need on juhud, kus ravi oli efektitu ja haigus progresseerus ravi foonil.

3. Tervishoiuteenuste loetelu kaudu on rahastatavad ägeda müeloidse leukeemia kemoteeraapiakuur (kood 305R) ja müelodüsplastilise sündroomi ravikuur asatsitidiiniga (kood 361R). Kas toimeaine detsitabiin oleks võimalik lisada nimetatud teenuste piirhinna arvutamise aluseks olevate toimeainete loetellu?

Detsitabiini hind on ägeda müeloidse leukeemia komplekshinnast (305 R) oluliselt kõrgem. Asatsitidiini kood (361R) on milligrammi põhine ja mõlema ravimi doosid erinevates suurusjärgudes: asatsitidiin 100mg /m<sup>2</sup> 1-7päeva, detsitabiin 20mg/m<sup>2</sup> 1-5 päeva. Pigem sobiks detsitabiin ühte teenusesse koos asatsitidiiniga.

4. Milline on detsitabiini ja asatsitidiini võrreldav efektiivsus müelodüsplastilise sündroomi ravis?

Asatsitidiini efektiivsus võrreldes tavaraviga müelodüsplastilise sündroomi ravis (randomiseeritud mitmekeskuseline 3-nda faasi uuring). Tavaravi gruppi kuulus intensiivne keemiaravi, madalas doosis tsütarabiin ja toetav ravi. 2 aasta üldine elulemus asatsitidiini grupis oli 50% ja tavaravi grupis 26%, aeg transformatsioonini ägedaks leukeemikaks oli vastavalt 17,8 ja 11 kuud. Statistiliselt oluline erinevus leiti asatsütidiini ja madalas doosis tsütarabiini ning toetava ravi tulemuste võrdlemisel. International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol 2009; Fenaux P. et al.

Detsitabiini efektiivsus võrreldes madalas doosis tsütarabiiniga ja parima toetava raviga (randomiseeritud 3-nda faasi uuring). Detsitabiini grupis saavutati ravivastus 33% juhtudest, aeg transformatsioonini ägedaks leukeemiaks oli oluliselt pikem detsitabiini grupis võrreldes toetava raviga (1 aasta jooksul 33% vs. 22%).

Üldine elulemus paranes detsitabiini grupis ligi 2 kuu võrra, 10,1 kuud võrreldes toetava ravi grupis 8,5 kuud, kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. J Clin Oncol 2011 Lübbert M, et al.

5. Nii detsitabiin kui ka asatsitidiin on näidustatud keskmise ja kõrge riskiga müelodüsplastilise sündroomiga patsientide ravis. Mille poolest erinevad nende kahe toimeaine patsientide grupid?

Nii detsitabiin kui asatsitidiin on näidustatud keskmise ja kõrge riskiga müelodüsplastilise sündroomi diagnoosiga patsientide ravis. Patsientide grupp ja ravi alustamise kriteeriumid on samad. Vastavalt uuringute tulemustele ja ravijuhistele on esimeseks valikuks asatsitidiin. Detsitabiin on näidustatud teise valikuna asatsitidiini talumatuse või ebaefektiivsuse korral.

6. Milliseid raviskeeme asendaks detsitabiin ägeda müeloidse leukeemia kemoterapiakuuris ning kuidas jaotuvad müelodüsplastilise sündroomiga patsiendid detsitabiini ja asatsitidiini vahel?

Detsitabiin asendaks eakate ja oluliste kaasuvate haigustega patsientide grupis järgmiseid raviskeeme:

Keemiaravi daunorubitsiini ja tsütarabiiniga mis on oma olemuselt väga intensiivne mitmete tüsistustega ravikuur ning madalas doosis tsütarabiin (20mg /m<sup>2</sup> 1-10 päeva), mis on väheefektiivne ja samas tüsistusi põhjustav ravikuur.

