

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Hematoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	7 319 562
1.4 Taotleja e-posti aadress	ain.kaare@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	
2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	370R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, 1 vial
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hääreklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input checked="" type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Kaasaegne keemia- ja kiiritusravi on oluliselt parandanud esmaselt diagnoositud Hodgkini lümfoomi diagnoosiga patsientide prognoosi, tagades pikaajalise kasvaja kontrolli 70-80% patsientidest. Paraku patsientide prognoos, kellel haigus retsiveerub, on halb. Valikraviks nendele patsientidele on 2-3 kuuri keemiaravi järgneva kõrgdoosis keemiaravi ja autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega, kuid sellega suudetakse tagada vaid 50% patsientidest pikaajaline elulemus, ülejäänud pooltel haigus peale autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist retsiveerub uuesti ning nende patsientide prognoos on äärmiselt halb, progressioonivaba elulemuse mediaaniga vaid 1,3 aastat.

Riskifaktoriteks, mille esinemisel on siirdamisjärgse retsiveerumise risk suurem, loetakse:

- primaarne refraktarne haigus;
- retsidiivi teke <12 kuud peale esmavaliku ravi lõppu;
- ekstranodaalne haaratus siirdamiseelse nn päästva keemiaravi alustamisel;
- osaline ravivastus või stabiilne haigus kõige viimasele siirdamiseelsele nn päästvale keemiaravikuurile;
- B-sümptomid siirdamiseelse retsidiivi ajal;
- siirdamiseelselt 2 või enama nn päästva raviskeemi kasutamine.

Konsolideeriv ravi brentuksimabvedotiiniga peale autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist vähendab nendel patsientidel haiguse retsiveerumise tõenäosust ning pikendab oluliselt progressioonivaba elulemust.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p>NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	<p>Taotletakse tervishoiuteenuse 370R „Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, 1 vial“ sihtgrupi laiendamist lisades rakendustingimustesse: „CD30+ Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsientide raviks autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt, kui patsiendil on peale autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist kõrgeenenud retsidiveerumise või progresseerumise risk (≥ 2 riskifaktorit).“</p>																																				
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>C81</p>																																				
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>																																					
<p>Eesti Vähiregistri andmetel on Eestis ajaperioodil 2007-2014 diagnoositud keskmiselt 37 (27-44) uut Hodgkini lümfoomi juhtu aastas. 1- ja 5- aasta suhteline elulemus on vastavalt 88% ja 83%. Seega igal aastal lisandub keskmiselt 6 juhtu, kus kaasaegse keemia- ja kiiritusraviga ei saavutata pikaajalist elulemust. Neist 37 esmajuhust aastas on keskmiselt 27 vanuses 0-65 eluaastat, ehk need on patsiendid, kellel haiguse retsidiveerumise korral on näidustatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine.</p>																																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3"></th> <th>Vanuserühmad kokku</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>Hodgkini tõbi (C81)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>Hodgkini tõbi (C81)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>Hodgkini tõbi (C81)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>Hodgkini tõbi (C81)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>2011</td> <td>Hodgkini tõbi (C81)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>2012</td> <td>Hodgkini tõbi (C81)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>2013</td> <td>Hodgkini tõbi (C81)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>2014</td> <td>Hodgkini tõbi (C81)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>43</td> </tr> </tbody> </table>					Vanuserühmad kokku	2007	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	36	2008	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	27	2009	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	43	2010	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	32	2011	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	34	2012	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	44	2013	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	35	2014	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	43
			Vanuserühmad kokku																																		
2007	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	36																																		
2008	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	27																																		
2009	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	43																																		
2010	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	32																																		
2011	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	34																																		
2012	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	44																																		
2013	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	35																																		
2014	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	43																																		
<p><i>Hodgkini lümfoomi esmadiagnooside arv 2007- 2014</i></p>																																					
<table> <tbody> <tr> <td>2007</td> <td>Hodgkini tõbi (C81)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>2008</td> <td>Hodgkini tõbi (C81)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>2009</td> <td>Hodgkini tõbi (C81)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>2010</td> <td>Hodgkini tõbi (C81)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>2011</td> <td>Hodgkini tõbi (C81)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>2012</td> <td>Hodgkini tõbi (C81)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>2013</td> <td>Hodgkini tõbi (C81)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>2014</td> <td>Hodgkini tõbi (C81)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>2015</td> <td>Hodgkini tõbi (C81)</td> <td>Mehed ja naised</td> <td>31</td> </tr> </tbody> </table>		2007	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	28	2008	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	24	2009	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	38	2010	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	26	2011	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	27	2012	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	36	2013	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	23	2014	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	39	2015	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	31
2007	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	28																																		
2008	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	24																																		
2009	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	38																																		
2010	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	26																																		
2011	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	27																																		
2012	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	36																																		
2013	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	23																																		
2014	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	39																																		
2015	Hodgkini tõbi (C81)	Mehed ja naised	31																																		
<p><i>Hodgkini lümfoomi esmadiagnooside arv vanuserühmas 0-65 eluaastat 2007- 2014.</i></p>																																					
<p>Hodgkini lümfoomi esmavaliku ravi sõltuvalt haiguse staadiumist ja riskifaktoritest on keemiaravi</p>																																					

