

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Kaugelearenenud melanoomi ravi PD-1 vastase antikehaga, üks ravinädal
Taotluse number	1216
Kuupäev	18.06.2017

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotleja soovib teha PD-1 (*programmed death 1*) vastased antikehad pembrolisumabi ja nivolumabi kättesaadavaks ka teise ravivalikuna:

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

Selleks soovitakse laiendada teenuse 237R sõnastust:

237R praegune sõnastus:	237R taotletav laiendus:
Mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud (staadium IIIc) või kaugelearenenud (staadium IV) melanoomiga haigetel, kelle sooritusvõime on 0-1 (ECOG skaalal). <i>Ravimiteenust ei tohi kasutada patsientidel, kes on raviks saanud soodusravimite loetellu kuuluvat BRAF inhibiitorit.</i>	Süsteemne ravi PD-1 vastase antikehaga kaugelearenenud või mitteresetseeritava lokoregionaalselt levinud BRAFV600E mutatsiooniga melanoomiga haigetel, peale haiguse progressiooni BRAF inhibiitoriga. Haige sooritusvõime (PS) on vähemalt 2 ning eeldatav eluiga üle 6 nädala.

Taotleja kirjutab (lk 3, alates rida 4) 2014. registreeritud pembrolisumabi ja nivolumabi näidustusest, ei ole päris selge, mida sellega mõeldakse. Kummagi ravimi Euroopas kinnitatud näidustus ei täpsusta ravivalikuid (esimene, teine), st ei too välja ega ka piira kasutamist taotletavas kontekstis. Toodud on viited kahele Euroopa (4, 29), ühele USA (6) ja ühele Ühendkuningriigi (8) ravijuhendile, viited 4 ja 6 tõesti käsitlevad taotletava ravimi kasutamist vastavalt taotletule, viidetest 8 ja 29 ei õnnestu üldse midagi PD-1 inhibiitorite kohta leida. NICE tehnoloogia hinnang [TA357](#), mis on viidatud ravijuhendist mõned kuud hilisem, sisaldab soovitusi pembrolisumabi kasutamiseks taotletavas ravivalikus.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Taotleja kirjeldab taotluse punktis 3.1. piisavalt põhjalikult melanoomi geneetikat, levimust ning ravi.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Kehtiva teenuse piirangu sünni üksikasju (sh tõenduspõhisust) teadmata on keeruline kommenteerida selle muutmise põhjendatust (sh vajalikku tõenduspõhisust). Võimalik, et senise piirangu mõte on vältida kasutamist teises reas üldiselt.

Uuringut, mis otseselt mõeldaks PD-1 inhibiitori efektiivsust BRAFV600E mutatsiooniga melanoomiga haigetel peale haiguse progressiooni BRAF inhibiitoriga, on pisut keeruline ette kujutada – mida me soovitaksime kasutada

võrdluseks olukorras, kus PD-1 inhibiitorite kinnitatud näidustus põhimõtteliselt katab selle ravirea ja ravimid on ravijuhendesse lülitatud, kuigi hõreda teadusandmestiku alusel?

Ainus taotluse lahendamiseks enam-vähem asjakohast informatsiooni pakkuv uuring (*Larkin et al. JAMA Oncol. 2015;1(4):433*, koopia lisatud) on nivolumabi 4 kliinilise uuringu retrospektiivne analüüs, kus väga väikese patsientide hulga alusel jääb mulje, et nivolumabi efektiivsus ei sõltu BRAF V600 mutatsiooni olemasolust (N=106) ega BRAF V600 mutatsiooniga melanoomiga patsientide eelnevast ravist BRAF inhibiitoriga (N=76).

Taotleja on ära toonud kaks varem ravitud patsientidel läbi viidud uuringut (Checkmate 037 nivolumabiga ning Keynote 002 pembrolisumabiga), kus BRAFV600E mutatsiooniga melanoomiga haigete osakaal oli 22-23% ning selle alagrupi eraldi analüüsi ei ole esitatud. Keynote 002 tundub olevat NICE ülalviidatud tehnoloogiaanalüüsis TA357 antud positiivse soovitusel aluseks.

Keynote 002 tehti ipilimumabile refraktaarsetel patsientidel ning pembrolisumabi kahte annust võrreldi kemoteeraapiaga. Elulemus mediaan pikenes pembrolisumabiga ca 2 kuud ning kahe aasta elulemus oli 36-38% vs 30 kuud kemoteeraapiaga, ent, nagu ikka, sai suur osa (ca 50%) kemoteeraapia rühma randomiseeritud patsientidest progressiooni järel uuritavat ravimit.

CheckMate 037 tehti varasema ravi foonil (ipilimumab ning BRAFV600E mutatsiooniga melanoomiga haigetel ka BRAF inhibiitor) progresseerunud patsientidel ning nivolumabi võrreldi kemoteeraapiaga. Kättesaadavad andmed kirjeldavad ravitulemusi 167-182 patsiendil, uuringusse värvati 405 patsienti – seega midagi täpset ravitulemuste kohta öelda ei saa. Objektivne ravivastus saavutati nivolumabiga sagedamini (32% vs 10%) ning see kestis kauem kui keemiaraviga. Taotleja on esitanud andmed ka 2 aasta progressioonivaba elulemuse kohta: 20% vs 4%, ilma statistilise analüüsita. Ka siin jätkas suur osa kemoteeraapia rühma patsientidest progressiooni järel ravi PD-1 inhibiitoriga.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

PD-1 inhibiitorid on onkoloogilises kontekstis hästitalutavad ravimid, taotleja on kõrvaltoimed ravimiomaduste kokkuvõtete alusel esitanud. Tavalised kõrvaltoimed on kurnatus, nahalööve, sügelus, köha, kõhulahtisus, isutus, kõhukinnisus, artralgia. Ravi katkestamist võivad nõuda immuun-vahendatud pneumoniit, koliit, hepatiit, endokrinopaatiad, nefriit.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kasutuskogemust maailmapraktikas ei ole taotluses kirjeldatud, kui välja arvata ravimite näidustuste kinnitamise ajalugu.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Alternatiivset hea tõenduspõhisusega ravi ei ole. Kemoteeraapia on endiselt ühe võimalusena ravijuhendesis kirjeldatud, klassikaline ravim seal on dakarbasiin.

