

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

<b>1. Taotluse algataja</b>	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Onkoloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>Hiiu 44, Tallinn 11619</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>6172436/6172438</i>
E-posti aadress	<i>kadri.putnik@regionaalhaigla.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Kadri Putnik Onkoloog SA Põhja Eesti Regionaalhaigla Tel: 6172436 <i>kadri.putnik@regionaalhaigla.ee</i>

<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	Kaugelearenenud melanoomi ravi PD-1 vastase antikehaga, üks ravinädal
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus ( <i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	237R
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<p>Teenust kasutatakse ainult haigetel, kes vastavad järgmistele kriteeriumitele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- histoloogiliselt kinnitatud pahaloomuline melanoom;</li> <li>- lokaalselt levinud mitteopereeritav (IIIC staadium) või kaugelearenenud (IV staadium) melanoom</li> <li>- täiskasvanud patsiendid</li> <li>- sooritusvõime ECOG skaalal 0-1</li> <li>- haigus on progresseerunud eelneva BRAF inhibiitor raviga</li> </ul>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse ( <i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine <input checked="" 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. Tõenduspõhisus 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, 29).

Maliigse melanoomi esinemine varieerub 3-5 juhust / 100 000 elaniku kohta Vahemeremaades kuni 12-20 juhuni / 100 000 elaniku kohta Põhjamaades (4). **2014. aastal oli Eestis Vähiregistri andmetel 220 melanoomi esmasjuhtu.** Haigestumuskordaja oli 16,74 juhtu / 100 000 elaniku kohta (naistel vastavalt 18,86 ja meestel 14,32)(5).

Melanoomil on leitud geenimutatsioone (BRAF, N-RAS, c-KIT), mis omavad rolli haiguse progressioonis. Neist enim uuritud BRAF-mutatsiooni olemasolu on halvema prognoosi näitajaks eelkõige metastaseerunud kasvaja korral. Mutatsioon BRAF geenis, reguleerib seriin-teoriin BRAF kinaasi (7; 29). **BRAF V600 mutatsiooni esineb ligikaudu 45-50% melanoomiga haigetel** (7;8;29). Onkogeense BRAF mutatsiooni olemasolu tingib RAF-MEK-ERK signaalsüsteemi püsiva aktivatsiooni, mis omakorda tüüpiliste kasvufaktorite puudumise korral stimuleerib kasvajakude agressiivsemat kasvu, proliferatsiooni ja elulemust (9).

**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 staadiumi ehk kaugmetastaasidega melanoomi ja kauglearenenud regionaalse levimusega ehk mitteresetseeritavat IIIc staadiumi melanoomi diagnoositakse Eestis igal aastal keskmiselt 30 juhtu.**

Mitteresetseeritava või metastaatilise haiguse (staadium IIIc-IV) korral on melanoomiga haigete ainus tõenduspõhine üldist tulemust pikendav ravimeetod süsteemne ravi. Kuni aastani 2010 oli kauglearenenud pahaloomulise melanoomi süsteemse ravi rahvusvaheliseks tunnustatud "kuldseks standardiks" dakarbasiin (DTIC) monoterapia (2;4;10;11;12). Nimetatud monoterapiaga on kirjanduse andmetel ravivastuse saavutanute osakaal madal jäädes vahemikku 5-12% ning vähesed saavutavad osalise või täieliku ravivastuse (29). Elulemuse mediaan on vahemikus 5,6-7,8 kuud (13; 27; 28). Traditsioonilise keemiaravimi või ravimite kombinatsiooniga ei ole saavutatud statistiliselt olulist progressioonivaba (*PFS, progression free survival*) või üldise eluea (*OS, overall survival*) pikenemist (2; 4; 13; 15; 29)

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.

2014 aastal registreeritud kaugelearenenud melanoomi ravis on kasutusel kaks sarnase toimemehhanismiga T-rakulist immuunsust moduleerivat ravimit - **pembrolisumab** ja **nivolumab**. Nimetatud ravimid on näidustatud (4, 6; 8; 29):

1. Esimese ravivalikuna - haigetele kes varasemalt süsteemset ravi saanud ei ole,
2. Teise ravivalikuna - haigetele kelle haigus on progresseerunud immuunravi (CTLA4 antikeha ipilimumab), keemiaravi või BRAF/MEK inhibiitorite ajal.

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.

