

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	KNS lümfoomi immunokemoteraapia ravikuur
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1350
<b>Kuupäev</b>	05.05.2019

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotletud teenuse meditsiinile näidustus on hinnatud adekvaatselt. Taotletakse teenuskoodi kesknärvisüsteemi (KNS) lümfoomi immuunkeemiaraviks induktsioonravis. Põhilise haigete sihtrühma moodustavad siin primaarse KNS lümfoomiga patsiendid. Primaarne KNS lümfoom on harvaesinev agressiivne B-rakuliinist lähtunud pahaloomuline lümfisüsteemi kasvaja, mille esinemissagedus on 0,47-0,5 juhtu 100 000 inimese kohta aastas. Taotluses toodud näidustused RHK -10 diagnoosikoodi alusel vastavad KNS võimalikele histoloogilistele variantidele, neist sagedaseim (95% ) on difuusne B-suurrakklümfoom. Sekundaarne KNS lümfoom võib esineda kuni 5% difuusse B-suurrakklümfoomiga patsientidel.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Taotluses esitatud iseloomustus KNS lümfoomi ja selle ravi kohta on igati asjakohane. Primaarne KNS lümfoom on agressiivne B-rakuliinist lähtunud pahaloomuline lümfisüsteemi kasvaja, mis moodustab 4-6% ekstranodaalsetest lümfoomidest ja ca 2-4% ajukasvajatest. Primaarse KNS lümfoomi esinemissagedus on 0,47-0,5 juhtu 100 000 inimese kohta aastas, sagedades vanuses üle 65 a. Patsientide elulemus ravimata juhutudel jääb mõne kuu piiresse, üksnes kiiritusravi rakendamisel 12-14 kuud, keemiaravi rakendamisel ja raviskeemide täienemisel (polükemoteraapia, kõrgdoosis keemiaravi, immunoloogiline ravi) on üldine mediaanelulemus paranenud järjest: 18 kuud (1973-1984), 20 kuud (1985-1995), 28 kuud (1996-2006), 34 kuud (2007-2014). Madala riskiskoori korral kirjeldatakse 2 a. üldist elulemust 81%, kõrge riskigrupi patsientidel ainult 15%. Ravitulemustest lähtudes ei kuulu tänapäeval kiiritusravi enam esmaravi hulka ega neuroloogiliste tüsistuste tõttu enamuses ravijuhistes ka konsolideeriva ravi hulka, vaid on kasutusel ainult retsidiiveerunud või refraktaarse haiguse korral. Nagu taotluses kirjeldatud, on keemiaravimite valikul oluline kriteerium, et ravim läbiks hematoentsefaalbarjääri. KNS lümfoomi induktsioonravi aluseks on kõrgdoosis metotreksaadi ja tsütarabiini kasutamine kombinatsioonis alküleerivate ravimitega ja viimastel aastatel (2016 al.) ka rituksimabiga. Pikaajalise raviefekti säilitamiseks rakendatakse kõrgdoosis konsolideerivat keemiaravi koos autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega, millega on noorematel patsientidel saavutatud mediaanelulemuse paranemine 64-104 kuuni ja tulemus on võrreldav konsolideeriva kiiritusraviga, vältides viimasega kaasnevat neurotoksilisust,

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

Taotlus põhineb International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG)-32 MATRix uuringu tulemustel (ClinicalTrials.gov VCT01011920). Tegemist on randomiseeritud II faasi uuringuga, kus osales 5 Euroopa maad (Taani, Saksamaa, Šveits, Itaalia ja Ühendkuningriik). Uuringusse kaasati 227 primaarse KNS lümfoomiga patsienti, kes kõik said 4 ravikuuri vastavalt I randomiseerimisele kas kõrgdoosis metotreksaadi ja tsütarabiiniga (grupp A), kõrgdoosi metotreksaadi ja tsütarabiini ning rituksimabiga (grupp B) või kõrgdoosis metotreksaadi ja tsütarabiini ning rituksimabi ja tiotepaga (grupp C). Järgnes II randomiseerimine konsolidatsiooniks kõrgdoosis keemiaravi koos autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega versus aju kiiritusravi. Käesolev taotlus puudutab ainult induktsioonravi ehk I randomiseerimise tulemusi. IELSG-32 uuring on seni suurim randomiseeritud uuring, mis võrdleb erinevaid induktsioonravi kombinatsioone primaarse KNS lümfoomi korral. Kuigi primaarse KNS lümfoomi ravis on kasutatud metotreksaadi kombinatsioonis erinevate ravimitega, valiti kontrollgrupiks kõrgdoosis metotreksaadi ja tsütarabiini kombinatsioon, sest selle kohta on olemas kõige rohkem tõendus põhised tulemusi varasematest, s.h. randomiseeritud uuringutest, mida teiste keemiaravikombinatsioonide kohta ei ole.

