

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

<b>1. Taotluse algataja</b>	
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 <a href="mailto:ain.kaare@kliinikum.ee">ain.kaare@kliinikum.ee</a></i>

<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Ravikuur nivolumabiga, 10 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>Nivolumab on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutel pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiiniga.</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse ( <i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>4</sup> Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

<sup>5</sup> Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

<sup>6</sup> 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"/> Veretooted 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;

*Nivolumab on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutel pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiiniga*

*Retsidiveerunud Hodgkini lümfoomi standardravi on kõrgdoosis keemiaravi koos järgneva autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega. Paraku kolme aastajooksul neist 45% haigus retsidiveerub taas ning vaid väga väike osa nendest patsientidest terveneb täielikult. Viimastel aastatel kasutusele võetud brentuksimaabvedotiiniga saavutatakse mediaanelulemuseks 22,4 kuud ning progressioonivaba elulemuse mediaan brentuksimaabravi ebaõnnestumisel on vaid 3,5 kuud. Standardravi patsientidele, kellel Hodgkini lümfoom retsidiveerub 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;

<b>Jrk nr.</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Protokolli number</b>	CA209-205 (kohort B)	CA209-039
<b>Uuringu autori(te) nimed</b>	Younes et al	Ansell et al
<b>Uuringu kvaliteet<sup>7</sup></b>	D –ei olnud randomiseerimist, II faasi uuring	D –ei olnud randomiseerimist, I faasi uuring
<b>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja</b>	N=80	N=23

<sup>7</sup> 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.

<b><i>lühiseloomustus</i></b>	<i>Hodgkini lümfoomi patsiendid, kes olid refraktaarsed autoloogsele siirdamisele ja brentuksimab vedotinile või kellel tekkis retsidiiv peale autoloogset siirdamist ja ravi brentuksimab vedotiniga. Brentuksimab vedotinravi pidi olema peale autoloogset siirdamist (kohort B)</i>	<i>Hodgkini lümfoomi patsiendid, kes olid refraktaarsed autoloogsele siirdamisele ja brentuksimab vedotinile või kellel tekkis retsidiiv peale autoloogset siirdamist ja ravi brentuksimab vedotiniga. Brentuksimab vedotinravi pidi olema peale autoloogset siirdamist.</i>
<b><i>Uuritava teenuse kirjeldus</i></b>	<i>Nivolumabi manustati 3 mg/kg intavenosse infusioonina iga 2 nädala järel kuni progressioonini.</i>	<i>Nivolumabi manustati 3 mg/kg intavenosse infusioonina iga 2 nädala järel kuni progressioonini.</i>
<b><i>Esmane tulemus, mida hinnati</i></b>	<i>Üldine ravivastus hinnatud sõltumatu radioloogilise hinnangu komitee (SRHK) poolt</i>	<i>Ohutus</i>
<b><i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>SRHK poolt hinnatud ravivastuse kestvus</i></li> <li>• <i>uurija poolt hinnatud üldine ravivastus ja ravivastuse kestvus</i></li> <li>• <i>SRHK poolt hinnatud progressioonivaba elulemus</i></li> <li>• <i>üldine elulemus</i></li> <li>• <i>ohutus</i></li> <li>• <i>elukvaliteet</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Uurija poolt hinnatud parim üldine ravivastus</i></li> <li>• <i>Ravivastuse kestvus</i></li> <li>• <i>Progressioonivaba elulemus</i></li> </ul>
<b><i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i></b>	<i>Kontrollgruppi ei kaasatud, sest antud näidustustel puudus võrdväärne alternatiiv, kuna uuriti viimase rea ravi</i>	<i>Kontrollgruppi ei kaasatud, sest antud näidustustel puudus võrdväärne alternatiiv, kuna uuriti viimase rea ravi</i>
<b><i>Jälgimise periood</i></b>	<i>Keskmine jälgimisperiood oli 8,9 kuud</i>	<i>Keskmine jälgimisperiood oli 40 nädalat</i>

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 relevantsed, kuna ei käsitle retsidiivide ravi peale autoloogset siirdamist ning ravi*

*brentuksimaabvedotiiniga.*

*Saksamaa (2014), Kanada Briti Columbia (2016) ja Alberta (2016) ravijuhised annavad küll soovituselise 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.*

*NCCN guidelines version 3.2016 update on cHL mainib nivolumabi ravivõimalusena pärast autoloogset siirdamist ja brentuksimabi*

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

*Maailmas on nivolumabi kasutatud kliiniliste uuringute, named patient programm raames ning ravim sai USA-s FDA müügiloa mais 2016 ning on kasutusel igapäevapraktikas. Euroopa Komisjon kinnitas nivolumabile cHL näidustuse 22.11.2016.a.*

*Eestis on Hodgkini lümfoomi patsientidel nivolumabi kasutatud named patient programm raames.*

*Nivolumab on klassikalise Hodgkini lümfoomi näidustusel rahastatud juba Rootsis, Austria, Kreekas ja Madalmaades.*

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

*Nivolumabi efektiivsust on uuritud ühes I faasi (CA209-039) ja ühes II faasi (CA209205, kohort B) uuringus.*