2016 aasta detsembri seisuga on Euroopa Liidu liikmesriikides registreeritud ning kasutusel järgmised ravimid metastaatilise melanoomi ravis:

1. Vemurafeniib – kasutuskogemus Eestis piirdub vaid kliiniliste uuringute ning laiendatud kättesaadavuse kaudu. Soodusravimi taotlust ei ole rahuldatud
2. Kobimetiniib – kasutuskogemust Eestis ei ole rahastuse puudumise tõttu
3. **Dabrafeniib – ravim on lülitatud 01.01.2016 soodusravimite loetellu 100%-lise soodustuse määraga**
4. Trametiniib – ravimil puudub rahastus, kasutuskogemus on laiendatud kättesaadavuse programmi raames. Soodusravimi taotlus on endiselt menetlemisel
5. Ipilimumab – kasutuskogemus laiendatud kättesaadavuse ning omaosalusega patsientidel näol. Tervishoiuteenuse loetelu taotlus tagasilükatud
6. **Pembrolisumab – kasutuskogemus omaosalusega ning kliiniliste uuringute patsientide näol. Tervishoiuteenuse loetellu lülitatud alates 01.01.2017 mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoomiga haigetel, kelle sooritusvõime on 0-1 (ECOG skaalal) ravimiteenust ei tohi kasutada patsientidel, kes on raviks saanud soodusravimite loetellu kuuluvat BRAF inhibiitorit**
7. **Nivolumab - kasutuskogemus omaosalusega ning laiendatud kättesaadavuse programmi näol. Tervishoiuteenuse loetellu lülitatud alates 01.01.2017 mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoomiga haigetel, kelle sooritusvõime on 0-1 (ECOG skaalal) ravimiteenust ei tohi kasutada patsientidel, kes on raviks saanud soodusravimite loetellu kuuluvat BRAF inhibiitorit**

### 3.2. teenuse tõendus põhisisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Teenus 237R kehtiv näidustus: mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoomiga haigetel, kelle sooritusvõime on 0-1 (ECOG skaalal) ravimiteenust ei tohi kasutada patsientidel, kes on raviks saanud soodusravimite loetellu kuuluvat BRAF inhibiitorit

Taotletav teenus 237R näidustuse laiendus: **Süsteemne ravi PD-1 vastase antikehaga kaugelearenenud või mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud BRAFV600E mutatsiooniga melanoomiga haigetel, peale haiguse progressiooni BRAF inhibiitoriga. Haige sooritusvõime (PS) on vähemalt 2 ning eeldatav eluiga üle 6 nädala.**

Toome tabelina ära PD-1 inhibiitoriga (pembrolisumab, nivolumab) läbiviidud uuringute loetelu, kus osalesid haiged kaugelearenenud melanoomiga.

Uuringu väljaarvamise kriteeriumitesse on kuulunud patsiendid, kellel olid sümptomaatilised kesknärvisüsteemi metastaasid, teadaolevad autoimmuunse geneesiga kroonilised haigused, silmast või limaskestadest lähtunud melanoom ning sooritusvõime ECOG skaalal üle 2. Eraldi on äratoodud uuringud varasemalt ravimata ning eelnevalt ravi saanud (sh BRAF inhibiitorid) haiged.

**Teadaolevalt ei ole publitseeritud kliinilist uuringut, mis võrdleks PD-1 antikeha toimet BRAF mutatsiooniga haigetel peale progressiooni BRAF inhibiitoriga.** Minimaalsed kokkuvõtted saab teha taotluses esitatud nn varasema raviga (sh ka BRAF inhibiitorid) progresseerunud populatsiooniga uuringute põhjal, kuid taotluse koostaja arvates ei ole see päris korrektne väikese patsientide arvu tõttu (pt osakaal alla kolmandiku uuritavatest).

**Puuduvad ka kliinilised publitseeritud uuringud, mis võrdleksid omavahel BRAF inhibiitorite ja PD-1 antikehade kliinilist tõhusust nii esimese ravivaliku kui ka nn II-liini ravis.** Taotluse esitamise hetkel on veel käimasolevad ning avaldamata rahvusvahelisi kliinilisi uuringuid, mis võrdlevad omavahel nimetatud ravimite (PD-1 antikehad, BRAF/MEK inhibiitorid) erinevaid kombinatsioone ning järjestusi. Lisaks toimuvad uuringud ka haiguse neoadjuvantse ja adjuvantse ravi osas.

Loetellu ei ole lisatud publitseeritud uuringuid, mis käsitlevad PD-1 antikeha kombinatsioonravi.

