

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Adjuvantne pembrolizumab monoteeraapia 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 paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1366
Kuupäev	17.04.2019

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

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

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

Antud taotluses soovib Eesti Onkoteraapia Ühing lisada ravivõimalusena III staadiumi naha melanoomi adjuvantse ravi pembrolizumabiga. Hetkel Eestis patsientidele kättesaadav III staadiumi melanoomi adjuvantne ravi puudub, ainukeseks raviplaaniks on jälgimine. Euroopas on registreeritud melanoomi adjuvantse ravina III staadiumi puhul pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab ja trametiniib/dabrafeniib (BRAF V600 mutatsiooniga melanoomide puhul). Uuringud nende ravimitega kätkevad mõningal määral erinevaid patsiendigruppe, kuid kõikide uuringutega on kaetud IIIb ja IIIc (AJCC ver 7) staadiumi patisendid. Eestis järgitava NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ravijuhise alusel on III staadiumi puhul kõik eelnevalt loetletud ja Euroopa Ravimiameti poolt vastaval näidustusel registreeritud ravimid näidustatud, tõendus põhise kategooriaga 1 [1], samuti on need ravimid FDA (Food and Drug Administration, Ameerika Ühendriigid) poolt registreeritud. NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Suurbritannia) seisukoht pembrolizumabi ja nivolumabi suhtes melanoomi adjuvantse ravina III staadiumi puhul on hetkel äraootav, kuna uuring on veel pooleli ning üldelulemuse andmed puudu, vaatamata olulisele haigusevaba elulemuse vahele 12 kuu möödudes[2].

Kuna III staadiumi naha melanoomi puhul hetkel kättesaadavate ravimeetoditega on haiguse taastekke risk suur (10-aasta möödudes haigusevaba 36% patsientidest [3]) ning metastaatilise melanoomi üldelulemus on väga madal, on adjuvantse süsteemse ravi vajadus olemas.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

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

Eestis diagnoositi Eesti Vähiregistri andmetel 2015. aastal 280 naha melanoomi esmasjuhtu ning 2016. aastal 215 esmasjuhtu. Padrik et al. 2017 uuringu alusel on aastatel 2010-2012 Eestis diagnoositutest keskmiselt 24 patsiendil aastas tegemist III staadiumi melanoomiga

[4]. 46% naistest ja 40% meestest olid melanoomi diagnoosimisel alla 60-aastased. Üle 80-aastaseid oli vastavalt 12% ja 10%. Antud uuringu alusel on diagnoosimisel III staadiumi melanoomiga 5-aasta keskmine suhteline elulemus meestel 47% ning naistel 58%. IV staadiumi melanoomi puhul on 5-aasta suhteline elulemus vaid 15%[4]. Adjuvantse interferoonravi meta-analüüsi alusel (II ja III staadiumi melanoomi puhul) oli keskmine retsidiivivaba elulemus 1,9 aastat (vahemik 1,2-3,3 aastat) [5].

Taotluses kirjeldatud melanoomi iseloomustus on asjakohane, kasutatud on nii Eesti Vähiregistri kui ka Ameerika Ühendriikide andmeid. Ravivalikute kirjeldamisel on lähtutud Eestis praktiseeritavatest ja rahvusvahelistest kehtivatest ravijuhenditest.

Käesolevaga on Euroopa Liidus registreeritud III staadiumi naha melanoomi adjuvantseks raviks lisaks pembrolizumabile nivolumab [6], ipilimumab [7] ning BRAF mutatsiooniga patsientidele kombinatsioon dabrafeniibi ja trametiniibiga [8]. Viimasel on uuringu alusel leitud ka oluline kasu üldelulemuse pikenedamisel. Mitte ükski neist ravimitest III staadiumi melanoomi adjuvantse ravi näidustusega ei ole Eestis haigekassa poolt kompenseeritud. Antud hetkel on III staadiumi melanoomi puhul Eestis raviplaaniks jälgimine.

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:

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Randomiseeriti 1019 patsienti, uuringugrupid olid balanseeritud. Eelnev ravi oli olnud kirurgiline.		
		Pembrolizumab N=514 (%)	Platseebo N=505 (%)
	sugu		
	mees	324(63.0)	304(60.2)
	naine	190(37.0)	201(39.8)
	Vanus, keskmine	54(19-88)	54(19-83)
	<50	193(37.5)	186(36.8)
	>50 <65	196(38.1)	193(38.2)
≥65	125(24.3)	126(25.0)	

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

² Uuringu täpsus (accuracy) näitab uuringu võimet eristada uuritava haigusega patsiendid nendest, kelle 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

