

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE ALGATAMISEKS
VAJALIKUD ANDMED**

| | |
|---|---|
| 1. Taotluse algataja | |
| Organisatsiooni või ühenduse nimi | <i>Eesti Hematoloogide Selts</i> |
| Postiaadress | <i>Puusepa 8, 51014 Tartu</i> |
| Telefoni- ja faksinumber | <i>Tel: 7319569 Faks: 7319667</i> |
| E-posti aadress | <i>ain.kaare@kliinikum.ee</i> |
| Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed | <i>Ain Kaare ain.kaare@kliinikum.ee</i> |

| | |
|--|--|
| 2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed) | |
| 2.1. Teenuse nimetus | <i>Ravikuur pembrolizumabiga, 200 mg</i> |
| 2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral | <i>Tegemist on uue teenusega</i> |
| 2.3. Kohaldamise tingimus(ed) | <i>Pembrolizumab on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutel pärast autoloogset vereloome tiivirakkude siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiiniga.</i> |
| 2.4. Ettepaneku eesmärk | <input checked="" type="checkbox"/> 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 checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input 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"/> Veretooded 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;

Pembrolizumab on näidustatud retsidiiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutel pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiiniga

Retsidiiveerunud Hodgkini lümfoomi standardravi on kõrgdoosis keemiaravi koos järgneva autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega. Paraku kolme aasta jooksul neist 45% haigus retsidiiveerub taas ning vaid väga väike osa nendest patsientidest terveneb täielikult. Viimastel aastatel kasutusele võetud brentuksimaabvedotiiniga saavutatakse mediaanelumuseks 22,4 kuud ning progressioonivaba elulemuse mediaan brentuksimaabravi ebaõnnestumisel on vaid 3,5 kuud. Standardravi patsientidele, kellel Hodgkini lümfoom retsidiiveerub peale autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimaabvedotiiniga tänasel päeval puudub. Seega eksisteerib selge vajadus kirjeldatud situatsioonis patsientidele efektiivse ravi võimaldamiseks.

3.2. teenuse tõendus põhjus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

| Jrk nr. | 1 | 2 |
|---|--|---|
| Uuringu autori(te) nimed | <i>Philippe Armand</i> | <i>Craig H. Moskowitz,</i> |
| Uuringu kvaliteet⁷ | <i>Ib faas (Keynote-013)</i> | <i>II faas (Keynote-087)</i> |
| Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostus | <i>Hodkini lümfoomi diagnoosiga patsiendid, kellel haiguse retsidiiv tekkis peale autoloogset siirdamist, kellel autoloogne siirdamine oli</i> | <i>Hodkini lümfoomi diagnoosiga patsiendid, kellel haiguse retsidiiv tekkis peale autoloogset siirdamist, ning kes eelnevalt olid saanud ravi</i> |

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõendus põhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõendus põhjus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

| | | |
|--|--|--|
| | vastunäidustatud või kes keeldusid autoloogsest siirdamisest ning kes eelnevalt olid saanud ravi brentuksimab vedotiiniga. N=31 | brentuksimab vedotiiniga (kohort 1) N=69 |
| Uuritava teenuse kirjeldus | Pembrolizumabi manustati 10 mg/kg iga kahe nädala tagant kuni haiguse progresseerumiseni | Pembrolizumabi manustati 200 mg iga kolme nädala tagant |
| Esmane tulemus, mida hinnati | Täieliku ravivastuse saavutamine | Üldise ravivastuse määr (sõltumatu tsentraliseeritud hindamine) |
| Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/ hinnati | Üldise ravivastuse määr, ohutus, ravivastuse kestvus | Üldise ravivastuse määr (uurija poolt hinnatud), täieliku ravivastuse saavutamine, progressioonivaba elulemus, üldine elulemus |
| Alternatiiv(id) millega võrreldi | Tegemist oli kontrollgrupita uuringuga | Tegemist oli kontrollgrupita uuringuga |
| Jälgimise periood | Mediaan 24,9 kuud | |

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

Enamus kättesaadavaid ravijuhiseid (Ühendkuningriigid 2011, Itaalia 2009, Prantsusmaa 2013, Hispaania 2010) on koostatud enne 2016 aastat ning ei ole seetõttu käesoleva taotluse kontekstis relevantset, kuna ei käsitle retsidiivide ravi peale autoloogset siirdamist ning ravi brentuksimaabvedotiiniga.

Saksamaa (2014), Kanada Briti Columbia (2016) ja Alberta (2016) ravijuhised annavad küll soovitusel brentuksimabvedotiini kasutamiseks peale autoloogset siirdamist tekkinud retsidiivide puhul kuid ei käsitle edasist ravi juhul kui haigus on retsidiiveerunud või refraktaarne peale autoloogset siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiiniga.

