

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Ravikuur pembrolizumabiga, 200 mg
<b>Taotluse number</b>	Taotlus nr 1209
<b>Kuupäev</b>	18.05.2017

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Pembrolizumabi kasutamise meditsiiniline näidustus on retsiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi täiskasvanutel pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiniga.

Taotluses esitatud meditsiiniline näidustus on täpsustatud Eesti Hematoloogide Seltsi vastuses Eesti Haigekassa lisaandmete küsimustele, kus on rõhutatud, et pembrolizumabi (ja nivolumabi) näol on tegemist ravimitega, mida kasutatakse patsientidel, kel muud ravivõimalused on ammendunud, sõltumata juba teostatud või planeeritavast allogeensest vereloome tüvirakkude siirdamisest. Pembrolizumabi kasutamise tingimuseks on eelnev autoloogne tüvirakkude siirdamine ning ravi brentuksimabvedotiniga.

Teenuse osutamise näidustus on, arvestades publitseeritud uuringute andmeid, meditsiiniliselt tõenduspõhine ning Eesti oludele kohandatud.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Hodgkini lümfoomi esinemissagedus Euroopa Liidus on 2-3 ja surevus 0,4 juhtu 100000 inimese kohta aastas; sagedamini haigestuvad noored täiskasvanud vanuses 20-40 aastat; teine haigestumisteravik (peak) algab vanusest 55 ja vanematel. Histoloogiliselt moodustab klassikaline Hodgkini lümfoom (cHL) umbes 95% kõigist Hodgkini lümfoomi juhtudest, mille puhul voolutsütomeetrilisel uuringul on leitavad Reed-Sternbergi rakkudel CD30 ja CD15 positiivsus ning CD45 negatiivsus ja juhuti CD20 positiivsus.

cHL on reeglina hästi ravile alluv, rohkem kui 80% patsientidest terveneb standard-esmavalikuraviga (1). Ülejäänud patsientidest umbes pooltel osutub efektiivseks kõrgdoosi kemoterapia ja autoloogne tüvirakkude transplantatsioon (ASCT).

Brentuksimabvedotiin on monoklonaalne antikeha, mis põhjustab kasvajakaraku apoptoosi CD30 antigeeni mõjutamise kaudu. Pembrolizumab on monoklonaalne programmeeritud rakusurma-1 (*programmed cell death-1*, *PD-1*) vastane antikeha, mis blokeerib üleekspresseeritud PD-1 retseptori ja PD-L1/PD-L2 koostöö geeni 9p24.1 lookuses ning taastab tuumorivastase immuunsuse aktiivsuse.

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

Tervishoiuteenuse taotluses esitatud andmed kliiniliste uuringute kohta on asjakohased ning tulemused taotluses esitatud näidustusel usaldusväärsed, kuna kajastavad antud teemat

läbiviidud uuringute tulemusi (cHL patsientidel pole uusi tulemusi publitseeritud ega kättesaadavad).