*Nimetatud uuringute tulemused on ära toodud punktis 4.1. Samade uuringute alusel on ravimile antud müügiluba nii USAs kui ka Euroopa Liidus.*

*Teenuse taotluse esitaja teada ei ole publitseeritud ühtegi uuringut, kus nivolumabi efektiivsust oleks võrreldud senise kättesaadava parima raviga. Seetõttu saab teostada vaid kaudse võrdluse sarnasel patsiendipopulatsioonil publitseeritud uuringute tulemustega.*

*Taotluse esitaja toetub edaspidises kahele BMS poolt koostatud ülevaatele:*

- 1. Ishan Hirji Efficacy and safety of therapies for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: A review of the literature*
- 2. Ishan Hirji, Ariadna Juarez Garcia The relative efficacy of nivolumab to standard of care in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after failure of ASCT and brentuximab vedotin An indirect treatment comparison*

*Süsteemaatilise publikatsioonide otsingul õnnestus identifitseerida vaid 7 sarnasel patsiendipopulatsioonil publitseeritud uuringut, millest 6 olid kliinilised uuringud keskendudes uuringute faasis olevate ravimite (nivolumab, pembrolizumab, INCB040093 +/- INCB039110, kordusravi brentuksimabvedotiiniga) ja üks jälgiv uuring. Vaid kahe uuringu puhul (Bartlett, 2014 ja kaasautorid brentuksimabvedotiin kordusravi ja Cheah, 2016 ja kaasautorite publitseeritud jälgiv uuring) on avaldatud ja üldise ja progressioonivaba elulemuse kõverad. Neid kahte uuringut saab seega kasutada kaudse võrdluse teostamiseks.*

*Bartletti ja kaasautorite uuringu puhul oli tegemist kontrollrühmata II faasi uuringuga, kus 20*

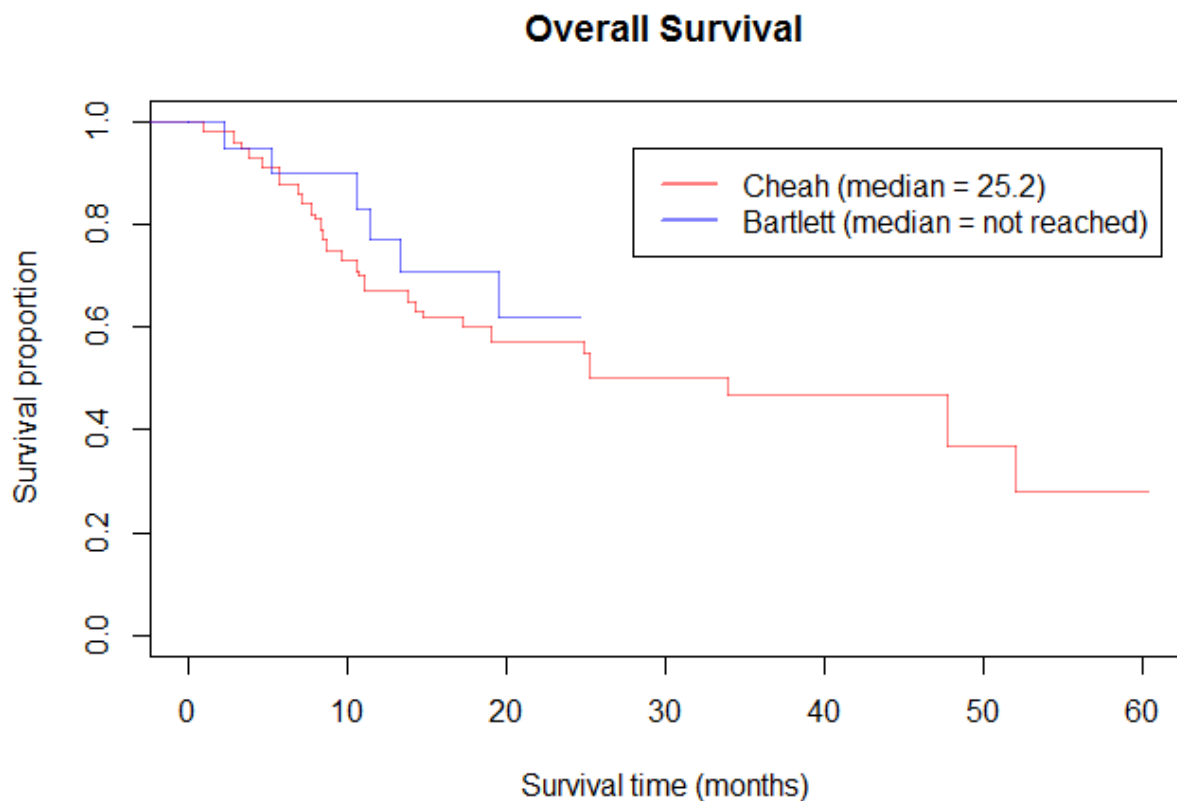
patsiendil uuriti brentuksimabvedotiini kordusravi efektiivsust patsientidel, kellel haigus oli retsidiveerunud peale autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimaabvedotiiniga. Cheah ja kaasautorite uuringus kirjeldati reaalse tavapraktika käigus sarnasel patsiendipopulatsioonil (n=90) ükskõik millisel raviga saavutatud tulemusi.