(eskaleeritud BEACOPP ja/või ABVD) ± kiiritusravi. Kasutades Eesti Vähiregistri andmeid saavutab 83% patsientidest esmavaliku raviga pikaajalise remissiooni, 17% on haigus primaarselt refraktaarne või retsivedeeruv ning nende ravi jätkub nn päästva keemiaraviga, millele järgneb autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine. Arvestades, et aastas on selles vanusegrupis keskmiselt 27 haiget, siis igal aastal on keskmiselt 4,5 Hodgkini lümfoomi diagnoosiga patsienti, kes vajavad autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimise ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Käesolevas taotluses refereeritakse antud näidustuse registratsiooni aluseks olevat AETHERA uuringut (registreerimisnumber ClinicalTrials.gov NCT01100502).

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Uuringu sihtgrupi moodustasid 329 histoloogiliselt tõestatud klassikalise Hodgkini lümfoomiga patsiendid, kellel oli teostatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine ning kellel oli vähemalt üks autoloogse siirdamise järgse retsivedeerumise riskifaktoritest:

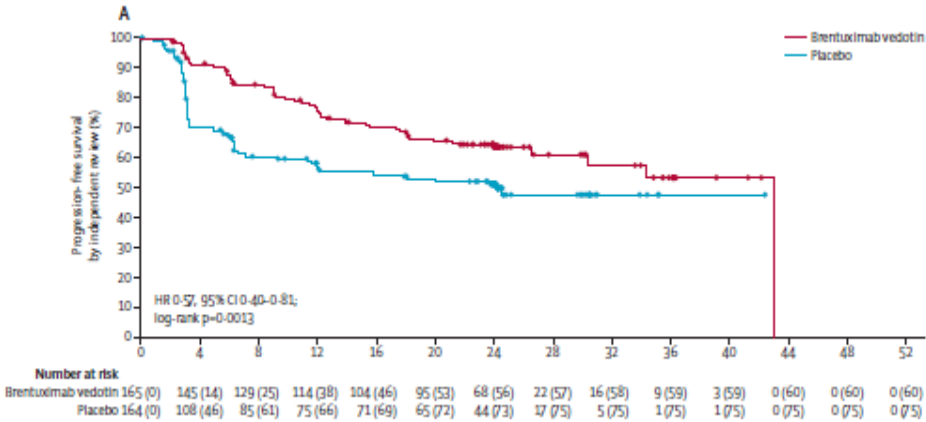
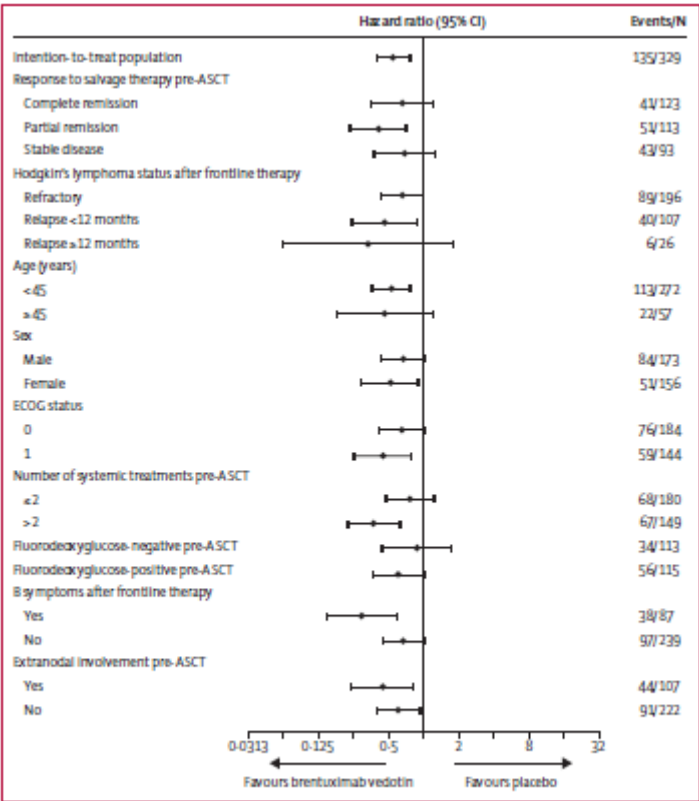
- primaarne refraktarne haigus;
- retsidiivi teke <12 kuud peale esmavaliku ravi lõppu;
- ekstranodaalne haaratus siirdamiseelse nn päästva keemiaravi alustamisel.