Uuringu sihtgrupp on primaarse KNS lümfoomiga patsiendid, uuritavate arv erinevates gruppides (A, B, C) vastavalt 75, 69 ja 75 ning patsientide jaotus grupiti võrreldav nii vanuse, soo, üldseisundis, riskigrupi kui kliinilise ja histoloogilise leiu poolest.

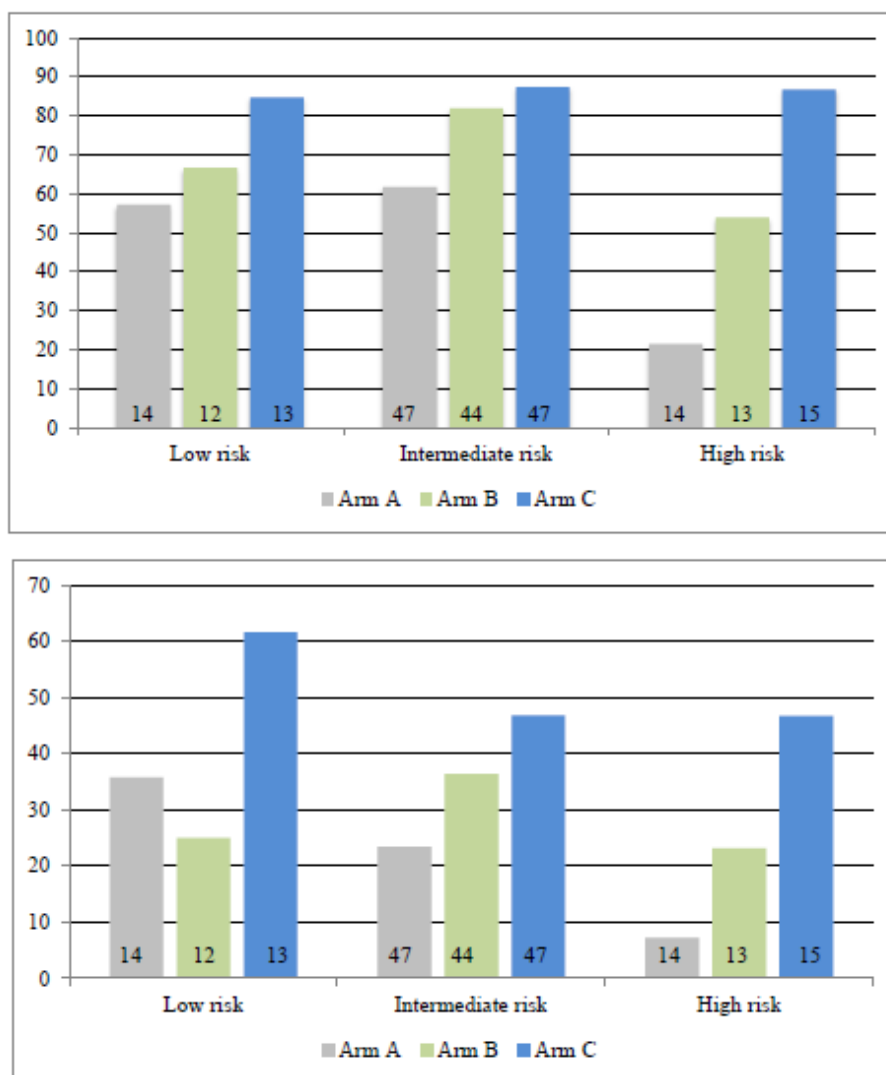
Esitatud tulemusnäitajad on asjakohased ja korrektse usaldusintervalliga ja statistiliselt olulised. Esmane tulemusnäitaja induktsioonravi lõpus oli täieliku remissiooni määr, mis oli ravigrupiti vastavalt 23%, 30% ja 49%. Üldise ravivastuse määr oli vastavalt 53%, 74% ja 87%. Seega rituksimabi ja tiotepa lisamisel kõrgdoosis metotreksaadile ja tsütarabiinile suurenesid statistiliselt oluliselt nii täieliku remissiooni (23%-lt (95%CI 14-31) 49%-le (95%CI 38-60) ja üldise ravivastuse määr (53 %-lt (95%CI 42-64) 87%-le (95% CI 80-94). Sama tulemus oli jälgitav ka eraldi kõigis riskigruppides.

