

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

| | |
|--|---|
| Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i> | Uue näidustuse lisamine komplekshinda 254R: Adjuvantne pembrolizumab monoterapia peale melanoomi (AJCC klassifikatsiooni järgi III staadium) täielikku resektsiooni täiskasvanutel. |
| Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i> | 1366 |
| Kuupäev | 23. aprill 2020 |

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

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue ravivõimalusena III staadiumi naha melanoomi adjuvantse ravi – pembrolizumabi lisamist haigekassa poolt kompenseeritavate tervishoiuteenuste hulka. Taotlus on korduvhindamisel. Tervishoiuteenuse näidustuseks on adjuvantne süsteemne ravi III(a-d) staadiumi (AJCC järgi) naha pahaloomulise melanoomi patsientidele peale kasvaja (sh regionaalsed metastaatilised lümfisõlmed) kirurgilist eemaldamist. Adjuvantne ravi pembrolizumabiga antud näidustusel on saanud heakskiidu Euroopa Ravimiametilt (European Agency of Medicines – www.ema.europa.eu) oktoobris 2018. Euroopas on registreeritud III staadiumi melanoomi adjuvantse ravina lisaks pembrolizumabile nivolumab, ipilimumab ja trametiniib/dabrafeniib kombinatsioon (BRAF mutatsiooniga melanoomide puhul). Uuringud nende ravimitega kätkevad mõningal määral erinevaid patsiendigruppe, kuid kõikide uuringutega on kaetud IIIb ja IIIc (AJCC ver 7) staadiumi patsendid.

Eestis ei ole III staadiumi naha melanoomi adjuvantne ravi kättesaadav. Ainukeseks raviplaaniks on jälgimine.

III staadiumi kirurgiliselt ravitud naha melanoomi taastekke (retsidiveerumise) risk on kõrge, mistõttu on tegemist katmata ravivajadusega sellel patsiendigrupil.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Terviseseisundi iseloomustus on esitatud ajakohaselt ja adekvaatselt. Muutusi esialgse taotluse esitamise ajast ei ole esinenud. Olulisi lisaandmeid ei ole.

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:

| | | | |
|--|--|-------------------------------------|----------------------------|
| <p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</p> | Uuring KEYNOTE-054 [1]. Randomiseeriti AJCC alusel III staadiumi naha pahaloomalise melanoomiga 1019 patsienti, uuringugrupid olid balanseeritud. Eelnev ravi oli olnud kirurgiline. | | |
| | | Pembrolizuma b N=514 (%) | Platseebo N=505 (%) |
| | sugu | | |
| | mees | 324(63.0) | 304(60.2) |
| | naine | 190(37.0) | 201(39.8) |
| | Vanus, keskmine | | |
| | <50 | 193(37.5) | 186(36.8) |
| | >50 <65 | 196(38.1) | 193(38.2) |
| | ≥65 | 125(24.3) | 126(25.0) |
| | Kehamassi indeks | | |
| | <25 | 155/501(30.9) | 184/501(36.7) |
| | 25 kuni <30 | 224/501(44.7) | 194/501(38.7) |
| | ≥30 | 122/501(24.4) | 123/501(24.6) |
| | Staadium | | |
| | Randomiseerimisel: | | |
| IIIA | 80(15.6) | 80(15.8) | |
| IIIB | 237(46.1) | 230(45.5) | |
| IIIC-1-3 pos lümfisõlme | 95(18.5) | 93(18.4) | |

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

| | | | |
|--|--|-----------|-----------|
| | IIC ≥ 4 pos lümfisõlme | 102(19.8) | 102(20.2) |
| | AJCC 2009 alusel | | |
| | IIIA | 77(15.0) | 76(15.0) |
| | IIIB | 240(46.7) | 232(45.9) |
| | IIC 1-3 pos lümfisõlme | 87(16.9) | 95(18.8) |
| | IIC ≥ 4 pos lümfisõlme | 110(21.4) | 102(20.2) |
| | Lümfisõlmede haaratus | | |
| | mikroskoopilin e | 187(36.4) | 161(31.9) |
| | makroskoopilin e | 327(63.6) | 344(68.1) |
| | Patoloogiliselt positiivsed sõlmed (N) | | |
| | 1 | 227(44.2) | 237(46.9) |
| | 2 või 3 | 177(34.4) | 166(32.9) |
| | ≥ 4 | 110(21.4) | 102(20.2) |
| | haavandumine | | |
| | Jah | 208(40.5) | 197(39.0) |
| | Ei | 230(44.7) | 251(49.7) |
| | teadmata | 76(14.8) | 57(11.3) |
| | PD-L1 ekspressiooni staatus | | |
| | Postiivne | 428(83.3) | 425(84.2) |
| | Negatiivne | 59(11.5) | 57(11.3) |
| | hindamata | 27(5.3) | 23(4.6) |
| | BRAF mutatsiooni staatus | | |
| | Wilde type | 233(45.3) | 214(42.4) |

| | | | |
|--|--|-----------|-----------|
| | V600 või V600K mutatsioon | 210(40.9) | 231(45.7) |
| | Muu mutatsioon | 35(6.8) | 31(6.1) |
| | teadmata | 36(7.0) | 29(5.7) |
| Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus | Uuringugrupile manustati 200mg pembrolizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel, maksimaalselt 18 ravikuuri või kuni haiguse retsidiiveerumiseni, talumatu toksilisuse tekkeni, tõsise uuringuprotokolli rikkumiseni, või uuritava nõusoleku tagasivõtmiseni. | | |
| Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i> | Uuringu võrdlusgrupile manustati platseebo ravimit samadel tingimustel kui uuringuravimit. | | |
| Uuringu pikkus | 15 kuud | | |
| Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Retsidiivi-vaba elulemus patsientidel, keda kavatseti ravida (Intention-to-treat patients - ITT). 2. Retsidiivi-vaba elulemus patsientidel, kelle kasvaja oli PD-L1 positiivne. | | |
| 4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus | <ol style="list-style-type: none"> 1. Kogu ITT populatsioonis 12-kuu retsidiivi-vaba elulemus: 75,4% (95%CI, 71.3-78.9) pembrolizumabi grupis ja 61% (95%CI, 56.5-65.1) platseebo grupis. HR 0.57; (98%CI, 0.43-0.74) p<0.001. Pembrolizumabiga ravitud patsientide grupis oli statistiliselt oluliselt rohkem 12 kuu möödudes retsidiivi-vabu patsiente. 2. PD-L1 positiivsete patsientide grupis 12-kuu retsidiivi-vaba elulemus: 77.1% (95%CI 72.7-80.9) pembrolizumabi grupis ja 62.6% (95%CI 57.7-67.0) platseebo grupis. HR 0.54; (95%CI 0.42-0.69); p<0.001. Pembrolizumabiga ravitud patsientide grupis oli (statistiliselt) oluliselt rohkem 12 kuu möödudes retsidiivi-vabu patsiente. PD-L1 positiivsete (≥1) juhtude tulemus ei erinenud PD-L1 negatiivsete juhtude tulemusest. | | |
| 4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Kaugmetastaaside-vaba elulemus 2. Üldine elulemus 3. Ohutus 4. Terviseiga seotud elukvaliteet | | |
| 4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused | 1.Uuringus 12 kuu jooksul tekkisid 15.2% pembrolizumabi saanud patsientidest kaugmetastaasid. Patsientide grupis, kellele manustati platseebot, tekkisid sama aja jooksul kaugmetastaasid 27.3% -l. HR 0.53 (95% CI 0.37-0.76). | | |

| | |
|--|---|
| | <p>2. Kuna uuring on veel käimas, üldist elulemust ei ole antud tulemustes hinnatud ning ei ole kuni käesolevani (20. aprill 2020) avaldatud.</p> <p>3. Ohutuse suhtes ei leitud uusi aspekte, mis oleksid erinenud pembrolizumabiga teostatud eelnevatest uuringutest.</p> <p>4. Andmed pärinevad 2018. aastal avaldatud abstraktil [2].</p> <p>Pembrolizumabi grupis säilitati elukvaliteet platseebo grupiga võrrelduna.</p> <p>Elukvaliteeti hindamise tulemusnäitajaks oli global health/QOL (GHQ) skoor. Elukvaliteeti hinnati EORTC QLQ-C30 küsimustikuga. Küsimustikud täideti uuringusse värbamisel (baseline) ning iga 12 nädala järel kuni 19 kuud.</p> <p>Tulemused: Algtaseme GHQ soor oli sarnane mõlemas uuringugrupis – skoor 77 punkti. Kogu GHQ keskmine skoor, raviaege skoor ja peale ravi skoor oli pembrolizumabi grupis vastavalt 2.2 punkti, 1.1 ja 2.2 punkti platseebost madalam.</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.

Taotluses on välja toodud uuringus esinenud tüsistused ja kõrvaltoimed. Tüsistuste ja kõrvaltoimete ravi on kirjeldatud vastavalt rahvusvahelistele ravijuhistele (ASCO-American Society of Clinical Oncology ja ESMO – European Society of Medical Oncology) ja heale kliinilisele tavale.

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.

Euroopa Ravimiamet (EMA – European Medicines Agency) registreeris oktoobris 2018 pembrolizumabi III staadiumi melanoomi adjuvantse ravi näidustuse : KEYTRUDA on monoteeraapiana näidustatud III staadiumi melanoomi ja lümfisõlmede haaratusega täiskasvanute adjuvantraviks pärast täielikku resektsiooni. Melanoomi ravis on Eestis pembrolizumab kasutuses levinud melanoomi palliatiivses ravis alates 2018. aastast. Adjuvantravi pembrolizumabiga on näidustatud NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) [3] ja ESMO (*European Society of Medical Oncology*) [4] ravijuhistes.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Hinnatakse, kas taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavat antud terviseseisundi 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.

III staadiumi melanoomi puhul ei ole Eestis adjuvantse ravi suhtes alternatiive. Taotluse aluseks olev uuring on mitmekeskuseline randomiseeritud topelt-pime platseebokontrollitud uuring, tegemist tugeva tõendus põhisusega. Samasugune tõendus põhisus (NCCN ravijuhise alusel kategooria 1) on nivolumabil AJCC ver 7 IIIb, IIIC ja IVA staadiumi melanoomi puhul, mis on kirurgiliselt täielikult resetseeritud ning samuti trametiniibi/dabrafeniibi kombinatsioonil BRAF mutatsiooniga III staadiumi melanoomi adjuvantses ravis [3].

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.

Pembrolizumab adjuvantse ravina AJCC ver 7 ja 8 alusel III staadiumi naha melanoomi korral on soovitatud ESMO (*European Society of Medical Oncology*) ravijuhises [4] ning NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) ravijuhistes [3]. Jälgimist (hetkel Eestis läbi viidav praktika) kui alternatiivset raviotsust on NCCN alusel lubatud kaaluda lähtuvalt patisendi poolsetest faktoritest immuunravi võimaliku talumatuse tõttu.

Mõlemad ravijuhised soovivad adjuvantse ravina pembrolizumabi, nivolumabi või dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni BRAF V600 mutatsiooniga melanoomi korral.

Võrreldes taotluse esmase hinnanguga on lisandunud pembrolizumabi adjuvantse ravi soovitus III st naha melanoomi korral ESMO ravijuhistesse.

Pembrolizumab ja nivolumab on mõlemad toimemehhanismilt PD-1 inhibiitorid. Võrdlevaid uuringuid, mis hindaksid emba-kumba ravimi paremust naha pahaloomulise melanoomi adjuvantses ravis, ei ole. Nivolumabi adjuvantse ravi näidustus põhineb ravimuuringul CheckMate 238 [8], milles on võrreldud nivolumabi efektiivsust ipilimumabiga. Allpool on võrdlev tabel (Tabel 1) mõlema uuringu tulemustest, mis annab ülevaate mõlema ravimi (pembrolizumabi ja nivolumabi) efektiivsusest, kuid ei ole mõeldud otseseks võrdluseks, sest uuringute ülesehitus ei ole võrreldav. Mõlemad ravimid näitasid uuringute põhjal efektiivsust olenemata kasvaja biomarkeritest (BRAF mutatsioon ja PD-L1 ekspressioon). Samuti kui pembrolizumabi suhtes (KEYNOTE-054), ei leitud CheckMate 238 uuringus nivolumabiga seotud uusi ohtusprobleeme, mis ei olnud varasematest metastaseerunud melanoomi uuringutest teada. Lisades võrdlusesse veel melanoomi adjuvantse ravi uuringu ipilimumab versus platseebo samuti AJCC alusel IIIst (EORTC 18071; Eggermont et al. 2015) saab kindlalt väita, et pembrolizumab ja nivolumab on III st naha pahaloomulise melanoomi adjuvantses ravis efektiivsemad kui ipilimumab.

Tabel 1

| Uuringu nimi | CheckMate 238 | KEYNOTE-054 |
|--------------------|---|---|
| Uuringu | Randomiseeritud topelt-pime kolmanda faasi uuring | Randomiseeritud topelt-pime kolmanda faasi uuring |
| Uuritav ravim | Nivolumab 3mg/kg iga 2 nädala järel | Pembrolizumab 200mg iga 3 nädala järel |
| Võrdlusgrupi ravi | ipilimumab | platseebo |
| Uuringuravi kestus | Kuni 12 kuud (1 aasta), 24 kuuri | Umbes 1 aasta, 18 kuuri |

| | | |
|---|--|--|
| Uuritavad nahaloomulise melanoomiga, kirurgiliselt täielikult resetseeritud | AJCC ver 7 alusel staadium IIIB (36%) IIIC (45%) IV (18%) | AJCC ver 7 alusel staadium IIIA (16%) IIIB (46%) IIIC (39%) |
| Uuritavate uuringugrupis | 453 | 514 |
| Andmete analüüsi aeg randomiseerimisest | 12 kuud | 12 kuud |
| Esmane tulemusnäitaja: retsidiivivaba elulemus 12 kuud randomiseerimisest | Kogu nivolumabi grupp: 70.5% St IIIB ja IIIC - 72.3% St IV - 63% | Kogu pembrolizumabi grupp: 75.4% St IIIA – N/A St IIIB ja IIIC – 72.2% |
| Ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu | 9.7% | 13.8% |

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.

Teenuse osutamise kirjeldus on taotluses esitatud asjakohaselt. Teenusele lisandub tervishoiuteenuse kood 7419. Igaks manustamiseks peab patsient tulema eriarsti vastuvõtule, lisandub kuni 12-14 korda (maksimaalne manustamise kordade arv) eriarsti korduv vastuvõtt.

Ravimit valmistab ette manustamiseks haiglas olev lahustamiskeskus/apteek, kus on spetsiaalne aparatuur ja väljaõppe läbinud töötajad tsüstostaatikumide käitlemiseks. Ravimi manustab patsiendile tsüstostaatikumidega töötamiseks väljaõppe saanud õde. Tegemist on veeni kaudu manustatava ravimiga, ravimit (200mg) manustatakse iga 3 nädala tagant kuni 18 korda. Infusiooni pikkus on 30 minutit. Ravimit võib manustada onkoloogia (kaasa arvatud päevastatsionaarses) osakonnas või onkoloogia ambulatoorses üksuses, kus on tsüstostaatikumidega töötamiseks väljaõppe saanud personal ning vastavad tehnilised võimalused (infusorid, esmaabi).

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

Haigla, millel on ambulatoorne, päevastatsionaarne, statsionaarne onkoloogia eriala litsents.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Ambulatoorne, vajadusel päevastatsionaarne, statsionaarne

9.3. Raviarve eriala

Onkoloogia (keemia-ja kiiritusravi tähenduses)

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Pole kohaldatav. Pembrolizumab on ravivalikuks mitme erineva kasvaja paikme puhul, mistõttu pole vajalik ega võimalik minimaalset ravikuuride/kordade arvu sätestada. Lähtuda tuleb kuni 18 ravikorrast patisendi kohta.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Puudub. Ravim on juba kasutusel teistel näidustustel.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Teenuseosutajad on valmis taotletavat teenust osutama.

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.

Kaugelearenenud melanoomi korral on alates 2017. aastast kasutusel taotletav ravim pembrolizumab ja nivolumab. Immuunravi kasutatakse lisaks melanoomile veel mitme erineva kasvaja paikme korral. Andmed on taotluses korrektselt esitatud.

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.

Taotletava tervishoiuteenuse prognoos on adekvaatne. Melanoomi esmasjuhtude arv on püsinud viimase 5 aasta jooksul suhteliselt stabiilne. 2010-2012 andemte põhjal on keskmisel 24 patsienti diagnoosimisel III staadiumi haigusega. Lisanduvad patsiendid I ja II staadiumiga, kes retsiveeruvad peale esmast ravi ning haigus ilmneb taas III staadiumina. 30-40 patsienti aastas on optimaalne prognoos.

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

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusel, 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 m ja manustamine, kuni 24 tundi.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule.

Puuduvad

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Ei

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

12-14 lisajuhtu aastas patsiendi kohta (ca 30-40 patsienti).

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi, taotluses taotleja poolt kirjeldatud.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Taotletava teenusega ei kaasne soodusravimite või meditsiiniseadmete väljakirjutamist.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusel

Kuna taotletav teenus vähendab riski kasvaja taastekkeks, omab see olulist positiivset mõju töövõimetusel.

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?

Ei ole.

2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;

Ei ole.

3) *kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.*

Ei ole. Ravimit säilitatakse ja manustatakse haiglas.

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.

Liig- ja väärkasutamist ei saa ette prognoosida, kuna ravi on sätestatud rahvusvaheliste ravijuhistega. Adjuvantse ravi otsuse teeb multidistsiplinaarne onkoloogiline konsiilium.

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.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

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

Pembrolizumabiga adjuvantne ravi on näidustatud III staadiumiga (AJCC staadiumi klassifikatsiooni alusel), täielikult resetseeritud naha pahaloomulise melanoomiga patsientidele, kelle sooritusvõime ECOG skaalal on 0 või 1. Raviotsus tehakse multidistsiplinaarses onkoloogilises konsiiliumis.

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.

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb III staadiumi (AJCC ver 7 ja 8 alusel) naha pahaloomulise melanoomi adjuvantset ravi pembrolizumabiga peale kasvaja täielikku kirurgilist resektsiooni täiskasvanutel. Taotlus põhineb ravimuringul KEYNOTE-054, mis on mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrollitud uuring. Uuringutulemused on avaldatud 15. aprillil 2018 ajakirjas The New England Journal of Medicine [1]. Uuringus randomiseeriti 1019 patsienti, jagatuna erinevate tunnuste alusel kahte võrdsesse gruppi, esimene grupp sai uuringuravimit pemrolizumab ja teine grupp platseebot. Uuringu eesmärk oli hinnata retsidiivivaba elulemust, teiseste eesmärkidena hinnati kaugmetastaaside –vaba elulemust, üldelulemust, ohutust ja elukvaliteeti. Tulemusi hinnati 12 kuu möödudes, mil retsidiiveerunud või surnud oli 351 patsienti. Tulemustest selgub, et pembrolizumabi grupis oli selleks hetkeks retsidiivivaba 75.4% uuritavatest ja platseebogrupis 61%. Retsidiivivaba elulemus oli pembrolizumabi grupis

statistiliselt oluliselt parem. 13% pembrolizumabi saanud patsientidest katkestas ravi ravimist tingitud kõrvaltoimete tõttu võrreldes 2% platseebogrupist.

Käesolevaks (aprill 2020) on avaldatud lühikokkuvõttena elukvaliteedi hindamise tulemused, millest selgub, et pembrolizumabiga ravitud patsientide elukvaliteet enne ravi, ravi ajal ega peale ravi ei erinenud platseebogrupist [2]. Üldelulemuse andmeid ei ole siiani avaldatud (20. aprill 2020). Ohutuse osas ei leitud uusi varem raporteerimata tüsistusi ega kõrvaltoimeid pembrolizumabi kohta.

Olulisi erinevusi erinevate patsientide gruppide (BRAF mutatsioon, PD-L1 ekspressioon) vahel ei leitud. Ravimi efekt on sarnaselt täheldatav erinevatel kasvaja molekulaarsetel subgruppidel.

Rahvusvaheliste ravijuhiste alusel (NCCN, ESMO) on näidustatud naha melanoomi adjuvantseks raviks lisaks pembrolizumabile nivolumab, ipilimumab ja dabrafeniibi/trametiniibi kombinatsioon (BRAF mutatsiooniga kasvajate puhul). Eestis patsientidele kättesaadav alternatiiv puudub. Hetkel on III staadiumi naha melanoomi korral, kui kasvaja on täielikult resetseeritud, ainukeseks võimaluseks aktiivne jälgimine.

Arvestades III staadiumi naha pahaloomulise melanoomi kõrget retsidiveerumise riski ja kaugmetastaasidega haiguse madalat üldist elulemust, on adjuvantravi vajadus ilmne.

