

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Ravikuur nivolumabiga, 10 mg
Taotluse number	1210
Kuupäev	31.12.2016

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatud teenuse näidustus on korrekselt nimetatud: nivolumab on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutel pärast autoloogset vereloome tüviraku siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiiniga.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Haiguse iseloomustus taotluses on minimaalne.

Aastatel 2005-2014 registreeriti Eesti Vähiregistris 360 esmast Hodgkini lümfoomi diagnoosi, keskmiselt 36 (27 – 43) juhtu aastas. Esmashaigestumise tõusu ei ole täheldatud ei Eestis ega mujal arenenud riikides. Haigestumise vanuseline struktuur on eripärane – intsidents on kõrgem kahes vanusegrupis: 20-30.a. ja >60 a.

Klassikaline Hodgkini lümfoom moodustab 95% kõikidest Hodgkini lümfoomi vormidest. Taotletav teenus kohalduks klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks.

Tänapäevane Hodgkini lümfoomi ravi on väga heade tulemustega, 10a elulemus on ~90%. Siiski, 20%-l juhtudest on haigus kas ravirefraktaarne või retsidiveerub. Nendest patsientidest ~50%-l võib siiski saavutada tervistumise ravi intensiivistamise ja järgneva autoloogse siirdamisega. Ülejäänute osaks jääb piiratud valikus palliatiivne ravi.

Taotletav teenus kohalduks peamiselt noorematele ja muidu tervetele täiskasvanutele ning võimaldaks pakkuda potentsiaalset kuratiivset ravi – kui saavutatakse haiguse üle kontrolli ja jõutakse allogeense siirdamiseni – või olulist elupikendust varasemalt lootusetus olukorras.

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

Taotluse esitamise ajal kättesaadavad olnud andmed on esitatud korrekselt.

Käesolevaks ajaks on konverentsiteesidena esitatud II faasi ravimuuringu CA209205 uued jälgimisperioodi andmed seisuga 12/2016, mis on pikim jälgimisperiood seda tüüpi ravimitega (vt tabel 1).

Kokkuvõtlikult on praeguseks teada, et nivolumabiga on võimalik saavutada hea kvaliteedi ja kestvusega ravivastus ka eelnevalt massiivselt ravitud ja väga halva prognoosiga patsientide grupis sõltumata eelnevast ravist brentuksimabiga, sõltumata eelnevast ravirefraktaarsusest ja sõltumata eelneva ravivastuse sügavusest. Järelanalüüs kinnitas ka varasemaid andmeid ravimi ohutuse kohta (1).

Tabel 1. Ravimuuring CA209-205(CheckMate 205), kohort B ja kohort C

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Kohort B = 80 patsienti Kohort C = 100 patsienti
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Nivolumab retsidi veerunud/ravirefraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi ravis pärast autoloogset siirdamist
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Võrdlusgrupp puudus
Uuringu pikkus	Jälgimisperiod: Kohort B = 23 kuud Kohort C = 16 kuud
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Üldine ravivastus (ORR) hinnatuna sõltumatu radioloogilise hindamiskomitee poolt
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Kohort B 68% Kohort C 73%
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Täieliku/osalise ravivastuse tase Ravivastuse kestvus Progressioonivaba elulemus hinnatuna sõltumatu radioloogilise hindamiskomitee poolt Üldine elulemus Ohutus
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Kohort B CR 13% PR 55% Ravivastuse kestvus 16 kuud OS mediaan ei ole veel saavutatud 12 kuu OS 95% Kohort C CR 12% PR 61% Ravivastuse kestvus 15 kuud OS mediaan ei ole veel saavutatud 12 kuu OS 90%

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed. Sagedasemad kõrvaltoimed on taotluses korrektselt esitatud, järelanalüüs suures osas kinnitab neid.

Kokkuvõttes: ravimuuringu CA209205 uued jälgimisperioodi andmed kinnitavad varasemaid andmeid, et nivolumab on piisavalt ohutu: uuringus ei registreeritud mitte ühtegi uuringuravimiga seotud surmajuhtumit ning 3-4 raskusastmega tüsistusi esines vaid üksikutel juhtudel. Tõsisteks kõrvaltoimeteks oli infusioonireaktsioon 2%-l ja pneumooniit 1%-l. Ravi katkestamiseni viisid pneumooniit 2%-l ja autoimmuunne hepatiit 2%-l

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed on taotluses esitatud kahe uuringu (CA209-039 ja CA209-205) ja kahe ülevaateartikli andmetele tuginedes. Kaudseks võrdluseks on kasutatud Bartlett et al 2014 ja Cheah et al 2016 uuringuid. Neid allikaid võib pidada asjakohaseks.