	Methotrexate-cytarabine (group A; n=75)	Methotrexate-cytarabine plus rituximab (group B; n=69)	Methotrexate-cytarabine plus rituximab and thiotepa (group C; n=75)	HR (95% CI) for group A vs group B	p value	HR (95% CI) for group A vs group C	p value	HR (95% CI) for group B vs group C	p value
Complete remission	17 (23%; 95% CI 14-31)	21 (30%; 95% CI 21-42)	37 (49%; 95% CI 38-60)	0.74 (0.43-1.29)	0.29	0.46 (0.28-0.74)	0.0007	0.61 (0.40-0.94)	0.020
Partial response	23 (31%)	30 (43%)	28 (37%)	..	..	..	..	..	..
Overall response*	40 (53%; 95% CI 42-64)	51 (74%; 95% CI 64-84)	65 (87%; 95% CI 80-94)	0.69 (0.54-0.88)	0.010	0.61 (0.49-0.77)	0.00001	0.89 (0.76-1.03)	0.053
Stable disease	6 (8%)	4 (6%)	1 (1%)	..	..	..	..	..	..
Progressive disease	22 (29%)	11 (16%)	6 (8%)	..	..	..	..	..	..
Deaths due to toxicity	7 (9%)	3 (4%)	3 (4%)	..	..	..	..	..	..

HR=hazard ratio. \*Overall response=complete response and partial response.

**Table 3: Response rates by group**

Figure S1: Overall and complete response rates according to induction arm and IELSG risk subgroup.



II randomiseerimise järgseks esmaseks tulemusnäitajaks oli 2 aasta progressioonivaba elulemus.

Teisesteks tulemusnäitajateks olid üldine elulemus ja toksilisus.

2 a. progressioonivaba elulemus induktsioongruppide järgi oli A - 36% (95% CI 31–41), B - 46% (40–52), C - 61% (55–67).

2 a. üldine elulemus induktsioongruppide järgi oli A- 42% (95% CI 36–48), B- 56% (50–62) ja C- 69% (64–74).

Toksilisusnäitajate osas täheldati grupis C küll suuremat hulka 4. astme hematoloogilist toksilisust neutropeenia ja trombotsütopeenia näol, kuid infektsioone ei esinenud sagedamini, samuti mittehematoloogilist toksilisust võrreldes gruppidega A ja B.

Kokkuvõttes rituksimabi ja tiotepa lisamine kõrgdoosis metotreksaadile ja tsütaraabiinile parandas olulist ravitulemust täieliku remissiooni määra, progressioonivaba elulemuse ja

üldise elulemuse osas, suurendamata oluliselt ravi toksilisust. Uuritavate hulk oli piisav, et omada statistilist kaalu, uuritavate grupid võrreldavad ja tulemused statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

#### **4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Taotluses refereeritud uuringus on ravigrupiti registreeritud kõrvaltoimed esitatud tabelina. Lühidalt kokku võttes täheldati kõrgdoosis metotreksaadi-tsütarabiini-rituksimabi-tiotepa grupis küll suuremat hulka 4. astme hematoloogilist toksilisust neutropeenia (C- 56% vs B- 50% vs A- 44%) ja trombotsütopeenia (C- 73% vs B- 59% vs A- 52%) näol, kuid infektsioosseid tüsistusi ei esinenud sagedamini, samuti mitthematoloogilist toksilisust võrreldes gruppidega A ja B.

#### **5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Vt ka p2., 6 ja 7. KNS lümfoomi ravi kogemus maailmas ulatub aastakümnete taha. Kui ajalooliselt esmalt kasutati kiiritusravi, siis 1990ndatest saati on ravi põhialuseks olnud kõrgdoosis metotreksaat, mida on kombineeritud teadmiste arenedes (tulemused, uued ravimid, doosid, toksilisus) kõrgdoosis tsütarabiini, erinevate alküleerivate ühendite ja rituksimabiga.

