

22.03.2021

Eesti Haigekassale

Eesti Hematoloogide Seltsi poolsed lisaandmed tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepanekute kohta seoses taotlustega 1458 ja 1459

Lisaandmed "Taotlus nr 1458 „B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia ravi tisageenlekleutseeliga“ osas

- Ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt võib Kymriah`it manustada kvalifitseeritud ravikeskus. Kas taotletaval asutusel (TÜK) on olemas vastav kvalifitseering? Juhul kui selline kvalifitseering puudub, millised tegevused on planeeritud selle saamiseks (eeldatav ajakava)?
SA TÜK-l on olemas kvalifikatsioon pahaloomuliste vereloomekasvajate raviks ning vereloome tüvirakkude ja terapeutiliste rakkude käitlemiseks. Kvalifikatsiooni CAR-T rakkudega töötamiseks annab keskusele ravimi tootja pärast vastavat koolitust.
- Ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt peab ravi alustama sellise tervishoiutöötaja juhendamisel ja jälgimisel, kellel on hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate ravikogemus ning väljaõpe Kymriahi manustamiseks ja vastavate patsientide eest hoolitsemiseks. See tähendab, et tervishoiutöötajad on läbinud teavituseprogrammi (väljaõppe). Kuidas on planeeritud personali väljaõpe – kuna ja kelle poolt väljaõpe teostatakse (eeldatav ajakava), millistel tervishoiutöötajatel? *Väljaõpe teostatakse hematoloogia osakonna arstidele ja õdedele ning intensiivravi osakonna arstidele ravimi tootja toetusel. Konkreetne väljaõppeprogramm koostatakse, kui on selge, millal saab Eestis ravimit kasutama hakata.*
- Millise riigi tootmisüksusesse on planeeritud Eesti patsientidelt kogutud materjal saata? *Sellele küsimusele vastab ravimi tootja.*
- Taotluses ei ole viidanud ühelegi tervishoiuteenusele, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule. Ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt teostatakse patsientidele leukaferesi, saadud produkt külmutatakse, säilitatakse, tootmisüksusest saadud produkt sulatatakse. Millised tervishoiuteenuste koodid lisanduva seoses eeltoodud protsessidega ja mitu korda raviarvele? *Seoses leukaferesi ja produkti käitlemisega lisanduvad raviarvele järgnevad koodid üks kord:
8105 Vereloome tüvirakkude/terapeutiliste rakkude aferees
8103 Vereloome tüvirakkude ja terapeutiliste rakkude käitlemine ning säilitamine
8101 Külmutatud vereloome tüvirakkude ja terapeutiliste rakkude sulatamine ning siirdamine*
- Sildav keemiaravi – millist tervishoiuteenust (306R?) sildava keemiaravina kasutatakse ning mitu kuuri teostatakse? Juhul kui patsiendile ei ole võimalik sildavat keemiaravi teostada, kas alternatiivselt kasutatakse muud tervishoiuteenust sildamiseks, kui siis millist ja mitu kuuri? *Kasutatakse tervishoiuteenust 306R, 1-2 korda lähtudes raviskeemist.*

- Kõrvaltoimete ravi – enne ravimi manustamist peab raviasutuses olema 4 annust totalsiluzumabi iga patsiendi kohta. Kuidas tagatakse vastav nõue? Juhul kui kasutatud doosid kodeeritakse raviarvele, siis millist tervishoiuteenuse koodi selleks kasutatakse?

Totsilizumab tuleb tellida ja tuua raviasutusse enne ravi alustamist tisageenlekleutseeliga.

Totsilizumabil on olemas müügiluba Eestis. Esialgu tuleb katta ravimi kulu keskusel, kuid perspektiivis on plaanis taotleda totalsiluzumabi lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

- B-rakulise aplaasia ravi – keskmiselt kui pikalt tuleb patsienti ravida ning millist tervishoiuteenuse koodi selleks kasutatakse?