Taotluse „Ägeda promüelotsütaarse leukeemia ravi arseentrioksiidiga“ menetlemiseks palume järgmisi andmeid:

1. Kuna arseentrioksiid omab registreeritud näidustust refraktaarse/retsidiveeruva ägeda promüelotsütaarse leukeemia ravis, siis millisest allikast pärineb manustamisskeem

Skeemi allikaks on Lo-Coco, et al III faasi randomiseeritud kliiniline uuring, mis on avaldatud ajakirjas The New England Journal of Medicine ja saadetud Eesti Haigekassale koos taotlusega.

Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia.

Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, Ferrara F, Fazi P, Cicconi L, Di Bona E, Specchia G, Sica S, Divona M, Levis A, Fiedler W, Cerqui E, Breccia M, Fioritoni G, Salih HR, Cazzola M, Melillo L, Carella AM, Brandts CH, Morra E, von Lilienfeld-Toal M, Hertenstein B, Wattad

M, Lübbert M, Hänel M, Schmitz N, Link H, Kropp MG, Rambaldi A, La Nasa G, Luppi M, Ciceri F, Finizio O, Venditti A, Fabbiano F, Döhner K, Sauer M, Ganser A, Amadori S, Mandelli F, Döhner H, Ehninger G, Schlenk RF, Platzbecker U; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group; Study Alliance Leukemia. N Engl J Med. 2013 Jul 11;369(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1300874.

2. Millise ajaühiku kohta raviarve esitatakse (ravipäev, ravikuur)?

Eesti Hematoloogide Selts on seisukohal, et on vajalik luua eraldi tervishoiuteenuste loetelu kood ägeda promüelotsütaarse leukeemia (APL) raviks, sest APL ravi erineb ülejäänud AML ravist väga olulisel määral ja põhimõtteliselt. Raviarve on mõistlik esitada ravipäeva kohta.

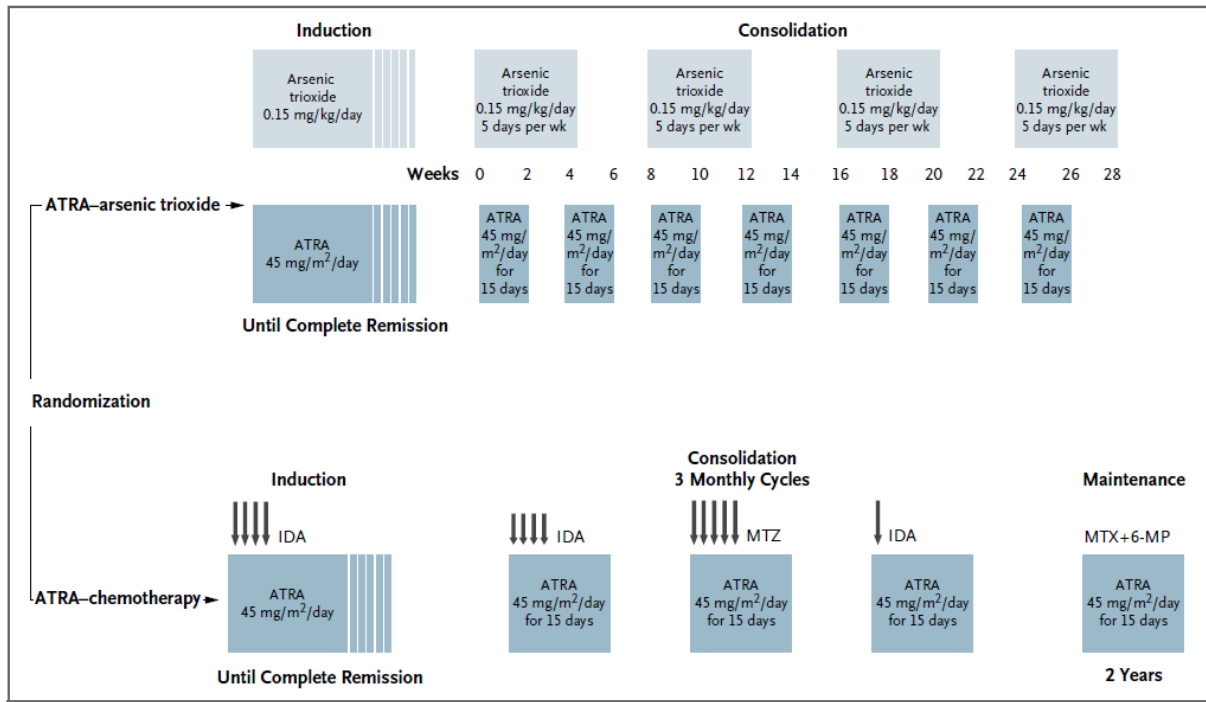
3. Kas taotluses toodud hind on hulгимүүgi ostuhind (nn CIP hind) või on sellele juba lisatud hulгимүүgi juurdehindlus 6,39 eurot?