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p>	<p><b>1. Philippe Armand, Keynote-013 (Ib faas)</b> HL patsiendid haiguse retsidiiviga peale autoloogset tüvirakkude siirdamist, kellel autoloogne siirdamine oli vastunäidustatud või kes keeldusid autoloogsest siirdamisest ning kes olid eelnevalt saanud ravi brentuksimabvedotiiniga N=31 (2,3)</p> <p><b>2. Craig H. Moskowitz, Keynote-087 (II faas)</b> HL patsiendid haiguse retsidiiviga peale autoloogset tüvirakkude siirdamist ning kes eelnevalt olid saanud ravi brentuksimabvedotiiniga. N=69 (4)</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p><b>1. Keynote-013:</b> pembrolizumabi manustati 10 mg/kg iga kahe nädala tagant kuni haiguse progresseerumiseni. <b>2. Keynote -087:</b> pembrolizumabi manustati 200 mg iga kolme nädala tagant</p>
<p>Võrdlusravi</p>	<p>Tegemist oli kontrollgrupita uuringutega</p>
<p>Uuringu pikkus</p>	<p><b>1. Keynote-013:</b> mediaan 24,9 kuud</p>
<p>Esmane tulemusnäitaja</p>	<p><b>1. Keynote-013:</b> üldise ravivastuse määr, ohutus, ravivastuse kestvus. <b>2. Keynote -087:</b> üldise ravivastuse määr (uurija poolt hinnatud), täieliku ravivastuse saavutamine, progressioonivaba elulemus, üldine elulemus</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p><b>1. Keynote-013:</b> Üldine ravivastus: 65% Täielik ravivastus: 19% Progressioonivaba elulemuse mediaan: 52 nädala progressioonivaba elulemus 46% Üldise elulemuse mediaan: 24 nädala üldine elulemus 100% Ohutus: Raviga seotud grade 4 kõrvaltoimeid või surevust ei registreeritud. Grade 3 kõrvaltoimed registreeriti 16%-l patsientidest, 2 patsienti katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi (grade 2 pneumoniit ja grade 3 nefrootiline sündroom)</p> <p><b>2. Keynote-087:</b> Üldine ravivastus (uurija poolt hinnatud ning tsentraalne, uurijast sõltumatu hinnang): 66,7% Täielik ravivastus (uurija poolt hinnatud ning tsentraalne, uurijast sõltumatu hinnang): vastavalt</p>

	21,7% ning 29%. Progressioonivaba elulemuse mediaan: ei olnud saavutatud Üldise elulemuse mediaan: pole raporteeritud
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<b>1. Keynote-013:</b> CD4+ ja CD8+ T-rakkude, NK rakkude ja T-rakkude üldhulga muutus PD-1 blokaadi käigus
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<b>1. Keynote-013:</b> T-ja NK-rakkude hulk perifeerses veres suureneb, tagades IFN- $\gamma$ -aktiveeritud tee hüperregulatsiooni.

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

Taotluses esitatud andmed võimalike kõrvaltoimete kohta on asjakohased ning seotud enamasti ravimist otseselt põhjustatud immuunsüsteemi aktivatsiooniga. Ravist põhjustatud surmajuhtumeid kummagi uuringu andmeil ei esinenud.

Pembrolizumabi kõrvaltoimeid on hinnatud suurematel patsiendigruppidel teiste kasvajatega (pahaloomuline melanoom, metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk) ning tootjafirma poolt on välja töötatud riskijuhtimiskava ja -meetmed.

#### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud andmed kajastavad adekvaatselt ja korrektselt pembrolizumabi kasutamist cHL-ga patsientidel kliiniliste uuringute raames.

#### 6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Alternatiivsete tõenduspõhiste raviviiside/tulemuste publikatsioonid puuduvad (näiteks pembrolizumabi võrdlus nivolumabiga).

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

Taotluses on mainitud põhiliselt erinevate Euroopa riikide ravijuhiseid. ESMO (European Society of Clinical Oncology) Hodgkini lümfoomi puudutav ravijuhis (2014) annab samuti soovitusel brentuksimabvedotiini monoterapiana kasutamiseks korduvate retsidiividega patsientidel, sealhulgas ka neil, kes peale vähemalt kaht eelnevat raviliini pole sobivad kõrgdoosis kemoterapiaks järgneva autoloogse tüvirakkude siirdamisega (5).

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Hodgkini lümfoomi käsitlevad ravijuhised on dateeritud 2017. aasta märtsiga ning mainivad refraktaarse ja retsidiiveerunud Hodgkini lümfoomi korral brentuksimabvedotiniga ravi ebaefektiivsuse korral pembrolizumabi või nivolumabi kasutamist (6).

#### 8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Pembrolizumabi manustamine intravenoosselt kas statsionaari tingimustes palatis või ambulatoorselt päevaraviosakonnas on aktsepteeritav. Ravimi manustamiseks vajalikud

tingimused on identsed teiste bioloogiliste (monoklonaalsete antikehade) ravimite manustamise puhustega.