#### **6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Ravi osas alternatiivi ei ole. Primaarse KNS lümfoomi ravi on immuunkeemiaravi, mis baseerub kõrgdoosis metotreksaadil ja tsütarabiinil koos rituksimabi ja alküleeriva ravimiga (tiotepa), vanemas vanusegrupis (üle 70 a.) kõrgdoosis metotreksaadil ja tsütarabiinil ning rituksimabil. Tulemusnäitajad nimetatud ravimkombinatsioonide osas on taotluses esitatud uuringus näha. Järgnevas tabelis (JCO 2017, taotluse aluseks olev uuring markeeritud) on toodud andmed erinevate uuringute kohta KNS lümfoomiga patsientidel, mitmetes neist on konsolidatsiooniks kasutatud kiiritusravi, mis ei ole tänapäeval enam üldaktsepteeritav lähenemine püsivate neurotoksiliste tüsistuste tõttu. Nagu taotluses on välja toodud, kodeeritakse praegu KNS lümfoomi ravi koodiga 308R, mille piirhind ei kata KNS lümfoomi ravi maksumust.

Table 1. Prospective Upfront Treatment Trials in Primary CNS Lymphoma							
First Author	Year	Agents	No. of Patients	Median Age (years)	ORR, PR+CR (%)	Median PFS (months)	Median OS (months)
<b>Radiation only</b>							
Nelson <sup>23</sup>	1992	RT(40+20 boost)	41	NR	21/26 (80)	NR	12.2
<b>Chemoradiation</b>							
DeAngelis <sup>25</sup>	1992	M(1)+RT(40+14 boost)+AraC(3)	31	58	27/31 (87)	41	42.5
Glass <sup>26</sup>	1994	M(3.5)+RT(30-40)	25	56	23/25 (90)	32	33
Schultz <sup>27</sup>	1996	CHOP+RT(41.4+18 boost)	52	NR	10/52 (19)	9.2	16.1
O'Neill <sup>28</sup>	1999	CHOP+RT(50.4) + AraC	55	60	32/53 (60)	6.7	9.7
Mead <sup>29</sup>	2000	RT(40+14 boost)±CHOP	53	57	NR	10 v 22	NR
O'Brien <sup>30</sup>	2000	M(1)+RT(45+5.4 boost)	46	58	44/46 (96)	NR	33
Abrey <sup>31</sup>	2000	M(3.5)+P(100)+V(1.4)+AraC(3)+IT M+IT A+RT(45)	52	65	49/52 (94)	NR	60
Ferren <sup>32</sup>	2001	M(3)+P(100)+V(1.4)+AraC(3)+RT(45)	13	54	12/13 (92)	18	≥ 25
DeAngelis <sup>33</sup>	2002	M(2.5)+V(1.4)+P(100)+AraC(3)+IT M+RT(45 Gy)	102 (98 treated)	56.5	47/50 (94)	24	37
Poortmans <sup>34</sup>	2003	M(3)+Ten(100)+B(100)+pred(60)+IT M+IT A+RT(40)	52	51	42/52(81)	NR	46
Ferren <sup>35</sup>	2009	M(3.5)+/-AraC(2)+RT(45)	79	59/58	27/39 (69) v 16/40 (40)	3 v 18	NR
Thiel <sup>7</sup>	2010	M(3)+ifos±RT(45)	526 (all)/318 (PPP)	61	283/526 (53)	18.3 v 11.9	32.4 v 37.1
Morris <sup>36</sup>	2013	R(500)+M(3.5)+V(1.4)+P(100)+RT(23.4)	52	60	41/52 (78)	92.4	Not reached
Glass <sup>37</sup>	2016	R(375)+M(3.5)+T(100)+RT(36)	66	57	30/35 (86)	63	90
<b>Chemo only</b>							
Herlinger <sup>38</sup>	2005	M(8)	37	60	13/37 (35)	10	25
Batchelor <sup>5</sup>	2003	M(8)	25	60	17/23 (74)	12.8	22.8+
Pels <sup>39</sup>	2003	M(5)+AraC(3)+V(2)+ifos(800)+dex(10)+cyclo(200)+IT M+IT A+IT P	65	62	43/61 (71)	21	50
Rubinstein <sup>40</sup>	2013	R(375)+M(8)+T(150)+AraC(2) + eto(40)	44	61	34/47(72)	48	Not reached
Ferren <sup>41</sup>	2016	M(3.5)+AraC(2)±R(375)±thio(30)	227	58/57/57	40/75 (53)/51/69 (73)/65/75 (86)	6/20/not reached	12/30/not reached
Omuro <sup>61</sup>	2015	M(3.5)+V(1.4)+P(100)+AraC(3) v M(3.5)+T(150)	95	72/73	37/45 (82) v 34/42 (74)	9.5 v 6.1	31 v 14
<b>Chemo only with SCT</b>							
Abrey <sup>43</sup>	2003	M(3.5)+AraC(3); BEAM	28 (14 transplanted)	53	induction: 16/24 (67), SCT 11/14 (77)	5.6	Not reached
Colombat <sup>44</sup>	2006	M(3)+B(100)+eto(100)+pred(60); BEAM+RT(30)	25 (17 transplanted)	52	induction: 21/25 (84), SCT 16/16 (100)	40	Not reached
Illerhaus <sup>45</sup>	2006	M(8)+AraC(3)+thio (40 mg/m <sup>2</sup> ); B(400)+thio(5mg/kg)+RT(45)	30 (23 transplanted)	54	induction: 21/30 (70), SCT 21/21 (100)	NR	Not reached
Omuro <sup>42</sup>	2015	R(500)+M(3.5)+V(1.4)+P(100); thio(250)+cyclo(60)+bus(3.2)	32 (26 transplanted)	57	induction: 31/32 (97), SCT 24/26 (92)	Not reached	Not reached
Illerhaus <sup>46</sup>	2016	R(375)+M(8)+AraC(3)+thio(40); R(375)+B(400)+thio(5mg/kg)	79 (73 transplanted)	56	induction: 73/79 (92), SCT: 72/79 (91)	74	Not reached

Abbreviations: A, cytarabine; AraC, cytarabine (g/m<sup>2</sup>); B, carmustine (mg/m<sup>2</sup>); BEAM, carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan; bus, busulfan (mg/kg); chemo, chemotherapy; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; CR, complete remission; cyclo, cyclophosphamide (mg/m<sup>2</sup>); dex, dexamethasone; eto, etoposide (mg/m<sup>2</sup>); ifos, ifosfamide (mg/m<sup>2</sup>); IT M, intrathecal methotrexate; IT P, intrathecal prednisone; M, methotrexate (g/m<sup>2</sup>); NR, not reported; ORR, overall response rate; OS, overall survival; P, procarbazine (mg/m<sup>2</sup>/day); PFS, progression-free survival; PPP, per-protocol population; PR, partial remission; pred, methylprednisone (mg/m<sup>2</sup>); R, rituximab (mg/m<sup>2</sup>); RT, radiation therapy (dose used in Gy); SCT, stem cell transplant; T, temozolomide (mg/m<sup>2</sup>); Ten, teniposide (mg/m<sup>2</sup>); thio, thiopeta (mg/m<sup>2</sup>); V, vincristine (mg/m<sup>2</sup>).

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

Soovitus kasutada KNS lümfoomi ravis esmavalikuna rituksimabi, kõrgdoosis metotreksaati ja kõrgdoosis tsütarabiini ning tiotepat sisaldub järgmistes Euroopa ravijuhistes

- Belgian Hematology Society Guidelines for primary central nervous system lymphoma 2016
  - British Society for Haematology Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma 2018 (4x MATRIX soovitusel tugevus IA)
  - Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2016
- Samuti Kanada juhistes:
- A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO), Management of Primary Central Nervous System Diffuse Large B-Cell Lymphoma 2017
  - Alberta Health Services Clinical Practice Guideline LYHE-002 Lymphoma 2018

## 8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Andmed tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste osas on esitatud asjakohaselt. Tervishoiuteenust osutavad piirkondlikud haiglad, kellel on valmisolek ja kogemus keemiaravi läbiviimiseks, seega on olemas vajalik infrastruktuur ja väljaõppinud personal ning puudub täiendava väljaõppe vajadus. Teenust osutatakse statsionaari tingimustes haiglapalatis. Ravimid manustatakse veeniinfusiooni teel. Taotluses on kirjeldatud ravimite doosid ja manustamisajad. Siia juurde tuleb veel lisada kõrgdoosis ravimitega seoses vajalik pre- ja posthüdratatsioon kõrvaltoimete vältimiseks ja metotreksaadi eliminatsiooni jälgimine. Kokkuvõttes tähendab see viiepäevast ravi pideva veeniinfusiooni teel.