**Tõendus põhine alus piirata teenust vaid esimese raviliiniga puudub.**

Jrk nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostus	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)	B - 3 faasi randomiseeritud topeltpime uuring	418 metastaatilise/mitte resetseeritava melanoomiga varasemalt süsteemselt ravimata	Nivolumab 3mg /kg IV Q2W	OS	PFS, ORR, PD-L1 ekspressioon	DTIC 1000mg/m2 Q3W

2	Weber et al Checkmate 037 (14)	B – 3 faasi random iseeritud avatud uuring	405 metastaatilise melanoomiga patsiendid <b>peale progressiooni ipilimumab ravi ja BRAF positiivsete progressiooni BRAF inhibiitorite järel</b>	Nivolumab 3mg /kg IV Q2W	OS, ORR	PFS, PD-L1 ekspressiooni seos üldise elulemusega; Terviseiga seotud elukvaliteedi näitajad (EORTC-QLQ –C30)	Uurija poolt valitud keemiaravi (DTIC 1000 mg/m <sup>2</sup> IV Q3W või Carboplatin (AUC 6) IV ja Paklitakseel 175mg/m <sup>2</sup> Q3W)
4	C.Reober et al Keynote 006 (16,21)	B – 3 faasi random iseeritud topeltpi me	834 kaugele- arenenud melanoomiga patsiendid, kes <b>ei olnud eelnevalt saanud ravi ipilimumabiga</b>	pembrolizumab 10mg/kg iga 3 nädala järel; pembrolizumab 10mg/kg iga 2 nädala järel	PFS, OS	ORR, DOR, ohutus	Ipilimumab 3mg/kg Q3W
Uuringusse kaasati BRAF positiivsed haiged, kes olid varasemalt saanud BRAF inhibiitorit (16.2%)							
5	A. Ribas et al Keynote 002 (17)	B – 2 faasi random iseeritud topeltpi me	540 kaugele- arenenud melanoomiga eelnevalt ravi saanud patsiendid,	pembrolizumab 2mg/ kg iga 3 nädala järel; pembrolizumab 10mg/ kg iga 3 nädala järel	PFS OS	ORR, DOR; ohutus	kemoteeraapia (s.h. dakarbasiin, temosolomiid, paklitakseel+ karboplatiin, paklitakseel, karboplatiin)
Uuringusse olid kaasatud haiged, kes olid ravitud ipilimumabiga ja BRAF V600 mutatsiooni korral BRAF- ja/või MEK-inhibiitoriga (125pt/23%)							
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.	pembrolizumab 2mg/ kg iga 3 nädala järel; pembrolizumab 10mg/ kg iga 3 nädala järel	ORR	DOR, PFS, OS, ohutus	Võrreldav ravim puudub
Kokku oli uuringus 16% patsiente, kes olid eelnevalt saanud ravi BRAF ja/või MEK inhibiitoriga.							

7	<i>S. Topalian et al NCT00730639 (19, 20)</i>	<i>1 faasi avatud uuriring</i>	<i>296 kaugelearenenud kasvajaga patsienti, kellest oli 104 metastaatilise melanoomiga varasemalt ravi saanud haiget</i>	<i>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</i>	<i>Ohutus, ORR</i>	<i>DOR, OS</i>	<i>Võrreldav ravim puudub</i>
---	---	--	--	--	------------------------	----------------	-----------------------------------

*47% melanoomi haigestest olid saanud vähemalt kolme erinevat raviliini (nn heavily pre-treated)*

*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) Clinical Practice Guidelines (4)**  
Ravijuhistes on pembrolisumab ja nivolumab esimese võimaliku raviliinina BRAF positiivsete melanoomide korral BRAF/MEK inhibiitorite kõrval (tõestatuse aste IIA) või peale progressiooni (II-liini ravina) BRAF/MEK inhibiitorite järel (tõestatuse aste IIA). Ravi dakarbasiiniga (tõendatuse aste IIC) on ravijuhiste järgi soovitatud vaid juhtudel, kui kliinilised uuringud või eelpool nimetatud ravimid ei ole riigis kättesaadavad.
- 2. EADO (Euroopa Dermato-Onkoloogide Assotsiatsioon) koostöös Saksamaa dermatoloogide ja onkoloogide töörühmaga (DeGOG) poolt väljatöötatud melanoomi käsitlemise ühtne konsensus on kaasajastatud 2016 aastal (29).**  
Ravijuhis soovitab BRAF mutatsiooniga haigetele esimeses liinis nii immuunravi PD-1 antikehaga kui BRAF/MEK inhibiitorit. Konsensusdokument toob välja, et publitseerimise hetkeks puudub tõenduspõhine kindel eelistus millist ravi eelistada esimeses liinis ning millist teises liinis. Keemiaravi on soovitatud vaid juhtudel kui eelnevalt loetletud ravimid on vastunäidustatud või pole kättesaadavad.
- 3. NICE (National Institute Clinical Excellence, Ühendkuningriik) ravijuhised soovivad tõenduspõhiste andmete alusel ravi PD-1 antikehaga esimese ravivalikuna (8).** NICE on kiitnud heaks nii pembrolisumab kui nivolumab kasutuse NHS metastaatilise melanoomi korral tingimustel, milles on omavahel kokkuleppinud rahastaja ning ravimitootja. Raviliini piirangut BRAF positiivsetele ei ole. 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).**