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

- 9.1. Tervishoiuteenuse osutaja on regionaalhaigla, seega SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Onkoloogia- ja hematoloogiakliinik ning SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Hematoloogia-onkoloogiakliinik, kus ravitakse cHL taotluses osutatud tingimustele vastavaid patsiente ning kus on olemas vajalik infrastruktuur ja teenuse osutajatel valmisolek ravimi manustamiseks.
- 9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: valdavalt on tegemist ambulatoorselt osutatava teenusega.
- 9.3. Raviarve eriala on V15 või A15 (hematoloogia)
- 9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks ei ole asjakohane küsimus.
- 9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus puudub.
- 9.6. Teenuseosutaja valmisolek - vt 9.1

**10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Eestis puudub teadaolevalt pembrolizumabiga Hodgkini lümfoomi ravi kogemus.

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

Hindan teenust vajavate patsientide arvu aastas 1- 2-le (taotluses oli 1): 2018 kuni 2, 2019 kuni 3, 2019 kuni 5.

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

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule, puuduvad.
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule: alternatiivne teenus puudub. Palliativne keemiaravi ei saa tulla kaalumisele alternatiivse teenusena, kuna, kui üldse, võib üksnes ajutiselt parandada elu kvaliteeti.
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Jah, osaliselt teenust koodiga 370R
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Tegemist ei ole uute ravijuhtudega.
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega ei suurene kaasnevate teenuste ja soodusravimite vajadus.

- 12.6. kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
- 12.7. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
- 12.8. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele on positiivne: tulenevalt ravi efektiivsusest kulud ajutisele ja püsivale töövõimetusele vähenevad.

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

Teenuse osutamisega taotletav eesmärk ei ole saavutatav teiste, odavamate meetoditega (vt taotluses p3.2.(Cheah jt), pigem on „odavamate meetodite“ (mille all võib mõista keemiaravi) kasutamine prognoositavalt ebaefektiivne, kuna kõnealuste patsientide puhul on tegemist mitte kemosensitiivse haigusega, seega mitte tõendus põhine.

Teenus on suunatud haiguse ravimisele ja kergendamisele- täieliku või osalise ravivastuse saavutamisele ning progressioonivaba ja üldise elulemuse pikendamisele.

Patsientide omaosalus ravimi eest tasumisel ei ole põhjendatud ega diskussiooni objekt.

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

Taotletava tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus on nullilähedane. Otsuse konkreetsel patsiendil ravi alustamisest pembrolizumabiga teeb hematoloogide konsiilium ning teenust osutab pädev hematoloogiline personal.

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

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravitulemust, vähemalt mitte raviotsuse tegemisel ja ravi alustamisel.

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

Teenuse kohaldamise tingimused on sõnastatud taotluses p2.3: pembrolizumab on näidustatud retsiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutel pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiiniga.

### **17. Kokkuvõte**

Pembrolizumabi kasutamise medistiiniline näidustus on retsiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi täiskasvanutel pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiniga.

Pembrolizumabi kasutamise eesmärgiks on osalise või täieliku ravivastuse saavutamine ning elu pikendamine.

Eesti Hematoloogide Seltsi taotlus „Ravikuur pembrolizumabiga, 200 mg) on vastavuses tervishoiuteenuste loetelu muutmise taotlusele esitatavatele nõuetele.

## 18. Kasutatud kirjandus

1. Lymphomas. Essentials for Clinicians. ed by Michele Ghilmini et al, ESMO Press, second edition published in 2015, 68-70.
2. Philippe Armand et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure: J Clin Oncol, 2016, Nov 34:3733-3739
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. 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
5. Hodgkin`s lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. (published online 25 July 2014) . [www.esmo.org/guidelines/Haematological-Malignancies](http://www.esmo.org/guidelines/Haematological-Malignancies)
6. NCCN Guidelines version 1.2017 .  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins)