

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Ruum H201, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	617 1245
1.4 Taotleja e-posti aadress	Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Kadri Putnik
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Kadri.Putnik@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	237R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Kombineeritud immuunravi CTLA4 antikeha ipilimumab ja PD-1 antikeha nivolumab metastaatilise melanoomi ravis esimeses raviliinis.
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

² Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁵
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Kombineeritud immuunravi CTLA4 antikeha ipilimumab ja PD-1 antikeha nivolumab esimeses raviliinis metastaatilise melanoomiga patsientidel.

Taotletav teenus on nii ESMO kui NCCN ravijuhiste kohaselt tõendatuse aste I ning praeguseks on olemas kuni 5 aasta pikkused elulemuse andmed.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Teenus on näidustatud: <ul style="list-style-type: none"> • Naha pahaloomuline melanoom • Lokaalselt levinud mitteresetseeritav (staadium IIIC ja IIID) või metastaatiline melanoom (staadium IV) • Varasemalt ravimata (esimene raviliin) • Heas üldseisundis (ECOG0-1) • Puuduvad neuroloogiliselt aktiivsed metastaasid kesknärvisüsteemis
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	<i>C43 – naha pahaloomuline melanoom</i>
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemuse, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	

Melanoom on melanotüütidest pärinev pahaloomuline kasvaja. Melanoomid lokaliseeruvad enamasti nahal, harvem limaskestadel (silma, seede-, hingamis- ja suguelunditel). **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.

2015. aastal oli Eestis Vähiregistri andmetel 272 melanoomi esmasjuhtu. Haigestumuskindruse naistel vastavalt 23,9 ja meestel 17,1 / 100 000 elaniku kohta. **Enam kui 57% esmasjuhtudest diagnoositakse nooremalt kui 65 eluaastat. Haigestunutest 20% moodustavad noored täiskasvanud (20-45a) (5).**

Melanoomi ravi sõltub haiguse staadiumist. Lokaalse ja regionaalselt levinud melanoomi ravi on kirurgiline. Kasvaja eemaldatakse täielikult juba sageli esmase diagnostilise protseduuri käigus (totaalbiopsia) ning vastaval esmase patomorfoloogilisele vastusele kasvajakolde paksuse kohta tehakse edasised raviotsused. Kaasajastatud ravijuhiste kohaselt on regionaalselt levinud (staadium III) näidustatud adjuvantne ravi haiguse taastekke ning kaugmetastaaside riski vähendamiseks.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulga“

Melanoomi varajasel avastamisel (AJCC staadium IA) on oodatav 10-aastane elulemus 95%. Kuid melanoomi iseloomustab varajane metastaseerumine lümf- ja vereringesüsteemi. Umbes 2/3 metastaasidest on sedastatavad regionaalsetes lümfisõlmedes (AJCC III staadium). Haigus võib retsidiveeruda lokaalselt või kohe metastaseeruda, jättes vahele regionaalsed lümfisõlmed.

Vähiregistri andmete põhjal võime järeldada, et **IV st ehk kaugmetastaasidega melanoomi ja kaugelearenenud regionaalse levimusega ehk mitteresetseeritavat IIIC ja IIID st melanoomi diagnoositakse Eestis aastas keskmiselt 30 esmasjuhtu**. Paraku puuduvad andmed kui suur hulk varasemalt diagnoositud patsientidest metastaseerub aastas.

Mitteresetseeritava või metastaatilise haiguse (staadium IIIC/IIID-IV) korral on melanoomiga haigete ainus tõenduspõhine üldist elulemust pikendav ravimeetod süsteemne ravi. Kuni aastani 2010 oli kaugelearenenud pahaloomulise melanoomi süsteemse ravi võimalused väga piiratud. Ravijuhised sisaldasid vaid dakarbasiin (DTIC) monoterapiat, mille ravivastuse osakaal jääb erinevatel andmetel alla 10%, vähesed saavutavad osalise või täieliku ravivastuse. Elulemuse mediaan on vahemikus 5,6-7,8 kuud. Eestis on kasutusel innovaatilised kaugelearenenud melanoomi ravimid (PD- antikeha ja BRAF/MEK inhibiitor) alates 2017.

Käesolev taotlus on mõeldud patsientidele, kes vajavad süsteemravi kaugelearenenud või lokaalselt levinud, kuid mitteresetseeritava melanoomi tõttu. 2019 aasta novembri seisuga on Eesti Haigekassa poolt rahastatud järgmised **alternatiivid**:

1. Patsientidele kelle kasvajakoes on detekteeritud mutatsioon BRAFV600:
 - PD-1 antikeha pembrolisumab või nivolumab monoterapiat (tervishoiuteenus 237R)
 - sihtmärk ravi BRAF/MEK inhibiitoritega (dabrafenib ja trametiniib);
2. Patsientidel, kellel ei ole kasvajakoes BRAFV600E mutatsiooni (ehk metsikut tüüpi BRAF-WT)
 - PD-1 antikeha pembrolisumab või nivolumab monoterapiat (tervishoiuteenus 237R)
3. Dakarbasiin monoterapiat (tervishoiuteenus 313R)

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnadeks olid „*ipilimumab nivolumab combination, advanced melanoma*“, valikukriteeriumiks oli kliiniline uuring.

Otsingu tulemusel leiti 25 publikatsiooni, mis kirjeldasid kliinilisi uuringuid:

- Kahe 1-faasi kliinilise uuringu tulemused
- Kolme 2-faasi kliinilise uuringu tulemused
- Ühe 3-faasi kliinilise uuringu tulemused

Taotletav teenus on FDA ja EMA poolt registreeritud III faasi kliinilise uuringu (Checkmate067) tulemuste alusel, seega on käesolevas taotluses toodud just nimetatud uuringu tulemused. Taotluses viitame nii esmastele avaldatud andmetele, kui hilisemate jälgimisperiodi publikatsioonidele^{3,4,5}.

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

<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Uuring oli disainitud võrdlema kaht uut ravimeetodit (kombinatsioonravi ipilimumab ja nivolumab ning monoterapia nivolumabiga) toonase metastaatilise melanoomi standardiga ehk ipilimumab monoterapia. Taotluses on ära toodud ka võrdlusena pragune rahastatav alternatiiv (nivolumab monoterapia) kui oluline on märkida et uuring ei ole nende kahe meetodi võrdlemiseks disainitud.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uuringus käsitletav alternatiiv – ipilimumab monoterapia 3mg/kg 90-minutiline infusioon 3 nädalase intervalliga 2. Eestis kättesaadav alternatiiv – nivolumab monoterapia 3mg/kg intravenoosne manustamine 60-minutilise infusiooniga 2-nädalase intervalliga
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Esmased uuringu tulemused on avaldatud peale 12.2-12.5 kuulist jälgimisperioodi (<i>data cut off 17.02.2015</i>)³ Peale esmaste tulemuste publitseerimist on nimetatud uuringu andmeid kaasajastatud korduvalt (3-aastane, 4-aastane ja 5-aastane jälgimisperiood)^{4,5,6,8}. Kõige värskemad publitseeritud andmed on avalikustatud 2019 aasta ESMO kongressil ning publitseeritud septembris 2019⁸. Jälgimisperiood on praeguseks minimaalselt 60 kuud kõikidel uuringus osalenud patsientidel (<i>clinical cutoff date 2.juuli.2019</i>).</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p>	<p>Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad ravikavatsusega (<i>intention to treat</i>) rühmas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progressioonivaba elulemus (PFS) • üldine elulemus (OS) <p>Uuringu eesmärgiks oli hinnata kombinatsioonravi ja nivolumab monoterapia paremust võrreldes ipilimumabiga (mis tol hetkel oli käsitletav nimetatud näidustuse korral standardina). Uuringus osalenute arv ei ole piisav statistiliselt usaldusväärset võrdlema kombinatsioonravi nivolumab monoterapiaga, mis käesolevaks hetkeks on Eestis käsitletav üks alternatiividest.</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p><u>Andmed ravikavatsusega patsiendipopulatsioonis (Overall Intention-to-Treat Population).</u></p> <p>Esmased andmed avaldatud New England Journal of Medicine 2015 aastal kui andmebaasi sulgemise hetkeks (17.veebr.2015) oli minimaalne jälgimisperiood 9 kuud³.</p>

Viimane uuringu vaheanalüüs on toimunud 02.juuli 2019 aasta seisuga, mil kõik uuringus osalenud isikute jälgimisperiod on olnud minimaalselt 60 kuud⁸.

Progressioonivaba elulemus (PFS)

	Ipilimumab + nivolumab (n=313)	Nivolumab (n=313)	Ipilimumab (n=311)
PFS*	11.5 kuud (95% CI 8.7-19.3)	6.9 kuud (95% CI 5.1-10.2)	2.9 kuud (95% CI 2.8-3.2)
HR vs ipilimumab	0.42 (95% CI, 0.35 -0.51) P<0.001	0.53 (95% CI, 0.44 – 0.64) P<0.001	-
HR vs nivolumab**	0.79 (95% CI, 0.64 -0.96)	-	-
3 aasta PFS	39%	32%	10%
4 aasta PFS	37%	31%	9%
5 aasta PFS	36%	29%	8%

*5 aasta jälgimisperiodi andmed

**kirjeldav analüüs

Esmaste andmete avaldamisel (*cut off date* 17.veebr 2015) oli haiguse **progressiooni** tõttu katkestanud ravi kombinatsioonravi rühmas 22% vs 49.2% nivolumab rühmas³.