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

### **9.1. Tervishoiuteenuse osutaja**

Tervishoiuteenust osutab piirkondlik haigla

### **9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp**

Statsionaarne

### **9.3. Raviarve eriala**

Hematoloogia

### **9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks**

Ei ole asjakohane, sest tehnilisest aspektist lähtudes on tegemist intensiivse kõrgdoosis keemiaravi läbiviimisega, mida teostatakse ka muude näidustuste korral (nt. äge leukeemia, kõrgmaliigne süsteemne lümfoom, vereloome tüvirakkude siirdamine). Samuti kasutatakse antud teenuses sisalduvat immunoloogilist ravimit muude hematoloogiliste kasvajate korral.

### **9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus**

Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub

### **9.6. Teenuseosutaja valmisolek**

Piirkondlikel haiglatel on olemas valmisolek teenuse osutamiseks.

## **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Taotluses kirjeldatu peegeldab primaarse kesknärvisüsteemi lümfoomi ravi kogemust Eestis praktikale vastavalt. Vähemalt viimasel 10 aastal on KNS lümfoomi induktsioonravi põhinenud kõrgdoosis metotreksaadil ja tsütarabiinil, millele viimastel aastatel on lisandunud rituksimab ja 2019 aastal tiotepa.

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

Lähtudes KNS lümfoomi esinemissagedusest, on taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu prognoosi osas asjakohased ja reaalsele olukorrale vastavad. Seda ka taotluses esitatud näidustuste kaupa, sest KNS lümfoomi immuunkeemiaravi ei sõltu lümfoomi histoloogilisest tüübist. Siia juurde võiks arvestada veel süsteemse mitte-

Hodgkini lümfoomi progressiooni kesknärvisüsteemi (st.sekundaarne KNS lümfoom) kus rakendatakse analoogset ravi vaheldumisi süsteemse mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiaga. Täpset statistikat nende haigete kohta ei ole, kuid hinnanguliselt võiks sellised haigeid olla 1 aastas.

Tervishoiuteenuste mahtude jagunemine raviasutuste vahel on hinnatud adekvaatselt.

#### **12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel**

Kesknärvisüsteemi lümfoomi keemiaravi teostatakse ka praegu, kodeerides seda mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuuri koodiga 308R, mille piirhind ei kata KNS lümfoomi induktsioonravi maksumust. Taotletava uue teenuse(koodi) rakendamisega ei lisandu uusi ravijuhte, kuid uue koodi kasutamise võrra väheneb 308R koodi kasutamine. Samal raviarvel kajastuvad lisaks samad tervishoiuteenuste koodid, mis muude kemoterapiakuuride korralgi, s.h 308R korral. Samuti ei too taotletav tervishoiuteenus endaga kaasa muutust vajalike tervishoiuteenuste ja soodusravimite osas ega ka töövõimetusel osas võrreldes praegusega.

Otsene alternatiivne ravi puudub. Immuunkemoterapia ebaefektiivsuse või talumatuse korral oleks alternatiiviks kogu aju kiiritus.

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

Patsiendi omaosalus ei ole põhjendatud. Teenus on suunatud haiguse ravimisele ehk võimalikult pikema progressioonivaba ja üldise elulemuse saavutamisele. Tänapäevaste teadmiste juures ei ole see eesmärk saavutatav väiksemas mahus keemiaravi või kiiritusraviga. Vt. ravitulemuste kirjeldus eestpoolt. Teenus on liialt kulukas, et kindlustatud isikud suudaksid ise teenuse eest tasuda.

#### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Teenust rakendatakse kesknärvisüsteemi lümfoomi ravi läbiviimisel ja selle väär- või liigkasutamise tõenäosus puudub.

#### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.

#### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Teenust rakendatakse kesknärvisüsteemi lümfoomi ravis ja teenust osutavad piirkondlikud haiglad, kus on olemas infrastruktuur, kompetents ja võimekus kõrghariduses keemiaravi läbiviimiseks ja võimalike kõrvaltoimete raviks. Muid kohaldamise tingimusi ei ole.