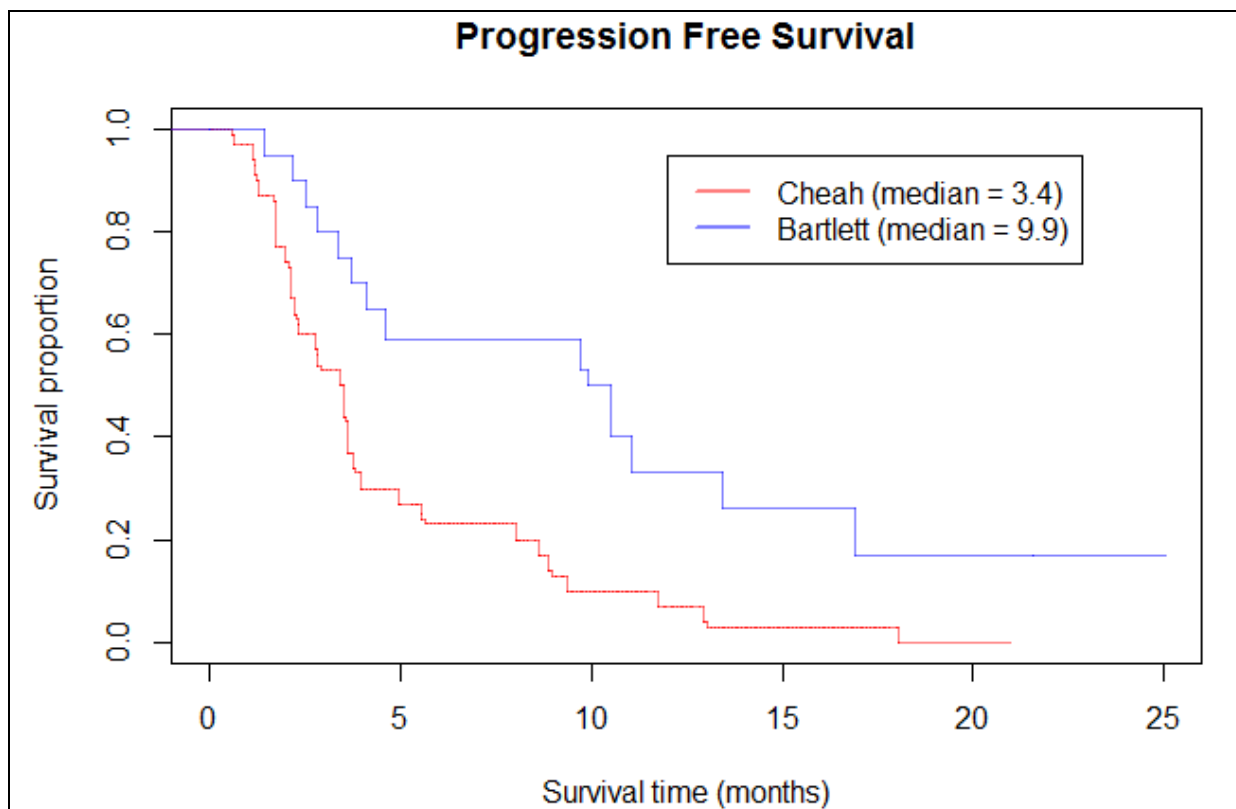
Nimetatud uuringute tulemused on ära toodud järgnevas tabelis

	<i>Bartlett et al</i>	<i>Cheah et al</i>
Üldine ravivastus	60%	33%
Stabiilne haigus	20%	NR
Progressseeruv haigus	20%	44%
Progressioonivaba elulemuse mediaan	9,9 kuud	3,5 kuud
Üldise elulemuse mediaan	Ei ole veel kätte jõudnud*	25,2 kuud

\*Uuringu publitseerimise ajaks ei olnud üldise elulemuse mediaan veel saavutatud ning antud uuringust seda saada ei ole võimalik, kuna patsientide pikaajalist jälgimist ei olnud uurigus planeeritud.

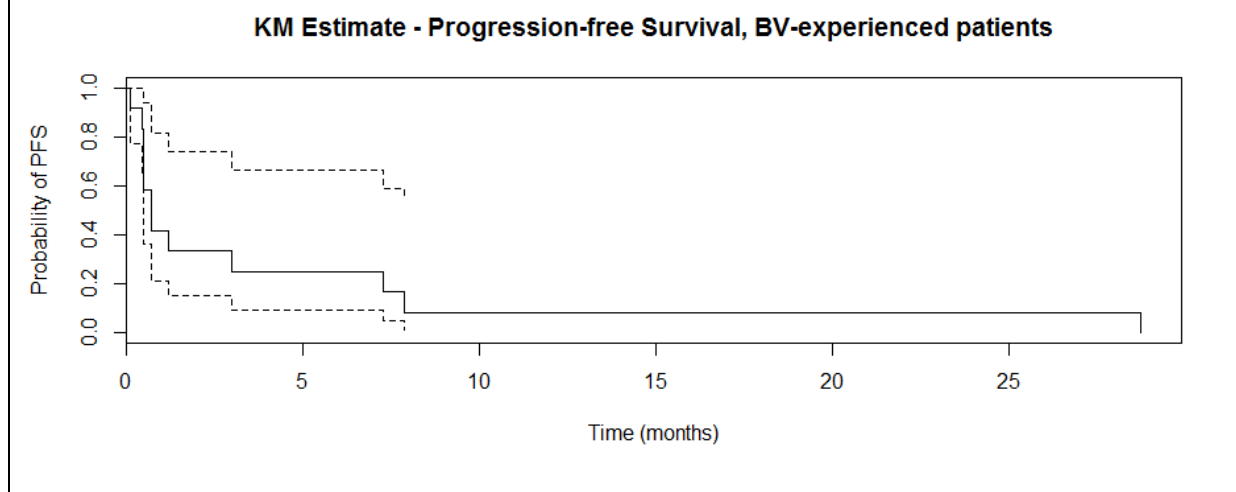
Ja üldise ja progressioonivaba elulemuse kõverad järgmistel joonistel