Üldine elulemus (OS)

	Ipilimumab + nivolumab (n= 313)	Nivolumab (n=313)	Ipilimumab (n=311)
Keskmine elulemus*	NR (38.2–NR)	36.9 (28.2–58.7)	19.9 (16.8–24.6)
HR (95% CI) vs IPI	0.52 (0.42-0.64)	0.63 (0.52–0.76)	-
HR (95% CI) vs NIVO**	0.83 (0.67–1.03)	-	-
2 aasta OS	64%	59%	45%
3 aasta OS	58%	52%	34%
4 aasta OS	53%	46%	30%

	5 aasta OS	52%	44%	26%																																				
	<p>*5 aasta jälgimisperioodi andmed **kirjeldav analüüs</p> <p>Subgruppide analüüs: Kombinatsioonravi rühma tulemused on olenemata subgrupist paremad võrrelduna kahe monoteeraapia rühmaga. Statistiliselt olulisel määral ei eristunud ükski uuritud valdkondadest, seega puudub alus näidustust piirata. Toome välja elulemuse (OS) ja progressioonivaba elulemuse (PFS) erisused subgruppides.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ipilimumab + nivolumab (n=313)</th> <th>Nivolumab (n=313)</th> <th>Ipilimumab (n=311)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 aasta üldine elulemus (kõik pt)</td> <td>52%</td> <td>44%</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>BRAF+ vs WT</td> <td>60% vs 48% <i>NR (50.7–NR) vs 39.1 (27.5–NR)</i></td> <td>46% vs 43% <i>45.5 (26.4–NR) vs 34.4 (24.1–59.2)</i></td> <td>30% vs 25% <i>24.6 (17.9–31.0) vs 18.5 (14.1–22.7)</i></td> </tr> <tr> <td>5 aasta PFS (kõik pt)</td> <td>36%</td> <td>29%</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td>5 aasta PFS BRAF+ vs WT</td> <td>38% vs 35%</td> <td>22% vs 32%</td> <td>11% vs 7%</td> </tr> <tr> <td>5 aasta OS (%)</td> <td>60%</td> <td>53%</td> <td>34%</td> </tr> <tr> <td>LDH ≤ ULN</td> <td>NR</td> <td>NR (40.2–NR)</td> <td>28.8 (22.7–34.0)</td> </tr> <tr> <td>5 aasta OS (%)</td> <td>38%</td> <td>28%</td> <td>15%</td> </tr> <tr> <td>LDH > ULN</td> <td>17.4 (10.7–42.6)</td> <td>16.0 (11.7–21.7)</td> <td>10.9 (8.4–13.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>BRAF mutatsiooniga patsientide 5-aasta elulemuse osakaal on numeeriliselt kõrgem ning keskmise elulemus pikkus kuudes ei ole saavutatud. Erinevused mitte muteerunute vahel on statistiliselt ebaolulised, ning seetõttu ei ole kombinatsioonravi kasutus piiratud vaid mutatsiooniga haigetel^{8,9}.</p> <p>LDH väärtus ravi alustamisel viitab kaudselt haiguse agressiivsusele ning seetõttu ka halvemale prognoosile. LDH väärtus on prognostiline näitaja olenemata ravimeetodist (immuunravi või sihtmärkravi)⁹.</p>					Ipilimumab + nivolumab (n=313)	Nivolumab (n=313)	Ipilimumab (n=311)	5 aasta üldine elulemus (kõik pt)	52%	44%	26%	BRAF+ vs WT	60% vs 48% <i>NR (50.7–NR) vs 39.1 (27.5–NR)</i>	46% vs 43% <i>45.5 (26.4–NR) vs 34.4 (24.1–59.2)</i>	30% vs 25% <i>24.6 (17.9–31.0) vs 18.5 (14.1–22.7)</i>	5 aasta PFS (kõik pt)	36%	29%	8%	5 aasta PFS BRAF+ vs WT	38% vs 35%	22% vs 32%	11% vs 7%	5 aasta OS (%)	60%	53%	34%	LDH ≤ ULN	NR	NR (40.2–NR)	28.8 (22.7–34.0)	5 aasta OS (%)	38%	28%	15%	LDH > ULN	17.4 (10.7–42.6)	16.0 (11.7–21.7)	10.9 (8.4–13.1)
	Ipilimumab + nivolumab (n=313)	Nivolumab (n=313)	Ipilimumab (n=311)																																					
5 aasta üldine elulemus (kõik pt)	52%	44%	26%																																					
BRAF+ vs WT	60% vs 48% <i>NR (50.7–NR) vs 39.1 (27.5–NR)</i>	46% vs 43% <i>45.5 (26.4–NR) vs 34.4 (24.1–59.2)</i>	30% vs 25% <i>24.6 (17.9–31.0) vs 18.5 (14.1–22.7)</i>																																					
5 aasta PFS (kõik pt)	36%	29%	8%																																					
5 aasta PFS BRAF+ vs WT	38% vs 35%	22% vs 32%	11% vs 7%																																					
5 aasta OS (%)	60%	53%	34%																																					
LDH ≤ ULN	NR	NR (40.2–NR)	28.8 (22.7–34.0)																																					
5 aasta OS (%)	38%	28%	15%																																					
LDH > ULN	17.4 (10.7–42.6)	16.0 (11.7–21.7)	10.9 (8.4–13.1)																																					
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<p>Teised tulemusnäitajad:</p> <ul style="list-style-type: none"> objektiivne ravivastuse määr (ORR) RECIST kriteeriumite alusel (täisravivastus CR; osaline ravivastus PR, stabiilne haigus SD) 																																							

- PD-L1 ekspressiooni roll prediktiivse biomarkerina
- Ohutuse profiil
- Elukvaliteet

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Objektiivne ravivastuse määr (ORR)

Ravivastus	Ipilimumab + nivolumab (n= 313)	Nivolumab (n=313)	Ipilimumab (n=311)
ORR (%)* CI 95%	58 (53-64)	45 (39-50)	19 (15-24)
Täisravivastus (CR)	22	19	6
Osaline ravivastus (PR)	36	26	13
Stabiilne haigus (SD)	12	9	22
Progressioon (PD)	24	38	50
Ei ole võimalik hinnata	6	8	9
Ravivastuse kestvus kuudes	Ei ole saavutatud	Ei ole saavutatud (50.4-NR)	14.4 (8.3–53.6)
Ravi kestvus kuudes	3.6 (0.0–57.0)	7.6 (0.0–62.9)	3.7 (0.0–49.9)
Edasise ravi vajadus			
Ravivaba periood kuudes	18.1 (0.0–65.1)	1.8 (0.0–62.5)	1.9 (0.1–64.7)
Patsiendid, kes said edasi muud ravi**	46% (143)	59% (185)	75%(75)
Aeg järgmise ravi alguseni***	NR (59.6–NR)	25.2 (16.0–43.2)	8.0 (6.5–8.7)

*Ravivastuse osakaalud (ORR) on toodud 5-aasta jälgimisperioodi andmeanalüüsi põhjal.

**muu ravi alla kuulub süsteemne ravi (immuunravi, sihtmärkravi) kirurgiline ravi ja kiiritusravi

***Keskmine aeg randomiseerimisest kuni järgmise ravi alguseni

Ravivaba periood (aeg mõõdetuna viimasest ravi manustamise päevast kuni järgmise ravi alguseni) oli märkimisväärselt pikem kombinatsioonravi rühmas – 18.1 kuud võrrelduna 1.9 ja 1.8 kuud võrdlusrühmades⁸.

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

	<p>haigetest⁸.</p> <p>PD-1 ekspressioonil mistahes väärtusel on üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse osas märkimisväärne kasu võrrelduna ipilimumab rühmaga, kuid sarnane seos puudub võrrelduna nivolumabiga.</p> <p>Uuringu autorite arvamusel puudub PD-L1 ekspressioonil predikatiivne roll määramaks paremat ravitulemust. Kliinilises praktikas puudub PD-1 ekspressioonil melanoomi ravis määrav roll, mistõttu soovitatakse selle määramist vaid teadusuuringute raames^{3,4,5,8}.</p> <p><u>Ohutus</u> Kõrvaltoimed on toodud taotluse punkti 4.3.1. all.</p> <p>Ravi katkestamine ravimist põhjustatud kõrvaltoime (<i>treatment related adverse event TRAE</i>) tõttu ei halvenda elulemust võrrelduna nende patsientidega, kellel kõrvaltoimeid ei tekkinud ning seetõttu said jätkata raviga. Sellised elulemuse näitajad esinesid vaid kombinatsioonravi saanud patsientide rühmas⁶.</p> <p><u>Elukvaliteet</u> Elukvaliteedi näitajaid hinnati kõigil randomiseeritud patsientidel ravi alustades ning vähemalt ühel korral peale ravi alustamist. Kliiniliselt olulisi muutusi elukvaliteedi näitajates ei leitud üheski uuringu rühmas. Uuringu autorid toovad eraldi välja olulise tähelepaneku, et vaatamata kombinatsioonravi toksilisusele (vaata ohutusprofiil) ei kajastu see patsiendi elukvaliteedi näitajates^{7,8}.</p> <p>Viimase vaheanalüüsi teostamise hetkeks oli jälgimisel 151 kombinatsioonravi patsienti, kellest 74% (112 patsienti) ei ole saanud mingit muud ravi. 18% (27 patsienti) praeguseni jälgitavatest patsientidest saavad järgnevat ravi (sh ka kirurgia ja kiiritusravi) ning 8% (12 patsienti) jätkavad endiselt raviga⁹.</p>
--	--

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus

Väga sage ($\geq 1/10$)	<p>Raviga seotuks loetud kõrvaltoimeid kokku (kõik raskusastmed) esines 95,5% kombinatsioonravi saanud haigetest, neist tõsised oli 55% haigetest.</p> <p>Kõrvaltoime tõttu katkestas ravi 29.4% patsientidest (võrrelduna 5.1% nivolumab rühmas).</p> <p>Tabelis on toodud taotluse aluseks olevas uuringus^{3,4,5} raporteeritud kõrvaltoimed, mis esinesid vähemalt 10% patsientidest või mis olid hinnanguliselt meditsiiniliselt asjakohased.</p> <table border="1" data-bbox="544 591 1425 1274"> <thead> <tr> <th>Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)</th> <th>Ipilimumab + nivolumab (n= 313)</th> <th>Nivolumab (n=313)</th> <th>Ipilimumab (n=311)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kõik kõrvaltoimed</td> <td>99,7%</td> <td>99,4%</td> <td>99,0%</td> </tr> <tr> <td>Raviga seotud kõrvaltoimed</td> <td>95,5%</td> <td>82,1%</td> <td>86,2%</td> </tr> <tr> <td>Neist rasked (G3/4)</td> <td>55%</td> <td>16,3%</td> <td>6,1%</td> </tr> <tr> <td>Väsimus</td> <td>35,1%</td> <td>34,2%</td> <td>28%</td> </tr> <tr> <td>Nahareaktsioonid-lööve</td> <td>40,3%</td> <td>25,9%</td> <td>32,8%</td> </tr> <tr> <td>Nahareaktsioonid-kihelus</td> <td>18,7%</td> <td>33,2%</td> <td>35,4%</td> </tr> <tr> <td>Diarröa (kõhulahtisus)</td> <td>44,1%</td> <td>19,2%</td> <td>33,1%</td> </tr> <tr> <td>Koliit</td> <td>11,8%</td> <td>1,3%</td> <td>11,6%</td> </tr> <tr> <td>Artralgia (liigesvalu)</td> <td>7,7%</td> <td>10,5%</td> <td>6,1%</td> </tr> <tr> <td>Iiveldamine</td> <td>25,9%</td> <td>13,1%</td> <td>16,1%</td> </tr> <tr> <td>Oksendamine</td> <td>15,3%</td> <td>6,4%</td> <td>7,4%</td> </tr> <tr> <td>Düspnoe</td> <td>10,2%</td> <td>4,5%</td> <td>4,2%</td> </tr> <tr> <td>Hüpotüreoidism</td> <td>15%</td> <td>8,6%</td> <td>4,2%</td> </tr> <tr> <td>Transaminaaside tõus</td> <td>17,6%</td> <td>3,8%</td> <td>3,9%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kõik kolm ravimit võivad põhjustada immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid. Sobiva raviga immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed enamasti taanduvad, oluline on õigeaegne ravi alustamine ning monitoorimine. Immunravi (nii CTLA4 kui PD-1 antikehad) kõrvaltoimete käsitlemiseks on väljatöötatud rahvusvahelised ravijuhised.</p>	Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Ipilimumab + nivolumab (n= 313)	Nivolumab (n=313)	Ipilimumab (n=311)	Kõik kõrvaltoimed	99,7%	99,4%	99,0%	Raviga seotud kõrvaltoimed	95,5%	82,1%	86,2%	Neist rasked (G3/4)	55%	16,3%	6,1%	Väsimus	35,1%	34,2%	28%	Nahareaktsioonid-lööve	40,3%	25,9%	32,8%	Nahareaktsioonid-kihelus	18,7%	33,2%	35,4%	Diarröa (kõhulahtisus)	44,1%	19,2%	33,1%	Koliit	11,8%	1,3%	11,6%	Artralgia (liigesvalu)	7,7%	10,5%	6,1%	Iiveldamine	25,9%	13,1%	16,1%	Oksendamine	15,3%	6,4%	7,4%	Düspnoe	10,2%	4,5%	4,2%	Hüpotüreoidism	15%	8,6%	4,2%	Transaminaaside tõus	17,6%	3,8%	3,9%
Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Ipilimumab + nivolumab (n= 313)	Nivolumab (n=313)	Ipilimumab (n=311)																																																										
Kõik kõrvaltoimed	99,7%	99,4%	99,0%																																																										
Raviga seotud kõrvaltoimed	95,5%	82,1%	86,2%																																																										
Neist rasked (G3/4)	55%	16,3%	6,1%																																																										
Väsimus	35,1%	34,2%	28%																																																										
Nahareaktsioonid-lööve	40,3%	25,9%	32,8%																																																										
Nahareaktsioonid-kihelus	18,7%	33,2%	35,4%																																																										
Diarröa (kõhulahtisus)	44,1%	19,2%	33,1%																																																										
Koliit	11,8%	1,3%	11,6%																																																										
Artralgia (liigesvalu)	7,7%	10,5%	6,1%																																																										
Iiveldamine	25,9%	13,1%	16,1%																																																										
Oksendamine	15,3%	6,4%	7,4%																																																										
Düspnoe	10,2%	4,5%	4,2%																																																										
Hüpotüreoidism	15%	8,6%	4,2%																																																										
Transaminaaside tõus	17,6%	3,8%	3,9%																																																										
Rasked kõrvaltoimed	<p>Ravist põhjustatud surm – Kliinilises uuringus Checkmate 067 on uurijate hinnangul esinenud kõigis uuringurühmades surmajuhtumid. Kõik raporteeritud juhud (neutropeenia nivolumab monoteeraapia rühmas, soole perforatsioon ipilimumab rühmas ning autoimmuunne müokardiit ja maksa nekroos kombinatsioonravi rühmas). Eranditult on kõik eelmainitud surmajuhtumid esinenud üle 100 päeva peale ravi lõppemist.</p>																																																												
Võimalikud tüsistused	Kõrvaltoimete tõttu võib patsient vajada pikaajalist immuunmoduleerivat ravi.																																																												
4.3.2 Kõrvaltoimete ja	Immunravi kõrvaltoimete diagnoosimiseks ning raviks on koostatud																																																												