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

Maaailmas on pembrolizumabi kasutatud kliiniliste uuringute, named patient programm raames ning ravim sai USA-s FDA müügiloa mais 2016 ning on kasutusel igapäevapraktikas. Euroopas saab pembrolizumab eeldatavalt EMA müügiloa märts- aprill 2017.

Eestis ei ole Hodgkini lümfoomi näidustusel pembrolizumabi kasutatud .

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

Pembrolizumabi efektiivsust on uuritud ühes Ib faasi (Keynote-013) ja ühes II faasi (Keynote-087,

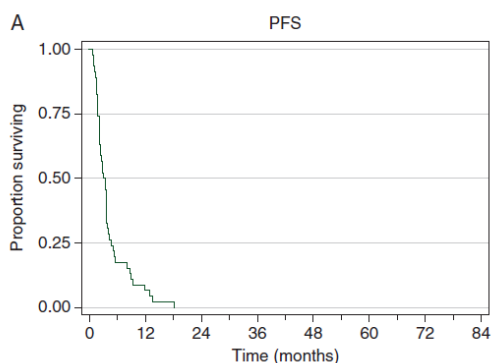
antud taotluse kontekstis kohaldatav kohort 1) uuringus.

Nimetatud uuringute tulemused on ära toodud punktis 4.1.

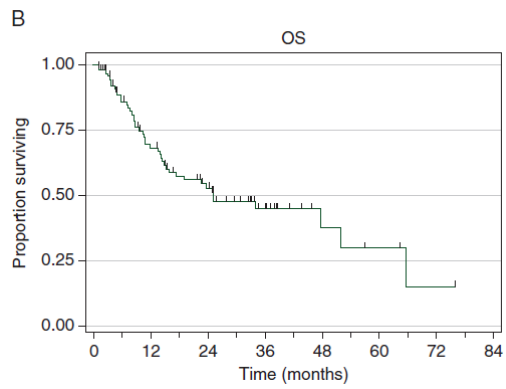
Teenuse taotluse esitaja teada ei ole publitseeritud ühtegi uuringut, kus pembrolizumabi efektiivsust oleks võrreldud senise kättesaadava parima raviga.

Süsteematisel publikatsioonide otsingul õnnestus identifitseerida vaid 7 sarnasel patsiendipopulatsioonil publitseeritud uuringut, millest 6 olid kliinilised uuringud keskendudes uuringute faasis olevatele ravimitele (nivolumab, pembrolizumab, INCB040093 +/- INCB039110, kordusravi brentuksimabvedotiiniga) ja üks jälgiv uuring. Vaid kahe uuringu puhul (Bartlett ja kaasautorid brentuksimabvedotiin kordusravi ja Cheah ja kaasautorite publitseeritud jälgiv uuring) on avaldatud üldise ja progressioonivaba elulemuse kõverad. Seega antud taotluse kontekstis on kasutatav vaid Cheah ja kaasautorite uuring, kus kirjeldati reaalse tavapraktika käigus sarnasel patsiendipopulatsioonil (n=90) ükskõik millisel raviga saavutatud tulemusi. Enimkasutatavad ravimid olid ka antud järgivas uuringus uuringufaasis olevad ravimid (n=30), sageduselt järgnevad olid gemtsitabiin (n=15) ja bendamustiin (n=12). Antud jälgiva uuringu tulemused on ära toodud alljärgnevas tabelis ja progressioonivaba ja üldise elulemuse kõverad kahel järgneval joonisel.

| | <i>Cheah et al</i> |
|-------------------------------------|--------------------|
| Üldine ravivastus | 33% |
| Stabiilne haigus | NR |
| Progresseeruv haigus | 44% |
| Progressioonivaba elulemuse mediaan | 3,5 kuud |
| Üldise elulemuse mediaan | 25,2 kuud |