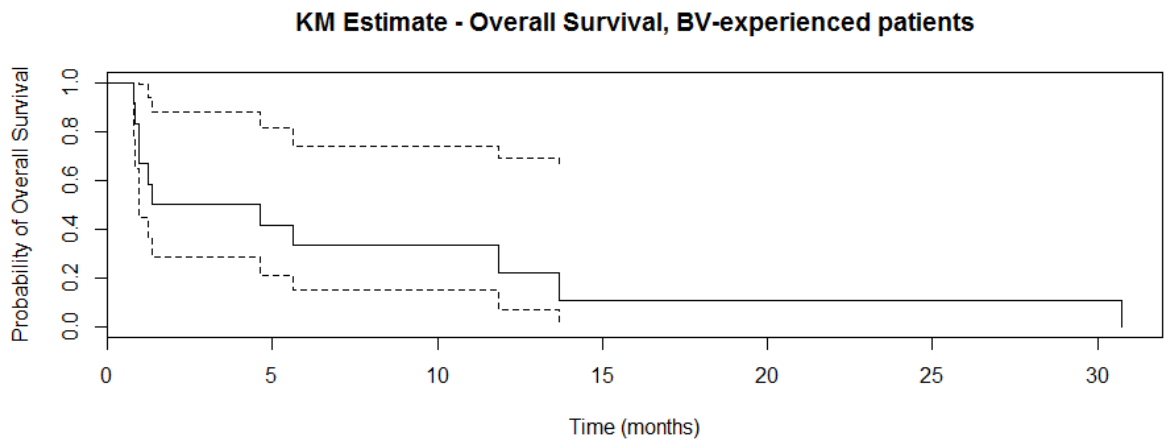




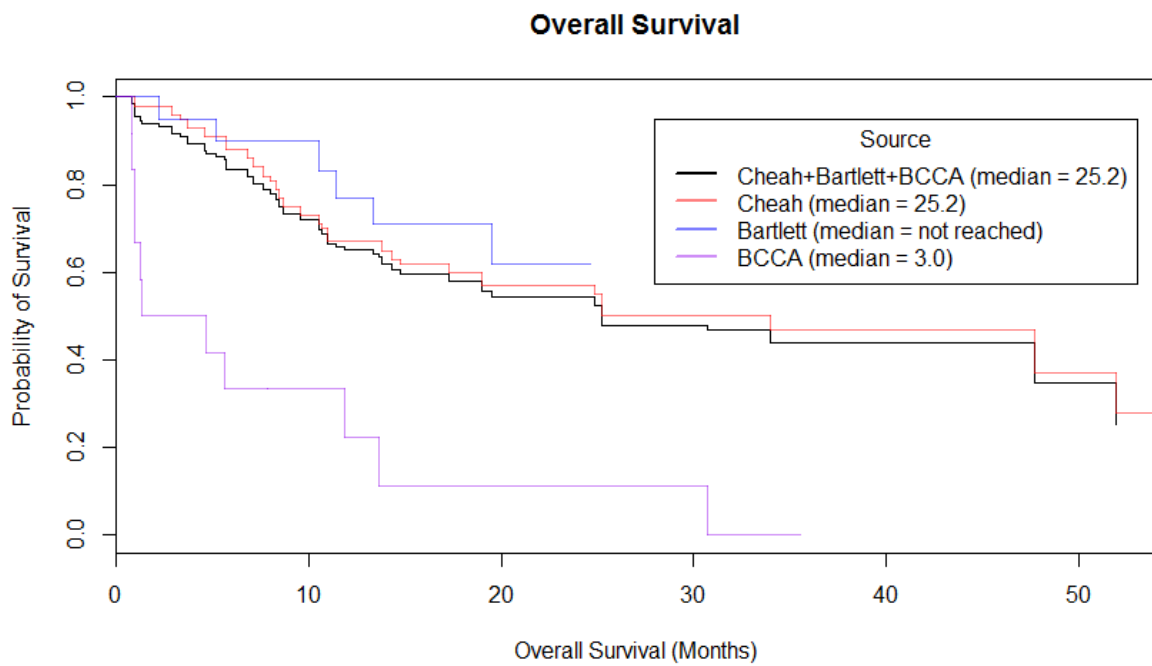
Lisaks kasutati ravi efektiivsuse kaudsel hindamisel Kanada Briti Columbia Vähiagentuuri (British Columbia Cancer Agency- BCCA) andmebaasi, kus identifitseeriti 12 patsienti, kelle haigus oli retsidiveerunud/progresseerunud peale autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiiniga.

Nimetatud patsiendikohordil oli progressioonivaba elulemuse mediaan 0,7 kuud ja üldise elulemuse mediaan 3 kuud.





*Nimetatud 2 publikatsiooni ja BCCA andmete konsolideerimisel saadi üldise elulemuse mediaaniks 25,2 kuud ning seda gruppi saab kasutada võrdlusravina võrdlemaks nivolumabi efektiivsust senise parima kättesaadava raviga.*



*Käesoleva taotluse kontekstis kirjeldab nivolumabi efektiivsust kõige paremini konsolideeritud andmed uuringust CA209-205 (kohort B ja kohort C patsiendid, kes vastasid kohort B kriteeriumitele) ja andmed uuringust CA209-039.*

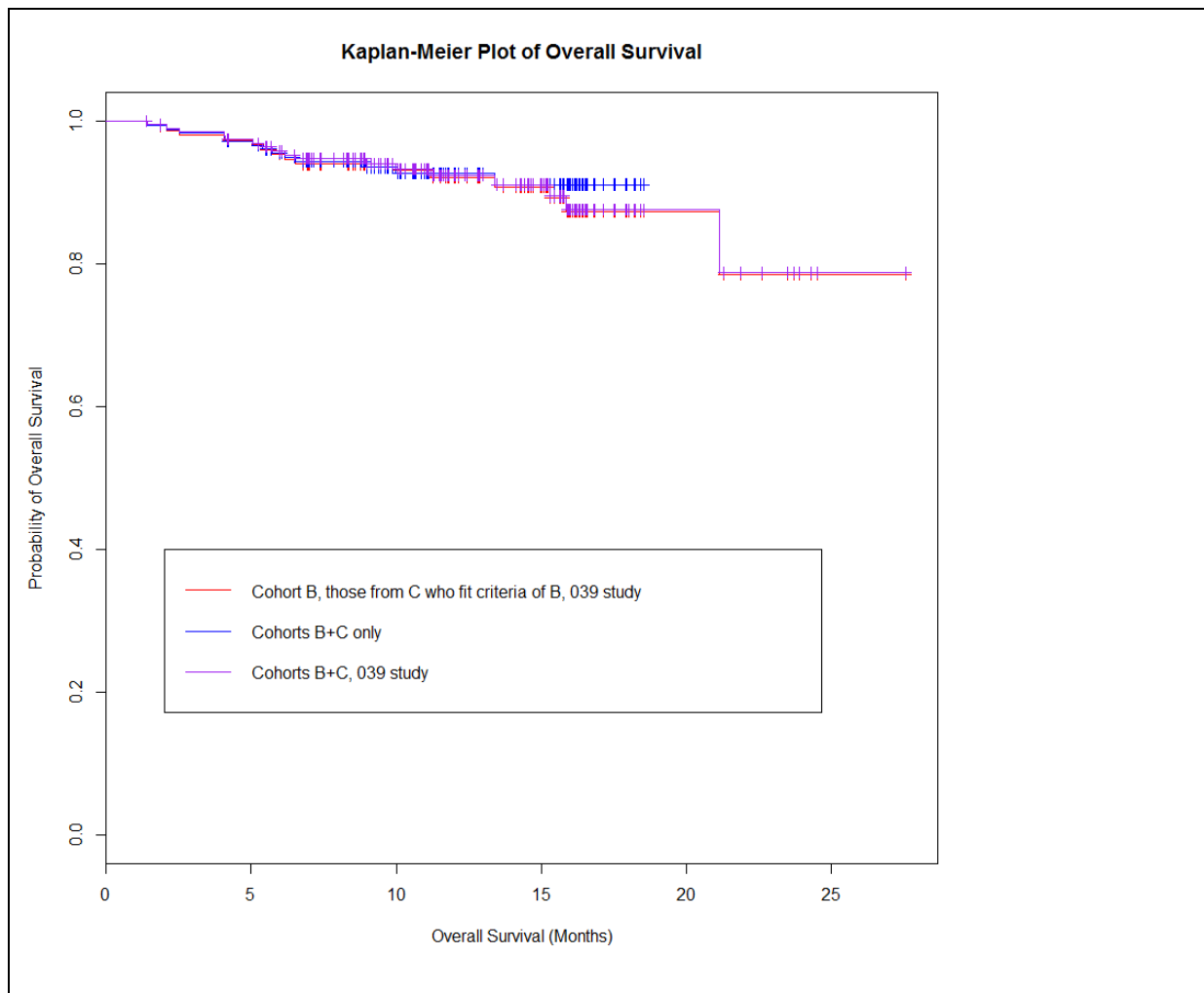
**Table 1. Evidence from nivolumab clinical trial data**

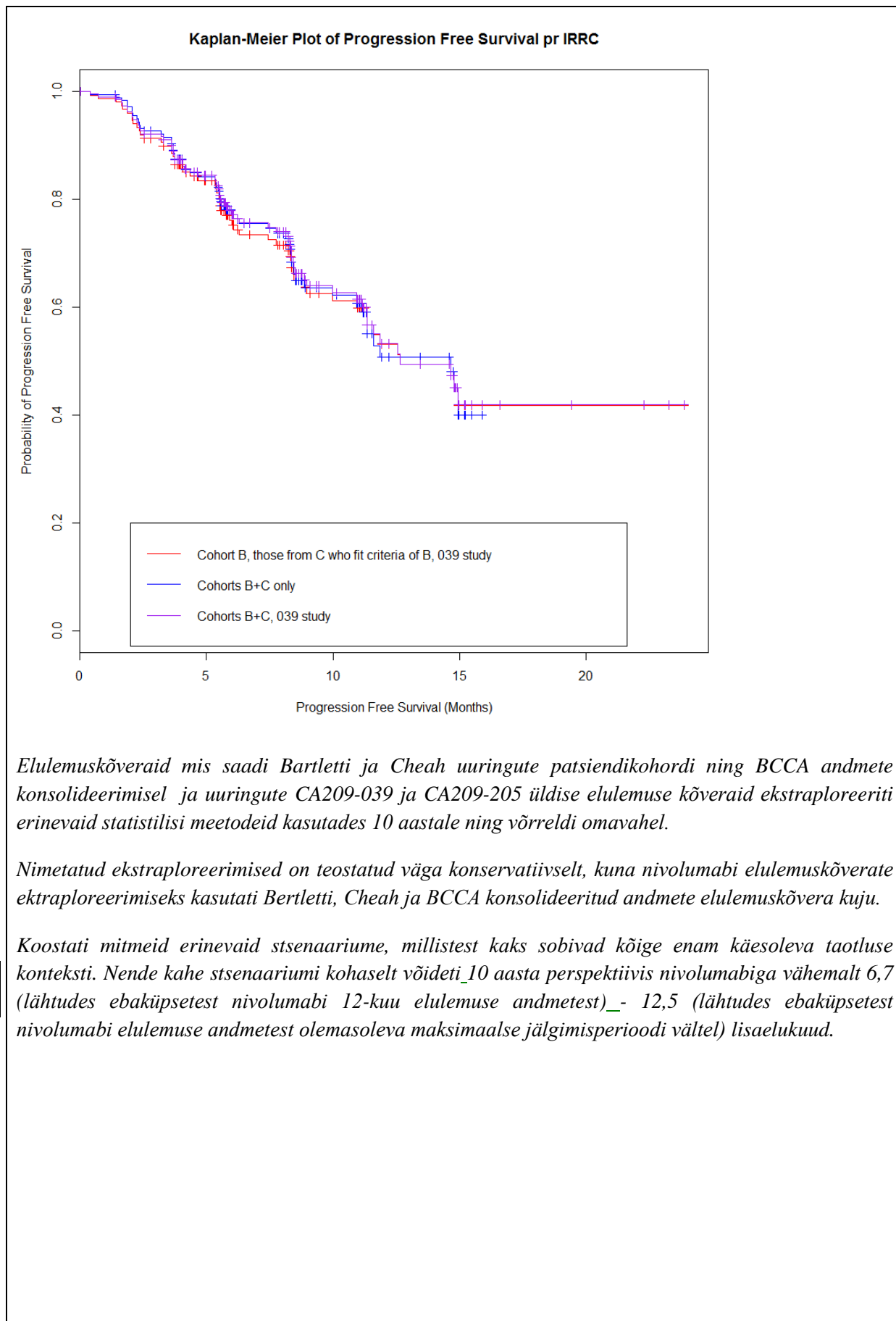
Nivolumab clinical trial name	Number of patients	Median prior systemic regimens	Median duration of follow up	Median OS	Median PFS (IRRC)	Median PFS (INV)
CA209205 cohort B	80	4	15.4	not reached	14.8	not reached
cohort C	100	4	8.8	not reached	11.2	11.4
CA209039	15 <sup>a</sup>	5	21.9	not reached	12.7	not reached

<sup>a</sup> These patients met the inclusion criteria for those from study CA209205 cohort B; INV=investigator assessed, IRRC=independent radiology review committee, OS=overall survival, PFS=progression free survival

*Nimetatud konsolideeritud patsiendikohordi üldise ja progressioonivaba elulemuse kõverad on toodud kahel järgneval joonisel.*







Evidence source		AUC at 10 years, in months (95% CI)		Nivolumab vs SoC
		Nivolumab	SoC	$\Delta$ survival, in months (95% CI)
KM up to it's longest follow ( <b>Study 205 cohort B + those from cohort C who meet criteria from cohort B + study 039</b> ) -up + lognormal curve based on Cheah+Bartlett+BCCA	Cheah+Bartlett+BCCA, lognormal curve	52.9 (42.1, 61.4)	40.4 (33.9, 47.8)	12.5 (2.3, 19.2)
KM up to 12 months ( <b>Study 205 cohort B + those from cohort C who meet criteria from cohort B + study 039</b> ) + lognormal curve based on Cheah+Bartlett+BCCA	Cheah+Bartlett+BCCA, lognormal curve	47.2 (41.0, 53.6)	40.4 (33.9, 47.8)	6.7 (4.1, 8.8)