Uuringu sihtgrupp ning uuritavate arv on toodud järgnevas tabelis:

	Brentuximab vedotin group (n=165)	Placebo group (n=164)
Age (years)	33 (18-71)	32 (18-76)
Sex		
Male	76 (46%)	97 (59%)
Female	89 (54%)	67 (41%)
Race		
Asian	2 (1%)	3 (2%)
Black or African American	10 (6%)	2 (1%)
White	153 (93%)	156 (95%)
Other	0	3 (2%)
ECOG performance status		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Centrally confirmed Hodgkin's lymphoma	159 (96%)	156 (95%)
Number of previous cancer-related systemic salvage therapies		
1	94 (57%)	86 (52%)
≥2	71 (43%)	78 (48%)
>1 previous ASCT	5 (3%)	10 (6%)
Time from ASCT to first dose (days)	41 (28-49)	41 (30-51)
Frontline therapy		
ABVD	119 (72%)	129 (79%)
BEACOPP	26 (16%)	20 (12%)
Other	20 (12%)	15 (9%)
Stem-cell transplantation conditioning regimen		
BEAM	106 (64%)	96 (59%)
CBV	13 (8%)	22 (13%)
Other	46 (28%)	46 (28%)
Any radiation	11 (7%)	10 (6%)
Hodgkin's lymphoma status after frontline therapy		
Refractory	99 (60%)	97 (59%)
Relapse <12 months	53 (32%)	54 (33%)
Relapse ≥12 months	13 (8%)	13 (8%)
Best response to salvage therapy after ASCT		
Complete remission	61 (37%)	62 (38%)
Partial remission	57 (35%)	56 (34%)
Stable disease	47 (28%)	46 (28%)
Pre-ASCT PET status		
Fluorodeoxyglucose positive	64 (39%)	51 (31%)
Fluorodeoxyglucose negative	56 (34%)	57 (35%)
Unknown	45 (27%)	56 (34%)
Extranodal involvement at pre-ASCT relapse	54 (33%)	53 (32%)
B symptoms after frontline therapy	47 (28%)	40 (24%)
<p>Data are median (range) or n (%). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. ASCT=autologous stem-cell transplantation. ABVD=doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine. BEACOPP=bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone. BEAM=carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan. CBV=cyclophosphamide, carmustine, etoposide.</p>		
Table 1: Baseline characteristics		

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

Brentuksimaab vedotiin 1,8 mg/kg iga kolme nädala tagant, maksimaalselt kuni 16 ravikuuri.