Kõik nimetatud ravijuhised soovivad ka kombinatsioonravi PD-1 antikeha ja CTLA4 antikehaga, kuid antud taotluse kontekstis on see teadlikult käsitlemata jäetud.

### **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 või BRAF inhibiitoritega (mutatsiooniga patsiendid) Näidustust muudeti FDA poolt 1. Oktoobril 2015, mil registreeriti ravimi kasutamine esimeses raviliinis kas monoteerapiana või kombinatsioonis koos CTLA4 vastase antikeha ipilimumabiga BRAF WT (*wilde type*) patsientidele ning II-liinis. Alates 2016 aasta jaanuarist on taaskord näidustust muudetud uute kliiniliste uuringute valguses (Checkmate 067) ning ravim on lubatud kasutada nii kombinatsioonis kui monoteerapiane esmase valikuna nii BRAF mutatsiooni omavate patsientidele kui metsikut tüüpi mutatsiooniga patsientidele.

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 olenemata haiguse mutatsiooni staatusest.

**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 monoteerapia korral 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.

2017 aastast on ravi PD-1 antikeha (pembrolisumab ja nivolumab) kompenseeritud patsientidele tervishoiuteemuse loetelu alusel patsientidele, kes ei ole saanud ravi soodusravimina BRAF inhibiitorit.

***Teenuse kättesaadavus Euroopa Liidu riikides:***

Eesti Onkoloogide Seltsile teadaolevalt puudub EL liikmesriikides teenusele kasutuspiirang (eelnev ravi BRAF inhibiitoritega), sest selle puudub tõenduspõhine alus.

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

Patsiendi ravialternatiiviks peale BRAF inhibiitor ravi on tervishoiuteenuse kood 313R (*Naha, luude ja pehmete kudede kasvajate kemoteerapiakuur*). 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 on vastunäidustatud (näiteks äge autoimmuunne haigus) või kolmandas raviliinis.

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

**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):**

Teenuse taotleja teadolevalt puudub publitseeritud kliiniline uuring, mis oleks hinnanud PD-1 antikehade tõhusust peale progressiooni BRAF inhibiitoritega, ses haiguse korral on registreeritud standardina ka ipilimumab.

Käesolevas tabelis on äratoodud kahe kliinilise uuringu andmed (Checkmate 037 ja Keynote 002) ravi refraktaarsete haigetega (progressioon ipilimumab ja/või BRAF inhibiitoriga).

BRAF mutatsiooniga haigete hulk on mõlemas uuringus alla kolmandiku ning eraldi seda subgroupi analüüsitud ei ole.

**Pikaajaline üldine elulemus (*long-term overall survival*)** – on termin mida ei ole metastaatilise melanoomi käsitlemisel kasutusel olnud enne 2010 aastat, mil avaldati esimesed immuteraapia tulemused selle haiguse ravis. Üldise elulemuse platoo saabub erinevate uuringute andmetel keskmiselt 2 aasta jooksul. Seda sama mustrit järgivad kõik taotluses mainimist leidnud ravimid:

- CTLA4 antikeha **ipilimumab**: 3-aasta elulemus 21%; 5-aasta elulemus 18% (30);
- mõlemad PD-1 antikehad **pembrolisumab** ja **nivolumab**: 2-aasta elulemus 55-61%; 3-aasta elulemus 40% ning 5-aasta elulemus 35% (31, 32, 33);
- Sarnane elulemuse kõver on järgitav ka BRAF/MEK inhibiitorite kombinatsioonravi korral: 2-aasta elulemus 48-50%; 3-aasta elulemus 44% (34; 35);