Progressioonivaba elulemus



Üldine elulemus

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

Tegemist on uue tervishoiuteenusega

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

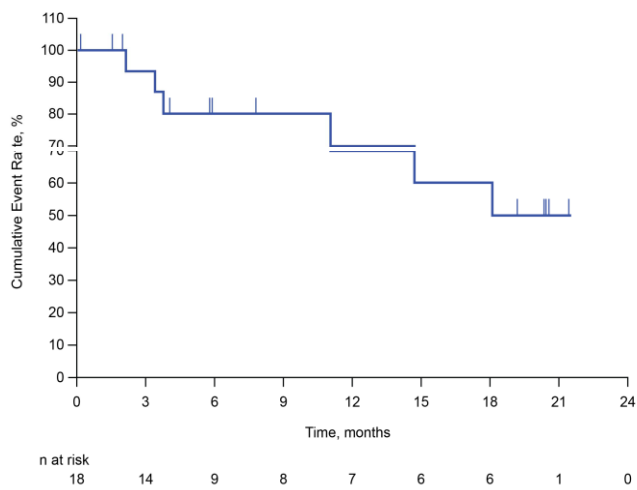
Teenuse osutajaks on hematoloogid

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

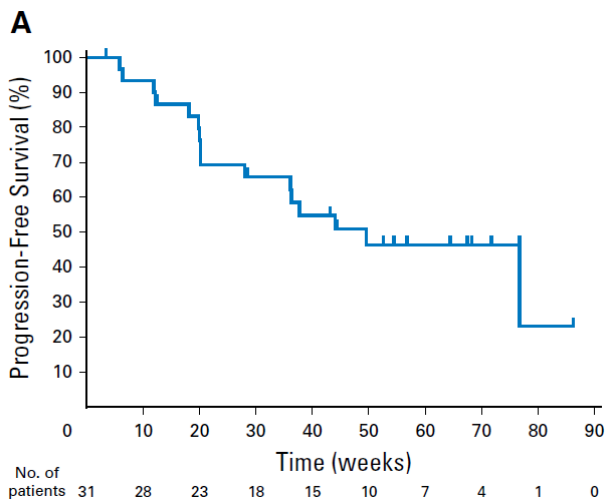
4.1.teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

| | <i>1 (Keynote-013)</i> | <i>2 (Keynote-087)</i> | <i>Cheah et al</i> |
|---|---|---------------------------------|--------------------|
| <i>Üldine ravivastus (uurija poolt hinnatud)</i> | <i>65%</i> | <i>66,7%</i> | <i>33%</i> |
| <i>Täielik ravivastus (uurija poolt hinnatud)</i> | <i>19%</i> | <i>21,7%</i> | |
| <i>Üldine ravivastus (tsentraalne sõltumatu hindamine)</i> | <i>58%</i> | <i>66,7%</i> | |
| <i>Täielik ravivastus (tsentraalne sõltumatu hindamine)</i> | <i>19%</i> | <i>29%</i> | |
| <i>Ravivastuse kestvuse mediaan</i> | <i>Ei olnud veel saavutatud</i> | | |
| <i>Progressioonivaba elulemuse mediaan</i> | <i>52 nädala progressioonivaba elulemus 46%</i> | <i>Ei olnud veel saavutatud</i> | <i>3,5 kuud</i> |
| <i>Üldise elulemuse mediaan</i> | <i>24 nädala üldine elulemus 100%</i> | <i>Not reported</i> | <i>25,2 kuud</i> |

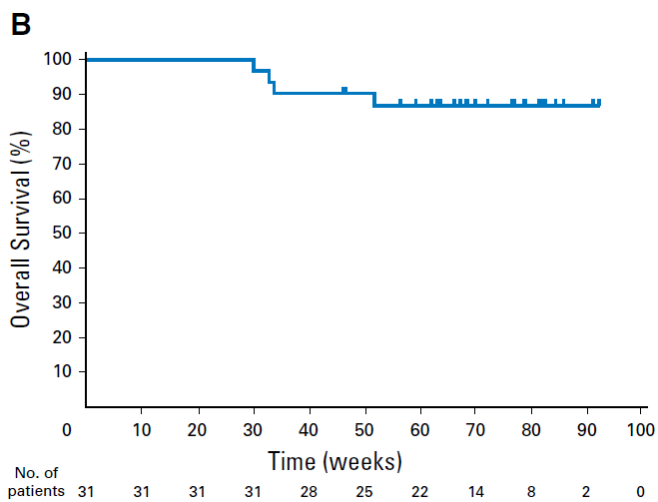
Kaplan-Meier Estimates of Response Duration per Central Review in Patients With Response



Keynote-013: ravivastuse kestvus



Keynote-013: progressioonivaba elulemus



Keynote-013: üldine elulemus

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 5.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

| kõrvaltoime | 1 | 2 |
|---------------|-----|-------|
| püreeksia | | 11% |
| hüpotüroidism | 16% | 10,5% |
| diarröa | 16% | 6,7% |
| väsimus | 6% | 6,7% |
| peavalu | | 6,2% |
| nahalööve | 6% | 6,2% |
| iiveldus | 13% | 5,7% |
| köha | | 5,2% |

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

Immuunravi on üldiselt hästi talutav ning sellele ei kaasne tsütostaatilisele ravile omased kõrvaltoimed. Tingituna ravi eesmärgiks oleva immuunsüsteemi aktivatsioonist võib osal haigetest kujuneda immuunsüsteemi poolt vahendatud kõrvaltoimed (nahalööbed, kõhulahtisus, harvem ka pneumoniit, hepatiit, endokrinopaatiad jms), mis on üldjuhul ravitavad glükokortikosteroididega. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete käsitlemiseks on välja töötatud Euroopa Ravimiameti poolt heaks kiidetud juhised.