Tavapraktikas on nivolumabi kasutamise kogemus väike.

6. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Taotluses pole käsitletud teist sarnase toimemehhanismiga ravimit pembrolizumabi. Pembrolizumab on sarnaselt nivolumabiga näidanud head efektiivsust ravirefraktaarse Hodgkini lümfoomiga patsientide käsitluses ning ka toksilisuse profiil on sarnane (2).

Eestis puudub kogemus pembrolizimabi kasutamises Hodgkini lümfoomi ravis.

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

Taotluses on õigesti märgitud, et Euroopas on mitmed ravijuhised, näiteks ESMO (2014) ja Ühendkuningriigid (2013), praeguseks uuendamata ja nivolumabi näidustust sealt ei leia.

NCCN versioon 03/2017 nimetab nivolumabi retsidiveerunud/refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi ravis ühe võimalusena pärast autoloogste siirdamist ja ravi brentuksimab vedontiniga.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud teenuse osutamise tegevuste kirjeldus on korrektne.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

Personalile on vajalikud teadmised keemiaravist erineva toksilisuse profiili kohta. Ravimi kõrvaltoimete jälgimiseks on välja töötatud juhised personalile.

Radioloogidele on vajalikud teadmised radioloogiliste eripärade kohta. Radioloogid on koolitatud.

Patsiendid peavad olema teadlikud võimalikest kõrvaltoimetest. Infoleht patsientidele on olemas.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses on õigesti märgitud, et Eestis on nivolumabi kasutamise kogemus olemas üksikutel (n=3) klassikalise Hodgkini lümfoomiga patsientidel Named Patient programmi raames.

Kuna ravim on Eestis olnud kättesaadav, siis on selle manustamisega seotud tegevused praktikas järele proovitud ja personalile tuttavad. Ravimi manustamine reeglina toimub päevaravi toolil ja ei ole tehniliselt keerukas.

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

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed.

Teenuse prognoos, arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta, on õige ja asjakohane.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule – *mõnevõrra muutub/täieneb jälgitavate analüüsides profiil, kuid arvestades patsientide väikest arvu, on selle mõju tühine.*

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule – *sama, mis eelmine*

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? *Osaliselt asendab haigust kontrollival eesmärgil tehtavaid keemiaravikuure*

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? -

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. – *ei oska hinnata, peamiselt sõltub võimalikest tüsistustest*

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal – *sama, mis eelmine*

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusle - *Nõustun taotlejaga, et töövõimetusle kulud ravi ajal võivad väheneda.*

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

Taotluses on õigesti märgitud, et ravikindlustatud patsiendi omaosalus ei ole asjakohane.

1) *Teenuse osutamisega taotletav eesmärk ei ole saavutatav teiste odavamate meetoditega*

2) *Teenus on suunatud haiguse ravimisele*

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses on esitatud ammendav vastus.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Täiendusi taotlusele pole.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenus kohaldub klassikalise Hodgkini lümfoomi subtüüpidele ja ei kohaldu nodulaarsele lümfotsüütiderikkale subtüübile.

Teenus kohaldub retsidiiveerunud või refraktaarse haiguse korral, kui eelnevalt on tehtud autoloogne siirdamine ja ravi brentuksimaabvedontiiniga.

Kuna senine kasutuskogemus ravimuringutes on seotud heas üldseisundis patsientidega, siis võiks kohaldada tingimuse hea/rahuldava üldseisundi kohta: ECOG 0-2

Analoogselt muu onkohematoloogiaga saab teenust kasutada erialakonsiiliumi-hematoloogia konsiilium - otsusega.

17. Kokkuvõte

Uue raviteenuse hüvitamist taotletakse täiskasvanud retsidiiveerunud/ravirefraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomiga patsientidele pärast autoloogset siirdamist ja ravi brentuksimabvedontiiniga.

Praegusel hetkel taotletavale teenusele alternatiivi ei ole.

Sihtgrupiks on noored ja muidu terved, kuid väga halva prognoosiga patsiendid, kellele taotletava teenuse kättesaadavaks muutumine lisab uue ravivõimaluse: võimaluse tervistumiseks või oluliselt pikemaks eluks.

18. Kasutatud kirjandus

1. Fanale M et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma After Autologous Transplant: Full Results After Extended Follow-up of the Phase2 CheckMate 205 Trial. 2017, 14- ICML teesid
2. Zinzani PL et al. Pembrolizumab Monotherapy in patients with Primary Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Subgroup Analysis of the Phase 2 KEYNOTE-087 Study. 2017, 14- ICML teesid