P 3.2. tabeli uuringu järk nr.	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus	Olemasolev teenus (keemiaravi - 313R sisalduvad skeemid)
1	2	3	4
2 – Checkmate 037		<b>Nivolumab</b>	<b>Keemiaravi uurija valikul DTIC (1000 mg/m<sup>2</sup>) või karboplatiin ("AUC 6") ja paklitakseel (175 mg/m<sup>2</sup>)</b>
		Mõlemas rühmas oli <b>BRAF</b> mutatsiooniga haigeid 22%	
	<i>Progressioonivaba elulemus (PFS)</i>	4.7 kuud (95% CI 2.3–6.5)	4.2 kuud (95% CI 2.1–6.3)
	<i>2 aasta PFS</i>	20%	4%
	<i>Üldine elulemus (OS)#</i>	15.7 kuud	14.4 kuud
		16.4 kuud†	11.8 kuud †
	<b>Keemiaravi rühmast jätkas peale progressiooni 62% muu süsteemse raviga</b>		



		<b>mildest 40% oli ravi (PD-1-ga) pembrolisumabiga.</b> <i>Patsientide rühmad olid ebavõrdsetes proportsioonides nivolumab rühma kahjuks (suurem osakaal patsiente nn halva prognoosiga haigeid – kõrge LDH (52% vs 38%) ja aju metastaasid (20% vs 14%))</i>	
	Objektiivne ravivastuse määr#	27%	10%
		täielik ravivastus 6% osaline ravivastus 21%	täielik ravivastus 1% osaline ravivastus 9%
	Ravivastuse saavutamiseks kulunud ajavahemiku mediaan	2,2 kuud (1,4 - 7,4)	2,1 kuud (1,9 - 5,1)
	Ravivastuse kestvus#	31.8 kuud	12.8 kuud
# kaasajastatud andmed, mis avaldatud 2016 Society of Melanoma Research (SMR) kongressil † post hoc analüüs – üldine elulemus enne keemiaravi rühma patsientide järgnevat ravi. <b>Erinevus 4.1 kuud.</b>			
5 - Keynote 002		<b>Pembrolisumab</b>	<b>Keemiaravi</b>
	Patsiendid	180 eelnevalt ravi saanud patsienti	179 eelnevalt ravi saanud patsienti
		<b>BRAF mutatsiooniga 26% (n=46)</b>	<b>BRAF mutatsiooniga 24% (n=43)</b>
	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%	16%
	24 kuu PFS	16%	0.6%
	Uuringu keemiaravi rühma <b>48% (179/98) haigetest jätkasid ravi pembrolisumabiga (cross over) peale haiguse progressiooni.</b>		
	Lõppanalüüsi hetkel on ravile reageerijatest elus 50% pembrolisumab vs 12% keemiaravi.		
	Üldine elulemus (OS)	13.4 kuud (95% CI, 11.0-16.4)	11.0 kuud (95% CI, 8.9-13.8)
	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%	

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

Ravimite nivolumab ja pembrolisumab sagedasemad kõrvaltoimed on äratoodud ravimiomaduste kokkuvõttes.

Kliinilistes uuringutes on **pembrolisumabi** (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 pembrolisumabi 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).

<b>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>Kõrvaltoime kirjeldus publitseeritud uuringus</b>	<b>Taotletav teenus</b>	<b>Olemasolev teenus (keemiaravi - 314R sisalduvad skeemid)</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
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 (neutropeenia 15.6%, trombotsütopeenia 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**:

<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Nivolumab</b>		<b>Pembrolisumab</b>	
	<b>Raskusaste 1-2</b>	<b>Raskusaste 3-4</b>	<b>Raskusaste 1-2</b>	<b>Raskusaste 3-4</b>
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 uuringuvälise 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.  $\geq 2$ . 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.  $\geq 2$ . 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 ( $\geq 3$ . 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  $\geq 2$ . 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.

**Endokrinopaatiad** - Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiate korral võib olla vajalik pikaajaline hormoonasendusravi. Raviga on täheldatud endokrinopaatiate, sealhulgas hüpofüüsi, 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, ebatavaline 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 pembrolizumab 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 reaalselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:**

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

Ligi pooled (45-50%) haigetest omavad kasvajakoes BRAFV600E mutatsiooni ning seetõttu võivad alustada ravi BRAF/MEK inhibiitoriga ning võiksid alustada 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 varasemalt ravi saanud haigetest ei ole üldseisundi ja/või haiguse leviku tõttu enam sobilikud teise raviliini alustamiseks.