#### **17. Kokkuvõte**

Uue teenuskoodiga taotletakse kesknärvisüsteemi lümfoomi tänapäevase induktsioonravi – immuunkemoterapia ravikuuri kirjeldamist ja piirhinna arvutamist. Taotluse aluseks rahvusvahelise ekstranodaalse lümfoomi uuringugrupi IELSG-32 randomiseeritud II faasi

uuringu (ClinicalTrials.gov VCT01011920) tulemused, mis näitavad olulist paremust nii remissiooni saavutamise, progressioonivaba elulemuse kui üldise elulemuse osas ilma olulise toksilisuse lisandumiseta, kui KNS lümfoomi induktsioonravis kasutada kõrgdoosis metotreksaati, tsütarabiini, rituksimabi ja tiotepa võrreldes kõrgdoosis metotreksaadi, tsütarabiini ja rituksimabi grupiga ja kõrgdoosis metotreksaadi ja tsütarabiini grupiga. Selle uuringu tulemuste põhjal on mitmetes ravijuhistes kõrgdoosis metotreksaadi, tsütarabiini, rituksimabi ja tiotepa kombinatsioon soovitatud KNS lümfoomi induktsioonravi standardiks < 65 (70) a. patsientidel. Otsest alternatiivi ei ole, ravijuhistes ei kasutata üle 70 a-l patsientidel tiotepa, küll aga kasutatakse metotreksaati, tsütarabiini ja rituksimabi.

KNS lümfoomi keemiaravi teostatakse ka praegu rahvusvaheliste ravijuhiste järgi, kodeerides seda mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuuri koodiga 308R, mis ei kirjelda KNS lümfoomi induktsioonravi ja mille piirhind ei kata selle maksumust. Taotletava uue teenuse(koodi) rakendamisega ei lisandu uusi ravijuhte, kuid uue koodi kasutamise võrra väheneb 308R koodi kasutamine

Teenust osutavad piirkondlikud haiglad, kus on olemas infrastruktuur, kompetents ja võimekus kõrgdoosis keemiaravi läbiviimiseks ja võimalike kõrvaltoimete raviks. Muid kohaldamise tingimusi ei ole.

## 18. Kasutatud kirjandus

Ferreri A et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016 May;3(5):e217-27  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27132696>

Fox C et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, 2019, 184, 348–363 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.15661>

De Wilde V et al. BHS guidelines for primary central nervous system lymphoma (Belg J Hematol 2016;7(2):69-78)  
[https://bhs.be/storage/app/media/userfiles/files/Guidelines/wilde\\_-\\_nervous\\_central\\_lymphoma.pdf](https://bhs.be/storage/app/media/userfiles/files/Guidelines/wilde_-_nervous_central_lymphoma.pdf)

Vitolo U et al. ESMO guidelines Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2016 *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v91–v102, 2016 <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Extranodal-Diffuse-Large-B-Cell-Lymphoma-and-Primary-Mediastinal-B-Cell-Lymphoma>

Fraser G et al. Cancer Care Ontario Guideline. Management of Primary Central Nervous System Diffuse Large B-Cell Lymphoma 2017.  
<https://www.cancercareontario.ca/en/content/management-primary-central-nervous-system-diffuse-large-b-cell-lymphoma>



Alberta Health Services Clinical Practice Guideline LYHE-002 version 11 Lymphoma 2018 <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>

Baumgarten L et al. The Diagnosis and Treatment of Primary CNS Lymphoma *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 419–26  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6056710/pdf/Dtsch\\_Arztebl\\_Int-115\\_0419.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6056710/pdf/Dtsch_Arztebl_Int-115_0419.pdf)

Ferreri A et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial *Lancet*. 2009 Oct 31;374(9700)  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609614161?via%3Dihub>

Grommes C et al L Primary CNS lymphoma *JCO*vol 35 N0 21 2017  
<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2017.72.7602>

MendezJS et al. The elderly left behind-changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades. *Neuro Oncol*. 2018 Apr 9;20(5):687-694 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29036697>

Khê Hoang-Xuan K et al. Review: Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology *Lancet Oncology* 2015vol 16, Issue 7, Pages e322-e332  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204515000765?via%3Dihub#c30>

Citterio G et al Review Primary central nervous system lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 113 (2017) 97–110  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842816303092?via%3Dihub>

Villano JL et al. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *British Journal of Cancer* (2011) 105, 1414 – 1418  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3241537/>

Illerhaus G et al High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica* 2008 Jan;93(1):147-148  
<http://www.haematologica.org/content/93/1/147.long>

Alimohamed N et al. Upfront thiotepa, busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for primary CNS lymphoma: a single centre experience. *Leuk Lymphoma* 2012 May;53(5):862-867  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2011.633250>