tüsistuste ravi	rahvusvahelised ravijuhised nii Ameerika onkoloogide ühenduse (ASCO) kui Euroopa onkoloogide ühenduse (ESMO) poolt. Immunraviga tegelev ravisutus peab olema nimetatud juhistega kursis ning koordineeriva ravi vastavalt juhistele
-----------------	---

Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon),

Nahalööbe raviks kasutatakse antihistamiinikume ning vajadusel paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), hüdrokortisooni sisaldavat salvi, rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin).

Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid.

Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormoone:

- 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentset muud hormooni raskusastmega 2 immuunreaktsiooni puhul po. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul.
- 125mg metüülprednisolooni iv, kui tegemist 3-4 raskusastmega immuunreaktsiooniga, seejärel 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentset muud hormooni. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kombinatsioonravi ipilimumabi ja nivolumabiga kogemus on praeguseks hetkeks juba üle 5 aasta. Viimased publitseeritud III faasi uuringu Checkmate 067 andmed avalikustatu käesoleva aasta ESMO kongressil ning on publitseeritud New England Journal of Medicine⁸.

Kombinatsioon immuunravi peetakse rahvusvaheliste ravisoovituste kohaselt esmase ravivaliku standardiks⁹.

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Metastaatilise melanoomi ravivõimalused on Eestis Haigekassa eelarvest olemas. Loetelu tabelis

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

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud

ravijuhistes			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitud ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitud taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitud alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)	Version 2.2019	Ipilimumab + nivolumab esimene raviliin	kategooria 1
		Alternatiiv olenemata BRAF mutatsiooni staatusest: <ol style="list-style-type: none"> 1. Pembrolisumab monoteeraapia 2. Nivolumab monoteeraapia Alternatiiv BRAF muteerunud haigetel: <ol style="list-style-type: none"> 1. Dabrafenib + trametiniib 2. Vemurafeniib + kobimetiniib* 3. Binimetiniib + enkorafeniib* <p style="text-align: right;"><i>*ei ole rahastatud Eestis</i></p>	kategooria 1 kategooria 1 kategooria 1 kategooria 1 kategooria 1
ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>)	Sep 2019	Ipilimumab + nivolumab esimene raviliin	ESMO-MCBS 4
		Alternatiiv olenemata BRAF mutatsiooni staatusest: <ol style="list-style-type: none"> 3. Pembrolisumab monoteeraapia 4. Nivolumab monoteeraapia Alternatiiv BRAF muteerunud haigetel: <ol style="list-style-type: none"> 4. Dabrafenib + trametiniib 5. Vemurafeniib + kobimetiniib* 6. Binimetiniib + enkorafeniib* <p style="text-align: right;"><i>*ei ole rahastatud Eestis</i></p>	ESMO-MCBS 4 ESMO-MCBS 4 ESMO-MCBS 4 ESMO-MCBS 4 ESMO-MCBS 4

5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Efektiivsus võrrelduna alternatiiviga

Taoteldav ravi ipilimumab ja nivolumab kombinatsioonis on tõenduspõhiselt kõige tõhusam ravivalik metastaatilise melanoomi ravis⁹.

58% ravi saavatest haigetest saavad raviefekti ning neist **22% saavutavad täisravivastuse**⁸.

Saavutatud ravivastuse kestvus on pikk (keskmine ravivastuse kestvus ei ole veel saavutatud), ning paljud patsiendid ei vaja muud onkopetsiifilist ravi üldse.

Elus olevate, kuni 5 aastat jälgimisel olnud patsientide osakaal, kes **ei ole mingit muud ravi vajanud** on 74% kombinatsioonravi saanud haigetest ning 58% ja 45% haigetest⁸.

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

võrdlusrühmadega⁸.

Ohutus võrrelduna alternatiiviga

Ravi ipilimumab ja nivolumab kombinatsioonis on toksiline ning tõsiseid kõrvaltoimeid esineb kuni 60% haigetest võrrelduna 23% nivolumabiga³.