Orienteeruv haigete hulk, kes ühe aasta jooksul alustavad ravi BRAF inhibiitoriga on umbes 15. Samas suurusjärgus on patsientide arv 2016 aastal kes alustasid ravi dabrafeniibiga soodustingimustel. Ühe aasta jooksul progresseerunud ning endiselt heas üldseisundis haigete arv, kes vajaksid II- liinis ravi PD-1 antikehaga oleks suurusjärgus 5-8 patsienti aastas.

**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 niikaugele, et oleks võimalik teostada täpset mahu prognoosi. Oodatav ravi keskmine kestvus on orienteeruvalt sama, mis ravinaiivsetel haigetel.

Minimaalne ravi kestvus on 3 kuud (4 pembrolisumab ravikuuri, 6 nivolumab ravikuuri), mil toimub esmane raviefektiivsuse hinnang. Ravi jätkamine progressiooni korral ei ole põhjendatud.

**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 antikehaga 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 patiseendi parameetritest, analüüsides 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.

Taotluse esitaja on seisukohal, et arvestades ravisaavate patsientide väikest arvu ning seda, et ka pikemas perspektiivis ei ole oodata antud näidustusel patsientide hulga hüppelist tõusu, soovitame teenuse osutamist piirata piirkondlike haiglatega (st. SA Tartu Ülikooli Kliinikum ja SA Põhja Eesti Regionaalhaigla).

Seisukoht põhineb rahvusvahelistel konsensuslikel arusaamadatel vähiravi korraldamisel: haruldaste kasvajate käsitlus Eestis võiks toimuda ühes (äärmisel juhul logistilistel põhjustel kahes) keskusel st piirkondlikes haiglates, et tagada ravikvaliteet.

Definitsiooni kohaselt ei kuulu melanoom harvaesinevate kasvajate rühma, kuid metastaatilise melanoomi juhud Eestis haiglate lõikes on sedavõrd madalad, et vaid ravi koondamine oskuskeskustesse tagaks piisava kliinilise kogemuse ning kvaliteedi. Lisaks võimaldab haigete koondamine suuremat võimalust osaleda kliinilistes uuringutes, mis kaudselt vähendaks mõju Haigekassa eelarvele.

**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 kasvajate raviks mõeldud ravimite manustamiseks ning uue ravimi lisandumine ei mõjuta kuidagi seda valmisolekut

**8. Kulutõhusus**

**8.1.teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;**

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](mailto:laur.saar@amicuspharma.eu))

Pembrolisumab /Keytruda müügiloa hoidja esindaja on Merck Sharp & Dohme OÜ – Andres Mürsepp ([andres\\_muursepp@merck.com](mailto:andres_muursepp@merck.com))

**8.2.teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;**

PD-1 antikeha kõrvaltoimete profiil erineb oluliselt tavapärastest 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 kaasnevate ravimite kasutamisest mistõttu 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;**

Otseseid andmeid võrdlevatest uuringutest töövõimetus hüvitiste kohta ei ole saadaval. Arvestades, et valdav enamus patsientidest talub ravi PD-1 antikehaga paremini (21; 22; 23; 24) kui keemiaravi pole põhjust arvata, et taotletav teenus võiks keskmiselt suurendada väljamakseid töövõimetus hüvitiseks.

### **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

29.12.2016

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 Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines 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 v1.2017
7. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-0241\\_S3\\_Melanom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2013-02.pdf](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, arandomized 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
29. Diagnosis and treatment of melanoma . European consensus-based interdisciplinary guideline e Update 2016 C. Garbe et al. / *European Journal of Cancer* 63 (2016) 201 – 217
30. Dirk Schadendorf et al Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma *Journal of ClinOncol* (2015)33 : 1889 – 1894
31. ASCO 2016 Press Release: PD-1 Inhibitor Pembrolizumab Provides Long-Term Survival Benefit for Patients With Advanced Melanoma First Report of 36-month Overall Survival Data from Patients in Early-Stage Study
32. Kenneth F. Grossmann and Kim Margolin Long-term survival as a treatment benchmark in melanoma: latest results and clinical implications *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2015, Vol. 7(3) 181 –191
33. F. Stephen Hodi et al Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial Presented 2016 American Association for Cancer Research (AACR) Abstract #CT001
34. Zeynep Eroglu and Antoni Ribas, Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2016, Vol. 8(1) 48–56
35. Alexander M. Menzies et al Clinicopathologic features associated with efficacy and long-term survival in metastatic melanoma patients treated with BRAF or combined BRAF and MEK inhibitors; *Cancer* 2015 DOI: 10.1002/cncr.29586