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;

Teenust osutab ja jälgib hematoloog. Vajalikud tervishoiuteenused ei erine bioloogilist saavate patsientide rutiinsest jälgimisest ja teenus ei põhjusta patsientidele teenusega otseselt seotud eriravimite manustamist.

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

Teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev bioloogilise ravi ja ravitüsistuse kõikides üksikasjades, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravitulemust.

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Kokku 1 patsient

| Teenuse näidustus | Patsientide arv aastal t^* 2017 | Patsientide arv aastal $t+1$ 2018 | Patsientide arv aastal $t+2$ 2019 | Patsientide arv aastal $t+3$ 2020 |
|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | | | | |

| | | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| C81, C85 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | | | |

*t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

Teenuse esmasel taotlemisel prognoositi keskmiseks patsientide arvuks 5 patsienti aastas. Tegelik kasutus on olnud sellest oluliselt madalam- kuni 2 patsienti aastas. Seega kasutusnäidustuste laiendamisel ja piirangute kaotamisel võrreldes eelmise taotlusega lisaressursi vajadust ei teki.

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

| Teenuse näidustus | Teenuse maht aastal t 2017 | Teenuse maht aastal t+1 2018 | Teenuse maht aastal t +2 2019 | Teenuse maht aastal t +3 2020 |
|-------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| C81, C85 | * EUR | * EUR | * EUR | * EUR |
| | | | | |

Hind haiglale koos käibemaksuga:

*50 mg- * EUR*

*Ühe 200 mg infusiooni hind * EUR*

*II faasi uuringus oli keskmine manustamiskordade arv 9, seega kogukulu patsiendi kohta * EUR*

6. Taotletava teenuse kirjeldus

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

Üldjuhul manustatakse ravim intravenooselt kas palatis või päevaravis ambulatoorselt

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

Pembrolizumabi manustamine ei vaja spetsiifilist premedikatsiooni ja manustamiseks vajalikud toimingud on identsed teiste bioloogiliste ravimite manustamisega.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Pembrolizumabi manustakse intravenooselt 30 minuti jooksul. See eeldab veeni punkteerimist ja kanüleerimist. Peale manustamist võib patsient lahkuda koju. Kõrvaltoimete tekkel toimitakse vastavalt kõrvaltoimete iseloomule.

7. Nõuded teenuse osutajale

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

| |
|---|
| <i>Regionaalhaigla</i> |
| 7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; <i>Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi.</i> |
| 7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus; <i>Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.</i> |
| 7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; <i>Ei ole asjakohane.</i> |
| 7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele. <i>Ei ole asjakohane.</i> |

| |
|--|
| 8. Kulutõhusus |
| 8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused; <i>Hind haiglale koos käibemaksuga:</i> <i>50 mg- * EUR</i> <i>Ühe 200 mg infusiooni hind * EUR</i> <i>II faasi uuringus oli keskmine manustamiskordade arv 9, seega kogukulu patsiendi kohta * EUR Tootja kinnitusel on nad nõus läbi rääkima hinna langetamise osas..</i> |
| 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; <i>Teenuse osutamisega ei suurene kaasnevate teenuste ja soodusravimite vajadus.</i> |
| 8.3. ajutise töövõimetus hüpoteesi kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendusmateriale uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega; <i>Tulenevalt ravi efektiivsusest ajutise ja püsiva töövõimetus kulud vähenevad.</i> |
| 8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega <i>Võrreldes alternatiivse palliatiivse keemiaraviga patsientide poolt tehtavad kulutused ei suurene.</i> |

| |
|---|
| 9. Omaosalus |
| 9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult |

Patsientide omaosalus ei ole vajalik ega põhjendatud.

| | |
|-----------------------------|------------|
| 10. Esitamise kuupäev | 29.12.2016 |
| 11. Esitaja nimi ja allkiri | Ain Kaare |

12. Kasutatud kirjandus

1. *Philippe Armand et al Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure J Clin Oncol 34:3733-3739*
2. *Craig H. Moskowitz et al Pembrolizumab in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Primary End Point Analysis of the Phase 2 Keynote-087 Study ASH 2016*
3. *Philippe Armand et al Pembrolizumab in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Long-Term Efficacy from the Phase 1b Keynote-013 Study ASH 2016*
4. *C. Y. Cheah et al Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes Annals of Oncology 27: 1317–1323, 2016*