	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)
	Stadium		
	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)
	IIIC ≥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)
	IIIC 1-3 pos lümfisõlme	87(16.9)	95(18.8)
	IIIC ≥4 pos lümfisõlme	110(21.4)	102(20.2)
	Lümfisõlmede haaratus		
	mikroskoopiline	187(36.4)	161(31.9)
	makroskoopiline	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		
	Positiivne	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 mutatasioon	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 taastekke tekkimiseni, talumatu toksilisuse tekkeni, tõsise uuringuprotokolli rikkumiseni, või uuritava nõusoleku tagasivõtmiseni.		
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitatud 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) pembrlizumabi 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 patisentide grupis oli (statistiliselt) oluliselt rohkem 12 kuu möödudes retsidiivi-vabu patsiente. 		
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. Tervisega seotud elukvaliteet 		
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	1.Uuringus 12 kuu jooksul tekkisid 15.2% pembrolizumabi saanud patsientidest kaugmetastaasid. Patsientide grupis, kellele		

	<p>manustati platseebot, tekkisid sama aja jooskul kaugmetastaasid 27.3% -l. HR 0.53 (95% CI 0.37-0.76).</p> <p>2. Kuna uuring on veel käimas, üldist elulemust ei ole antud tulemustes hinnatud.</p> <p>3. Ohutuse suhtes ei leitud uusi aspekte, mis oleksid erinenud pembrolizumabiga teostatud eelnevatest uuringutest.</p> <p>4. Puuduvad andmed elukvaliteedi kohta.</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 Medicine Agency) registreeris oktoobris 2018 pembrolizumabi III staadiumi melanoomi adjuvantse ravi näidustuse : KEYTRUDA on monoteerapiana näidustatud III staadiumi melanoomi ja lümfisõlmede haaratusega täiskasvanute adjuvantraviks pärast täielikku reseksiooni. Melanoomi ravis on Eestis pembrolizumab kasutuses levinud melanoomi palliatiivses ravis alates 2018. aastast.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

III staadiumi melanoomi puhul ei ole Eestis adjuvantse ravi suhtes alternatiive. Taotluse aluseks olev uuring on mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrollitud uuring, mistõttu on tegemist tugeva tõenduspõhisusega. Samasugune tõenduspõhisus on nivolumabil AJCC ver 7 IIIb, IIIC ja IVA staadiumi melanoomi puhul, mis on kirurgiliselt täielikult resetseeritud ning samuti trametiniibi/dabrafeniibi kombinatsioonil III staadiumi BRAF V600 mutatsiooniga melanoomi adjuvantse ravis.

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.

NICE melanoomi juhis soovib adjuvantse ravina nivolumabi, pembrolizumabi ja BRAF mutatsiooniaga kasvaja puhul dabrafeniibi/trametiniibi kombinatsiooni. Nivolumab ja pembrolizumab on rahastatud eraldi finantseerituna Cancer Drug Fund kaudu. Cancer Drug Fund on mõeldud uute efektiivsete ravimite kiiremaks kättesaamiseks patsientidele, kui NICE ei ole seoses kõikide uuringutulemuste ebaküpsusega valmis lõplikku otsust tegema [2]. Seega on pembrolizumab EMA poolt registreeritud III staadiumi melanoomi adjuvantse ravi näidustusega Suurbritannias patsientidele kättesaadav.

NCCN ravijuhis on kasutuses üle maailma ning on Ameerika Ühendriikide põhine.

Saksamaa ja ESMO (European Society for Medical Oncology) ravijuhised on kaasajastamata (avaldatud 2016 ja 2015 vastavalt).

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 12-14 eriarsti korduvat visiiti (4-6 visiiti on vaid jälgimisel, maksimaalne manustamise kordade arv pembrolizumabiga 18-> 18-6=12).

Ravimit valmistab ette manustamiseks haiglas olev lahustamiskeskus, kus on spetsiaalne aparaat ja väljaõpe 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 kasvajaipäikme 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.

II staadium melanoomi puhul on adjuvantseks ravi interferoon alfa-2b. Kaugelearenenud melanoomi korral on alates 2018. aastast kasutusel taotletav ravim pembrolizumab ja nivolumab [tervishoiuteenusete loetelu kood 237R].

Taotluses on esitatud andmed korrektsed.

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 retsidiiveeruvad 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 töövõimetusele

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Tervishoiutenus 7419 – tsütostaatilise ravikuuri planeerimine 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 töövõimetusele

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

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 sätestatud 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.

