

Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

Teenuse nimetus	Süsteemne ravi PD-1 vastase antikehaga (pembrolisumab või nivolumab) mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoomiga haigetel, kelle sooritusvõime on vähemalt 2 (ECOG skaalal)
Taotluse number	1147

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Mitteresetseeritav lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoom patsientidel, kelle üldstaatus ECOG skaalal on 0-2.

2. Tõendus põhise

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Seni on meditsiinilise tõendus põhise järgi olnud BRAF muteerumata metastaatilise melanoomi esmavaliku standardravi ipilimumab paranenud üldise elumemuse näitajate tõttu (1), mis Eestis pole rahastatud. Kliinilised uuringud on näidanud PD-1 inhibiitorite pembrolizumabi ja nivolumabi suuremat raviefektiivsust võrreldes ipilimumambi ja keemiaraviga.

Pembrolizumabi peamised kliinilised uuringud:

KEYNOTE-002 Kontrollitud uuring melanoomiga patsientidel, kes olid saanud eelnevalt ravi

Ipilimumabiga (2):

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises kontrollitud uuringus

KEYNOTE-002, kus osalesid kaugelearenenud melanoomiga patsiendid, keda oli eelnevalt ravitud ipilimumabiga ja BRAF V600 mutatsiooni korral BRAF- või MEK-inhibiitoriga. Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) saama pembrolizumabi annuses 2 mg/kg (n = 180) või 10 mg/kg (n = 181) iga 3 nädala järel või kemoterapiat (n = 179, sealhulgas dakarbasiin, temosolomiid, karboplatiin, paklitaksel või karboplatiin + paklitaksel).

Mõlemas pembrolizumabi harus oli progressioonivaba elulemus (PFS) parem võrreldes kemoterapiaga ja pembrolizumabi annuste vahelerinevusi ei olnud. 6-kuu PFS oli 34% (95% CI 27–41) pembrolizumab 2 mg/kg grupis, 38% (31–45) 10 mg/kg grupis ja 16% (10–22) keemiaravi grupis. Andmeid üldise elulemuse kohta ei olnud PFS-i analüüsi tegemise ajal lõplikult olemas. Pembrolizumabi ja kemoterapia vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust esialgses üldise elulemuse analüüsis, mida ei kohandatud ühest ravirühmast teise üle minemise võimalike segavate mõjude suhtes. Kemoterapia rühma randomiseeritud patsientidest 48% viidi üle ning said järgnevalt ravi pembrolizumabiga.

KEYNOTE-006 Kontrollitud uuring melanoomiga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi ipilimumabiga (3):

Pembrolizumabi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises kontrollitud III faasi uuringus KEYNOTE-006, kus raviti kaugelearenenud melanoomiga patsiente, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi ipilimumabiga. Patsiendid randomiseeriti (1:1:1) saama pembrolizumabi annuses 10 mg/kg iga 2 (n = 279) või 3 nädala järel (n = 277) või ipilimumabi (n = 278).

6-kuu PFS oli 47.3% for pembrolizumab 2 nädalase intervalliga ravi korral, 46.4% 3-nädalase ja 26.5% ipilimumabi korral (HR 0.58; P<0.00).

12-kuu elulemus oli vastavalt 74.1%, 68.4% ja 58.2%. (HR 0.63; 95% CI, 0.47 to 0.83; P = 0.0005 ja HR 0.69; 95% CI, 0.52 to 0.90; P = 0.0036).

Nivolumabi peamised kliinilised uuringud:

Randomiseeritud III faasi võrdlusuuring dakarbasiiniga (CA209066) (4):

Randomiseeritud III faasi topeltblindas uuringus (CA209066) hinnati 3 mg/kg nivolumabi ohutust ja efektiivsust kaugelearenenud (mitteresetseeritava või metastaatilise) melanoomi korral. Uuringusse kaasati kinnitatud diagnoosiga varem ravimata III või IV staadiumi melanoomi metsikut tüüpi BRAF mutatsiooniga täiskasvanud (18-aastaseid või vanemaid) patsiente, kelle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) sooritusvõime indeks oli 0 või 1. Tulemused: 1 aasta elulemus nivolumabiga 72,9% versus 42,1% dakarbasiiniga (HR 0.42, P<0.001). PFS vastavalt 5,1 versus 2,2 kuud (HR 0.43; 95% CI, 0.34 to 0.56; P<0.001).

Randomiseeritud III faasi võrdlusuuring kemoterapiaga (CA209037) (5):

Randomiseeritud III faasi avatud uuringus (CA209037) hinnati 3 mg/kg nivolumabi ohutust ja efektiivsust kaugelearenenud (mitteresetseeritava või metastaatilise) melanoomi korral. Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid, kelle haigus oli progresseerunud ipilimumab-ravi ajal või pärast seda ja juhul kui BRAF V600 mutatsioon-positiivne haigus oli samuti progresseerunud ravi ajal BRAF kinaasi inhibiitoriga või pärast seda.

Tulemused: ravivastuse määr oli parem nivolumabi korral: 31.7 (95% CI 23.5-40.8) versus 10.6% (95% CI 3.5-23.1).

Nivolumabi võrdlusuuring ipilimumabiga või ipilimumab-nivolumab kombinatsioonraviga (6): nivolumab ja kombinatsioonravi näitasid nii paremat progressioonivaba elulemust kui ka paremat ravivastuse määra kui ipilimumab (PFS ipilimumabil 2,9 kuu, nivolumabil 6,9 kuud, kombinatsioonil 11,5 kuud).