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo iga kolme nädala tagant, maksimaalselt kuni 16 ravikuuri.																																																																																																																								
4.2.4 Uuringu pikkus	Jälgimisaja mediaan 30 kuud.																																																																																																																								
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Sõltumatu hindamiskomitee poolt hinnatud progressioonivaba elulemus.																																																																																																																								
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Progressioonivaba elulemuse mediaan oli 42,9 kuud brentuksimabvedotiini rühmas ja 24,1 kuud platseeborühmas. 2-aasta progressioonivaba elulemus oli uuritavas rühmas 63% ja platseeborühmas 51%.</p>  <p>Number at risk</p> <table border="1" data-bbox="544 1077 1474 1122"> <tr> <td>Brentuximab vedotin</td> <td>165 (0)</td> <td>145 (14)</td> <td>129 (25)</td> <td>114 (38)</td> <td>104 (46)</td> <td>95 (53)</td> <td>68 (56)</td> <td>22 (57)</td> <td>16 (58)</td> <td>9 (59)</td> <td>3 (59)</td> <td>0 (60)</td> <td>0 (60)</td> <td>0 (60)</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>164 (0)</td> <td>108 (46)</td> <td>85 (61)</td> <td>75 (66)</td> <td>71 (69)</td> <td>65 (72)</td> <td>44 (73)</td> <td>17 (75)</td> <td>5 (75)</td> <td>1 (75)</td> <td>1 (75)</td> <td>0 (75)</td> <td>0 (75)</td> <td>0 (75)</td> </tr> </table>  <table border="1" data-bbox="555 1182 1257 1980"> <thead> <tr> <th></th> <th>Hazard ratio (95% CI)</th> <th>Events/N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Intention-to-treat population</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>135/329</td> </tr> <tr> <td>Response to salvage therapy pre-ASCT</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Complete remission</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>41/123</td> </tr> <tr> <td> Partial remission</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>51/113</td> </tr> <tr> <td> Stable disease</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>43/93</td> </tr> <tr> <td>Hodgkin's lymphoma status after frontline therapy</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Refractory</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>89/196</td> </tr> <tr> <td> Relapse <12 months</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>40/107</td> </tr> <tr> <td> Relapse >12 months</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>6/26</td> </tr> <tr> <td>Age (years)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> <45</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>113/272</td> </tr> <tr> <td> ≥45</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>22/57</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Male</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>84/173</td> </tr> <tr> <td> Female</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>51/156</td> </tr> <tr> <td>ECOG status</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>76/184</td> </tr> <tr> <td> 1</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>59/144</td> </tr> <tr> <td>Number of systemic treatments pre-ASCT</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> ≤2</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>68/180</td> </tr> <tr> <td> >2</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>67/149</td> </tr> <tr> <td>Fluorodeoxyglucose-negative pre-ASCT</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>34/113</td> </tr> <tr> <td>Fluorodeoxyglucose-positive pre-ASCT</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>56/115</td> </tr> <tr> <td>By symptoms after frontline therapy</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Yes</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>38/87</td> </tr> <tr> <td> No</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>97/239</td> </tr> <tr> <td>Extranodal involvement pre-ASCT</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Yes</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>44/107</td> </tr> <tr> <td> No</td> <td>0.57 (0.40-0.81)</td> <td>91/222</td> </tr> </tbody> </table> <p>Figure 3: Subgroup analysis of progression-free survival by independent review ASCT=autologous stem-cell transplantation. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.</p>	Brentuximab vedotin	165 (0)	145 (14)	129 (25)	114 (38)	104 (46)	95 (53)	68 (56)	22 (57)	16 (58)	9 (59)	3 (59)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	Placebo	164 (0)	108 (46)	85 (61)	75 (66)	71 (69)	65 (72)	44 (73)	17 (75)	5 (75)	1 (75)	1 (75)	0 (75)	0 (75)	0 (75)		Hazard ratio (95% CI)	Events/N	Intention-to-treat population	0.57 (0.40-0.81)	135/329	Response to salvage therapy pre-ASCT			Complete remission	0.57 (0.40-0.81)	41/123	Partial remission	0.57 (0.40-0.81)	51/113	Stable disease	0.57 (0.40-0.81)	43/93	Hodgkin's lymphoma status after frontline therapy			Refractory	0.57 (0.40-0.81)	89/196	Relapse <12 months	0.57 (0.40-0.81)	40/107	Relapse >12 months	0.57 (0.40-0.81)	6/26	Age (years)			<45	0.57 (0.40-0.81)	113/272	≥45	0.57 (0.40-0.81)	22/57	Sex			Male	0.57 (0.40-0.81)	84/173	Female	0.57 (0.40-0.81)	51/156	ECOG status			0	0.57 (0.40-0.81)	76/184	1	0.57 (0.40-0.81)	59/144	Number of systemic treatments pre-ASCT			≤2	0.57 (0.40-0.81)	68/180	>2	0.57 (0.40-0.81)	67/149	Fluorodeoxyglucose-negative pre-ASCT	0.57 (0.40-0.81)	34/113	Fluorodeoxyglucose-positive pre-ASCT	0.57 (0.40-0.81)	56/115	By symptoms after frontline therapy			Yes	0.57 (0.40-0.81)	38/87	No	0.57 (0.40-0.81)	97/239	Extranodal involvement pre-ASCT			Yes	0.57 (0.40-0.81)	44/107	No	0.57 (0.40-0.81)	91/222
Brentuximab vedotin	165 (0)	145 (14)	129 (25)	114 (38)	104 (46)	95 (53)	68 (56)	22 (57)	16 (58)	9 (59)	3 (59)	0 (60)	0 (60)	0 (60)																																																																																																											
Placebo	164 (0)	108 (46)	85 (61)	75 (66)	71 (69)	65 (72)	44 (73)	17 (75)	5 (75)	1 (75)	1 (75)	0 (75)	0 (75)	0 (75)																																																																																																											
	Hazard ratio (95% CI)	Events/N																																																																																																																							
Intention-to-treat population	0.57 (0.40-0.81)	135/329																																																																																																																							
Response to salvage therapy pre-ASCT																																																																																																																									
Complete remission	0.57 (0.40-0.81)	41/123																																																																																																																							
Partial remission	0.57 (0.40-0.81)	51/113																																																																																																																							
Stable disease	0.57 (0.40-0.81)	43/93																																																																																																																							
Hodgkin's lymphoma status after frontline therapy																																																																																																																									
Refractory	0.57 (0.40-0.81)	89/196																																																																																																																							
Relapse <12 months	0.57 (0.40-0.81)	40/107																																																																																																																							
Relapse >12 months	0.57 (0.40-0.81)	6/26																																																																																																																							
Age (years)																																																																																																																									
<45	0.57 (0.40-0.81)	113/272																																																																																																																							
≥45	0.57 (0.40-0.81)	22/57																																																																																																																							
Sex																																																																																																																									
Male	0.57 (0.40-0.81)	84/173																																																																																																																							
Female	0.57 (0.40-0.81)	51/156																																																																																																																							
ECOG status																																																																																																																									
0	0.57 (0.40-0.81)	76/184																																																																																																																							
1	0.57 (0.40-0.81)	59/144																																																																																																																							
Number of systemic treatments pre-ASCT																																																																																																																									
≤2	0.57 (0.40-0.81)	68/180																																																																																																																							
>2	0.57 (0.40-0.81)	67/149																																																																																																																							
Fluorodeoxyglucose-negative pre-ASCT	0.57 (0.40-0.81)	34/113																																																																																																																							
Fluorodeoxyglucose-positive pre-ASCT	0.57 (0.40-0.81)	56/115																																																																																																																							
By symptoms after frontline therapy																																																																																																																									
Yes	0.57 (0.40-0.81)	38/87																																																																																																																							
No	0.57 (0.40-0.81)	97/239																																																																																																																							
Extranodal involvement pre-ASCT																																																																																																																									
Yes	0.57 (0.40-0.81)	44/107																																																																																																																							
No	0.57 (0.40-0.81)	91/222																																																																																																																							