Uuringute põhjal on tõenäosus 83%, et B-rakuline aplaasa püsib veel 6 kuud peale

tisageenlekleutseeli infusiooni. Sel perioodil vajavad patsiendid viirus(herpes)- ja seeneprofülaktikat ning profülaktilist ravi pneumotsüsti suhtes. Patsiente jälgitakse hüpogammaglobulineemia suhtes ja vajadusel rakendatakse asendusravi intravenoosse immuunglobuliiniga (HK kood 4086) Infektsiooni tekkides on vajalik vastav antibakteriaalne või antifungaalne ravi (HK koodid 484R, 338R).

- Kui mitu päeva viibib patsient keskmiselt haiglaravil CAR-T ravi protsessi jooksul (palume näidata haiglaravipäevade arv teenuse eri etappides)?

Leukafereesiks 5 päeva

CAR-T rakkude infusiooni eelne ravi 7 päeva

CAR-T rakkude infusiooni järgset haiglasviibimise aega ei saa prognoosida. Patsient peab olema haiglas minimaalselt 10 päeva tsütokiinide vabanemisereaktsiooni ja neuroloogiliste nähtude jälgimiseks, kõrge infektsioonirisk püsib vähemalt 4 nädalat. Kirjanduses toodud tõsisemate infektsioonidega haigusjuhtude korral on CAR-T rakkude infusiooni järgselt patsient vajanud hospitaliseerimist ka kuni 2 kuud.

- Rakkude töötlemisele, paljundamisele ja transpordile kulub nädalaid (~10 nädalat). Kuidas on korraldatud sellel ajal patsiendikäsitlus?

Peale leukafereesi toimub nn. sildav keemiaravi, mille eesmärk on pigem leukeemia progresseerumise vältimine kui remissiooni indutseerimine. Lisaks tuleb sellesse perioodi ajastada CAR-T rakkude infusioonile eelnev lümfotsütide hulka vähendav ravi

- Vähemalt 4-nädalat pärast Kymriahi manustamist tuleb patsiendil viibida haigla läheduses (max 2 tunni sõidu kaugusel haiglast) seoses kõrvaltoimete tekke riskiga. Kuidas taotleja näeb ette antud nõude tagamist ning millised meetmeid on planeeritud selle rakendamiseks?

Eesti mandriosa piires on võimalik jõuda 2 tunniga ravikeskusse (SA TÜK) igast punktist, kas oma transpordi või kiirabiga. Patsient on nõustatud teavitama keskuse valvearsti ning keskusel on valmisolek sellise patsiendi erakorraliseks hospitaliseerimiseks. CAR-T ravi alustamisel oleme planeerinud, et siiski patsient ongi haiglas vähemalt 3- 4 nädalat peale CAR-T rakkude infusioon kuni neutropeenia on lahenemas.

- Arvestades ravimi kõrget hinda, kuidas näeb taotleja CAR-T ravi kohaldamise tingimusi, mis aitaksid kaasa ravimi ratsionaalsele kasutamisele ning aitaksid vähendada riskidest (toote ebaedukas valmistamine, spetsifikatsioonile mittevastav toote saabumine, toote liiga hiline saabumine, ravi edasilükkamine või sildava ravi ebaõnnestumine, patsiendi otsus ravi katkestamiseks) tulenevat ebasoodsat majanduslikku mõju haigekassa eelarvele?

Riskijaotamisprogramm tuleb läbi rääkida ravimi tootjaga.

- Taotluses esitatud patsiendiprognosis eeldatakse igal aastal CAR-T ravi vajavaks patsientide arvuks ALL subgrupis 1. Alates 01.01.2021 on nii lastele kui ka täiskasvanud r/r patsientidele kahe

tsükli läbiviimiseks kättesaadav teenus 280R. Lisaks on käimas tootjaga läbirääkimised teenuse 395R laiendamiseks laste subgrupile (hetkel kättesaadav täiskasvanutele) ning haigekassal on menetluses taotlus 1460 haploidentse siirdamise läbiviimiseks. Palume selgitada, kuidas eelnimetatud teenused patsientide prognoosiga suhestuvad ja seda mõjutavad.