TRISENOX (Arsenii trioxidum) inf lahuse konts 1mg / 1ml 10ml N10 – võimalik pakutav hulгимүүgi väljamүүgihind oleks 3890 EUR.

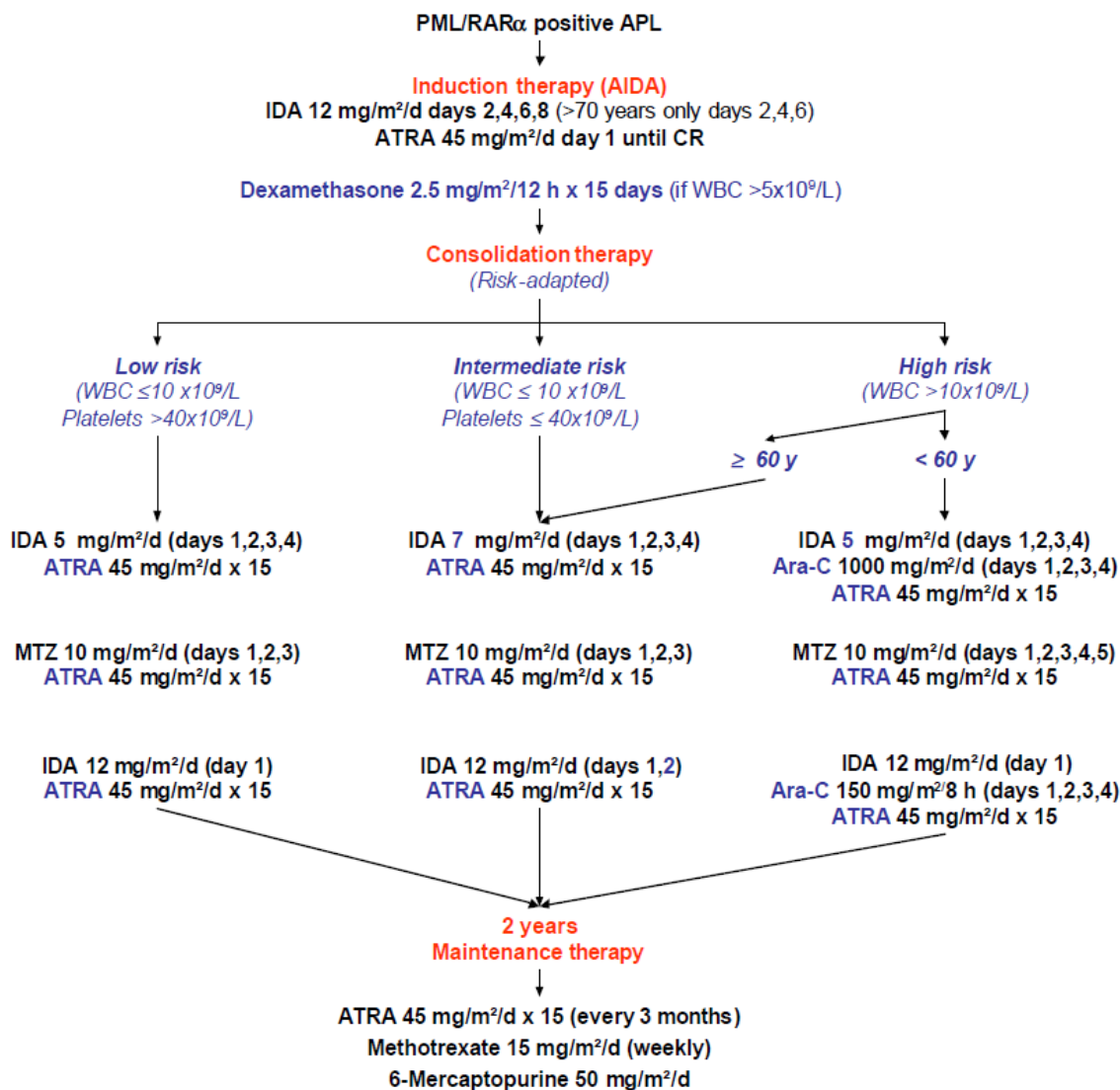
4. Taotluse kohaselt manustatakse arseentrioksiidi koos ATRA-ga, mistõttu on teenuse hinna kui ka haigekassa eelarve mõju hinnangus vaja arvestada mõlema ravimi maksumusega. Milline on ATRA manustamisskeem (mitmel päeval, millises annuses)?