Post-hoc analüüs grupeeriti patsiendid riskifaktorite esinemise hulga järgi ning riskifaktorite arvu suurenemisel täheldati progressioonivaba elulemuse kasvavat paranemist võrreldes platseeboga:

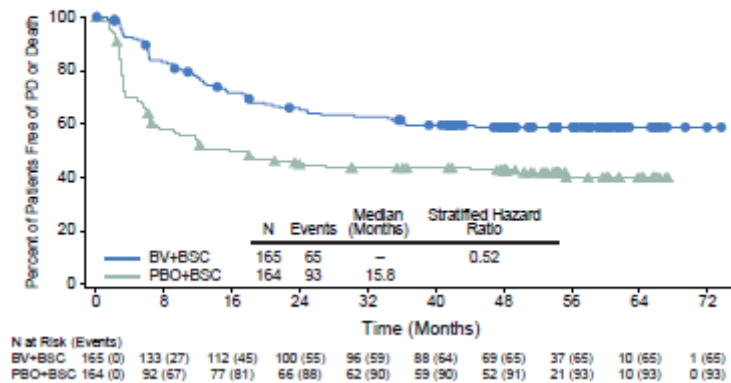
	N	Progression-free survival by independent review	Overall survival
≥1	329	0.57 (0.40-0.81)	1.15 (0.67-1.97)
≥2	280	0.49 (0.34-0.71)	0.94 (0.53-1.67)
≥3	166	0.43 (0.27-0.68)	0.92 (0.45-1.88)

Data are hazard ratio (95% CI), unless otherwise indicated. Risk factors were primary refractory Hodgkin's lymphoma or relapse less than 12 months from completion of frontline therapy, partial response or stable disease as best response to most recent salvage therapy, extranodal disease at pre-autologous stem-cell transplantation relapse, B symptoms at pre-autologous stem-cell transplantation relapse, or two or more previous salvage therapies

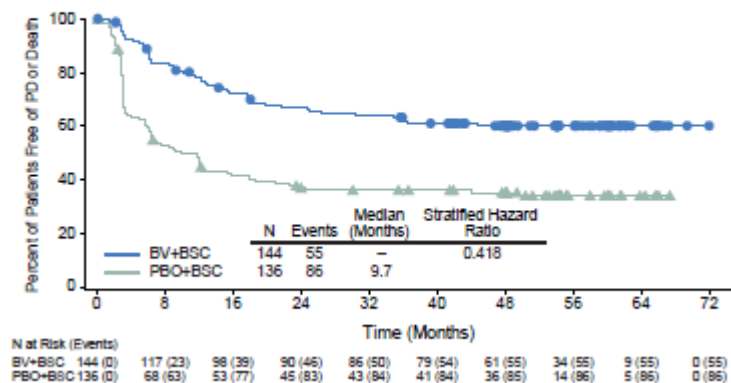
Table 2: Hazard ratios for progression-free and overall survival by number of risk factors

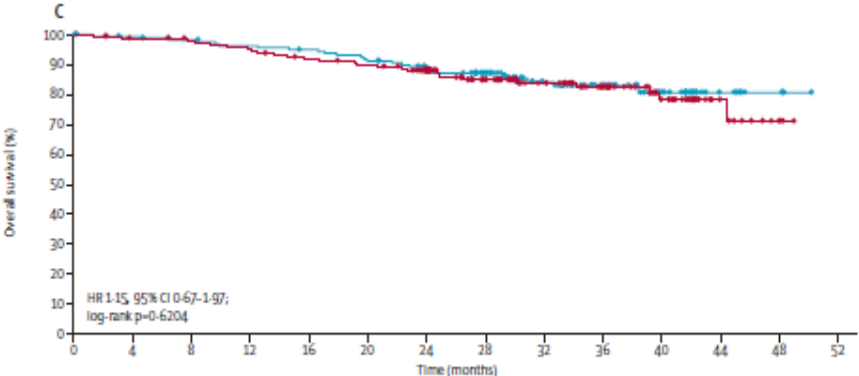
2016. aastal esitati ISHL-il posterettekandena AETHERA uuringu kaasajastatud andmed PFS-i osas umbes 4 aastat pärast viimase patsiendi kaasamist uuringusse: tulemused näitasid püsivat PFS-i paremust brentuksimabvedotiini rühmas võrdluses platseeboga, kusjuures paremaid tulemusi täheldati patsientidel, kellel oli tegemist ≥2 riskifaktoriga;