CAR-T ravi näidustuseks on refraktaarne või retsidiveerunud (II või hilisem retsidiiv) äge lümfoblastleukeemia, viimase puhul on enamasti tegemist juba allogeense siirdamise läbi teinud patsiendiga, kes võib olla enne siirdamist saanud ravi blinatumumabi või inotuzumabiga. Ei blinatumumabi ega inotuzumabi varasem kasutamine ei ole CAR-T ravi vastunäidustuseks. Samas refraktaarse haiguse korral, kui planeeritakse CAR-T ravi, tuleks vältida sildava ravi raames blinatumumabi või inotuzumabi kasutamist tänaste teadmiste valguses.

Kas kasutada peale CAR-T ravi allogeenset siirdamist neil, kes pole eelnevalt transplanteeritud, on alles uuringute teema. Kindlat näidustust selleks ei ole, kuid individuaalsel baasil võib see arvesse tulla, arvestades patsiendi- ja doonori poolseid ning haiguse staatusega seotud aspekte.

- Kliinilistes uuringutes pidid PH+ patsiendid olema saanud vähemalt 2 TKI-d enne uuringuravimi saamist. Eestis on läbi soodusravimite loetelu kättesaadav imatiniib. Nende patsientide raviteekonnal teisi TKI-sid haigekassa ei soodusta. Kas taotlusaluste patsientide prognoos katab ka PH+ patsiente? Juhul kui prognoos katab ka PH+ patsiente, siis palume selliste patsientide raviteekonda Eesti oludes kirjeldada koos CAR-T asetumisega selles.

Ph+ patsientide puhul ei ole niivõrd oluline, mitu liini TKI nad saanud on, vaid et Ph kromosoomi olemasolu tähendab kõrget riski haiguse retsidiveerumiseks. Nende patsientide puhul on CAR-T ravi näidustatud haiguse retsidiveerudes peale allogeenset siirdamist.

Eestis ravitakse Ph+ ägeda lümfoblastleukeemiaga lapsi ja noori täiskasvanuid Põhjamaades ja mitmetes Euroopa maades kasutusel oleva EsPhALL protokolliga kohaselt, kus lisaks keemiaravile kasutatakse TKI-na imatiniibi. EsPhALL protokoll järgi on allogeenne siirdamine näidustatud 1. remissioonis mõõdetava jääkhaiguse (MRD) püsimisel (spetsiifilised kriteeriumid erinevatel ravietappidel), kuid täiskasvanutel 1. remissioonis. Imatiniib jätkub ka peale allogeenset siirdamist. Ph+ ägeda lümfoblastleukeemia juhtude osakaal taotletud teenust hõlmavas vanusegrupis on väga väike, ca 1 juht 10 a. kohta.

- Olete viidanud uuringu ENSIGN poster-ettekandele. Palume edastada selle kliinilise uuringu täistekst eelretsenseeritud ajakirjas, juhul kui selline on avaldatud. Taotluses on viide Euroopa Hematoloogia Assotsiatsiooni 2018 aastakonverentsi posterettekandele, kliinilise uuringu täisteksti ei ole leidnud. Ka lehel clinicaltrials.gov ei ole viidet lõpliku publikatsiooni kohta.

Lisaandmed "Taotlus nr 1459 „Difuusse B-suurakklümfoomi ravi tisageenlekleutseeliga“ osas.

- Kirjelduse järgi põhineb taotleja esitatud patsientide prognoos allogeense siirdamisjärgset patsientide ning 2. retsidiiviga patsientide arvul, kuid selles ei ole arvestatud refraktaarsete patsientidega ning kirjeldatud selliste patsientide raviteekonda (sh tisageenlekleutseeli asetumist selles). Palume patsientide prognoosi eeltoodust täiendada või selgitada, miks on sellised patsiendid prognoosist välja jäetud.

