

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

| | |
|---|---|
| Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i> | Kombineeritud immuunravi CTLA4 antikeha ipilimumab ja PD-1 antikeha nivolumab metastaatilise melanoomi ravis esimeses raviliinis. |
| Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberkanjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i> | 1419 |
| Kuupäev | 26.05.2020 |

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Hinnatakse, kas teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes. Vajadusel esitatakse omapoolsed täiendused/parandused koos selgituste ja põhjendustega ning viidetega vastavatele allikatele, mille põhjal on soovitud tehtud.

Taotluse eesmärgiks on lisada tervishoiuteenuste loetellu kombineeritud immuunravi CTLA4 antikeha ipilimumab ja PD-1 antikeha nivolumab metastaatilise melanoomi ravis esimeses raviliinis.

Taotluses nimetatud tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus on 237R, kuid hetkel kehtivas tervishoiuteenuste loetelus hõlmab metastaatilise melanoomi palliatiivset immuunravi 2 koodi: 254R (Kaugelearenenud melanoomi, kopsukasvaja ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi pembrolizumabiga, 3-nädalane ravikuur) ja 255R (Kaugelearenenud melanoomi ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi nivolumabiga, 2-nädalane ravikuur).

Taotluses esitatud info, et kombineeritud immuunravi CTLA4 antikeha ipilimumabi ja PD-1 antikeha nivolumabi kombinatsiooni kasutatakse metastaatilise melanoomi raviks, et taotletav teenus on rahvusvahelistes ravijuhendites tõendatuse astmega I ja et praeguseks on olemas kuni 5 aasta pikkused elulemuse andmed, on korrektne (1, 4).

Mitteresetseeritava või metastaatilise nahamelanoomi raviks (staadiumid IIIC/IIID-IV) on ravimeetodiks süsteemne ravi (2).

Pikka aega oli ainsaks ravivariandiks palliatiivne keemiaravi dakarbasiini monoteeraapia (ravivastus alla 10%).

Alates 2017 a on Eesti Haigekassa poolt rahastatud mitteresetseeritava/metastaatilise nahamelanoomi raviks lisaks palliatiivsele keemiaravile (dakarbasiini sisaldavad raviskeemid, tervishoiuteenus 313R) palliatiivne immuunravi PD-1 antikehadega või sihtmärkravi BRAF/MEK inhibiitoritega.

Ravivariandid sõltuvad sellest, kas patsiendi kasvajakoele on leitud BRAF V600 mutatsioon või mitte.

Taotluses on korrektselt kirjeldatud, et patsientidele, kelle kasvajakoes ei ole leitud BRAF V600 mutatsioon, on tervishoiuteenuste loetelus rahastatud lisaks dakarbasiini sisaldavale keemiaravile (tervishoiuteenus 313R) palliatiivne immuunravi monoterapiana.

Palliatiivne immuunravi monoterapiana on kirjeldatud kahes tervishoiuteenuses:

1. 254R (Kaugelearenenud melanoomi, kopsukasvaja ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi pembrolizumabiga, 3-nädalane ravikuur)
2. 255R (Kaugelearenenud melanoomi ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi nivolumabiga, 2-nädalane ravikuur).

Patsientidel, kellel on kasvajakoes sedastatud BRAF V600 mutatsioon, on ravivariantideks lisaks palliatiivsele immuunravile PD-1antikehadega (pembrolisumab või nivolumab monoterapiana, tervishoiuteenuste koodid vastavalt 254R ja 255R) ka Eesti Haigekassa soodusravimite nimekirjas olev sihtmärkravi BRAF/MEK inhibiitoritega (dabrafeniib kombinatsioonis trametiniibiga).

Pembrolisumabi Euroopa Meditsiiniagentuuri (EMA) registreeritud näidustused nahamelanoomi raviks on:

- 1) kaugelearenenud (mitteresetseeritava või metastaatilise) melanoomi raviks täiskasvanutele, 2) adjuvantraviks kolmanda staadiumi täielikult resetseeritud nahamelanoomi korral,

Nivolumabi EMA poolt registreeritud näidustused nahamelanoomi raviks on:

1)monoterapia või kombinatsioonravi ipilimumabiga on näidustatud kaugelearenenud (mitteresetseeritava või metastaatilise) melanoomi raviks täiskasvanutel. Nivolumabi monoterapiaga võrreldes on nivolumabi ja ipilimumabi kombineeritud kasutamisel progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse pikenedamine tõestatud ainult patsientidel, kellel on madal tuumori PD-L1 ekspressioon;

2)monoterapia adjuvantraviks täiskasvanutel, kellel on haaratud lümfisõlmed või esineb metastaatiline haigus ning kellele on tehtud täielik reseksioon

Ipilimumabi EMA poolt registreeritud näidustused nahamelanoomi raviks on:

1)monoterapia on näidustatud kaugelearenenud (mitteopereeritav või metastaatiline) melanoomi raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest

2)kombinatsioonravi nivolumabiga on näidustatud kaugelearenenud (mitteopereeritav või metastaatiline) melanoomi raviks täiskasvanutel

Registreerimise aluseks olevatesse uuringutesse hõlmati 1) varasemalt ravimata , 2) heas üldseisundis (ECOG 0-1) ja 3) ravimata/aktiivsete kesknärvisüsteemi metastaasidega (aktiivseta ajumetastaasidega) patsiendid (1,4).

BRAF/MEK inhibiitorite (dabrafeniib kombinatsioonis trametiniibiga) EMA poolt registreeritud näidustused nahamelanoomi raviks:

Dabrafeniib monoterapiana või kombinatsioonis trametiniibiga on näidustatud BRAF V600 mutatsiooniga mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi raviks täiskasvanud patsientidel.

Kokkuvõtvalt võib öelda, et taotluses esitatud andmed mitteresetseeritava/metastaatilise melanoomi ravivariantide kohta on õiged, põhjendatud ja kehtivad ka Eesti oludes (arvestades EMA poolt registreeritud näidustusi). Samuti on korrektselt formuleeritud taotletava tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus ehk sihtgrupp- naha melanoom, lokaalselt levinud mitteresetseeritav (staadium IIC ja IIID) või metastaatiline melanoom (staadium IV),

varasemalt ravimata patsiendid (esimene raviliin), heas üldseisundis patsiendid (ECOG 0-1) ja patsientidel puuduvad neuroloogiliselt aktiivsed metastaasid kesknärvisüsteemis (1,4).

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Hinnatakse, kas esitatud haiguse või tervise seisundi iseloomustus (sh. etioloogia, levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane.

Nahamelanoom on on pahaloomuline nahakasvaja, mis tekib pigmenti tootvatest rakkudest. Maailmas diagnoositakse aastas üle 230000 nahamelanoomi juhu, mis on ~1,7 % kõikidest pahaloomulistest kasvajatest. Nahamelanoomi sureb kogu maailmas aastas üle 55000 inimese. Nahamelanoomi esinemissagedus ja suremus erineb erinevates maades suuresti. Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositi aastal 2017 225 nahamelanoomi esmasjuhtu (meeste 83, naistel 142). Haigestumuskordaja 17,08/ 100000 elaniku kohta. Eesti Vähiregistri andmetel on viimase viiekümne aasta jooksul ~40% haigestunud olnud mehed ning ~60% naised (2, 3). Melanoomi etioloogia on multifaktoriaalne, olles seotd siiski suuresti keskkonnateguritega, peamiselt ultraviolettkiirusega.

Melanoomi riskifaktoriteks on ultraviolettkiirgus, solaariumite kasutamine (eriti vanuses alla 35 eluaasta, atüüpiliste ja rohkete neevuste olemasolu, perekondlik eelsoodumus, hele nahatüüp. Enamasti haigestuvad keskealised inimesed, see on seotud lapsepõlves/nooruses esinenud päikesepõletusega seotud nahakahjustusega (2).

Taotluses esitatud info, et melanoomi varajasel avastamisel on oodatav 10- aasta elulemus 95%, on korrektne, samuti on korrektne info selle kohta, et melanoom võib retsidi veeruda lokaalselt või koheselt metastaseeruda, on samuti korrektne (2).

Tuginedes Eesti Vähiregistri andmetele ja maailmakirjandusele, võib toetada taotluses esitatud arvamust, et mitteresetseeritava /kaugelearenenud nahamelanoomi esmasjuhte on Eestis aastas ~30, täpne info selle kohta, kui palju algselt lokaalseid melanoomijuhte retsidi veerub, tõepoolest puudub (2,3).

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

Hinnatakse taotluses esitatud kliiniliste uuringute ja/või metaanalüüside asjakohasust ning tulemuste usaldusväärsust taotluses esitatud näidustusel. Analüüsitakse, esitatud on andmed asjakohaste tulemusnäitajate kohta ning kas tulemused (nii tulemusnäitaja numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed kui ka olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Diagnostilise uuringu korral hinnatakse uuringu karakteristikuid: ohutus¹, täpsus², spetsiifilisus³, tundlikkus⁴ ning selgitatakse, millist mõju avaldab uuringu tulemus haiguse edasisele ravile ning patsiendi tervisele pikema perioodi jooksul.

Vajadusel esitatakse lisaandmed ja täpsustused tulemuste osas ning lisatakse põhjendused ja kasutatud kirjanduse viited. Kui hindajale on teada muud asjakohased uuringud, mille kohta taotluses ei ole esitatud viiteid, esitab hindaja need hinnangus alljärgneva tabeli kuju koos viidetega allikatele:

¹ Uuringu ohutus (safety) näitab uuringu teostamisest tekkivate kõrvaltoimete esinemist.

² Uuringu täpsus (accuracy) näitab uuringu võimet eristada uuritava haigusega patsiendid nendest, kellel uuritavat haigust ei ole

³ Uuringu spetsiifilisus (specificity) näitab negatiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud.

⁴ Uuringu tundlikkus (sensitivity) näitab tegelikult positiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud

Taotluses esitatud teaduskirjanduse otsingu kirjeldus on korrektne.

Taotletav teenus on EMA ja FDA poolt registreeritud III faasi kliinilise uuringu (Checkmate067) alusel (*Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma; double-blind phase 3 trial*). Randomiseeritud III faasi topeltpimedas uuringus hinnati 1 mg/kg nivolumabi ja 3 mg/kg ipilimumabi kombinatsiooni või 3 mg/kg nivolumabi vs. 3 mg/kg ipilimumabi monoterapia ohutust ja efektiivsust kaugelearenenud (mitteresetseeritava või metastaatilise) melanoomi korral. Erinevusi kahe nivolumabi sisaldava rühma vahel hinnati kirjeldavalt. Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid, kellel oli kinnitatud diagnoosiga mitteresetseeritav III või IV staadiumi melanoom. Patsientidel pidi olema ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1. Uuringusse kaasati patsiendid, kes ei olnud eelnevalt saanud süsteemset vähivastast ravi mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi raviks. Eelnev adjuvant- või neoadjuvantravi oli lubatud, kui see lõppes vähemalt 6 nädalat enne randomiseerimist. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli aktiivne autoimmuunhaigus, silma/ või soonkesta melanoom või aktiivsed aju- või leptomeningeaalsed metastaasid.

Kokku randomiseeriti 945 patsienti saama nivolumabi kombinatsioonis ipilimumabiga (n = 314), nivolumabi monoterapiat (n = 316) või ipilimumabi monoterapiat (n = 315). Kombinatsioonravi rühma patsiendid said nivolumabi 1 mg/kg 60 minuti jooksul ja ipilimumabi 3 mg/kg 90 minuti jooksul, manustatuna veenisiseselt iga 3 nädala järel esimese 4 annuse puhul, millele järgnes nivolumabi monoterapia annuses 3 mg/kg iga 2 nädala järel. Nivolumabi monoterapia rühma patsiendid said nivolumabi 3 mg/kg iga 2 nädala järel. Võrdlusrühma patsiendid said ipilimumabi 3 mg/kg ja nivolumabiga sarnast platseebot veenisiseselt iga 3 nädala järel 4 annuse puhul, millele järgnes platseebo manustamine iga 2 nädala järel. Randomiseerimine stratifitseeriti PD-L1 ekspressiooni ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ kasvaja rakumembraani ekspressiooni), BRAF staatuse ja M staadiumi järgi AJCC (American Joint Committee on Cancer) staadiumi määramise süsteemi alusel. Ravi jätkati seni, kuni täheldati kliinilist kasu, või kuni ravi ei olnud enam talutav. Kasvaja hindamised viidi läbi 12 nädalat pärast randomiseerimist, seejärel iga 6 nädala järel esimesel aastal ning edasi iga 12 nädala järel. Esmased kaastulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus (OS). Hinnati ka üldist ravivastust (ORR-i) ja ravivastuse kestust.

Ravieelsed näitajad olid kolmes ravirühmas tasakaalus. Vanuse mediaan oli 61 aastat (vahemik: 18...90 aastat), 65% patsientidest olid mehed ja 97% valged. ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (73%) või 1 (27%). Enamikul patsientidest oli AJCC IV staadiumi haigus (93%); 58% oli uuringuga liitudes M1c staadiumis. Kaksikümmend kaks protsenti patsientidest oli saanud eelnevat adjuvantravi. Kolmekümne kahel protsendil patsientidest oli BRAF mutatsiooniga melanoom; 26,5%-l patsientidest oli PD-L1 $\geq 5\%$ kasvaja rakumembraani ekspressioon. Neljal protsendil patsientidest olid anamneesis ajumetastaasid ja 36%-l patsientidest oli ravieelne LDH tase uuringuga liitumisel kõrgem normivahemiku ülempiirist. Määratava kasvaja PD-L1 ekspressiooniga patsientide seas oli patsientide jaotus kolmes ravirühmas tasakaalus. Kasvaja PD-L1 ekspressiooni määramiseks kasutati PD-L1 IHC 28-8 pharmDx analüüsi.

Lõplik OS-i analüüs leidis aset siis, kui kõigi patsientide minimaalne järelkontroll oli kestnud 28 kuud. OS-i tulemused, mis saadi minimaalse 36-kuulise järelkontrolli puhul tehtud lisaanalüüsi tulemusena, näitavad esialgse analüüsiga ühtivaid tulemusi. Sellest järelkontrolli analüüsist saadud OS-i tulemused on toodud joonisel 5 (kõik randomiseeritud), joonisel 6 (kasvaja PD-L1 1% löikepunkt) ja tabelis 11 (kasvaja PD-L1 5% löikepunkt). OS-i analüüsi ei kohandatud arvestama järgnevalt saadud ravisid. Järgnevat süsteemset ravi said kombinatsioonravi, nivolumabi monoterapia ja ipilimumabi rühmades vastavalt 31,8%, 44,3% ja 62,2% patsientidest. Järgnevat immuunravi (sealhulgas PD1 vastane, CTLA-4 antikeha vastane või muu immuunravi) said kombinatsioonravi, nivolumabi monoterapia ja ipilimumabi rühmades vastavalt 14,6%, 29,1% ja 44,1% patsientidest.

Esmased andmed on avaldatud 2015 aastal (*Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma, Larkin J, Chiaroni -Sileni V, Gonzales R et al; N Engl J Med 2015;373:23-34*)

Antud uuring oli aluseks ravikombinatsiooni registreerimise aluseks FDAs ja EMAs taotluses kirjeldatud näidustusel.

Praeguseks on avaldatud ka 02.07.2019 toimunud vaheanalüüsi andmed, mil kõigi uuringus osalenute jälgimisperiod on olnud minimaalselt 60 kuud (1,4).

| | |
|--|--|
| <p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p> | <p>Ipilimumab ja nivolumab kombineeritud ravi tõhusust hinnati III faasi randomiseeritud topeltpimedas uuringus (Checkmate 067)</p> <p>Kokku 945 täiskasvanud patsienti randomiseeriti (1:1:1) saama kas: 1. Nivolumab 1mg/kg kombinatsioonis Ipilimumabiga 3mg/kg iga kolme nädala järel kokku 4 ravikuuri 2. Nivolumab monoterapia 3mg/kg kohta 2-nädalase intervalliga 3. Ipilimumab monoterapia 3mg/kg kohta kokku 4 ravikuuri Kaks esimest uuringurühma jätkasid peale esimest 12- nädalast induktsiooniperioodi säilitusravi nivolumabiga (3mg/kg iga kahe nädala järel) kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.</p> <p>Uuringusse olid kaasatud varasemalt ravimata, ehk esmase ravivaliku haiged olenemata BRAF mutatsioonist.</p> <p>Uuringus osalemine oli välistatud varasemalt PD-1 antikeha saanud haiged ning patsiendid kelle haigus vajab sümptomite kontrolliks süsteemset kortikosteroidi (sh neuroloogiliselt aktiivsed KNS metastaasid) ja autoimmuunse geneesiga (süsteemset immuunmoduleerivat ravi vajavad) haigused.</p> <p>Uuringusse ei kaasatud silmast lähtunud melanoome.</p> <p>Randomiseerimine stratifitseeriti vastavalt Ameerika Vähiuuringute Ühiskomitee (American Joint Committee on Cancer, AJCC) staadiumitele (IIIC vs. M1a vs. M1b vs M1c), BRAF mutatsiooni staatusele (BRAFMut vs WT), kasvajakoe PD-L1 ekspressioonile (< 5% vs >5%)</p> <p>945 patsiendi ravieelsed parameetrid olid järgmised:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vanus 59.6 aastat (18-90), alla 65 aastaseid 59.8% • 64.6% mehed, 35.4% naised • ECOG sooritusvõime skoor 0 (73.2%) ja 1 (26.6%). • M0-M1b haiguse levik oli 42% (397 patsienti) ning M1c haiguse levik 58% (548 patsienti). • LDH väärtus üle normi 36.1%; ULN >2 oli 11.1% • 31.5% oli BRAF V600 mutatsioon ja 68.5% oli BRAF-wt • PD-1 ekspressioon >5% esines 26.4% uuritutest |
| <p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p> | <p>Nivolumab 60-minutiline infusioon koos samaaegse ipilimumabi 90-minuline manustamisega iga kolme nädala järel kokku 4 ravikuuri, millele jätkub ravi nivolumab monoterapiaga 2-nädalase intervalliga</p> |
| <p>Võrdlusravi</p> | <p>Kombinatsioonravi rühma patsiendid said nivolumabi</p> |

| | |
|---|--|
| <p><i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p> | <p>1 mg/kg 60 minuti jooksul ja ipilimumabi 3 mg/kg 90 minuti jooksul, manustatuna veenisiseselt iga 3 nädala järel esimese 4 annuse puhul, millele järgnes nivolumabi monoterapia annuses 3 mg/kg iga 2 nädala järel. Nivolumabi monoterapia rühma patsiendid said nivolumabi 3 mg/kg iga 2 nädala järel. Võrdlusrühma patsiendid said ipilimumabi 3 mg/kg ja nivolumabiga sarnast platseebot veenisiseselt iga 3 nädala järel 4 annuse puhul, millele järgnes platseebo manustamine iga 2 nädala järel.</p> <p>Taotluses esitatud andmed selle kohta, et uuringutulemusi ei saa võrrelda/üle kanda Eestis hetkel rahastatavatele alternatiividele (PD-1 monoterapia pembrolisumabiga või nivolumabiga), samuti ei saa taotluses esitatud uuringu põhjal võrrelda ravi efektiivsust BRAF V600 mutatsiooniga patsientide vastava sihtmärkraviga.</p> |
| <p>Uuringu pikkus</p> | <p>Taotluses esitatud andmed korrektsed: Esmased uuringu tulemused on avaldatud peale 12.2-12.5 kuulist jälgimisperioodi (<i>data cut off</i> 17.02.2015) Peale esmaste tulemuste publitseerimist on nimetatud uuringu andmeid kaasajastatud korduvalt (3-aastane, 4- aastane ja 5-aastane jälgimisperiood). Kõige värskemad publitseeritud andmed on avalikustatud 2019 aasta ESMO kongressil ning publitseeritud septembris 2019 . Jälgimisperiood on praeguseks minimaalselt 60 kuud kõikidel uuringus osalenud patsientidel (<i>clinical cutoff date</i> 02.juuli.2019).</p> |
| <p>Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p> | <p>Tulemusnäitajad taotluses esitatud korrektsena: Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad ravikavatsusega (intention to treat) rühmas: <ul style="list-style-type: none"> • progressioonivaba elulemus (PFS) • üldine elulemus (OS) Uuringu eesmärgiks oli hinnata kombinatsioonravi ja nivolumab monoterapia paremust võrreldes ipilimumabiga (mis tol hetkel oli käsitletav nimetatud näidustuse korral standardina). Uuringus osalenute arv ei ole piisav statistiliselt usaldusväärset võrdlema kombinatsioonravi nivolumab monoterapiaga, mis käesolevaks hetkeks on Eestis üks ravialternatiividest.</p> |
| <p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p> | <p>Taotlused esitatud korrektsena: Andmed ravikavatsusega patsiendipopulatsioonis (Overall Intention-to-Treat Population). Esmased andmed avaldatud New England Journal of Medicine 2015 aastal kui andmebaasi sulgemise hetkeks (17.veebr.2015) oli minimaalne jälgimisperiood 9 kuud Viimane uuringu vaheanalüüs on toimunud 02.juuli 2019 aasta seisuga, mil kõik uuringus osalenud isikute</p> |

jälgimisperiood on olnud minimaalselt 60 kuud .
Progressioonivaba elulemus (PFS)

| | Ipilimumab + nivolumab (n= 313) | Nivolumab (n=313) | Ipilimumab (n=311) |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| PFS* (viie aasta jälgimisperioodi andmed) | 11.5 kuud (95%CI 8.7-19.3) | 6.9 kuud (95%CI 5.1-10.2) | 2.9 kuud (95% CI 2.8-3.2) |
| HR vs ipilimumab | 0.42 (95% CI, 0.35 -0.51) P< 0.001 | 0.53 (95% CI, 0.44-0,64) P< 0,001 | - |
| HR vs nivolumab (kirjeldav analüüs) | 0,79 (95% CI, 0,64-0,96) | - | - |
| 3 aasta PSF | 39% | 32% | 10% |
| 4 aasta PFS | 37% | 31 % | 9% |
| 5 aasta PFS | 36% | 29% | 8% |

Esmaste andmete avaldamisel (cut off date 17.veebr 2015) oli haiguse progressiooni tõttu katkestanud ravi kombinatsioonravi rühmas 22% vs 49.2% nivolumab rühmas.

Üldine elulemus (OS)

| | Ipilimumab + nivolumab (n= 313) | Nivolumab (n=313) | Ipilimumab (n=311) |
|---|---------------------------------|-------------------|--------------------|
| Keskmine elulemus (5 aasta jälgimisperioodi andmed) | NR (38,2- NR) | 36,9 (28,2-58,7) | 19,9 (16,8-24,6) |
| HR vs ipilimumab | 0.52 (0.42 -0.64) | 0.63 (0.52-0,76) | - |
| HR vs nivolumab (kirjeldav analüüs) | 0,83 (0,67-1.03) | - | - |
| 2 aasta OS | 64% | 59% | 45% |
| 3 aasta OS | 58% | 52 % | 34% |
| 4 aasta OS | 53% | 46% | 30% |
| 5 aasta OS | 52% | 44% | 26% |

Subgruppide analüüs:

Kombinatsioonravi rühma tulemused on olenemata subgrupist paremad võrrelduna kahe monoteeraapia rühmaga.

Statistiliselt olulisel määral ei eristunud ükski uuritud valdkondadest, seega puudub alus näidustust piirata.

Välja on toodud elulemuse (OS) ja progressioonivaba elulemuse (PFS) erisused subgruppides.

| | Ipilimumab + nivolumab (n= 313) | Nivolumab (n=313) | Ipilimumab (n=311) |
|--|---------------------------------|-------------------|--------------------|
|--|---------------------------------|-------------------|--------------------|

| | 5 aasta elulemus (kõik patsiendid) | 32% | 44 % | 26% | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|---|---|------------|---------------------------------|-------------------|--------------------|--|------------|------------|------------|----------------|----|----|---|--------------------|----|----|----|
| | BRAF mutatsiooniga vs ilma mutatsioonita | 60% vs 48% NR (50,7 - NR) vs 39,1 (27,5 -NR) | 46% vs 43% 45,5 (26,5-NR) vs 34,4 (24,1-59,2) | 30% vs 25% 24,6 (17,9-31,0) vs 18,5 (14,1-22,7) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 5 aasta PFS (kõik patsiendid) | 36% | 29% | 8 % | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 5 aasta PFS BRAF + vs ilma mutatsioonita | 38 % vs 35% | 22% vs 32% | 11% vs 7% | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 5 aasta OS (%) LDH ≤ ULN | 60% NR | 53 % NR (40,2 - NR) | 34% 28,8 (22,7-34,0) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 5 aasta OS LDH > ULN | 38% 17,4 (10,7-42,6) | 28% 16,0 (11,7-21,7) | 15% 10,9 (8,4-13,1) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>Taotluses on korrektselt järeldatud, et uuringu alusel BRAF mutatsiooniga patsientide 5-aasta elulemuse osakaal on numeeriliselt kõrgem ning keskmise elulemus pikkus kuudes ei ole saavutatud. Erinevused mitte muteerunute vahel on statistiliselt ebaolulised, ning seetõttu ei ole kombinatsioonravi kasutus piiratud vaid mutatsiooniga haigetel.</p> <p>LDH väärtus ravi alustamisel viitab kaudselt haiguse agressiivsusele ning seetõttu ka halvemale prognoosile.</p> <p>LDH väärtus on prognostiline näitaja olenemata ravimeetodist (immuunravi või sihtmärkravi).</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i> | <p>Teised tulemusnäitajad on taotluses esitatud korrektselt:</p> <p>objektiivne ravivastuse määr (ORR) RECIST kriteeriumite alusel (täisravivastus CR; osaline ravivastus PR, stabiilne haigus SD)</p> <ul style="list-style-type: none"> • PD-L1 ekspressiooni roll predikatiivse biomarkerina • Ohutuse profiil • Elukvaliteet | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 50 | <p>Kajastatud taotluses vastavalt aluseks olevale uuringule:</p> <p>Objektiivne ravivastuse määr (ORR)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ravivastus</th> <th>Ipilimumab + nivolumab (n= 313)</th> <th>Nivolumab (n=313)</th> <th>Ipilimumab (n=311)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR (%) CI 95% (5 aasta jälgimisperioodi andmed)</td> <td>58 (53-64)</td> <td>45 (39-50)</td> <td>19 (15-24)</td> </tr> <tr> <td>Täisravivastus</td> <td>22</td> <td>19</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Osaline ravivastus</td> <td>36</td> <td>26</td> <td>13</td> </tr> </tbody> </table> | | | | Ravivastus | Ipilimumab + nivolumab (n= 313) | Nivolumab (n=313) | Ipilimumab (n=311) | ORR (%) CI 95% (5 aasta jälgimisperioodi andmed) | 58 (53-64) | 45 (39-50) | 19 (15-24) | Täisravivastus | 22 | 19 | 6 | Osaline ravivastus | 36 | 26 | 13 |
| Ravivastus | Ipilimumab + nivolumab (n= 313) | Nivolumab (n=313) | Ipilimumab (n=311) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ORR (%) CI 95% (5 aasta jälgimisperioodi andmed) | 58 (53-64) | 45 (39-50) | 19 (15-24) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Täisravivastus | 22 | 19 | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Osaline ravivastus | 36 | 26 | 13 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|----------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|
| Stabiilne haigus | 12 | 9 | 22 |
| Progressioon | 24 | 38 | 50 |
| Ei ole võimalik hinnata | 6 | 8 | 9 |
| Ravivastuse kestvus kuudes | Ei ole saavutatud | Ei ole saavutatud (50,4 – NR) | 14,4 (8,3 – 53,6) |
| Ravi kestvus kuudes | 3,6 (0,0- 57,0) | 7,6 (0,0 – 62,5) | 3,7 (0,0- 49,9) |

Edasise ravi vajadus:

| | | | |
|--|------------------|-------------------|-----------------|
| Ravivaba periood kuudes | 18,1 (0,0- 65,1) | 1,8 (0,0 62,5) | 1,9 (0,1- 64,7) |
| Patsiendid, kes said edasi muud ravi, nt sihtmärkravi) | 46% (143) | 59% (185) | 75% (75) |
| Aeg järgmise ravi alguseni | NR (596 – NR) | 25,2 (16,0- 43,2) | 8,0 (6,5- 8,7) |

Ravivaba periood (aeg mõõdetuna viimasest ravi manustamise päevast kuni järgmise ravi alguseni) oli märkimisväärselt pikem kombinatsioonravi rühmas – 18.1 kuud võrrelduna 1.9 ja 1.8 kuud võrdlusrühmades.

Patsiendid kes ei vaja järgnevat ravi - elus olevate patsientide osakaal, kes kuni viimase vaheanalüüsi teostamiseni ei ole mingit muud ravi vajanud on 74% kombinatsioonravi saanud haigetest ning 58% ja 45% haigetest.

PD-1 ekspressioonil mistahes väärtusel on üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse osas märkimisväärne kasu võrrelduna ipilimumab rühmaga, kuid sarnane seos puudub võrrelduna nivolumabiga. Uuringu autorite arvamusel puudub PD-L1 ekspressioonil predikatiivne roll määramaks paremat ravitulemust. Kliinilises praktikas puudub PD-1 ekspressioonil melanoomi ravis määrav roll, mistõttu soovitatakse selle määramist vaid teadusuuringute raames- taotluses esitatud väitega saab täielikult nõustuda.

Ohutus:

Kõrvaltoimeid on kommenteeritud taotluses punkti 4.3.1. all ja hinnangus punkti 4 all.

Ravi katkestamine ravimist põhjustatud kõrvaltoime (treatment related adverse event TRAE) tõttu ei halvenda elulemust võrrelduna nende patsientidega, kellel kõrvaltoimeid ei tekkinud ning seetõttu said jätkata raviga. Sellised elulemuse näitajad esinesid vaid kombinatsioonravi saanud patsientide rühmas

| | |
|--|--|
| | <p>Elukvaliteet</p> <p>Elukvaliteedi näitajaid hinnati kõigil randomiseeritud patsientidel ravi alustades ning vähemalt ühel korral peale ravi alustamist. Kliiniliselt olulisi muutusi elukvaliteedi näitajates ei leitud üheski uuringu rühmas.</p> <p>Uuringu autorid toovad eraldi välja olulise tähelepaneku, et vaatamata kombinatsioonravi toksilisusele (vaata ohutusprofiil) ei kajastu see patsiendi elukvaliteedi näitajates- taotluses kommenteeritud uurijate väitega võib nõustuda.</p> <p>Samuti on õige taotluses esitatud väide, et viimase vaheanalüüsi teostamise hetkeks oli jälgimisel 151 kombinatsioonravi patsienti, kellest 74% (112 patsienti) ei ole saanud mingit muud ravi. 18% (27 patsienti) praeguseni jälgitavatest patsientidest saavad järgnevat ravi (sh ka kirurgia ja kiiritusravi) ning 8% (12 patsienti) jätkavad endiselt raviga.</p> |
|--|--|

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Kõrvaltoimed taotluses kirjeldatud korrektselt, vastavad andmetele (1,4).

| | | | | |
|--|---|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus | Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus | | | |
| Väga sage ($\geq 1/10$) | <p>Raviga seotuks loetud kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines 95,5% kombinatsioonravi saanud haigetest, neist tõsised oli 55% haigetest.</p> <p>Kõrvaltoime tõttu katkestas ravi 29.4% patsientidest (võrrelduna 5.1% nivolumab rühmas). Tabelis on toodud taotluse aluseks olevas uuringus^{3,4,5} raporteeritud kõrvaltoimed, mis esinesid vähemalt 10% patsientidest või mis olid hinnanguliselt meditsiiniliselt asjakohased.</p> | | | |
| | Kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) | Ipilimumab + nivolumab (n= 313) | Nivolumab (n= 313) | Ipilimumab (n=311) |
| | Kõik kõrvaltoimed | 99,7% | 99,4% | 99,0% |

| | | | | |
|----------------------------------|--|-------|--------|-------|
| | Raviga seotud kõrvaltoimed | 95,5% | 82,1 % | 86,2% |
| | Neist rasked (Gr $\frac{3}{4}$) | 55% | 16,3% | 6,1% |
| | Väsimus | 35,1% | 34,2% | 28% |
| | Lööve | 40,3% | 25,9% | 32,8% |
| | Kihelus | 18,7% | 33,2% | 35,4% |
| | Kõhulahtisus | 44,1% | 19,2% | 33,1% |
| | Koliit | 11,8% | 1,3% | 11,6% |
| | Artralgia | 7,7% | 10,5% | 6,1% |
| | Iiveldamine | 25,9% | 13,1% | 16,1% |
| | Oksendamine | 15,3% | 6,4% | 7,4% |
| | Düspnoe | 10,2% | 4,5% | 4,2% |
| | Hüpotüreoidism | 15% | 8,6% | 4,2% |
| | Transaminaaside tõus | 17,6% | 3,8% | 3,9% |
| | <p>Korrektne on väide, et kõik kolm ravimit võivad põhjustada immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid.</p> <p>Samuti on õibe, et korrektse raviga immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed enamasti taanduvad, oluline on õigeaegne ravi alustamine ning monitoorimine. Immunravi (nii CTLA4 kui PD-1 antikehad) kõrvaltoimete käsitleks on väljatöötatud rahvusvahelised ravijuhised.</p> <p>Eestis on immuunravi kõrvaltoimetega toimetuleku kogemus olemas kõikides kasvajaavastast ravi osutavates haiglates ja jälgitakse rahvusvahelisi ravijuhendeid.</p> | | | |
| Rasked kõrvaltoimed | <p>Ravist põhjustatud surm</p> <ul style="list-style-type: none"> - Andmed taotluses esitatud korrektselt: <p>Kliinilises uuringus Checkmate 067 on uurijate hinnangul esinenud kõigis uuringurühmades surmajuhtumid.</p> <p>Kõik juhud on raporteeritud (neutropeenia nivolumab monoterapia rühmas, soole perforatsioon ipilimumab rühmas ning autoimmuunne müokardiit ja maksa nekroos kombinatsioonravi rühmas). Eranditult on kõik eelmainitud surmajuhtumid esinenud üle 100 päeva peale ravi lõppemist.</p> | | | |
| Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi | <p>Kirjeldataud taotluses korrektselt:</p> <p>Immunravi kõrvaltoimete diagnoosimiseks ning raviks on koostatud rahvusvahelised ravijuhised nii Ameerika onkoloogide ühenduse (ASCO) kui Euroopa onkoloogide ühenduse (ESMO) poolt.</p> | | | |

| | |
|--|---|
| | <p>Kindlasti peab immunraviga tegelev raviasutus olema nimetatud juhistega kursis ning ravima vastavalt juhistele.</p> <p>Ravi kirjeldatud korrektset:</p> <p>Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon),</p> <p>Nahalööbe raviks kasutatakse antihistamiinikume ning vajadusel paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), hüdrokortisooni sisaldavat salvi, rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid.</p> <p>Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormone:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni raskusastmega 2 immuunreaktsiooni puhul po. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul. ▪ 125mg metüülprednisolooni iv, kui tegemist 3-4 raskusastmega immuunreaktsiooniga, seejärel 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul (5). |
|--|---|

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside aluse, hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Immuunravi kogemus maailmas on juba aastast 2011

2011 kiitis FDA heaks ipilimumabi melanoomi raviks, detsembris 2014 kiitis FDA heaks nivolumabi metastaatilise melanoomi raviks, kombinatsioonravi kiideti FDA poolt heaks oktoobris 2015 peale taotluses käsitletud uuringu avaldamist.

2011 kiitis EMA heaks ipilimumabi melanoomi raviks, juunis 2015 kiitis EMA heaks nivolumabi metastaatilise melanoomi raviks, kombinatsioonravi kiideti EMA poolt heaks mais 2016 peale taotluses käsitletud uuringu avaldamist.

Kombinatsioonravi kogemus Eestis on vähene, kuna pole Eesti Haigekassa poolt rahastatud, üksikud patsiendid on saanud ravi omafinantseeringu abil, kuid piisav kogemus on olemas mõlema taotluses oleva preparaadiga eraldi.

Kogemus maailmas ulatuslik, kuna kombinatsioonravi peetakse rahvusvaheliste ravijuhendite järgi esmase ravivaliku standardiks (6,7).

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Hinnatakse, kas taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavad antud tervises seisundi hindamiseks või raviks tavapraktikana / standardravina. Hinnatakse, kas taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne. Vajadusel esitatakse omapoolsed ettepanekud koos põhjendustega.

Taotluses on korrektselt kirjeldatud Eesti Haigekassa poolt rahastatud metastaatilise melanoomi ravivõimalusi/alternatiive.

Kirjeldatud alternatiivid on kohased (standardravi vastavalt Eesti Haigekassa poolsele rahastusele) ja korrektsed käsitlemaks mitteresetseeritava/metastaatilise nahamelanoomiga patsientide ravi.

Samas on teada, et kombineeritud immuunravi (PD-1 antikehale lisatud CTLA4 antikeha) ravitulemused on võrreldes monoterapiaga paremad (1,2,4).

Efektiivsus võrrelduna alternatiiviga- kommenteeritud taotluses adekvaatselt (1,2,4).

Taotleldav ravi ipilimumab ja nivolumab kombinatsioonis on tõenduspoohiselt kõige tõhusam ravivalik metastaatilise melanoomi ravis (1,2,4)

58% ravi saavatest haigetest saavad raviefekti ning neist 22% saavutavad täisravivastuse (1,4).

Saavutatud ravivastuse kestvus on pikk (keskmine ravivastuse kestvus ei ole veel saavutatud), ning paljud patsiendid ei vaja muud onkopetsiifilist ravi üldse. Elus olevate, kuni 5 aastat jälgimisel olnud patsientide osakaal, kes ei ole mingit muud ravi vajanud on 74% kombinatsioonravi saanud haigetest ning 58% ja 45% haigetest (1,4).

Ravivaba periood (aeg mõõdetuna viimasest ravi manustamise päevast kuni järgmise ravi alguseni) on märkimisväärselt pikem kombinatsioonravi rühmas – 18.1 kuud võrrelduna 1.9 ja 1.8 kuud võrdlusrühmadega (1,4).

Ohutus võrrelduna alternatiiviga

Ravi ipilimumab ja nivolumab kombinatsioonis on toksiline ning tõsiseid kõrvaltoimeid esineb kuni 60% haigetest võrrelduna 23% nivolumabiga.

Uuringus osalenutest katkestas ravi 31% kombinatsioonravi saanud haigetest mitte haiguse progressiooni vaid ravist põhjustatud kõrvaltoimete tõttu (1,4).

Ravi katkestanud patsientide üldine elulemus ja progressioonivaba elulemus ei vähene võrreldes nendega, kes ravi jätkavad. Seega varane ravi katkestamine kõrvaltoime tõttu ei muuda haiguse prognoosi.

Elukvaliteedi näitajad ei halvene (1,4).

Ravijuhised NCCN - Uuendatud juhistes on kombinatsioon ipilimumab ja nivolumab esimeses raviliinis taotletud patsiendigrupile soovitatud kõrgeima tõendustasemega (kategooria 1).

Alternatiivina immuunravi monoterapiana.

Taotlusele lisaks:

kommentaarina on ravijuhises mainitud: *nivolumab/ipilimumab combination therapy is associated with improved ORR, PFS, and OS compared with single-agent ipilimumab, at the expense of significantly increased toxicity. Compared to nivolumab, the impact of nivolumab/ipilimumab combination therapy on OS is not known. The phase III trial of nivolumab/ipilimumab or nivolumab monotherapy versus ipilimumab monotherapy was conducted in previously untreated patients with unresectable stage III or IV melanoma. Relative indications for combination nivolumab/ipilimumab in comparison to PD-1 monotherapy include: patient willingness to take on high risk of treatment – related toxicities (immune-related adverse events); absence of comorbidities or autoimmune processes that would elevate the risk of irAE; patient social support and anticipated compliance with medical team to handle toxicities, and absent/low tissue PD-L1* (6).

ESMO – 2019 a septembris kaasajastatud ESMO Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up kokkuvõttes on kombinatsioonravi tõendatud esimeses raviliinis soovitusena IA olenemata patsiendi mutatsiooni staatusest (7)

ESMO-MCBS - Kliinilise kasu ja kulu suhet arvestades gradeerub kombinatsioonravi skaalale 4 maksimaalsest 5-st (7).

| Alternatiivi liik | Alternatiiv | Lisaselgitus / märkused |
|---|---|-------------------------------------|
| 1.Monoteraapia antikehaga PD-1 | Pembrolisumab 200mg iv | Olenemata BRAF mutatsioonist |
| 2.Monoteraapia antikehaga PD-1 | Nivolumab 240mg iv | Olenemata BRAF mutatsioonist |
| 3.Kombineeritud sihtmärkravi BRAF/MEK inhibiitoriga | Dabrafenib 150mg ja trametiniib 2mg p.o | BRAFV600 mutatsiooniga patsientidel |

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

Hinnatakse, kas taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid ning kas taotluses viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel. Vajadusel esitatakse omapoolsed viited ravijuhistele.

Taotluses viidatud ravijuhised on asjakohased, laialdaselt aktsepteeritud ja ajakohastatud, kehtivad rahvusvaheliselt (6,7).

| Ravijuhise nimi | Ravijuhise ilmumise aasta | -soovitused ravijuhises -soovitused taotletava teenuse osas -soovitused alternatiivse raviviisi osas | Soovituse tugevus ja soovituselise aluseks oleva tõendusmaterjali tase |
|--|--------------------------------|---|--|
| NCCN (National Comprehensive Cancer Network) | Version 3.2020 May 18, 2020 | Ipilimumab + nivolumab esimene raviliin Alternatiiv olenemata BRAF mutatsiooni staatusest: 1.Pembrolisumab monoteraapia 2.Nivolumab monoteraapia Alternatiiv BRAF muteerunud haigetel: 1. Dabrafenib + trametiniib 2. Vemurafeniib + kobimetiniib* 3. Binimetiniib + enkorafeniib* *ei ole | kategooria 1 kategooria 1 kategooria 1 kategooria 1 kategooria 1 kategooria 1 |

| | | rahastatud Eestis | |
|--|-----------|--|-----------------------|
| ESMO (European Society for Medical Oncology) | Sept 2019 | Ipilimumab + nivolumab esimene raviliin Alternatiiv olenemata BRAF mutatsiooni staatusest: 1. Pembrolisumab monoterapia 2. Nivolumab monoterapia Alternatiiv BRAF muteerunud haigetel: 1. Dabrafenib + trametiniib 2. Vemurafeniib + kobimetiniib* 3. Binimetiniib + enkorafeniib* *ei ole rahastatud Eestis | Kõik ESMO – MSBS 4 IA |

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta: vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused ja ravimiteenuste korral raviskeem), kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Lisaks analüüsitakse taotleja poolt esitatud kuluandmeid: kas esitatud ressursid, nende mahud ja optimaalne kasutusaeg on usutavad.

Tegevuste kirjeldus taotluses korrektne:

Teenust saab osutada selleks ettenähtud osakonnas (statsionaarne, ambulatoorne), kus on olemas kõik teenuse rakendamiseks vajalikud tingimused ja vahendid (infusioonipumbad, on tagatud tüsistuste ravi, intensiivravi teenuse võimalus, tsentraalne ravimite lahustamise keskus, kehtestatud tsütotoksiliste ainete käitlemise kord).

Nivolumabi manustatakse intravenoosse infusioonina kalkuleeritud doosis 1mg/kg 60 minuti jooksul. Enne ja pärast ravimi manustamist on vajalik kanüüli voolutus kokku NaCl 0,9% 100,0 ml.

Ipilimumab infusioon järgneb 30 minutit peale nivolumabi manustamise lõppemist ning kestab 90 minutit. Peale ravimi manustamist on vajalik kanüüli voolutus kokku NaCl 0,9% 100,0 ml.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Vajadusel täpsustatakse informatsiooni alapunktides 9.1-9.6 koos põhjendustega.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: taotluses korrektsed, mitteresetseeritava/metastaatilise melanoomi raviks kogemus ja oskused AS

Ida- Tallinna Keshaiglas, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, SA Põhja- Eesti Regionaalhaiglas.

- 9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp- enamasti ambulatoone teenus, harva päevastatsionaaris või statsionaarses osakonnas.
- 9.3. Raviarve eriala: onkoloogia (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses)
- 9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: pole kohaldatav
- 9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: täiendava väljaõppe vajadus puudub, teenust osutada/ravi ordineerida saavad ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses) ja ravimi manustamist viivad läbi ainult kasvajakasvatase ravi manustamise väljaõppe saanud õed.
- 9.6. Teenuseosutaja valmisolek: Võib nõustuda, et teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks, uute teenuste osutamiseks.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Andmed asjakohased, kombinatsioonravi ja/või monoteraapia läbiviimise kogemus olemas kõigil kolmel taotluses oleval raviasutuses.

PD-1 antikehaga ravi Eesti Haigekassa teenuste loetelus mitteresetseeritava/metastaatilise melanoomi raviks alate aastast 2017, samuti on kõikidel taotluses nimetatud raviasutustel immuunravi läbiviimise kogemus ka teiste kasvajakasvatemetega, nt mitteväikerakk-kopsuvähk, neeruvähk.

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

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed, arvestades teenuse osutajate arvu Eestis, olemasolevat infrastruktuuri jm. Hinnatakse, kas patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ning esitatud selgitused on õiged ja asjakohased. Hinnatakse, kas teenuse prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta, on õige ja asjakohane. Vajadusel esitatakse oma ettepanekud koos põhjendustega muudatuste kohta.

Taotluses täpset prognoosi aastate kaupa pole esitatud, kuid arvestades diagnoositud melanoomijuhtude arvu Eestis, metastaatilise haiguse osakaalu nendest ja ka senist kogemust monoteraapiaga, võib nõustuda, et kombinatsioonravi võiks vajada igaaastaselt 20-25 patsienti.

Kindlasti on maksimaalne ravikuuride arv ühel patsiendil 4 (1,4).

Kombinatsioonravi kasutatakse ainult vastavalt uuringus olnud patsiendipopulatsioonile (heas üldseisundis (ECOG 0-1), kaasnevate autoimmuunhaigusteta, aktiivsete ajumetastaasideta jne (1,4).

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

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusele, kas on esitatud kõik asjakohased teenused, mida uus teenus hakkab asendama ning kas on taotluses adekvaatselt esitatud andmed teenuste asendamise osakaalude ja uute ravijuhtude kohta. Vajadusel lisatakse omapoolsed täiendused alapunktides 12.1-12.7 ning ettepanekud koos põhjendustega.

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule- tervishoiuteenus 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule: monoterapia korral samuti tervishoiuteenus 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Andmed taotluses õiged:

Alternatiivne Haigekassa poolt rahastatud raviteenus on:

1. Pembrolisumab monoterapia (254R)
2. Nivolumab monoterapia (255R)
3. Dabrafenib/trametinib (soodusravimite loetelus soodustuse määraga 100%)

Kindlasti ei sobi kõik metastaatilise melanoomi süsteemraviga alustavad haiged kombinatsioonraviks üldseisundi, kaasnevate haiguste, võimalike toksiliste kõrvaltoimete tõttu. Seega ei saa väita, et eelpool nimetatud alternatiive võiks ja peaks taotletav teenus täielikult asendama.

Nõustun, et taotletava teenuse rahuldamisel ei lisandu ravi saavate patsientide hulk vaid laieneb pakutava ravialternatiivide valik. Kui haigus progresseerub CTLA4/PD-1 ravi ajal ei peaks patsient teises raviliinis saama PD-1 antikehaga ravi. Võttes aluseks uuringus saavutatud täisravivastuse osakaal 22% on eeldatav langus pikaajalist ravi saavate patsientide arvel (nii BRAF/MEK kui PD-1 ravi)

- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?- ei ole uued, sama patsiendipopulatsioon saaks ravi kas pembrolisumabi, nivolumabi või dabrafeniibi/trametiniibiga.
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusena kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal- ei ole kohaldatav, lisa soodusravimeid/meditsiiniseadmeid ei lisandu, võimalike kõrvaltoimete ravi ja selleks kulutatavad ressursid sarnased alternatiivsele ravile pembrolisumabiga, nivolumabiga, dabrafeniibi/tramentiniibiga. Kõrvaltoimeta raviks vajaminevad ravimid kirjeldatud taotluses kõrvaltoimete/ohutuse juures. Radioloogiliste uuringute teostamise hulk ei suurene.
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal- ei ole kohaldatav, lisa soodusravimeid/meditsiiniseadmeid ei lisandu, võimalike kõrvaltoimete ravi ja selleks kulutatavad ressursid sarnased alternatiivsele ravile

pembrolisumabiga, nivolumabiga, dabrafeniibi/tramentiniibiga. Kõrvaltoimeta raviks vajaminevad ravimid kirjeldatud taotluses kõrvaltoimete/ohutuse juures. Radioloogiliste uuringute teostamise hulk ei suurene.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele- andmed taotluses korrektsed, Teenus omab olulist mõju inimese edasisele toimetulekule tänu eluea pikenemisele. 22% haigetest saavutavad täisravivastuse, st puudub igasugune märk haigusest organismis. 5 aastat peale ravi lõpetamist ei vaja 75% raviefekti saanud haigetest edasist onkoloogilist ravi

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

Hinnatakse patsiendi omaosaluse vajalikkust, omaosaluse protsenti ja maksmise võimalusi arvestades Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut 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.

Kuna ravitulemused mitteresetseeritava /metastaatilise melanoomi korral toetudes avaldatud uuringutele on kombinatsioonraviga paremad kui alternatiivsete ravivariantide korral, siis ei ole teenuse osutamisega taotletav eesmärk saavutatav teiste ravimeetoditega.

Teenus on suunatud haiguse ravimisele, 22% patsientidest saavutavad täisravivastuse.

Omaosaluse eeldamine antud tervishoiuteenuse osutamisel ei ole reaalne.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased. Vajadusel esitatakse täiendavad andmed.

Taotluses esitatud andmed õiged, väärkasutamise ja liigkasutamise võimalust ei ole.

Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

Teenuse osutamine üle 4 ravikuuri ei ole lubatud (pole uuritud üheski kombinatsioonravi kliinilises uuringus).

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Hinnatakse, kas patsiendi isikupära võib mõjutada ravi tulemusi; kui jah, siis lisatakse selgitused, kuidas võib see ravi tulemusi mõjutada.

Ei ole kohaldatav, patsiendi isikupära ravitulemust ei mõjuta.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Hinnatakse, kas tulenevalt näidustusest, kasutusviisist, ravikvaliteedi tagamise vajadusest vms on põhjendatud lisada teenusele kohaldamise tingimusi. Põhjendatuse korral sõnastada kohaldamise tingimused.