PFS Per Investigator: All Patients



PFS Per Investigator: ≥ 2 Risk Factors



4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Üldine elulemus																														
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Üldises elulemuses kahe grupi vahel statistiliselt olulist erinevust ei olnud, kuid ülimalt oluline on fakt, et 85% platseeborühmas olnud patsientidest, kellel haigus progresseerus, said hilisemas haiguskulus ravi brentuksimabvedotiiniga. Lisaks teostati platseebogrupis olnud haigetele oluliselt rohkem (23 versus 12) allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist.</p>  <p>Number at risk</p> <table border="1" data-bbox="550 981 1476 1023"> <tr> <td>Brentuximab vedotin</td> <td>165 (0)</td> <td>160 (2)</td> <td>156 (4)</td> <td>152 (8)</td> <td>145 (13)</td> <td>141 (16)</td> <td>125 (19)</td> <td>97 (23)</td> <td>72 (24)</td> <td>57 (25)</td> <td>35 (27)</td> <td>12 (27)</td> <td>4 (28)</td> <td>0 (28)</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>164 (0)</td> <td>160 (1)</td> <td>156 (3)</td> <td>152 (6)</td> <td>149 (8)</td> <td>143 (14)</td> <td>131 (18)</td> <td>104 (20)</td> <td>70 (23)</td> <td>52 (24)</td> <td>29 (25)</td> <td>10 (25)</td> <td>4 (25)</td> <td>0 (25)</td> </tr> </table>	Brentuximab vedotin	165 (0)	160 (2)	156 (4)	152 (8)	145 (13)	141 (16)	125 (19)	97 (23)	72 (24)	57 (25)	35 (27)	12 (27)	4 (28)	0 (28)	Placebo	164 (0)	160 (1)	156 (3)	152 (6)	149 (8)	143 (14)	131 (18)	104 (20)	70 (23)	52 (24)	29 (25)	10 (25)	4 (25)	0 (25)
Brentuximab vedotin	165 (0)	160 (2)	156 (4)	152 (8)	145 (13)	141 (16)	125 (19)	97 (23)	72 (24)	57 (25)	35 (27)	12 (27)	4 (28)	0 (28)																	
Placebo	164 (0)	160 (1)	156 (3)	152 (6)	149 (8)	143 (14)	131 (18)	104 (20)	70 (23)	52 (24)	29 (25)	10 (25)	4 (25)	0 (25)																	

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid perifeerne sensoorne neuropaatia ja neutropeeniat. Grade 3 perifeerset neuropaatiat esines 13% brentuksimaab vedotiini saanud patsientidest, 23%-l brentuksimaab vedotiini saanud patsientidest tuli ravi neuropaatia tõttu katkestada, 31% vajasis doosi redutseerimist või ravi edasilükkamist. Neuropaatia taandumise mediaanaeg peale ravi lõppu oli 23,4 nädalat. Grade 3-4 neutropeeniat esines 29% brentuksimaab vedotiini saanud patsientidest, 11% vajasis ravi granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga.

	Brentuximab vedotin group (n=167)		Placebo group (n=160)	
	Any grade	≥Grade 3*	Any grade	≥Grade 3
Any event	163 (98%)	93 (56%)	142 (89%)	51 (32%)
Peripheral sensory neuropathy	94 (56%)	17 (10%)	25 (16%)	2 (1%)
Neutropenia	58 (35%)	49 (29%)	19 (12%)	16 (10%)
Upper respiratory tract infection	44 (26%)	0	37 (23%)	2 (1%)
Fatigue	40 (24%)	3 (2%)	29 (18%)	4 (3%)
Peripheral motor neuropathy	38 (23%)	10 (6%)	3 (2%)	1 (1%)
Nausea	36 (22%)	5 (3%)	12 (8%)	0
Cough	35 (21%)	0	26 (16%)	0
Diarrhoea	33 (20%)	3 (2%)	16 (10%)	1 (1%)
Pyrexia	31 (19%)	3 (2%)	25 (16%)	0
Weight decreased	32 (19%)	1 (1%)	9 (6%)	0
Arthralgia	30 (18%)	1 (1%)	15 (9%)	0
Vomiting	27 (16%)	4 (2%)	11 (7%)	0
Abdominal pain	23 (14%)	3 (2%)	5 (3%)	0
Constipation	21 (13%)	4 (2%)	5 (3%)	0
Dyspnoea	21 (13%)	0	10 (6%)	1 (1%)
Decreased appetite	20 (12%)	1 (1%)	9 (6%)	0
Pruritus	20 (12%)	1 (1%)	12 (8%)	0
Headache	19 (11%)	3 (2%)	13 (8%)	1 (1%)
Muscle spasms	18 (11%)	0 (0%)	9 (6%)	0
Myalgia	18 (11%)	1 (1%)	6 (4%)	0
Chills	17 (10%)	0	8 (5%)	0
Paraesthesia	16 (10%)	3 (2%)	2 (1%)	0

Data are n (%). *Inclusive of all treatment-emergent adverse events of grade 3 or higher severity with an incidence of 5% or more in the brentuximab vedotin group.