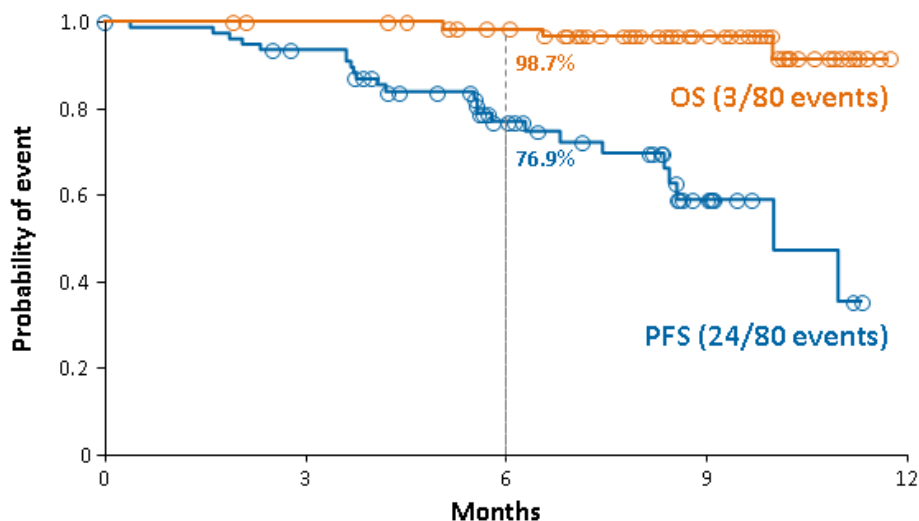
3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;  
*Tegemist on uue tervishoiuteenusega*

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;  
*Teenuse osutajaks on hematoloogid*

<b>4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed</b>			
4.1.teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):			
<b>P</b>	<b>3.2. tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>Teenusest saadav tulemus</b>	<b>Taotletav teenus</b>
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
1		Üldine ravivastus hinnatud sõltumatu radioloogilise hinnangu komitee (SRHK) poolt	66,3%
1		SRHK poolt hinnatud ravivastuse kestvus	7,8 kuud
1		uurija poolt hinnatud üldine ravivastus	72,5%
1		uurija poolt hinnatud ravivastuse kestvus	9,1 kuud*
1		SRHK poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse	10 kuud

	<i>mediaan</i>	
1	<i>üldine elulemus</i>	6. kuul 98,7%
1	<i>üldine elulemuse mediaan</i>	NR (ei ole veel saavutatud)
2	<i>Uurija poolt hinnatud üldine ravivastus</i>	87%
2	<i>Ravivastuse kestvuse mediaan</i>	NR (ei ole veel saavutatud)
2	<i>Progressioonivaba elulemus</i>	24. nädalal 86%

\* The median investigator-assessed duration of objective response was 9 · 1 months (95% CI 6 · 74-not available); this is an unstable estimate because of early censoring (37 of 58 responders still on treatment were censored prior to the median) and is subject to change with additional follow-up.



<b>Median follow-up</b> (range)	<b>8.9 months</b> (1.9–11.7)
<b>Median PFS</b> (95% CI)	<b>10.0 months</b> (8.41–NA)
<b>PFS rate at 6 months</b> (95% CI)	<b>76.9%</b> (65%–85%)
<b>Median OS</b>	<b>Not reached</b>
<b>OS rate at 6 months</b> (95% CI)	<b>98.7%</b> (91%–100%)

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

Ära on toodud kõrvaltoimed ja tüsistused, mille esinemissagedus oli üle 10%

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus
1	<i>Väsimus</i>	25%
1	<i>Püreeksia</i>	14%
1	<i>Diarröa</i>	10%
1	<i>Iiveldus</i>	13%

1	Sügelus	10%
1	Nahalööve	15%
1	Artralgia	14%
1	Infusioonireaktsioonid	20%

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.*

4.3.4.4. 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.*

4.4.4.5. 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.*

4.5.4.6. 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:

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal $t^*$ 2018	Patsientide arv aastal $t+1$ 2019	Patsientide arv aastal $t+2$ 2020	Patsientide arv aastal $t+3$ 2021
1	2	3	4	5
C81, C85	1	1	1	1

\* $t$  – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

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

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal <i>t</i> 2017	Teenuse maht aastal <i>t</i> +1 2018	Teenuse maht aastal <i>t</i> +2 2019	Teenuse maht aastal <i>t</i> +3 2020
1	2	3	4	5
<i>C81, C85</i>	<i>*EUR</i>	<i>* EUR</i>	<i>*EUR</i>	<i>*EUR</i>

*Hind haiglale koos käibemaksuga:*

*40 mg- \* EUR ( \* EUR/mg)*

*100 mg- \* EUR (\* EUR/mg)*

*10 mg hind oleks \* EUR*

*Ühe infusiooni (240 mg nivolumabi) hind 80 kg kaaluvale patsiendile oleks \* EUR*

*II faasi uuringus oli keskmine manustamiskordade arv 17, 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;

*Nivolumabi manustamine ei vaja spetsiifilist premedikatsiooni ja manustamiseks vajalikud toimingud on identsed bioloogilise ravi manustamisega.*