2.2. ravijuhiste järgi;

USA National Comprehensive Cancer Network (NCCN) melanoomi ravijuhise versioon 2.2016 soovib mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi korral PD-1 vastast monoravi esmaliini ravivalikuna kõrgeima tõendus põhise kategooria 1 alusel (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma_blocks.pdf).

European Society for Medical Oncology melanoomi ravijuhis soovib pembrolizumabi ja nivolumabi lokaalselt kaugelearenenud ja metastaatilise

melanoomi esmavaliku võimalusena BRAF muteerumata melanoomide korral ja BRAFV600 mutatsiooniga melanoomide korral, kel pole vajalik kiire ravivastus (7).

UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) juhised soovivad pembrolizumabi lokaalselt kaugelearenenud ja metastaatilise melanoomi raviks (8).

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

Suurenenud üldise elulemuse määr (pikaajalisi jälgimisandmeid veel pole publitseeritud):

Pembrolizumabi korral 12-kuu elulemus oli vastavalt 74.1% ja 68.4% versus ipilimumabiga 58.2%. (HR0.63; 95% CI, 0.47 to 0.83; P = 0.0005 ja HR 0.69; 95% CI, 0.52 to 0.90; P = 0.0036). 1 aasta elulemus nivolumabiga 72,9% versus 42,1% dakarbasiiniga (HR 0.42, P<0.001).

Samuti on PD-1 inhibiitoritega paranenud aeg haiguse progresseerumiseni ja ravivastused (vt. andmed punkt 2.1.).

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Pembrolizumab:

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

Nivolumab:

Nivolumabi on kõige sagedamini seostatud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetega. Enamus neist, sealhulgas rasked reaktsioonid, lahenesid pärast asjakohase ravi alustamist või nivolumabi manustamise katkestamist. Kahe III faasi melanoomi uuringu (CA209066 ja CA209037) 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).

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus: ei ole.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Keemiaravi dakarbasiiniga, karboplatiini + paklitakseeliga või parim toetav ravi

4. Tõendus põhjus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

European Society for Medical Oncology melanoomi ravijuhis soovib pembrolizumabi ja nivolumabi lokaalselt kaugelearenenud ja metastaatilise

melanoomi esmavaliku võimalusena BRAF muteerumata melanoomide korral ja BRAFV600 melanoomide korral, kel pole vajalik kiire ravivastus (7).

UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) juhised soovitavad pembrolizumabi lokaalselt kaugelearenenud ja metastaatilise melanoomi raviks (8).

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Kogemust maailmapraktikas iseloomustavad III faasi kliiniliste uuringute andmed. Eestis on kogemus üksikute patsientidega omafinantseeringute alusel, mille alusel üldistusi teha ei saa, v.a. asjaolu, et ravi on Eestis adekvaatselt teostatav.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Intravenoosne ravimi manustamine:

Pembrolizumabi soovitatav annus on 2 mg/kg, manustatuna veenisiseselt 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel.

Nivolumabi soovitatav annus on 3 mg/kg manustatuna veenisiseselt 60 minuti jooksul iga 2 nädala järel.

Ravi tuleb jätkata seni, kuni täheldatakse kliinilist kasu, või kuni patsient enam ravi ei talu.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Täpset informatsiooni metastaatilise melanoomiga patsientide arvu kohta ametlikult praegu pole, sest osadel juhtudel tekib metastaseerumine hiljem varaemalt piirdunud staadiumis läbi viidud ravi järgselt.

Täpsema info annaks päring Haigekassa andmebaasist melanoomi diagnoosiga koodiga 313R ravi saanud esmaste patsientide arvu kohta.

Prognoos on metastaatilise melanoomi juhtude edasisele vähenemisele (varaste juhtude osakaal näitab Eestis tõusutendentsi).

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele: raviefektiivsuse paranemine on kliinilistes uuringutes kõikides patsientide alamrühmades.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

9.1. teenuse osutaja: onkoloogia ambulatoorse ja statsionaarse tegevusloaga raviasutused

9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus: infrastruktuur on olemas.

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus: ei ole

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: ei ole

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele: vajalik on eriarstide pädevus ravi kõrvalnähtude käsitlemise juhtimisel.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Teenus võiks lisanduda kehtivasse tervishoiuteenuste loendisse eraldi koodiga.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Ravi ordineerimine ja haiguse kulu jälgimine onkoloogide poolt, ravi intravenoosne manustamine.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Süsteemne ravi PD-1 vastase antikehaga (pembrolisumab või nivolumab) mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoomiga haigetel, kelle sooritusvõime on vähemalt 2 (ECOG skaalal)	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoloogide Selts	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Üldise ja progressioonivaba elulemuse paranemine III faasi randomiseeritud uuringute põhjal	Pembrolizumabi korral 12-kuu elulemus 74.1% ja 68.4% versus 58.2%. Ipilimumabiga. Nivolumabiga 12 kuu elulemus 72,9% versus 42,1% dakarbasiiniga.
Senine praktika Eestis	Dakarbasiini või paklitakseeli ja karbiplatiini keemiaravi või parim toetav ravi	
Vajadus	Ligikaudu 30 patsienti aastas	<i>Vajalik on täpsustada Haigekassa andmebaasi päringu abil</i>
Muud asjaolud		
Kohaldamise tingimuste lisamine	Patsiendi üldstaatus ECOG skaalal 0-2	

13. Kasutatud kirjandus

1. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517-26.
2. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):908-18.
3. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-32.
4. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-30.
5. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, 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. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):375-84.
6. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34.
7. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, Committee EG. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v126-32.
8. Watson I, Dominguez PP, Donegan E, Charles Z, Robertson J, Adam EJ. NICE guidance on pembrolizumab for advanced melanoma. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):21-2.