ATRA doos tuleneb taotluse kohta esitatud küsimuse nr. 1 esitatud uuringust, Lo-Coco et al, N Engl J Med. 2013 Jul 11;369(2):111-21. ATRA-ga on ka praeguses teenuste hinnakirjas arvestatud, aluseks on võetud Pethema uuring, ainult kogused on millegipärast oluliselt väiksemad kui tegelikkuses kasutatavad (konsolidatsioonis ei ole ATRA kulu arvestatud ning säilitusravi on vaid 0,5 a kahe aasta asemel).

Alljärgnevatel joonistel on skemaatiliselt toodud nn Lo-Coco uuring, praegu kasutusel olev Pethema skeem ning SM määruse Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika lisa 15 promüelotsütaarse leukeemia ravikuure puudutav osa.



## PETHEMA/HOVON LPA2005 Protocol



APL (äge promüelotsütaarne leukeemia)	AIDA	ATRA p.o.	7290	mg	1 894,27	3 593,73	0,007
		idarubitsiin i.v.	86,4	mg	1 699,46		
ATRA + Dauno + Cytarabin		ATRA p.o.	7290	mg	1 894,27	2 400,44	0,007
		daunorubitsiin i.v.	324	mg	418,32		
		tsütarabiin i.v.	2520	mg	87,85		
PETHEMA kons kuur 1		idarubitsiin i.v.	36	mg	708,11	708,11	0,007
PETHEMA kons kuur 2		mitoksantroon i.v.	90	mg	891,50	891,50	0,007
PETHEMA kons kuur 3		idarubitsiin i.v.	21,6	mg	424,87	424,87	0,007

PETHEMA säilitus 0,5 a	ATRA p.o.	4860	mg	1 262,85	1 297,49	0,007
	metotreksaat i.v.	702	mg	34,65		
	merkaptopuriin p.o.	retseptiga		0,00		



Taotluse „Ravikuur pikatoimelise granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktorilipegfilgrastim`iga, ühe päeva raviannus” menetlemiseks palume selgitada, millel põhineb patsientide arvu prognoos.

Patsientide arvu prognoos põhineb taotluse autori ekspertarvamusel arvestades teostatud keemiaravikuuride arvu.

Teenuse 330R osas on Eesti Hematoloogide Seltsil järgmised ettepanekud:

1. Lisada diagnoosid A40.0 - A40.8 ja A41.0-A41.9
2. Kaotada 10 ravipäeva piir, teenuse finantseerimisele ajaliste piirangute kehtestamine ei ole kuidagi põhjendatud
3. Kombineeritud ravi puhul (näiteks imipeneem ja vankomütsiin) arvestada mõlema ravimi kasutamist, ehk siis antud näite puhul ühe ravipäeva kohta 330R x 2

Ain Kaare

Eesti Hematoloogide Seltsi juhatuse liige