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

*Nivolumabi manustakse intravenoosselt 60 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)

*Regionaalhaigla*

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

*Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi.*

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

*Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.*

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

*Ei ole asjakohane.*

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

*Ei ole asjakohane.*

## **8. Kulutõhusus**

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

*Hind haiglale koos käibemaksuga:*

*40 mg- \* EUR (\* EUR/mg) 100 mg- 1*

*\* EUR (\* EUR/mg)*

*10 mg hind oleks \* EUR*

*Ühe infusiooni hind (240 mg nivolumabi) 70 kg kaaluvale patsiendile täisviaalideni ümardatuna oleks \* EUR*

*II faasi uuringus oli keskmine manustamiskordade arv 17, seega kogukulu patsiendi kohta \* EUR*

*Teostasime lihtsustatud farmakoökonomilise analüüsi hindamaks nivolumabi kuluefektiivsust. Analüüsis on arvestatud ainult otseseid kulutusi ravimitele eeldades, et kulud ravimi manustamisele ja kõrvaltoimete ravile on võrreldes ravimi kuluga väike ega mõjuta olulisel määral analüüsi tulemusi.*

### Lähteandmed.

*Võidetud eluaastate väärtused on võetud p 3.5. (stsenaarium 1- 1,04 aastat, stsenaarium 2- 0,56 aastat)*

*Nivolumabi keskmine manustamiskordade arv on võetud II faasi (CA209-205, kohort B) uuringust, keskmine ravimikulu patsiendile on \* EUR (17 manustamiskorda)*

*Võrdlusena on kasutatud Bartletti ja Cheah uuringute patsiendikohordi kaalutud keskmist ravimikulu (senine standardravi). Bartletti uuringus analüüsiti 21 patsiendi ravi tulemuslikkust, Cheah uuringus sai ravi 79 patsienti, seega vastavad osakaalud on 0,21 ja 0,79. Bartletti uuringus, kus patsiendid said kordusravi brentuksimaabiga oli ravivastuse kestvuse mediaan 0,77 aastat (9,2 kuud), uuringus said patsiendid ravi brentuksimaabiga kuni progressioonini, seega kokku 12 brentuksimaabi infusiooni. Cheah uuringus oli progressioonivaba elulemuse mediaan 3,5 kuud, eeldame, et patsiendid said palliatiivset keemiaravi kuni progressioonini, selle aja jooksul on võimalik teostada 3 keemiaravi kuuri. Nii keemiaravi hinna kui brentuksimaabi hinna puhul on lähtutud eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus tootud piirhindadest: Hodgkini lümfoomi keemiaravikuur (307R) 566,42 EUR ja ravikuur brentuksimaabvedotiiniga, 1 viaal (370R) 3498,90. Ühel manustamiskorral on brentuksimaabi kulu ümardatuna täisviaalideni 3 viaali.*

*Seega Bartletti ja Cheah uuringute patsiendikohordi kaalutud keskmist ravimikulu on  $(3 \times 566,42 \times 0,79) + 12 \times 3 \times 3498,90 \times 0,21) = 27794,10 \text{ EUR}$*

Variant 1.

*Võidetud eluaastaid 1,04 (12, 5 kuud), ravimikulu nivolumabi kasutamisel \*EUR, senise standardravi puhul 27794,10 EUR. Seega on täiendkulu tõhususe määr (ICER) LYG kohta  $(*)/1,04 = *EUR$ .*

Variant 2.

*Võidetud eluaastaid 0,56 (6,7 kuud), ravimikulu nivolumabi kasutamisel \*EUR, senise standardravi puhul 27794,10 EUR. Seega on täiendkulu tõhususe määr (ICER) LYG kohta  $*-27794,10/0,56 = *EUR$ .*

*Seega on lisakulu tõhususe määr võidetud eluaasta kohta praeguste ebakõpsete ehlemusandmete põhjal teostatud kulutõhususanalüüsis vahemikus \* tuhat eurot.*

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;

*Teenuse osutamisega ei suurene kaasnevate teenuste ja soodusravimite vajadus.*

8.3.ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

*Tulenevalt ravi efektiivsusest ja keemiaraviga võrreldes leebe kõrvaltoimete profiiliga eeldatavalt ajutise ja püsiva töövõimetuse kulud vähenevad.*

8.4.patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

*Võrreldes alternatiivse palliatiivse keemiaraviga patsientide poolt tehtavad kulutused ei suurene.*

**9. Omaosalus**

9.1.hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

*Patsientide omaosalus ei ole vajalik ega põhjendatud.*

10. Esitamise kuupäev	31.12.2016
11. Esitaja nimi ja allkiri	Ain Kaare

**12. Kasutatud kirjandus**

1. Ansell et al PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):311-9
2. Younes et al Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-



cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial  
www.thelancet.com/oncology Published online July 20, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30167-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30167-X)

3. Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Ann Oncol*. 2016.
4. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2014;7:24.
5. Ishan Hirji Efficacy and safety of therapies for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: A review of the literature
6. Ishan Hirji, Ariadna Juarez Garcia The relative efficacy of nivolumab to standard of care in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after failure of ASCT and brentuximab vedotin An indirect treatment comparison