Table 3: Treatment-emergent adverse events with an incidence of 10% or more in the brentuximab vedotin group, in the safety analysis set

Sage (≥1/100 kuni <1/10)

Masked kõrvaltoimed

Table S4: Serious Adverse Events Occurring in ≥ 2 Patients on the BV Arm		
Preferred Term	Treatment Group	
	BV (n=167)	Placebo (n=160)
Any Event, n (%)	41 (25)	20 (13)
Pneumonia	7 (4)	4 (3)
Pyrexia	6 (4)	2 (1)
Vomiting	5 (3)	1 (1)
Nausea	4 (2)	1 (1)
Hepatotoxicity	3 (2)	1 (1)
Peripheral sensory neuropathy	3 (2)	0 (0)
Acute respiratory distress syndrome	2 (1)	1 (1)
Constipation	2 (1)	0 (0)
Headache	2 (1)	0 (0)
Herpes zoster	2 (1)	1 (1)
Pneumonitis	2 (1)	0 (0)
BV: brentuximab vedotin		
Võimalikud tüsistused		
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</p> <p>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</p>		
Neutropeenia raviks kasutatakse filgrastiimi, teenus 304R.		
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas</p> <p>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</u>.</p>		
N/A		

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaelgitus / märkused
Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav	Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
1. Tervishoiuteenused		Otsest alternatiivi tervishoiuteenustes ega soodusravimite nimekirjas pole, kuna praegu Hodgkini lümfoomiga patsientidel

		autoloogse siirdamise järgselt konsolideerivat ravi ei kasutata; kaudseks alternatiiviks on brentuksimabvedotiini ja allogeense vereloome siirdamise kasutamine autoloogse siirdamise järgselt tekkinud retsidiivi raviks.
2. N/A		
3. N/A		

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitud ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituseliseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitud taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitud alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. Taotletav teenus ei kajastu veel üheski taotlejale kättesaadavas ravijuhises			
2.			

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Taotletav teenus aitab vältida autoloogse siirdamise järgselt tekkivaid retsidiive, mis vajavad edaspidist ravi brentuksimabvedotiini ja allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Brentuksimaab vedotiin 1,8 mg/kg iga kolme nädala tagant, maksimaalselt kuni 16 ravikuuri. Manustamise aeg 30 minutit.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Piirkondlik haigla
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Tervishoiuteenust saab osutada nii statsionaarselt, päevaravis kui ambulatoorselt, konkreetne teenuse osutamise viis sõltub paljudest meditsiinilistest ja sotsiaalsetest faktoritest ning otsustatakse igal konkreetsel juhul individuaalselt.
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Hematoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Ei ole asjakohane.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Piirkondlikel haiglatel on valmisolek nimetatud teenuse osutamiseks	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah, kuid teistel näidustustel
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2013
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Kõige täpsemat ülevaadet küsitud andmete kohta omab Eesti Haigekassa.
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Põhja-Eesti Regionaalhaigla Tartu Ülikooli Kliinikum
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	370R

8.6 Ravi tulemused Eestis	Antud näidustusel pole brentuksimabi Eesis kasutatud ning seetõttu ei saa ravi tulemusi esitada.
---------------------------	--

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

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	3
--	---

9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	3	15	135
2. aasta	2	15	90
3. aasta	3	15	135
4. aasta	2	15	90

9.3 Prognoosi aluse selgitus
Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Aastatel 2007-2016 teostati Eestis Hodgkini lümfoomi näidustusel 35 autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist, neist 24-l juhul esines vähemalt üks kolmest punktis 2.4 esimestena ära toodud riskifaktorist, mis on ka antud taotluses refereeritud AETHERA uuringu valikukriteeriumiteks. Seega viimasel kümnel aastal vajas aastas keskmiselt 3,5 Hodgkini lümfoomi diagnoosiga patsienti primaarselt refraktaarse või retsidiveeruva haiguse tõttu autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ning neist keskmiselt 2,4 patsienti aastas vastasid AETHERA uuringu kriteeriumitele (neil kõigil esines ≥ 2 riskifaktori) ning oleksid potentsiaalsed konsolideeriva ravi kandidaadid brentuksimab-vedotiiniga.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel
Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Hematoloogia	66,6%
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Hemotoloogia	33,3%

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või Tervishoiuteenused päevaravis 3075 või Sisehaigused 2065.
---	--

<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Otsesed alternatiivid puuduvad.</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>Uus teenus ei asenda ütegi olemasolevat tervishoiuteenust, ei osaliselt ega täielikult.</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>Taotletava teenuse puhul on tegemist uute ravijuhtudega.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>Ei ole.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Otsesed alternatiivid puuduvad.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Otsesed alternatiivid puuduvad, kaudsete alternatiivide (brentuksimabvedotiin + allogeene siirdamine haiguse retsidiveerumisel) puhul töövõimetuse kestvus oluliselt pikeneb</p>

11.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Taotletava teenuse puhul ei ole otseselt teenuse osutamisest tulenevalt vajadust töövõimetuslehel olemiseks või on see 1 päev, töövõimetuslehe vajadus sõltub pigem haiguse eelnevast kulust ning patsiendi seisundist, millel ei ole otsest seost brentuksimabvedotiini manustamisega.
---	---

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgamüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga: Brentuksimabvedotiin 50 mg (1 vial) 3 498,90 eurot

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügiloahoidjaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Taotleja esitab eraldi ravimi müügiloa hoidja poolt koostatud farmakoökonomilise analüüsi.