Taotluses ei ole patsientide prognoosi hindamisel lähtutud allogeensest siirdamisest, vaid autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamisest, mis on standardraviks, kui 1. retsidiivi tekkel on keemiaraviga saavutatud osaline või täielik ravivastus ning patsient on sobiv selle protseduuri läbiviimiseks.

Küll oleme siin ebatäpselt sõnastanud. Difuusse B-suurakklümfoomi korral kokku 30-40%-l patsientidest esineb kas esmane refraktaarsus kasutatud esmavaliku ravimitele (ca 10-15% patsientidest) või tekib haiguse retsidiiv.

Prognoosi arvestus kokkuvõttes on asjakohane, aastane prognoositav patsientide hulk oleks kuni 7.

- Haigekassal on menetluses taotlus nr 1460 uue tervishoiuteenuse haploidentse vereloome tüvirakkude siirdamise lisamiseks loetellu. Palume selgitada, kuidas eelnimetatud teenus patsientide prognoosiga suhestub ja seda mõjutab.

Haploidentne vereloome tüvirakkude siirdamine ei suhestu difuusse B-suurakklümfoomi diagnoosiga täiskasvanud patsiendi prognoosiga.

Allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise näidustuseks difuusse B- suurakklümfoomi korral on haiguse kemosensitiivne retsidiiv peale autoloogset transplantatsiooni. CAR-T ravi tänase seisuga asendab allogeense transplantatsiooni ja viimast on rakendatud, kui CAR-T ravile puudub vastus. Haploidentse vereloome tüvirakkude siirdamise tõenäosus on üliväike, sest allogeense transplantatsiooni vajaduse korral on eelisvalikuks HLA identne sugulas- või registridoonor ja teisalt piirab haploidentse transplantatsiooni kasutamist doonori vanus.

- Eesti Hematoloogide Selts on taotlenud mh ka Pola-BR raviskeemi tüvirakkude siirdamiseks sobimatutele r/r patsientidele (taotlus nr 1425). Palume kirjeldada taotlusaluste patsientide raviteekonda alternatiivselt arvestades ka Pola-BR ravivõimalusega ning sellisel juhul tisageenlekleutseeli asetumist.

Pola-BR raviskeem on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurakklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilikud kandidaadid, ehk siis selles patsientide rühmas 2. rea ravina.

CAR-T ravi on näidustatud alates 3. ravireast, sõltumata, kas eelnevalt on patsiendile teostatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine või mitte. Samuti võib olla eelnevalt teostatud ravi polatuzumabiga,

- Millist tervishoiuteenust (308R?) kasutatakse sildava keemiaravina ning mitu kuuri seda teostatakse? Juhul kui patsiendile ei ole võimalik sildavat keemiaravi teostada, kas alternatiivselt võetakse kasutusse mõni muu tervishoiuteenus sildamiseks (kui siis milline) või ravi katkestatakse?

Kasutatakse teenust 308 R, kuni 2 korda.

- Millist raviskeemi kasutatakse standardravina Eestis taotletaval patsiendirühmal kolmandas ravireas, st teise retsidiivi järgselt?

Kolmandas ravireas standardravi puudub. Kasutatakse gemtsitabiini oksaliplatiiniga, gemtsitabiin, tsisplatiini ja deksametasooniga kombinatsioonis rituksimabiga, nooremal patsiendil ja hilise retsidiivi korral ka ICE±R, MINE±R.

- Millist raviskeemi kasutatakse standardravina Eestis taotletaval refraktaarsel patsiendirühmal? *Ka sellele patsiendirühmale efektiivne standardravi puudub. II ravireas kasutatakse nn. päästvaid raviskeeme, III ravireas kasutatakse samuti erinevaid keemiaravikombinatsioone (gemtsitabiin, oksaliplatiin, tsisplatiin, deksametasoon kombinatsioonis rituksimabiga), mis on palliatiivse iseloomuga. Üksikutel juhtudel on patsiendiprogrammi raames on kasutatud polatuzumabi.*

Lugupidamisega

Eesti Hematoloogide Seltsi nimel

Mari Punab