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), täielikult resetseeritud naha pahaloomalise 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 Onkoteraapia Ühing taotleb III staadiumi (AJCC versioon 8 alusel III (IIIA-IIID) naha pahaloomalise melanoomi adjuvantset ravi pembrolizumabiga peale kasvaja täielikku reseksiooni täiskasvanutel. Taotlus põhineb ravimuuringul KEYNOTE-054, mis on mitmekeskuseline randomiseeritud topeltprime platseebokontrollitud uuring. Uuringutulemused on avaldatud 15. aprillil 2018 ajakirjas The New England Journal of Medicine. Uuringus randomiseeriti 1019 patsienti, jagatuna erinevate tunnuste alusel kahte võrdsesse gruppi, esimene grupp sai uuringuravimit pembrolizumab ja teine grupp platseebot. Uuringu eesmärk oli hinnata retsidiivi-vaba 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.

Teiseste tulemusnäitajate osas - üldelulemus, elukvaliteet – puuduvad andmed, kuna uuring oli selleks hetkeks, kui analüüs teostati, veel nende hindamiseks ebaküps.

Ohutuse osas ei leitud uusi varem raporteerima tüsistusi ega kõrvaltoimeid pembrolizumabi kohta.

Olulisi erinevusi erinevate patsientide gruppide (BRAF mutatsioon, PD-L1 ekspressioon) vahel ei leitud.

Rahvusvaheliste ravijuhiste alusel (NCCN) on näidustatud naha melanoomi adjuvantseks raviks lisaks pembrolizumabile nivolumab, ipilimumab ja dabrafeniibi/trametiniibi kombinatsioon (BRAF mutatsiooniga kasvaja 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 pahaloomalise melanoomi kõrget retsidiiveerumise riski ja kaugmetastaasidega haiguse madalat üldist elulemust, on adjuvantravi vajadus ilmne. Vaatamata retsidiivivaba elulemuse kindlale paremusele KEYNOTE-

054 uuringus pemrolizumabi saanud patsientide hulgas, ei ole teada üldise elulemuse tulemus. Üldelulemuse paremus on saavutatud dabrafeniibi/trametiniibi kombinatsiooniga BRAF mutatsiooniga patsientidel. Samuti on leitud 5-aasta üldelulemuse statistiliselt oluline paremus ipilimumabi saanud patsientidel [9]. Mõlema uuringu puhul oli täheldatav ka retsidiivivaba elulemuse oluline paremus võrreldes platseeboga.

Pembrolizumab on registreeritud Euroopa Ravimiameti poolt melanoomi adjuvantse ravi näidustusel, kui tegemist on III staadiumi kasvajaga ning see on eelnevalt täielikult resetseeritud. Samadel tingimustel on ravi registreeritud FDA poolt. NICE hinnangul tuleks ravimit taotletaval näidustusel kasutada ettevaatlikult, kuna registreerimise aluseks olev uuring on ebaküps ning ei ole teada üldelulemuse uuringud, vaatamata ilmsele paremusele retsidiivivaba elulemuse suhtes. Üldelulemuse pikenemisel viitavad varasemad erinevate ravimitega melanoomi adjuvantse ravi uuringud, milles pikenenud retsidiivivaba elulemus kajastub ka üldelulemuse pikenemises.

Eestis on adjuvantset ravi antud näidustusel saavate patsientide arv väike. Uuringu alusel 55% patsientidest, keda planeeriti ravida (intention to treat patsiendid), läbis kõik 18 ravikuuri. Seega läbiks Eestis kogu ravi ca 20 patsienti aastas.

Arvestades immuunravi kõrvaltoimeid, on vajalik ravi ordineerimisel hinnata ravimist saadavat kasu/kahju patsiendile. KEYNOTE-054 uuringusse ei olnud värvatud langenud sooritusvõimega patsiente, mistõttu oleks pembrolizumabiga anduvantne ravi näidustatud III staadiumi melanoomiga, täielikult resetseeritud patsientidele sooritusvõimega 0-1 ECOG skaalal.

Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viited esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7),595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2019. Cutaneous Melanoma. Saadaval: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf Vaadatud 16. aprill 2019.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Nice Guidance. Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected melanoma with high risk recurrence. Avaldatud 19. detsember 2018. Saadaval: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta553/chapter/1-Recommendations>
3. Leiter U et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: An analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. J Am Acad Dermatol 2012; 66:37-46.

4. Padrik P et al. Trends in incidence and survival of cutaneous malignant melanoma in Estonia: a population-based study. *Acta Oncol* 2017; 56:52-58.
5. Suci S et al. Relapse-free survival as surrogate for overall survival in the evaluation of stage II-III melanoma adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110:87-96.
6. Weber J et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1824-1835.
7. Eggermont A 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.
8. Long G et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III *BRAF*-Mutated Melanoma. *N Eng J Med* 2017; 377:1813-1823.
9. Eggermont A et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Eng J Med* 2016;375:1845-1855.