Ravivastus saavutatakse 16-20% patsientidest, täielik ravivastus kuni 5% ning ravivastuse kestuseks on 5-6 kuud (*Atallah E, Flaherty L. Treatment of metastatic malignant melanoma. Curr Treat Options Oncol. 2005;6(3):185-93; Serrone L et al. Dacarbazine-*

based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. J Exp Clin Cancer Res. 2000;19(1):21-34).

Varasemalt ravitud patsientidel tehtud võrdlused kemoteraapiaga on taotluses viidatud ja ülalpool kirjeldatud.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotleja on viidanud kõikidele viitamisväärsetele melanoomi ravijuhenditele. Need ei piira PD-1 inhibiitorite kasutamist ei teises ravireas ega spetsiifiliselt BRAFV600E mutatsiooniga melanoomiga haigetel BRAF inhibiitor-ravi järel.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotleja on adekvaatselt kirjeldanud teenuse osutamiseks vajalikke tegevusi:

Teenuse osutamine kuulub onkoloogi (keemiaravi tähenduses) kompetentsi, haigete käsitus toimub läbi paikmepõhise multidistsiplinaarse konsiiliumi.

Ravim manustatakse intravenoosselt ilma premedikatsioonita. Infusiooniks kasutatakse süsteemisest steriilset mittepürogeenset madala valgusidumisvõimega filtrit. Hospitaliseerimine ei ole vajalik.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotleja on tingimused teenuse osutamiseks igakülgselt kirjeldanud.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Teenuse osutamise kogemust on adekvaatselt kirjeldatud taotluse punktis 3.1, lk 3. Tegemist on tavalise onkoloogilise raviga.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses on haigete arvu prognoos esitatud Vähiregistri andmeile ja kliinilise kogemusele tuginedes ning on adekvaatne. Ravi võimaliku kestuse hindamisel on maksimaalse mahuprognoosi mõttes konservatiivne lähenemine lähtuda varem ravimata patsientidel nähtud ravikestusest.

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

Praeguseks raviks on tervishoiuteenus koodiga 313R (Naha, luude ja pehmete kudede kasvujate kemoteraapiakuur).

Haiguse levikuulatuse ja ravi kõrvaltoimete jälgimiseks vajalikud uuringud ei erine praegusest kliinilisest praktikast.

Kõrvaltoimed on erinevad ning hinnanguliselt kergemad kui kemoteraapia puhul, sageli on vajalikuks sekkumiseks ravi katkestamine või immuun-geneesiga häirete puhul kortikosteroidravi, raske steroidresistentse koliidi puhul on kasutatud ka infliksimabi ühekordset annust.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Patsiendi olulist omaosalust ei tohiks tulenevalt näidustusest (üliraske pahaloolumiline haigus) ja ravi eesmärgist (haiguse progresseerumise edasilükkamine ning elu pikendamine) olla.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Puudub.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Puudub, v.a vastunäidustused taotletavate ravimite kasutamiseks.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluse punktis 2.3. toodud tingimused on sobivad.

17. Kokkuvõte

Taotluse objektiks on teenuse „Kaugelearenenud melanoomi ravi PD-1 vastase antikehaga, üks ravinädal“ kasutamise laiendamine teises ravireas patsientidele, kellel on BRAF V600 mutatsiooniga melanoom, mis on progresseerunud vaatamata ravile BRAF inhibiitoriga. Praegu on selliste patsientide ravimine PD-1 inhibiitoriga keelatud.

Kuna ei ole päris selge, millest lähtudes praegune piirang on kehtestatud, on keeruline hinnata, millist tõendus põhjuselt sellest loobumine vajaks. PD-1 inhibiitorite efektiivsuse kohta varem ravitud patsientidel on olemas kaks uuringut, mis muuhulgas on hõlmanud 22-23% ulatuses uuringupatsientidest taotluse objektiks olevaid BRAF V600 mutatsiooniga melanoomiga patsiente, kes on saanud ravi BRAF inhibiitoriga. Eraldi prospektiivseid alarühmaanalüüse ei ole tehtud, retrospektiivsed vaated andmetele ei viita, et see patsiendirühm saaks ravist vähem kasu.

Nii ESMO kui NCCN juhendid lubavad PD-1 inhibiitorite kasutamist teises ravireas ilma piiranguta BRAF mutatsiooni või eelneva BRAF inhibiitori kasutamise suhtes.

Teenuse praktilise osutamise osas on tegemist tavalise onkoloogilise raviga, mis mingeid eritingimusi ei nõua ning keemiaraviga võrreldes oluliselt kulukamat kõrvaltoimete käsitlust kaasa tuua ei tohiks.

Aastas ravi alustavate patsientide arvu üsna täpne prognoosimine on Vähiregistri andmete ning kliinilise kogemuse alusel võimalik, ent kuna ravi keskmine kestus teises ravireas ei ole kindel, siis kasutajate kumuleeruva koguhulga ennustamine on veidi keerulisem, ilmselt tuleb lähtuda esimese rea ravikestustest.

18. Kasutatud kirjandus

Allikad on viidatud otse tekstist.