

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Onkoloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>Hiiu 44, Tallinn 11619</i>
Telefoni- ja faksinumber	██████████
E-posti aadress	<i>kadri.putnik@regionaalhaigla.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Taotluse koostanud: Kadri Putnik Onkoloog SA Põhja Eesti Regionaalhaigla Tel: ██████████ <i>kadri.putnik@regionaalhaigla.ee</i>
2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	Süsteemne ravi PD-1 vastase antikehaga (pembrolisumab või nivolumab) mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoomiga haigetel, kelle sooritusvõime on vähemalt 2 (ECOG skaalal).
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	Naha, luude ja pehmete kudede kasvajate kemoterapiakuur (313R) antud ravi praegu ei sisalda
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	Teenust kasutatakse ainult haigetel, kes vastavad järgmistele kriteeriumitele: - histoloogiliselt kinnitatud pahaloomuline melanoom; - lokaalselt levinud mitteopereeritav (IIIC staadium) või kaugelearenenud (IV staadium) melanoom - täiskasvanud patsiendid
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input checked="" 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;

Melanoom on melanotüütidest pärinev pahaloomuline kasvaja. Melanoomid lokaliseeruvad enamasti nahal, harvem limaskestadel (silma, seede-, hingamis- ja suguelunditel) (1,2). **Melanoomid moodustavad umbes 5% nahakasvajatest, ent samal ajal põhjustavad 80-90% nahakasvajatest tingitud surmadest.** Melanoomi etioloogia on multifaktoriaalne, olles seotud nii keskkonna kui geneetiliste teguritega, enamasti haigestuvad keskealised inimesed (3). Haigust iseloomustab varajane metastaseerumine lümf- ja vereringesüsteemi. Umbes 2/3 metastaasidest on sedastatavad regionaalsetes lümfisõlmedes (2,3). Kasvaja edasisel levimisel on metastaasid leitavad kopsudes ja maksas, samuti ajus, seedetraktis, luudes (1,4).

Metastaseerudes on melanoom väga halva prognoosiga. Keskmine eluiga on 8 kuud +/- 2 kuud, KNS haaratuse korral on oodatava eluea pikkus veelgi lühem, keskmiselt 6 kuud (2,3, 26).

Maliigse melanoomi esinemine varieerub 3-5 juhust / 100 000 elaniku kohta Vahemeremaades kuni 12-20 juhuni / 100 000 elaniku kohta Põhjamaades (4).

2011. aastal oli Eestis Vähiregistri andmetel 239 melanoomi esmasjuhtu. Haigestumuskordaja oli 17,8 juhtu / 100 000 elaniku kohta (naistel vastavalt 20,3 ja meestel 14,9). **Enam kui 57% esmasjuhtudest diagnoositakse noorematel kui 65 eluaastat. Haigestunutest 20% moodustavad noored täiskasvanud (20-45a) (5).**

Melanoomi ravi sõltub haiguse staadiumist. AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) poolt kasutusele võetud TNM klassifikatsioonisüsteem võimaldab standardiseerida melanoomi diagnoosimist, ravi ning hinnata ka haiguse prognoosi (6).

Vähiregistri andmete põhjal võime järeldada, et **IV st ehk kaugmetastaasidega melanoomi ja kaugelearenenud regionaalse levimusega ehk mitteresetseeritavat IIIc st melanoomi diagnoositakse Eestis aastas keskmiselt 30 juhtu.**

Lokaalse haiguse ravi on kirurgiline ning valdavalt on tegemist hea prognoosi ning võimaliku tervistuva haigusega (2,3).

Mitteresetseeritava või metastaatilise haiguse (staadium IIIc-IV) korral on melanoomiga haigete ainus tõendus põhine üldist elemendit pikendav ravimeetod süsteemne ravi. Vaatamata traditsioonilise tsütostaatilisele ravile on 1-aasta elulemus vaid 25% ning 5- ja 10-aasta elulemus jääb alla 15% (3).

Enam kui 30 aasta jooksul on kasutatud metastaatilise melanoomi süsteemses ravis erinevaid tsütostaatikume ja nende kombinatsioone. Publitseeritud kirjanduse andmetel, ei ole ühegi Eestis rahastatud ravimi ega ravimite kombinatsiooniga saavutatud statistiliselt olulist progressioonivaba (*PFS, progression free survival*) või üldise eluea (*OS, overall survival*) pikendamist. Kliiniliste kogemuste põhjal võime väita, et palliatiivset keemiaravi on võimalik teostada ca 70% patsientidele. Kuni kolmandik patsiente ei ole sobilikud raviks oma üldseisundi, haiguse levikuulatuse (näiteks KNS haaratus koos neuroloogilise defitsiidiga) või raviga kaasneva toksilisuse tõttu, ega saa tegelikult mitte üldse süsteemset ravi.

Kuni aastani 2010 oli kaugelearenenud pahaloomulise melanoomi süsteemse ravi rahvusvaheliseks tunnustatud "kuldseks standardiks" dakarbasiin (DTIC) monoterapia. Nimetatud monoterapiaga on kirjanduse andmetel ravivastuse saavutanute osakaal madal jäädes alla 10% ning vähesed saavutavad osalise või täieliku ravivastuse. Elulemuse mediaan on vahemikus 5,6-7,8 kuud (13; 27; 28).

Kombineerides dakarbasiini muude tsütotoksiliste ravimite (vinblastiin, tsisplatiin) ning bioloogiliste ravimitega (INF, IL-2) on ravile reageerivate patsientide osakaal suurem, kuid seda tõsiste kaasuvate kõrvaltoimete ning elukvaliteedi languse arvel (3). Üldise elulemuse tulemusi kombinatsioonid ei paranda (4,7,28).

Puuduvad publitseeritud rahvusvahelised kliinilised uuringud, mis kinnitaksid dakarbasiini ja dakarbasiini sisaldavate kombinatsioonravide paremust üldise elulemuse pikendamisele võrreldes parima toetava raviga (3; 13; 27; 28).

2011 aastal on registreeritud metastaatilise maelanoomi raviks registreeritud esimene immuunsüsteemi T-rakku reguleeriv CTLA4 antikeha ipilimumab. Kliiniliste uuringute uuringutega on tõestatud ravimi statistiliselt märkimisväärne paremus kahe olulise elulemuse näitaja (PFS ja OS) paremus võrrelduna traditsioonilise keemiaravi dakarbasiiniga (27).

2014 aastal registreerit kaugelearenenud melanoomi raviks kaks sarnase toimemehhanismiga T-rakulist immuunsust moduleerivat ravimit (**pembrolisumab** ja **nivolumab**). Ravi on näidustatud nii haigetele, kes on varasemalt ravi saanud (immuunravi, keemiaravi, BRAF inhibiitorid), kui ka neile, kes varasemalt süsteemset ravi saanud ei ole.

Mõlema ravimi korral on tegemist monoklonaalse antikehaga, mille toimemehhanism baseerub selektiivsel PD-1 retseptori (*programmed death 1*) blokeerimisel T-raku pinnal. Antikeha seondub PD-1 (*programmeeritud rakusurm-1*) retseptori külge ja blokeerib selle ühinemise PD-L1 ja PD-L2-ga. PD-1 retseptor on T-rakkude aktiivsuse negatiivne regulaator, mille puhul on näidatud, et see osaleb T-rakulise immuunvastuse kontrollis. PD-1 seandumine ligandide PD-L1 ja PD-L2-ga, mis on ekspresseeritud antigeneeni esitlevatel rakkudel ja mida võivad ekspresseerida kasvajakud või teised rakud kasvaja mikrokeskkonnas, annab tulemuseks T-rakkude proliferatsiooni ja tsütokiinide sekretsiooni. PD-1 antikeha (nivolumab, pembrolisumab) potentseerib T-rakulist immuunvastust, sealhulgas kasvajakasvustaseid reaktsioone blokeerides PD-1 seandumise PD-L1 ja PD-L2 ligandidega.

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Taotletav näidustus: **Süsteemne ravi PD-1 vastase antikehaga kaugeleareneud või mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud melanoomiga haigetel, kelle sooritusvõime (PS) on vähemalt 2 ning eeldatav eluiga üle 6 nädala.**

Teadaolevalt on publitseeritud III faasi kliiniliste uuringute tulemusi eelpool nimetatud näidustusel nivolumabiga kolm (uuritud patsiente kokku ligi 1800) ning üks pembrolisumabiga (13, 14, 15, 16).

Lisaks toome ära PD-1 inhibiitoriga (pembrolisumab, nivolumab) läbiviidud 1 ja 2 faasi uuringute loetelu, kus osalesid haiged kaugelearenenud melanoomiga (17, 18, 19, 20).

Uuringu väljaarvamise kriteeriumitesse kuulusid patsiendis, kellel olid sümptomaatilised kesknärvisüsteemi metastaasid, teadaolevad autoimmuunse geneesiga kroonilised haigused ja

sooritusvõime ECOG skaalal üle 2.

PD-1 inhibiitorite pembrolisumab ja nivolumab omavahelist võrdlusuuringuid ei ole teostatud ning teadaolevalt ei ole see ka plaanis.

Jrk nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Robert et al Checkmate 066 (13,22,23,25)	B - 3 faasi random iseeritud topeltpi me uuring	418 metastaatilise/mitte resetseeritava melanoomiga varasemalt süsteemselt ravimata	IV Nivolumab 3mg /kg Q2W	OS	PFS, ORR, PD-L1 ekspressiooni seos üldise elulemusega	DTIC 1000mg/m2 Q3W
2	Weber et al Checkmate 037 (14)	B - 3 faasi random iseeritud avatud uuring	405 metastaatilise melanoomiga patsiendid peale progressiooni ipilimumab ravi ja BRAF positiivsete progressiooni BRAF inhibiitorite järel	IV Nivolumab 3mg /kg Q2W	OS, ORR	PFS, PD-L1 ekspressiooni seos üldise elulemusega; Terviseiga seotud elukvaliteedi näitajad (EORTC-QLQ -C30)	Uurija poolt valitud keemiaravi (DTIC 1000 mg/m2 IV Q3W või Carboplatin (AUC 6) IV ja Paklitakseel 175mg/m2 Q3W)
3	Larkin et al Checkmate 067 (15,24)	B - 3 faasi, random iseeritud topeltpi me	945 esimese raviliini metastaatilise melanoomiga haiged olenemata BRAFmutatsiooni staatusest	mg/kg Nivolumab 3 q2w	PFS, OS	ORR, PD-L1 ekspressioon, ohutus	Kaks võrdlusrühma: ipilimumab mono 3 mg/kg q2w; ja kombinatsioon IPI+NIVO q2w
4	C.Reobert et al Keynote 006 (16,21)	B - 3 faasi random iseeritud topeltpi me	834 kaugele- arenenud melanoomiga patsiendid, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi ipilimumabiga	pembrolizumab 10mg/kg iga 3 nädala järel; pembrolizumab 10mg/kg iga 2 nädala järel	PFS, OS	ORR, DOR, ohutus	Ipilimumab 3mg/kg Q3W

5	A. Ribas et al Keynote 002 (17)	B – 2 faasi random iseeritud topeltpi me	540 kaugele- arenenud melanoomiga patsiendid, keda oli eelnevalt ravitud ipilimumabiga ja BRAF V600 mutatsiooni korral BRAF- või MEK- inhibiitoriga	pembrolisumab 2mg/kg iga 3 nädala järel; pembrolisumab 10mg/kg iga 3 nädala järel	PFS OS	ORR, DOR; ohutus	kemoteraapia (s.h. dakarbasiin, temosolomiid, paklitakseel+ karboplatiin, paklitakseel, karboplatiin)
6	Robert. C et al Keynote 001 (18)	B 1 faasi mitteko ntrollitud avatud uuring	Kaugele-arenenud melanoomiga patsiendid, kahes kindlaks-määratud kohordis, kus ühes (173pt) olid eelnevalt ipilimumabiga ravitud patsiendid (ja kui BRAF V600 mutatsioon positiivne, BRAF- või MEK-i-ga) ning teises (103pt) ipilimumabi ravi mitte saanud patsiendid.	pembrolisumab 2mg/ kg iga 3 nädala järel; pembrolisumab 10mg/ kg iga 3 nädala järel	ORR	DOR, PFS, OS, ohutus	Võrreldav ravim puudub
7	S. Topalian et al NCT00730639 (19, 20)	1 faasi avatud uuring	296 kaugelearenenud kasvajaga patsienti, kellest oli 107 metastaatilise melanoomiga varasemalt ravi saanud haiget	Nivolumab q2W iv 0.1mg/kg Nivolumab q2W iv 0.3mg/kg Nivolumab q2W iv 1.0mg/kg Nivolumab q2W iv 3.0 mg/kg Nivolumab q2W iv 10mg/kg	Ohutus, ORR	DOR, OS	Võrreldav ravim puudub

PFS – progressioonivaba elulemus; OS – üldine elulemus; ORR – objektiivne ravivastuse määr;
DOR – ravivastuse kestvus;

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

1. ESMO (European Society Medical Oncology)

Ravijuhistes on esimese raviliinina soovitatud PD-1 vastased antikehad pembrolisumab ja nivolumab BRAF negatiivsete melanoomide korral ning võimaliku esimese ravivaliku alternatiivina BRAF positiivsete melanoomide korral BRAF/MEK inhibiitorite kõrval (tõestatud aste IIA). Eestis praegu kasutusel olev tsütotoksiline ravi dakarbasiiniga (tõendatud aste IIC) on ravijuhiste järgi soovitatud vaid juhtudel, kui kliinilised uuringud või eelpool nimetatud ravimid ei ole kättesaadavad (6).

2. **Saksamaa dermatoloogide ja onkoloogide ühise töörühma (*Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie*)** poolt väljatöötatud melanoomi ravijuhis on publitseeritud 2013 aastal ning aegub 2015 aastal. Taotluse esitamise hetkel on kaasajastatud ravijuhis veel publitseerimata, kuid teadaolevalt on anti PD1 ravi pembrolisumab ja nivolumab soovituslikult esimese liini ravis BRAF negatiivsetel haigetel ning võimaliku II liini ravina BRAF positiivsetel haigetel peale haiguse progressiooni BRAF inhibiitoritega. Keemiaravi on soovitatud vaid juhtudel kui eelnevalt loetletud ravimid on vastunäidustatud või pole kättesaadavad. Kaasajastatud ravijuhis lisatakse viitena peale selle publitseerimist (7).
3. **NICE (*National Institute Clinical Excellence, Ühendkuningriik*)** ravijuhised soovivad tõendus põhiste andmete alusel ravi PD-1 antikehaga esimese ravivalikuna (8). NICE on kiitnud heaks pembrolisumab kasutuse NHS metastaatilise melanoomi korral tingimustel, milles on omavahel kokkuleppinud rahastaja ning ravimitootja. Nivolumab osas on oodata otsust 2016 aasta esimeses kvartalis.
Ravijuhiste kohaselt on dakarbasiin soovitatud vaid immuunteraapia vastunäidustuste või kliinilise uuringu raames (8).
4. **NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) ravijuhistes (ver 2. 2016)** on PD1 vastased antikehad pembrolisumab ja nivolumab soovitusena esimeses raviliinis (kategooria 1) ning teises raviliinis patsientidel kelle sooritusvõime on 0 kuni 2 (kategooria 2a) peale haiguse progressiooni BRAF inhibiitoritega (6).

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

Nivolumab on registreeritud USA Toidu ja Raviameti (FDA) poolt 22. detsember 2014 näidustusega metastaatilise või mitteresetseeritava melanoomi raviks haigetel, kelle haigus on progresseerunud peale ravi ipilimumabiga.

Näidustust muudeti FDA poolt 1. Oktoobril 2015, mil registreeriti ravimi kasutamine esimeses raviliinis kas monoteerapiana või kombinatsioonis koos CTLA4 vastase antikeha ipilimumabiga.

Euroopa Liidu Raviameti (EMA) poolt registreeriti nivolumab esmakordselt metastaatilise või mitteresetseeritava melanoomi ravis haigetel peale haiguse progressiooni ipilimumabiga või keemiaravi järgselt.

Ravinäidustuse ülevaatamine toimus 19.juunil.2015, mil nivolumab on registreeritud näidustusel esmavaliku ravina eelpoolnimetatud näidustusel.

Pembrolisumab on registreeritud USA Toidu ja Raviameti (FDA) poolt teise ravivalikuna peale haiguse progressiooni ipilimumabiga või BRAF inhibiitoritega alates 4. September 2014. Näidustuse laiendus esimesele raviliinilise on FDA poolt vastuvõetud 18. Detsember 2015.

Euroopa Liidus on EMA registreerinud pembrolisumab ravi esimese valikuna alates 22. Juuli 2015

Registreeritud raviannused ning manustamise skeemid on järgnevad:

<i>Ravimi toimeaine/tootja nimi</i>	<i>Tootja</i>	<i>Raviannus</i>	<i>Manustamine</i>	<i>Manustamise kestvus</i>
<i>nivolumab Opdivo</i>	<i>BMS</i>	<i>3mg/kg i.v</i>	<i>I.V infusioon 60min; kahe nädala järel</i>	<i>Kuni haiguse progressioonini</i>
<i>pembrolisumab Keytruda</i>	<i>MSD</i>	<i>2mg/kg i.v</i>	<i>I.V infusioon 30min; kolme nädala järel</i>	<i>Kuni haiguse progressioonini</i>

Ravimi kasutuskogemus Eestis:

2015 aastal on taotletud näidustusel saanud ravi Eesti Haigekassa eelarve väliselt pembrolisumabiga 5 Eesti ravikindlustusega isikut ning 2 patsienti nivolumabiga.

Loetletud näidustuse raames puudub seisuga 31.12.2015 kättesaadavus kliiniliste uuringute ja/või laiendatud kättesaadavuse programmide raames.

Ravimi(te) kättesaadavus Euroopa Liidu riikides:

Teenus on nimetatud näidustusel on taotleja esitlejale teadolevalt kättesaadavad järgmistes EL liikmesriikides: Luksemburg, Austria, Tsehhi, Taani, Soome, Saksamaa, Ungari, Suurbritannia, Slovakkia, Sloveenia, Hispaania, Rootsi, Holland. Prantsusmaal, Prtugalis ja Poolas on taotlused menetlemisel, seega loetelu ei pruugi olla täielik.

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

Käesoleval hetkel on Eestis kaugeleraenenud melanoomi ravi rahastatud tervishoiuteenuse kood 313R (*Naha, luude ja pehmete kudede kasvajate kemoterapiakuuri*) raames. Teenus sisaldab vaid dakarbasiini sisaldavaid raviskeeme (RT I, 22.12.2015, 54), mida kasaegsete ravijuhiste järgi on raske pidada võrdväärseks ravialternatiiviks, sest viimased soovivad dakarbasiini vaid juhtudel kui muud mainitud ravimid ei sobilikud või alternatiivina teises ja kolmandas raviliinis.

Seega, tõenduspõhiselt samaväärselt tõhus alternatiivne ravim/raviviis Eestis puudub.

Vastavalt eelpool kirjeldatud ravijuhistele ning publitseeritud kirjanduse andmetele tuginedes saame pakkuda järgmisi ravialternatiive:

1. BRAF negatiivne (ehk BRAF WT) – ravialternatiiviks on süsteemne ravi CTLA4 vastase antikeha ipilimumabiga – tervishoiuteenuse taotlus tagasilükatud
2. BRAF positiivne - ravialternatiiviks on BRAF/MEK inhibiitorid, millel puudub rahastus
3. Dakarbasiin monoterapia - vastavalt tervishoiuteenus 313R raames

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

Taotletav teenus asendab tervishoiuteenuse kood 313R (*Naha, luude ja pehmete kudede kasvajate kemoterapiakuur*) dakarbasiini mahu arvelt.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Teenuse osutamine kuulub onkoloogi (keemiaravi tähenduses) kompetentsi, haigete käsitus toimub läbi paikmepõhise multidistsiplinaarse konsiiliumi.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed**4.1. teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):**

P 3.2. tabeli uuringu	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus	Olemasolev teenus (keemiaravi - 314R sisalduvad skeemid)
-----------------------	--------------------------	------------------	--

jrk nr.			
1	2	3	4
1 (13, 25)		Nivolumab	Dakarbaasiin
	Üldine elulemus (OS)	Ei ole saavutatud	10.8 kuud (95% CI, 9.3-12.1)
	1 aasta elulemus	72.9% (95% CI 65.5 to 78.9)	42.1% (95% CI, 33.0-50.9)
		HR=0.42; 99.79% CI, 0.25-0.73; P<0.001	
	Progressioonivaba elulemus (PFS)	5,1 kuud	2,2 kuud
		(HR=0,38; 95% CI 0,32-0,46, p<0,0001)	
	PFS osakaal(25): 1-aasta PFS 2-aasta PFS	44.3% 39.2%	7.7% Andmete analüüsiks liialt vähe allesjäänud patsiente
	Objektiivne ravivastuse (ORR) määr	40.0% (95% CI, 33.3 - 47.0)† täielik ravivastus - 7,6%†/11% ^Ω osaline ravivastus - 32,4%†/32% ^Ω	13.9% (95% CI, 9.5 - 19.4) odds ratio, 4.06; P<0.001 täielik ravivastus - 1,0%†/1% ^Ω osaline ravivastus - 13%†/14% ^Ω
		† Jälgimisperiood 5.2-16.7 kuud/Ω Jälgimisperiood 18.5 kuud	
	Ravivastuse kestvus (DOR)	Pole saavutatud	6.0 kuud (95%CI 3.0 – pole saavutatud)
Database lock 05. Aug. 2014 hetkel jätkas uuringus 46.1% nivolumab ja 6.3% dakarbaasiini saanud haigetest raviga (13). Data Monitoring Committee otsusega (1. Juuli 2014) on peale esimeste PFS tulemuste saabumist uuringu pimendamine lõpetatud ning patsiendid, kes said DTIC edasi ravi sobivusel nivolumabiga (25). Haigete edasine ravi peale haiguse progressiooni: 27% nivolumabi haigetest jätkas ravi ipilimumabiga; DTIC ravi saanud haigetest 13% jätkasid ravi nivolumabiga ning 12% jätkasid ravi pembrolisumabiga (25).			
2		Nivolumab	Keemiaravi uurija valikul
	Progressioonivaba elulemus (PFS)	4.7 kuud (95% CI 2.3–6.5)	4.2 months (2.1–6.3)
	Üldine elulemus (OS)	PFS analüüsi tegemisel ei olnud üldise elulemuse andmed veel valmis. Esialgses üldise elulemuse analüüsis, mida ei olnud korrigeeritud järgneva ravi võimaliku segava mõjuga, ei olnud olulist erinevust nivolumabi ja keemiaravi rühma vahel. Tuleb märkida, et kemoterapia rühma 31,6% patsienti said hilisemalt PDI vastast ravi	
	Objektiivne ravivastuse määr	31,7% (95% CI 23.5–40.8) täielik ravivastus 3.3% osaline ravivastus 28.3%	10,6 (95%CI, 3.5–23.1) täielik ravivastus 0% osaline ravivastus 10.6%
	Ravivastuse saavutamiseks kulunud ajavahemiku mediaan	2,1 kuud (1,6 - 7,4)	3,5 kuud (2,1...6,1)
	Ravivastuse kestvus	Pole saavutatud	3.5 kuud (1.3 – 3.5)
Keemiaravi uurija valikul - dakarbaasiin (1000 mg/m2) iga 3 nädala järel või karboplatiin ("AUC 6") ja paklitakseel (175 mg/m2) 3 nädala järel			
5		Pembrolisumab	Keemiaravi
	Progressioonivaba elulemus (PFS)	2.9 kuud (95% CI, 2.8-3.8)	2.7 kuud (95% CI, 2.5-2.8)
	6 kuu PFS	34% (95% CI, 27-41)	16% (95% CI, 10-22)
	Üldine elulemus (OS)	Üldise elulemuse andmed on avaldamiseks veel ebaküpsed	
	Objektiivne ravivastuse määr	21% (95% CI, 15- 28)	4 (95%CI, 2-9)

		täielik ravivastus – 2% osaline ravivastus – 19% progresseeruv haigus - 47%	täielik ravivastus – 0% osaline ravivastus – 4% progresseeruv haigus - 62%
Uuringu keemiaravi rühma 48% haigetest alustasid ravi pembrolisumabiga (cross over) peale haiguse progressiooni.			

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Ravimite nivolumab ja pembrolisumab sagedasemad kõrvaltoimed on äratoodud ravimiomaduste kokkuvõtetes.

Kliinilistes uuringutes on **pembrolizumabi** (16; 17; 18) ohutust hinnatud 1012 patsiendil kolme annuse (2 mg/kg iga 3 nädala järel või 10 mg/kg iga 2 või 3 nädala järel) korral. Selles patsiendipopulatsioonis olid pembrolizumabi kõige sagedasemad kõrvaltoimed (> 10%) kõhulahtisus (15%), iiveldus (12%), kihelus (25%), lööve (25%), liigesevalu (13%) ja väsimus (33%). Enamik teatatud kõrvaltoimetest olid 1. või 2. raskusastmega. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ja rasked infusiooniga seotud reaktsioonid.

Kahe III faasi **nivolumab** melanoomi uuringute (13;14) ühendatud andmekogu kohaselt olid kõige sagedasemad reaktsioonid ($\geq 10\%$) jõuetus (33%), lööve (20%), sügelus (18%), kõhulahtisus (16%) ja iiveldus (14%). Enamik kõrvaltoimetest olid kerged kuni keskmise raskusega (1. või 2. raskusaste).

P 3.2. tabeli uurin gu jrk nr.	Kõrvaltoime kirjeldus publitseeritud uuringus	Taotletav teenus	Olemasolev teenus (keemiaravi - 314R sisalduvad skeemid)
1	2	3	4
1 (13)		Nivolumab	Dakarbasiin
	<i>Raviga seotud kõrvaltoimed kokku</i>	74.3%	75.6%
	<i>Grade 3 ja 4 kõrvaltoimed</i>	11.7%	17.6%
	<i>Ravi katkestas kõrvaltoimete tõttu</i>	6.8%	11.7%

Sagedasemad kõrvaltoimed nivolumab ravi saanud patsientidel oli väsimus 19.9%, nahasügelus 17.0% ning iiveldus 16.5%. Keemiaravi rühma sagedasemad kõrvaltoimed olid hematoloogilised (neutroopenia 15.6%, trombotsütoopenia 15.1%) ning seotud seedetraktiga (iiveldus 41.5%, oksendamine 22%)

2 (14)		Nivolumab	Keemiaravi
	<i>Raviga seotud kõrvaltoimed kokku</i>	68%	79%
	<i>Grade 3 ja 4 kõrvaltoimed</i>	9%	31%
	<i>Ravi katkestas kõrvaltoimete tõttu</i>	3%	7%

Sagedasemad kõrvaltoimed nivolumab ravi saanud patsientidel oli väsimus 24%, nahasügelus 16.0% ning iiveldus 11%. Keemiaravi rühma sagedasemad kõrvaltoimed olid iiveldus 37%, väsimus 34%, alopeetsia 27%, aneemia 23%.

5 (17)		Pembrolisumab	Keemiaravi
--------	--	---------------	------------

<i>Raviga seotud kõrvaltoimed kokku</i>	67%	80%
<i>Grade 3 ja 4 kõrvaltoimed</i>	11%	26%
<i>Ravi katkestas kõrvaltoimete tõttu</i>	8%	18%

Sagedasemad kõrvaltoimed pembrolisumab ravi saanud patsientidel oli väsimus 22%, nahasügelus 21% ning nahalööve 12%. Keemiaravi rühma sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus 37%, iiveldus 33%, alopeetsia 21%, oksendamine 16%.

Mõlema ravimi korral on kõik publitseeritud uuringud näidanud PD-1 antikehade soodsamat ohutusprofiili võrrelduna alternatiivina käsitletava keemiaraviga.

Pemrolisumab ja nivolumab mõjutavad mõlemad immuunsüsteemi regulatsiooni, mistõttu on vajalik eraldi tähelepanu **immuunsüsteemi kõrvaltoimetele**:

Kõrvaltoime	Nivolumab		Pembrolisumab	
	Raskusaste 1-2	Raskusaste 3-4	Raskusaste 1-2	Raskusaste 3-4
Pneumoniit	2.3%	0	2.6%	0.5%
Koliit	16.5%	1.3%	1.6%	0.9%
Hepatiit	6.8%	1.9%	0.8%	0.5%
Nefriit	1.9%	0.6%	0.4%	0.2%
Endokrinopaatia	7.6%	0.2%	10.6%	0.7%

Ravi mõju elukvaliteedi parameetritele on uuritud mõlema PD-1 antikeha (pembrolisumab, nivolumab) II-III faasi uuringutes (esitatud tabelis 3.2) esimesed kokkuvõtted elukvaliteedi andmetest on esitatud abstraktidena.

Hiljuti avaldatud andmed CheckMate-066 (13) uuringu raames läbi viidud tervisega seotud elukvaliteedi uuringust osutavad, et uuringuväliste arstiabi vajadus ei erinenud **nivolumabi** ja **dakarbasiini** saanud patsientidel. Samas osutas uuring ka, et *EQ-5D utility* indeks näitaja paranes nivolumabi saanud patsientidel dakarbasiiniga võrreldes alates seitsmendast uuringunädalast ($p = 0.045$), ning nivolumabi harus oli paranemine ravielsega võrreldes statistiliselt oluline 7–49 ravinädalal ($p \leq 0.034$). See osutab, et nivolumabiga ravitud patsientide enesetunne ja toimetulek ravi vältel on keskmiselt parem kui dakarbasiini saanud patsientidel ning need ei halvene ravi jooksul (22; 23)

Ravi PD-1 antikehaga muudab statistiliselt märkimisväärselt elukvaliteedi parameetreid (EORTC QLQ30) võrreldes traditsioonilise keemiaraviga (21; 22; 23; 24).

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

Suurem osa pembrolizumab ja nivolumab ravi ajal ilmnenu immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetest on pöörduvad ning ravitavad ravi katkestamise, kortikosteroidide manustamise ja/või toetava raviga. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid on ilmnenu ka pärast viimase pembrolizumab või nivolumab annuse manustamist. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtlusel tuleb tagada piisav analüüs etioloogia kinnitamiseks või teiste põhjuste välistamiseks. Kõrvaltoime raskuse põhjal tuleb ravimi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide. Pärast paranemist 1. raskusastmele või alla selle, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist

vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul. Arvestades kliiniliste uuringute piiratud andmeid patsientide kohta, kelle immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ei allunud kortikosteroidide kasutamisele, võib kaaluda teiste süsteemsete immunosupressantide manustamist.

Ravi tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunsüsteemiga seotud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime 4. Raskusastme toksilisuse korral, välja arvatud hormoonasendusravile alluvate endokrinopaatiate korral.

Pneumoniit - Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Võimalik pneumoniit tuleb kinnitada radioloogiliselt ja välistada teised põhjused. ≥ 2 . raskusastme juhtude korral tuleb manustada kortikosteroide (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine), ravimi manustamine tuleb edasi lükata 2. raskusastme pneumoniidi korral ja ravi PD-1 antikehaga tuleb lõplikult katkestada 3. raskusastme, 4. raskusastme või korduva 2. raskusastme pneumoniidi korral.

Koliit - Patsiente tuleb jälgida koliidi nähtude ja sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. ≥ 2 . raskusastme juhtude korral tuleb manustada kortikosteroide (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või ekvivalentset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine), PD-1 antikeha manustamine tuleb edasi lükata 2. või 3. raskusastme koliidi korral ja ravi tuleb lõplikult katkestada 4. raskusastme koliidi korral (vt lõik 4.2). Arvesse tuleb võtta seedetrakti mulgustumise võimalikku riski.

Hepatiit - Patsiente tuleb jälgida maksafunktsiooni muutuste (ravi alguses, perioodiliselt ravi ajal ja nagu on näidustatud kliinilise hindamise põhjal) ja hepatiidi sümptomite suhtes ning välistada teised põhjused. Manustada tuleb kortikosteroide (esialgne annus 0,5...1 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas (2. raskusastme juhud) ja 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas (≥ 3 . Raskusastme juhud), millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine) ja maksaensüümide taseme tõusu raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata või ravi katkestada.

Nefriit - Patsiente tuleb jälgida neerufunktsiooni muutuste suhtes ja välistada teised neerufunktsiooni häire põhjused. Kortikosteroide tuleb manustada ≥ 2 . raskusastme juhtude korral (esialgne annus 1...2 mg/kg prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevas, millele järgneb annuse järkjärguline vähendamine) ja kreatiniini taseme tõusu raskuse põhjal tuleb pembrolizumab või nivolumab manustamine edasi lükata 2. raskusastme ja ravi lõplikult katkestada 3. raskusastme või 4. raskusastme nefriidi korral.

Endokrinopaatid - Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiate korral võib olla vajalik pikaajaline hormoonasendusravi. Raviga on täheldatud endokrinopaatiate, sealhulgas hüpofüsiidi, I tüüpi suhkurtõve, diabeetilise ketoatsidoosi, hüpotüreoidismi ja hüpertüreoidismi esinemist. Patsientidel tuleb jälgida endokrinopaatia kliiniliste nähtude ja sümptomite esinemist ning muutusi kilpnäärme talitluses (ravi alguses, perioodiliselt ravi käigus ning vastavalt kliinilisele hinnangule). Patsientidel võib esineda väsimus, peavalu, vaimse seisundi muutused, kõhuvalu, ebataoline sooletalitlus ja hüpotensioon või mittespetsiifilised sümptomid, mis võivad sarnaneda muude põhjustega, nagu aju metastaasid või põhihaigus. Kui muu etioloogia ei ole kinnitust leidnud, tuleb neid käsitleda kui immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia tunnuseid ja sümptome. Sümptomaatilise hüpotüreoidismi korral tuleb ravi PD-1 antikehaga katkestada ja alustada kilpnäärmehormoonide asendusravi vastavalt vajadusele. Ägeda kilpnäärme infektsiooni kahtluse korral tuleks mõelda ka kortikosteroidide kasutamisele annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral PD-1 antikeha

manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Kilpnäärme funktsiooni jälgimist tuleb jätkata tagamaks sobiva hormoonasendusravi rakendamist.

Sümptomaatilise neerupealiste puudulikkuse korral tuleb ravi PD-1 antikehaga katkestada ja vastavalt vajadusele alustada füsioloogilise kortikosteroidi asendusravi. Neerupealiste funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva kortikosteroidasendusravi rakendamist. Sümptomaatilise hüpofüüsi korral tuleb ravi PD-1 antikehaga katkestada ja vastavalt vajadusele alustada hormoonasendusravi. Ägeda hüpofüüsi põletiku kahtluse korral tuleks mõelda ka kortikosteroidide kasutamisele annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Vajadusel võib paranemise korral nivolumab või pembrolisumab manustamist jätkata pärast kortikosteroidi annuse astmelist vähendamist. Hüpofüüsi funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva kortikosteroidasendusravi rakendamist.

Sümptomaatilise diabeedi korral tuleb ravi PD-1 antikehaga katkestada ja alustada vastavalt vajadusele insuliinasendusravi. Veresuhkru jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva insuliinasendusravi rakendamist.

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;

Ravim manustatakse intravenoosselt ilma premedikatsioonita.

Infusiooniks kasutatakse süsteemisest steriilset mittepürogeenset madala valgusidumisvõimega filtrit (pooride suurus 0,2 µm kuni 1,2 µm).

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

Ravim manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, seega on vähetõenäoline, et ravimit saaks väärkasutada.

Teoreetilist liigkasutamist aitab vältida regulaarsete raviefekti hindavate uuringute ning haiguse progressioonile viitavate tunnuste korrektne dokumenteerimine.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupäral puudub mõju ravi tulemusele

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:

Võttes arvesse Vähiregistri andmed ja kliinilised kogemused on oletatav patsientide arv aastas, kes vajaksid süsteemset ravi umbes 30.

Teatud hulk patsientidest ei sobi oma üldseisundi (ECOG staatus), haiguse leviku (kesknärvisüsteemi sümptomaatilised metastaasid, silma melanoom) või kaasuvad haigused (autoimmuunsed haigused) alustama ravi PD-1 antikehaga.

Ligi pooled melanoomi haigetest on BRAFV600 mutatsioon positiivsed ning seetõttu võivad alustada ravi BRAF/MEK inhibiitoriga ning jätkata ravi PD-1 antikehaga peale haiguse progressiooni teises raviliinis. Ravijuhiste kohaselt on lubatud anti PD-1 ravi BRAF

positiivsete haigete ka esimese valikuna.

Varasema kogemuse põhjal saame väita, et ligi pooled nimetatud haigetest ei ole üldseisundi ja/või haiguse leviku tõttu enam sobilikud teise raviliini alustamiseks.

Orienteeruv haigete hulk, kes võiksid teenuse kriteeriumitele vastata on 15.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t^*	Patsientide arv aastal $t+1$	Patsientide arv aastal $t+2$	Patsientide arv aastal $t+3$
1	2	3	4	5
<i>BRAF WT melanoom</i>	10	10	10	10
<i>BRAF positiivne melanoom</i>	5	5	5	5

* t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

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

Mahu prognoosimise aluseks saab võtta vaid publitseeritud kliiniliste uuringute keskmised ravimahud. Arusaadavalt ei ole kummagi ravimi kliinilised uuringud oma analüüsides niikaugel, et oleks võimalik teostada täpset mahu prognoosi. Siiski saame väita, eeltoodud tulemuste valguses, et märkimisväärset patsientide kumulatsiooni järgnevatele aastatele oodata ei ole.

1. Nivolumab - Ravidooside arv oli ravinaivsetel haigetel CheckMate 067 uuringus 1-38 ning keskmine progressioonivaba elulemus 6.9 kuud (15). Keskmiselt 5.3 kuud ehk 11 ravikuuri oli eelnevalt ravi saanud haigetel CheckMate 037 uuringus (14).
2. Pembrolisumab - ravi kestis Keynote006 (16) uuringus ravinaivsetel haigetel keskmiselt 164 päeva ehk 5.8 kuud (esmane tulemusnäitaja PFS on 5.5 kuud).

6. Taotletava teenuse kirjeldus

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

Tegemist on ambulatoorse raviteenusega, mille osutamiseks ei pea ole vajalik hospitaliseerimine.

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

Enne ravi alustamist ja/või ravimomaduste kokkuvõttes määratud perioodidel tuleb patsientidel teostada järgmised meditsiinilised uuringud, mis ei erine praegusest kliinilisest tavapraktikast:

1. Kliinilise keemia analüüs
2. Vere hemogramm viieosalise leukogrammiga
3. Kilpnäärme hormoonid (iga teine ravikord)

Enne raviotsuse tegemist on vajalik fikseerida radioloogilise uuringuga (KT uuring, PET/KT; MRT) haiguse levikuulatus. Ravi PD-1 antikeyhaga on näidustatud vaid kaugelearenenud või lokaalselt levinud mitteopereeritava (staadium IIIc) melanoomiga patsientidele. Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud paremat ravivastust haigetel, kellel on kasvajakoes PD-1 ekspressioon. Praegusel hetkel puudub valideeritud uuringumeetod PD-1 ekspressiooni

määramiseks ning samuti puudub rahvusvaheline konsensus selle rakendamisel edaspidi tavapraktikasse, sest ka PD-1 mitteekspresseeruva subgrupi patsiendid saavad vaatamata küll madalamale ravivastuse osakaalule ravist kasu võrrelduna tsütostaatilise raviga (13, 14).

Nivolumab ja pembrolisumab infusioon ei vaja eelnevat premedikatsiooni ning intensiivravi palatiga jälgimist.

Raviefekti hindamiseks teostatakse rutiinsed radioloogilised uuringud, mille valik ning teostamise sagedus ei erine praegusest ravipraktikast. Esmane raviefekt hinnatakse 9-12 nädalat peale ravi alustamist ehk mitte varem, kui kolme ravikuuri järgselt. Ravi jätkamine on näidustatud, kui radioloogiline uuring kinnitab haiguskollete vähenemist või stabiilset haigust. Haiguse radioloogilise progressiooni kinnitab korduv uuring, mis teostatakse 1 kuu möödudes eelmisest uuringu teostamisest.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

1. Haiguse levikuulatuse selgitamine, raviplaani koostamine ja täpsete ravimidooside arvutus tulenevalt patisendi parameetritest, analüüside ja teostatud uuringute tulemustest.
2. Vajadusel lisaravi (näiteks valuravi) määramine.
3. Dokumenteerimine vastavalt kehtestatud korrale.
4. Ravi läbiviimine (Nivolumab - 60-minutiline infusioon; Pembrolisumab – 30-minutiline infusioon)
5. Patsiendi jälgimine ravi ajal, kõrvaltoimete ja raviinfusiooniaegsete tüsistuste raporteerimine.
6. Nõustamine toimetulekuks ravikuuride vahelisel perioodil

7. Nõuded teenuse osutajale

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

Teenust osutab raviasutus, millel on olemas tegevusluba onkoloogiliste haigete tervishoiuteenuste osutamiseks

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

Täiendavad kulutused infrastruktuurile olemasolevas vähikeskuses puuduvad

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Täiendava väljaõppe vajadus puudub

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Teenuse maht ja teenuse osutamise kvaliteet ei ole omavahelises seoses

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Teenust osutavates raviasutustes on olemas valmisolek erinevate manustamisviisidega pahaloomuliste kasvaja raviks mõeldud ravimite manustamiseks ning uue ravimi lisandumine ei mõjuta kuidagi seda valmisolekut

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Müügiloahoidjalt detsembris 2015 saadud andmetel on ravimi soetamismaksumus järgmine:

	<i>CIP-hind (€)</i>	<i>maksimaalne hulgemüügi väljamüügi hind (€)</i>	<i>ühe mg hind (€)</i>
--	---------------------	---	------------------------

Keytruda (pembrolisumab) 50mg viaal	■	■	■
Opdivo (nivolumab) 40 mg viaal	■	■	■
Opdivo (nivolumab) 100 mg viaal	■	■	■

Hulgimüügi väljamüügi hinnas sisaldub maksimaalne hulgimüügi juurdehindlus 6,39€ ja käibemaks 9%. Arvestades ravimi milligrammipõhise hinna ja Eesti onkoloogiakeskuste apteekide varustustasemega on tegevust hästi planeerides võimalik jaotada viaalis oleva ravimi mitme patsiendi vahel viies ravimi kaod käitlemisel nulli lähedaseks.

Keskmine patsient kehakaaluga 70kg vajaks üheks ravikuuriks:

1. **Nivolumab** - (3mg/kg) 210 mg (kaks 100mg viaali ja üks 40mg viaal), mille soetamismaksumus oleks ■€.
2. **Pembrolisumab** – 2mg/kg 140mg (kolm 50mg viaali), mille maksumuseks on ■€.

Kui võtame keskmiseks ravi kestvuseks 6 kuud:

vajalik ravikuuride arv **nivolumabil** on 12 (iga 2 nädala järel) ehk ■€ ning **pembrolisumabiga** 8 korda (iga 3 nädala järel) ehk ■€.

Kulutõhususe kalkulatsioonide ning Haigekassa eelarvemõjude analüüsimiseks palub Eesti Onkoloogide Selts kontakteeruda ravimitootjatega.

Eeldame, et Eesti jaoks on tootjal võimalus pakkuda kulu- ja/või riskijagamise skeeme.

Nivolumab/Opdivo müügiloa hoidja esindaja on Amicus Pharma OÜ – Laur Saar (laur.saar@amicuspharma.eu)

Pembrolisumab /Keytruda müügiloa hoidja esindaja on Merck Sharp & Dohme OÜ – Andres Mürsepp (andres_muursepp@merck.com)

8.2. teenuse osutamise kaasnivate 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;

Kasvajavastase immuunravina erineb PD-1 antikeha kõrvaltoimete profiil oluliselt tavapäraest kemoterapias kasutatavatest ravimitest. Taotletav teenus ei põhjusta neutropeeniat ega trombotsütopeeniat ning iiveldus ja oksendamine on väga harv, mistõttu võib eeldada, et nivolumabi kasutamisel jäävad praktiliselt ära kulutused vereloomet indutseerivatele tsütokiinidele (tervishoiuteenus 304R), vere- või verekomponentide ülekannetele (tervishoiuteenus 4002; 4018-4019) ning antiemeetilistele ravimitele.

Praegustes publikatsioonides ei ole avaldatud informatsiooni kaasnivate ravimite kasutamisest ning vaid kõrvaltoimete sageduse ja raskusastme põhjal täiendava ravivajaduse hindamine võib osutada ebatäpseks.

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

Otsesid andmeid võrdlevatest uuringutest töövõimetuse hüvitise kohta ei ole saadaval. Arvestades, et valdav enamus patsientidest talub ravi PD-1 antikehaga paremini (21; 22; 23; 24) kui dakarbasiini pole põhjust arvata, et taotletav teenus võiks keskmiselt suurendada väljamakseid töövõimetushüvitiseks.

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral

tehtavate kuludega

Otseseid andmeid võrdlevatest uuringutest patsiendi poolsete kulutuste kohta ei ole saadaval. Arvestades, et valdav enamus patsientidest talub ravi PD-1 antikehaga paremini ning nende enesetunne ja toimetulek on parem (21; 22; 23; 24) kui tsütostaatilist ravi saanud haigetel pole põhjust arvata, et taotletav teenus võiks keskmiselt suurendada patsiendi haigusega seotud kulutusi.

9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult
Patsiendid ei ole võimelised ravi eest ise tasuma

10. Esitamise kuupäev	30.12.2015
11. Esitaja nimi ja allkiri	Kadri Putnik

12. Kasutatud kirjandus

1. Markovic SN et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. Mayo Clin Proc. Mar 2007;82(3):364-380.
2. Garbe C, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer. Jan 2010;46(2):270-283.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. <http://www.cancer.org>. Accessed March 29, 2012
4. R. Dummer, A. Hauschild, N. Lindenblatt, G. Pentheroudakis, and U. Keilholz Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v126-v132
5. Eesti Vähiregister: <http://www.tai.ee/tegevused/registrid/vahiregister>
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma v1.2016
7. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0241_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf
8. Melanoma: assessment and management <http://www.nice.org.uk/guidance/ng14/chapter/1-Recommendations#managing-stage-iv-melanoma>
9. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al: Dacarbazine- based chemotherapy for metastatic melanoma:Thirty year experience overview. J Exp Clin Cancer Res 19:21-34, 2000
10. Luce JK, Thurman WG, Isaacs BL, et al: Clinical trials with the antitumor agent 5-(3,3- dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide. Cancer Chemother Rep 54:119-124, 1970
11. Hill GJ, Moss SE, Golomb FM, et al: DTIC and combination therapy for melanoma. Cancer 47:2556-2562, 1981
12. Falkson G, Van der Merwe AM, Falkson HC: Clinical experience with 5-(3,3-bis(2-chloroethyl)-1-triazeno)-imidazole-4-carboxamide (NSC 82196) in the treatment of metastatic malignant melanoma. Cancer Chemother Rep 56:671-677, 1972
13. Robert, C et al Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation N Engl J Med

2015; 372:320-330 January 22, 2015

14. Weber JS et al Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial *The Lancet Oncology* Volume 16, No. 4, p375–384, April 2015
15. Larkin J et al, Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma *N Engl J Med* 2015; 373:23-34 July 2, 2015
16. Robert, C et al, Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma *N Engl J Med* 2015; 372:2521-2532 June 25, 2015
17. Ribas, A et al, Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial *Volume 16, No. 8, p908–918, August 2015*
18. Robert, C et al; Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial *Volume 384, No. 9948, p1109–1117, 20 September 2014*
19. Topalian SL, et al. "Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer". *The New England Journal of Medicine*. 2012. 366(26):2443-54
20. Topalian S et al Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab *JCO* March 3, 2014 JCO.2013.53.0105
21. Patient-reported outcomes (PROs) in KEYNOTE-006, a randomized study of pembrolizumab (pembro) versus ipilimumab (ipi) in advanced melanoma patients T. Petrella, C. Robert, E. Richtig, W. Miller, G. Masucci, E. Walpole, C. Lebbe, N. Steven, M. Middleton, C. Wang, W. Zhou, N. Ibrahim, J. Cebon, abstract presented SMR meeting 19-21.nov.2015
22. G. Long, F. Taylor, I. Gilloteau, H. Dastani, M. DeRosa, A. Abernethy Health-related quality of life (HRQoL) and health care resource use (HCRU) from a phase 3 study of Nivolumab (NIVO) versus dacarbazine (DTIC) in patients (pts) with treatment-naïve advanced melanoma (MEL): CheckMate 066 abstract presented SMR meeting 19-21.nov.2015
23. Victoria Atkinson, Paolo A. Ascierto, Georgina V. Long, Benjamin Brady, Caroline Dutriaux, Michele Maio, Laurent Mortier, Jessica C. Hassel, Piotr Rutkowski, Catriona McNeil, Ewa Kalinka-Warzocho, Celeste Lebbe, Lars Ny, Matias Chacon, Paola Queirolo, Carmen Loquai, Parneet Cheema, Alfonso Berrocal, Karmele Mujika Eizmendi, Luis De La Cruz-Merino, Gil Bar-Sela, Christine Horak, Joel Jiang, Helene Hardy, Caroline Robert Two-Year Survival and Safety Update in Patients With Treatment-Naïve Advanced Melanoma (MEL) Receiving Nivolumab or Dacarbazine in CheckMate 066 Presented at Society for Melanoma Research (SMR) 2015 International Congress; November 18–21, 2015; San Francisco, California, USA
24. D. Schadendorf, G. Long, J. Larkin, J. Wolchok, S. Hodi, V. Chiarion-Sileni, F. Taylor, I. Gilloteau, H. Dastani, D. Walker, L. Rollin, A. Abernethy Patient reported outcomes (PROs) from a phase 3 study of Nivolumab (NIVO) alone or combined with ipilimumab (IPI) versus IPI in patients with advanced melanoma (MEL): CheckMate 067 Presented at Society for Melanoma Research (SMR) 2015 International Congress; November 18–21, 2015; San Francisco, California, USA
25. Victoria Atkinson, Paolo A. Ascierto, Georgina V. Long, Two-Year Survival and Safety Update in Patients With Treatment-Naïve Advanced Melanoma (MEL) Receiving Nivolumab or Dacarbazine in CheckMate 066 Presented at Society for Melanoma Research (SMR) 2015 International Congress; November 18–21, 2015; San Francisco, California, USA

26. Hill G, Krementz E, Hill H: Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma. *Cancer* 1984, 53:1299–1305
27. Caroline Robert, M.D., Ph.D., Luc Thomas, M.D., Ph.D., Igor Bondarenko et al Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma *N Engl J Med* 2011; 364:2517-2526 June 30, 2011
28. Eggermont AM, Kirkwood JM Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer*. 2004 Aug;40(12):1825-36