Immuunravi uuringud [1, 6, 8] on näidanud olulist efekti retsidiivivaba elulemuse pikenemisel naha pahaloomulise melanoomi adjuvantse raviga. Kuna uuringute ülesehitused on erinevad, ei saa kõiki kolme ravimit (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab) omavahel konkreetset võrrelda, kuid saab väita, et PD-1 inhibiitorid nivolumab ja pembrolizumab on tõhusamad kui ipilimumab. Ekstrapoleerides uuringute CheckMate 238 ja KEYNOTE-054 tulemusi, saab eeldada, et IIIB ja IIIC staadiumi puhul on nivolumab ja pembrolizumab võrdselt efektiivsed.

Vaatamata retsidiivivaba elulemuse kindlale paremusle KEYNOTE-054 uuringus pembrolizumabi saanud patsientide hulgas, ei ole teada üldise elulemuse tulemus. Samuti ei ole teada CheckMate 238 uuringu üldelulemuse tulemused. Üldelulemuse paremus on saavutatud dabrafeniibi/trametiniibi kombinatsiooniga BRAF mutatsiooniga patsientidel [5]. Samuti on leitud 5-aasta üldelulemuse statistiliselt oluline paremus ipilimumabi saanud patsientidel võrreldes platseeboga [6,7]. Mõlema uuringu puhul oli täheldatav ka retsidiivivaba elulemuse oluline paremus võrreldes platseeboga.

Uuringu CheckMate 238 alusel [8,9] on 36 kuu möödudes randomiseerimisest retsidiivi vaba 58% nivolumabi grupist võrreldes 45% ipilimumabi grupist.

Eestis on adjuvantset ravi antud näidustusel saavate patsientide arv väike. Uuringu KEYNOTE-054 alusel vaid 55% patsientidest, keda planeeriti ravida (*intention to treat* patsiendid) läbis kõik 18 ravikuuri. 13.8% patsientidest katkestas ravi pembrolizumabi kõrvaltoimete tõttu.

Arvestades immuunravi kõrvaltoimeid, on vajalik ravi ordineerimisel hinnata ravimist saadavat kasu/kahju patsiendile. Uuringusse ei olnud värvatud langenud sooritusvõimega patsiendid, mistõttu oleks ravi näidustatud patsientidele sooritusvõimega 0-1 ECOG skaalal.

Nii nivolumabi kui pembrolizumabi manustamine saab toimuda veenisiseselt haigla tingimustes ning ordineerituna väljaõppinud onkoloogi poolt.

Kokkuvõtteks on PD-1 inhibiitorid pembrolizumab ja nivolumab näidanud sarnast olulist efektiivsust retsidiivi-vaba elulemuse pikenemisel IIIB ja IIIC staadiumiga naha melanoomi

puhul. Arvestades teostatud uuringute ülesehituste erinevust, tulemustena leitud kasu kõikidele uuritud patsiendigruppidele olenemata biomarkeritest, on pembrolizumab ja nivolumab näidustatud AJCC (ver 7 ja 8) alusel III (A-C) staadiumi kirurgiliselt täielikult resetseeritud naha pahaloomulise melanoomi adjuvantseks raviks.

18. Kasutatud kirjandus

1. Eggermont A, Blank C, Mandala M et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1789-1801. Saadaval: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1802357>
2. Coens C, Bottomley A, Blank C et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 trial: An international randomized double-blind phase III trial. (Abstract 1278P) *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 8):viii456. Saadaval: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)49733-0/abstract](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)49733-0/abstract)
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cutaneous Melanoma Version 2.2020 – April 09, 2020. Saadaval: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf Vaadatud 16. aprill 2020.
4. Michielin O, van Akkooi A, Ascierto P et al. Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30:1884-1901. Saadaval: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32563-1/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32563-1/pdf)
5. Long G, Hauschild A, Santinami M et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III *BRAF*-Mutated Melanoma. *N Eng J Med* 2017; 377:1813-1823. Saadaval: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1708539>
6. Eggermont A, Chiarion-Sileni V, Grob J et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:522-530. Saadaval: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204515701221>
7. Eggermont A, Chiarion-Sileni V, Grob J et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Eng J Med* 2016;375:1845-1855. Saadaval: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1611299>
8. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1824-1835. Saadaval: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1709030>
9. Weber J, Del Vecchio M, Mandala M et al. Adjuvant nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 3-year efficacy and biomarker results from the phase 3 CheckMate 238 trial. Abstract 1310O. *Ann Oncol* 2019; 30(Suppl 5):v533-v534. Saadaval: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419595217>