Mudel põhineb III faasi AETHERA platseebokontrolliga uuringul ja võrdleb brentuksimabvedotiini kasutamist autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise järgses konsolideerivas ravis nn tavaraviga (BSC) võttes arvesse nii tervisetulemeid kui ka kulusid. Mõlemal juhul on võimalikud hilisema ravi valikud keemiaravi, kiiritusravi, brentuksimabvedotiin (kui seda pole konsolideerivaks raviks saadud) ja allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine. Brentuksimabvedotiini kasutamisest tulenev kasu seisneb hilisema ravi vajaduse ja sellega seotud kulude (eelkõige allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine) vähenemises.

Mudel võimaldab analüüsida brentuksimab vedotiini kuluefektiivsust erineva riskiga patsientidel (≥ 1 , ≥ 2 või ≥ 3 riskitegurit alljärgnevatest):

- HL retsidiiv <12 kuud pärast esimese liini ravi või resistentsus esimese liini ravi suhtes;
- parim ravivastus eelmisele nn.päästvale ravile PR või SD (CT ja/või PET alusel);
- ekstrapodaalne haigus autoloogse siirdamise eelse retsidiivi ajal;
- B-sümptomid autoloogse siirdamise eelse retsidiivi ajal;
- kaks või enam nn. päästvat keemiaravi.

Nii kulud kui ravitulemid on diskonteeritud 5%-ga aastas vastavalt Balti farmakoökonomiliste analüüsitude juhendile. Kuna mudel on algselt välja töötatud UK jaoks, ja kõiki kulusid ei olnud võimalik Eestist leida (näiteks kõrvaltoimete kulu), siis on kõik arvutused mudelis tehtud naeltes (£). Kursina on arvestatud 1€=0,9£. Enamus mudelis kasutatud kuludest on siiski võetud Haigekassa

⁸ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

tervishoiuteenuste hinnakirjast. Allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise kulu on saanud kirjavahetusest Haigekassaga brentuksimabvedotiini eelmise taotluse koostamise ajal.

Tulemused erinevates alarühmades:

1) ≥ 1 riskitegur

	Kulud	QALYd	ICER (QALY kohta)
Brentuksimab vedotiin	£147 049	9,29	£45 652
BSC	£86 883	7,97	Referents
Erinevus	£60 196	1,32	

2) ≥ 2 riskitegurit

	Kulud	QALYd	ICER (QALY kohta)
Brentuksimab vedotiin	£146 415	9,61	£20 736
BSC	£98 293	7,29	Referents
Erinevus	£48 122	2,32	

3) ≥ 3 riskitegurit

	Kulud	QALYd	ICER (QALY kohta)
Brentuksimab vedotiin	£148 041	9,09	£11 350
BSC	£113 701	6,06	Referents
Erinevus	£34 340	3,03	

Kokkuvõte

Kui võtta aluseks Eestis kehtiv mitteametlik kuluefektiivsuse lävis 40 000€/QALY kohta (antud juhul 36 000€/QALY kohta), siis võib brentuksimabvedotiini kasutamist autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise järgses konsolideerivas ravis pidada äärmiselt kuluefektiivseks ≥ 2 ja ≥ 3 riskiteguriga patsientidel ning kuluefektiivsuse lähedaseks ≥ 1 riskiteguriga patsientidel. Taotlusele on listaud täismahus ingliskeelne kuluefektiivsuse analüüsi raport. Kuluefektiivsuse mudel Excelis on saadaval nõudmisel.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
NICE	2017	ICER per QALY: minimaalselt £35 606. Raviviisi ei hinnatud AETHERA uuringu üldpopulatsioonis (≥ 1 riskifaktoriga patsiendid) kulutõhusaks, antud taotluse sihtrühmaks on ≥ 2

		riskifaktoriga patsiendid, kus kulutõhususe näitajad on eeldatavalt paremad.
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>		Puudub
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>		Puudub
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>		Ei ole
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine		Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>		
CD30+ Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsientide raviks autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt, kellel on peale autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist kõrgenenud retsidiveerumise või progresseerumise risk (≥ 2 riskifaktorit).		

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.

1. Craig H Moskowitz et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015; 385: 1853–62
2. Craig H Moskowitz et al. Brentuximab Vedotin after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) Yields the Strongest Benefit in Hodgkin Lymphoma (HL) Patients with ≥ 2 Risk Factors: Results of a Multivariate Analysis (MVA). Abstract No. 0044, International Symposium on Hodgkin Lymphoma, October, 2016, Cologne, Germany

Taotluse esitamise kuupäev	29.12.2017
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Ain Kaare, <i>allkirjastatud digitaalselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialatühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	