Uuringus osalenutest katkestas ravi 31% kombinatsioonravi saanud haigetest mitte haiguse progressiooni vaid ravist põhjustatud kõrvaltoimete tõttu³.

Ravi katekestanud patsientide üldine elulemus ja progressioonivaba elulemus ei vähene võrreldes nendega, kes ravi jätkavad. **Seega varane ravi katkestamine kõrvaltoime tõttu ei muuda haiguse prognoosi^{6,7,8}.**

Elukvaliteedi näitajad ei halvene⁷.

Ravijuhised

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

ESMO – Käesoleva aasta septembris kaasajastatud *ESMO Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* kokkuvõttes on kombinatsioonravi tõendatud esimeses raviliinis soovitusena IA olenemata patsiendi mutatsiooni staatusest⁹.

ESMO-MCBS - Kliinilise kasu ja kulu suhet arvestades gradeerub kombinatsioonravi skaalale 4 maksimaalsest 5-st⁹.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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

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

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

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või	Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses.

päevaravis/päevakirurgias?	
7.3 Raviarve eriala	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Puuduvad andmed
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Kombinatsioonravi ja/või monoteeraapia kogemus on kõigil kolmel taotluses oleval raviasutusel. Eesti Haigekassa on lisanud teenuse (ravi PD-1 vastase antikehaga, üks ravinädal, kood 237R) 2017. aastal kehtima hakanud tervishoiuteenuste loetellu patsientidele, kellel on kaugelarenenud melanoom.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Pole kohaldatav
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Pole kohaldatav
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Pole kohaldatav
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Pole kohaldatav
8.6 Ravi tulemused Eestis	Puuduvad andmed

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Maksimaalne ravikuuride arv on 4	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta		Patsientide jaotust ühe aasta	

		lõikes ei ole võimalik ennustada	
2. aasta		Sama	Sama
3. aasta		Sama	Sama
4. aasta		Sama	Sama

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Taotletav näidustus on : Kombinatsioonravi ipilimumab ja nivolumab esimeses raviliinis kaugelearenenud melanoomiga patsientidel.

Eest Haigekassa andmetel on raviteenus 237R kasutus olnud:

2017 aastal (teenus 237R oli näidustatud vaid esimeses raviliinis)– 44 patsienti kogu Eestis. Arvutuslikult oli ravikestvuse mediaan 15.5 nädalat.

2018 aastal (teenus 237R näidustus laienes ka teise raviliini, ehk peale haigus progressiooni BRAF/MEK inhibiitoriga) – 63 patsienti kogu Eestis ning ravikestvuse mediaan 17.3 nädalat.

Kombinatsioonravi näol on tegemist väga efektiivse kuid ka toksilise raviskeemiga (60% raskeid kõrvaltoimeid, 30% katkestavad ravi enneaegselt), mistõttu kõigile esmastele immuunravi saavatele haigetele ei peaks nimetatud kombinatsiooni pakkuma. Ravi sobivuse otsustab raviarst teades nii kaasuvaid haigusi, haiguskoormust, haiguse mutatsiooni staatust (BRAFmut) ning muid laboriväärtusi (LDH). Vanusega ei ole sobiv teenust küll piirata, kuid muu maailma kogemus ei soovita eakatele kombinatsioonravi põhjendusel, et monoravi (PD-1 antikehaga) on sellel patsiendi rühmal suurema efektiivsusega tavapopulatsioonist.

Kokkuvõtvalt võiks oodatav patsientide arv aastas olla 20-25 patsienti ehk umbes pooled praegustest esmase raviliini patsientidest.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Kaasaegset rahvusvahelistele nõutele vastavat esmase melanoomi diagnostikat ja ravi teostatakse Eestis kolmes raviasutuses (SA PERH, SA TÜK ja AS ITK).

Tabel 9.4.1 saab tugineda vaid orienteeruvatele protsentuaalsetele osakaaludele, mis pärinevad eelneva kahe aasta Haigekassa teenus 237R osutamise statistikale. Et patsient on Eesti Vabariigis raviasutuse valikul sõltumatu ei ole võimatu, et igal aastal on osakaalud erinevad. Seega ei ole tegemist tulevikku prognoosiva tabeliga vaid eelnevate aastate statistikaga.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	55%
<i>AS Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	5%
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	40%