Optimaalse teenuse kasutamise seisukohalt on teenuse osutamiseks vajalik multimodaalse paikmepõhise onkoloogilise konsiiliumi otsus.

Teenuse pikem kasutus kui 4 ravikuuri ei ole lubatud

17. Kokkuvõte

Esitatakse kokkuvõtte koostatud hinnangust, kus kajastatakse alljärgnev informatsioon. Millisel näidustusel teenuse hüvitamist taotletakse. Milline on teenuse tulemuslikkus ja ohutus võrreldes alternatiivsete raviviisidega. Kuidas on ravijuhendites teenust kajastatud? Millised kohaldamise tingimused tuleks sätestada, et oleks tagatud tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalne kasutus.

Taotluse eesmärgiks on lisada tervishoiuteenuste loetellu kombineeritud immuunravi CTLA4 antikeha ipilimumab ja PD-1 antikeha nivolumab metastaatilise melanoomi ravis esimeses raviliinis.

Kombineeritud immuunravi CTLA4 antikeha ipilimumabi ja PD-1 antikeha nivolumabiga kasutatakse metastaatilise melanoomi raviks, taotletav teenus on rahvusvahelises ravijuhendites tõendatuse astmega I ja praeguseks on olemas kuni 5 aasta pikkused elulemuse andmed (1,4).

Mitteresetseeritava või metastaatilise nahamelanoomi raviks (staadiumid IIIC/IIID-IV) on ravimeetodiks süsteemne ravi.

Pikka aega oli ainsaks ravivariandiks palliatiivne keemiaravi dakarbasiini monoterapiaks (ravivastus alla 10%) (2).

Alates 2017 a on Eesti Haigekassa poolt rahastatud mitteresetseeritava/metastaatilise nahamelanoomi raviks lisaks palliatiivsele keemiaravile (dakarbasiini sisaldavate raviskeemide, tervishoiuteenus 313R) palliatiivne immuunravi PD-1 antikehadega või sihtmärkravi BRAF/MEK inhibiitoritega.

Ravivariandid sõltuvad sellest, kas patsiendi kasvajakoes on leitud BRAF V600 mutatsioon või mitte.

Patsientidele, kelle kasvajakoes ei ole leitud BRAF V600 mutatsiooni, on tervishoiuteenuste loetelus rahastatud lisaks dakarbasiini sisaldavale keemiaravile (tervishoiuteenus 313R) palliatiivne immuunravi monoterapiaks.

Palliatiivne immuunravi monoterapiaks on kirjeldatud kahes tervishoiuteenuses:

3. 254R (Kaugelearenenud melanoomi, kopsukasvaja ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi pembrolizumabiga, 3-nädalane ravikuur)
4. 255R (Kaugelearenenud melanoomi ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi nivolumabiga, 2-nädalane ravikuur).

Patsientidel, kellel on kasvajakoes sedastatud BRAF V600 mutatsioon, on ravivariantideks lisaks palliatiivsele immuunravile PD-1 antikehadega (pembrolizumab või nivolumab monoterapiaks, tervishoiuteenuste koodid vastavalt 254R ja 255R) ka Eesti Haigekassa soodusravimite nimekirjas olev sihtmärkravi BRAF/MEK inhibiitoritega (dabrafeniibi kombinatsioonis trametiniibiga).

Taotluses kajastatud uuringu alusel on kombinatsioonravi tulemused (esimesed uuringu tulemusnäitajad (PFS ja OS) paremad kui mõlema monoterapiaks grupi tulemused (5 aasta PFS kombinatsioonravigrupis 36%, nivolumabi grupis 29%, ipilimumabi grupis 8%), HR kombinatsioonigrupis võrreldes nivolumabi grupiga 0,42, $p < 0,001$; 5 aasta OS kombinatsioonravigrupis 52%, nivolumabi monoterapiaks grupis 44%, HR 0,83 (0,67 – 1,03).

Ohutuse koha pealt on teada, et kombinatsioonravi grupis esineb immunnaviga seotud kõrvaltoimeid veidi rohkem, kui näiteks nivolumabi monoterapia grupis (raviga seotud kõrvaltoimeid 95,5% vs 82,1%), kuid teadliku patsiendi valikuga (heas üldseisundis, ilma teadaolevate autoimmuunhaigusteta) saab kõrvaltoimete esinemist kombinatsioonravigrupis hästi ohjata.

Ravijuhendites on taotletav teenus esmase ravisoovitusega nii ESMO ravijuhendis kui ka NCCN ravijuhendis.

| Ravijuhise nimi | Ravijuhise ilmumise aasta | -soovitused ravijuhises -soovitused taotletava teenuse osas -soovitused alternatiivse raviviisi osas | Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase |
|--|--------------------------------|---|--|
| NCCN (National Comprehensive Cancer Network) | Version 3.2020 May 18, 2020 | Ipilimumab + nivolumab esimene raviliin Alternatiiv olenemata BRAF mutatsiooni staatusest: 1. Pembrolisumab monoterapia 2. Nivolumab monoterapia Alternatiiv BRAF muteerunud haigetel: 1. Dabrafenib + trametiniib 2. Vemurafeniib + kobimetiniib* 3. Binimetiniib + enkorafeniib* *ei ole rahastatud Eestis | kattegoria 1 kattegoria 1 kattegoria 1 kattegoria 1 kattegoria 1 |
| ESMO (European Society for Medical Oncology) | Sept 2019 | Ipilimumab + nivolumab esimene raviliin Alternatiiv olenemata BRAF mutatsiooni staatusest: 1. Pembrolisumab monoterapia 2. Nivolumab monoterapia Alternatiiv BRAF muteerunud haigetel: 1. Dabrafenib + trametiniib 2. Vemurafeniib + kobimetiniib* 3. Binimetiniib + enkorafeniib* *ei ole | Kõik ESMO – MSBS 4 IA |

| | | | |
|--|--|-------------------|--|
| | | rahastatud Eestis | |
|--|--|-------------------|--|

Optimaalse kasutuse seisukohalt on vajalik multimodaalse paikmepõhise konsiiliumi otsus, kes soovitab taotletavat teenust vastavalt patsiendi üldseisundile, haiguse levikule, kaasnevatele haigustele.

18. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viited 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 viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.

1. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hogg D, Hill A, MárquezRodas I, Haanen J, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbé C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bastholt L, Rizzo JI, Balogh A, Moshyk A, Hodi FS, Wolchok JD. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019 Oct 17;381(16):1535-1546. doi: 10.1056/NEJMoa1910836. Epub 2019 Sep 28.
2. Schadendorf, D, van Akkool, A.CJ, Berking, C, et al. Melanoma. *Lancet* 2018;392:971-84
3. Vähihaigestumus Eestis 2016 Tervise Arengu Instituut / Eesti Vähiregister https://www.tai.ee/images/Vahihaigestumus_Eestis_2016.pdf
4. Larkin J Chiarion-Sileni V Gonzalez R et al Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma; *N Engl J Med* 2015; 373:23-34
5. . Haanen, F. Carbonnel, C. Robert, K. Kerr, S. Peters, J. Larkin and K. Jorda. Management of toxicities of immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2017) 28 (suppl 4): iv119–iv142.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf.cutaneous_melanoma.pdf
7. O. Michielin, A. van Akkooi, P. Ascierto, R. Dummer & U. Keilholz Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology*, mdz411, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz4>