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Tervishoiuteenus 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	Puuduvad
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	<p>Alternatiivne Haigekassa poolt rahastatud raviteenus on:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pembrolisumab monoteeraapia (237R) 2. Nivolumab monoteeraapia (237R) 3. Dabrafenib/trametinib (soodusravimite loetelus soodustuse määraga 100%) <p>Tõenäoliselt ei sobi kõik metastaatilise melanoomi süsteemraviga alustavad haiged kombinatsioonraviks võimalike toksiliste kõrvaltoimete tõttu. Seega ei saa väita, et eelpool nimetatud alternatiive võiks ja peaks taotletav teenus täielikult asendada. Taotletava teenuse rahuldamisel ei lisandu ravi saavate patsientide hulk vaid laieneb pakutava ravialternatiivide valik.</p> <p>Kui haigus progresseerub CTLA4/PD-1 ravi ajal ei peaks patsient teises raviliinis saama PD-1 antikehaga ravi.</p> <p>Võttes aluseks uuringus saavutatud täisravivastuse osakaal 22% on eeldatav langus pikaajalist ravi saavate patsientide arvel (nii BRAF/MEK kui PD-1).</p>
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Uusi lisanduvaid visiite ei ole
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	<p>Teenuse osutamisega ei kaasne vajadust profülaktiliselt väljakirjutada (soodus)ravimeid ja/või meditsiiniseadmeid.</p> <p>Teenuse osutamisega kaasnevate kõrvaltoimete ohjamiseks vajaminevad ravimid on loetletud ohutuse peatükis.</p>
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	Haiguse raviefekti hindavad uuringud on võrreldavad praeguse rutiinse kliinilise praktikaga. Ravijuhiste kohaselt on radioloogilised uuringud raviefekti hindamiseks asjakohased mitte varem kui 3 kuud peale ravi alustamist, et vähendada immuunravist põhjustatud pseudoprogressiooni tõlgendamist klassikalise progresseeruva haigusena. Seega lisakulutusi ette ei ole näha.

10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	<p>Teenus omab olulist mõju inimese edasisele toimetulekule tänu eluea pikenemisele.</p> <p>22% haigetest saavutavad täisravivastuse, st puudub igasugune märk haigusest organismis.</p> <p>5 aastat peale ravi lõpetamist ei vaja 75% raviefekti saanud haigetest edasist onkoloogilist ravi.</p>
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Ei ole võimalik hinnata.

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Hinnatakse eraldi.

Küsimuste korral seoses kulutõhususe ja haigekassa eelarvemõjude ning ravimi hinna ja/või võimaliku riskijagamise skeemi kohta palun pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raport esitatakse müügiloa hoidja esindaja poolt.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes *Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Teenuse osutamisel ei ole reaalne eeldada patsiendilt omaosalust.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	<p>Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).</p> <p>Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks oleks vaja teenuse kirjelduses täpsustada näidustus.</p>
---	--

12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Teenuse osutamine üle 4 ravikuuri ei ole lubatud üheski kombinatsioonravi kliinilises uuringus
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Ei ole kohaldatav.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ohutuse seisukohalt puudub vajadus lisatingimuste sätestamiseks. Optimaalse teenuse kasutamise seisukohalt on teenuse osutamiseks vajalik multimodaalse paikmepõhise onkoloogilise konsiiliumi otsus.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks peab see vastama eelpooltoodud tingimustele. Teenuse pikem kasutus kui 4 ravikuuri ei ole lubatud	

13. Kasutatud kirjandus

1. Vähihaigestumus Eestis 2016 Tervise Arengu Instituut / Eesti Vähiregister
https://www.tai.ee/images/Vahihaigestumus_Eestis_2016.pdf
2. Vähielulemus leviku järgi diagnoosimisel, Eesti 2010–2014
Tervise Arengu Instituut / Eesti Vähiregister
https://www.tai.ee/images/V%C3%A4hielulemus_leviku_j%C3%A4rgi_diagnoosimisel_Eesti_20102014.pdf
3. Larkin J Chiarion-Sileni V Gonzalez R et al **Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma**; *N Engl J Med* 2015; 373:23-34
4. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hill A, Hogg D, Marquez-Rodas I, Jiang J, Rizzo J, Larkin J, Wolchok JD. **Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial.** *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1480-1492. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9. Epub 2018 Oct 22. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):e668. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):e581.
5. Wolchok JD Chiarion-Sileni V Gonzalez R **Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma.** *N Engl J Med.* 2017; 377: 1345-1356
6. Schadendorf D Wolchok JD Hodi FS **Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized phase II and III trials.** *J Clin Oncol.* 2017; 35: 3807-3814
7. Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao C, Wagstaff J, Callahan MK, Postow MA, Smylie M, Ferrucci PF, Dummer R, Hill A, Taylor F, Sabater J, Walker D, Kotapati S, Abernethy A, Long GV. **Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study.** *Eur J Cancer.* 2017 Sep;82:80-91. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.031. Epub 2017 Jun 23.

8. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hogg D, Hill A, Márquez-Rodas I, Haanen J, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbé C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bastholt L, Rizzo JI, Balogh A, Moshyk A, Hodi FS, Wolchok JD. **Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma.** N Engl J Med. 2019 Oct 17;381(16):1535-1546. doi: 10.1056/NEJMoa1910836. Epub 2019 Sep 28.
9. O. Michielin, A. van Akkooi, P. Ascierto, R. Dummer & U. Keilholz **Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up** Annals of Oncology, mdz411, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411>

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	