

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Pembrolizumab monoteerapiana või kombinatsioonis plaatinat ja 5-fluorouratsiili sisaldava kemoteerapiaga esimese rea raviks metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20
Taotluse number	1416
Kuupäev	08. mai 2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteerapia Ühing taotleb uue teenuse „Pembrolizumab monoteerapiana või kombinatsioonis plaatinat ja 5-fluorouratsiili sisaldava kemoteerapiaga esimese rea raviks metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (*combined positive score*, CPS) ≥ 20 “ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Taotletavat näidustust on võrreldes müügilooajärgse näidustusega (PD-L1 ekspressioon CPS-ga ≥ 1) kitsendatud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 , kuna taotleja hinnangul on sel populatsioonil pembrolizumabi efektiivsus kõige rohkem väljendunud.

Pea- ja kaelapiirkonna pahaloomulised kasvajakud paiknevad suuõõnes (sh huultel), neelus, kõris, ninaõõnes ja ninakõrvalkoobastes ning harvadel juhtudel ka süljenäärmetes. Peamisteks riskifaktoriteks on suitsetamine ja alkoholi tarvitamine, eriti nende mõlema koostoime. Lisaks võib vähki põhjustada nakatumine inimese papilloomviiruse vähki tekitavate alatüüpidega, halb suuhügieen, teatud soolatud või konserveeritud toitude söömine, kokkupuude teatud keemiliste ainetega ja kiirgusega ning mõned viirused¹. Eestis registreeritakse aastas ca 300 pea- ja kaelapiirkonna vähi esmasjuhtu. Haigestumus on viimase 30 aasta jooksul suurenenud ligi kaks korda, enam meestel². Korduva või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomiga patsientide prognoos on kehv, elulemuse mediaan on 6-15 kuud³.

1.2. Taotletav teenus

Pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust mitteresetseeritava korduva või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna (suuõõne, neelu või kõri) lamerakulise vähi esimese rea raviks on uuritud III faasi avatud randomiseeritud uuringus KEYNOTE-048⁴. Uuringusse kaasati patsiendid, kes ei olnud varem korduva või metastaatilise haiguse süsteemset ravi saanud ning kelle haigust ei peetud päiksele ravile alluvaks. PD-L1 positiivsus ei olnud uuringusse kaasamise eeltingimuseks, 43% patsientidest oli PD-L1 CPS ≥ 20 .

882 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1:1 saama kas

- pembrolizumabi iga 3 nädala järel (n=301) või

- pembrolizumabi + keemiaravi karboplatiini/tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (5-FU) iga 3 nädala järel (n=281) või
- tsetuksimabi + keemiaravi karboplatiini/tsisplatiini ja 5-FU-ga iga 3 nädala järel (n=300).

Uurijad ja patsiendid olid teadlikud, missugune ravi on patsiendile määratud. Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni haiguse progressioonini (RECIST 1.1 järgi uuriva arsti hinnangul), mittevastuvõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi võis manustada pärast haiguse progressiooni, kui patsiendi seisund oli kliiniliselt stabiilne ja arsti hinnangul võis patsient saada kasu ravi jätkamisest.

Esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS). Pembrolizumabi monoterapia parandas PD-L1 CPS ≥ 20 patsientide populatsioonis üldist elulemust võrreldes tsetuksimab + keemiaraviga: OS mediaan vastavalt 14,8 kuud (95% UI 11,5-20,6) vs 10,7 kuud (95% UI 8,8-12,8), erinevus 4,1 kuud, riskitiheduste suhe (HR) 0,58 (95% UI 0,44-0,78), p-väärtus 0,00010. Progressioonivaba elulemuse erinevus (3,4 kuud vs 5,3 kuud) ei olnud statistiliselt oluline. Ka pembrolizumab koos keemiaraviga parandas PD-L1 CPS ≥ 20 patsientide populatsioonis võrreldes tsetuksimab + keemiaraviga üldist elulemust: OS mediaan vastavalt 14,7 kuud (95% UI 10,3-19,3) vs 11,0 kuud (95% UI 9,2-13,0), erinevus 3,7 kuud, HR 0,60 (95% UI 0,45-0,82), p-väärtus 0,00044. Progressioonivaba elulemuse erinevus (5,8 kuud vs 5,3 kuud) ei olnud statistiliselt oluline⁵.

Uuringus KEYNOTE-048 võrdlusraviks kasutatud skeem EXTREME (tsetuksimab + tsisplatiin/karboplatiin + 5-FU) ei kuulu teenuse 315R „Pea- ja kaelapiirkonna kasvaja kemoterapiakuur“ raames hüvitatavate raviskeemide hulka. Raviskeemi EXTREME efektiivsust korduva või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna lamerakulise vähi esimese rea ravis võrreldes haigekassa poolt hüvitatava skeemiga tsisplatiin + 5-FU on võrreldud uuringus EXTREME. EXTREME skeem parandas võrreldes tsisplatiin/karboplatiin + 5-FU-ga üldist elulemust: 10,1 kuud (95% 8,6-11,2) vs 7,4 kuud (95% UI 6,4-8,3), erinevus 2,7 kuud, HR 0,797 (95% UI 0,644-0,986), p-väärtus 0,036. Paranes ka progressioonivaba elulemus: 5,6 kuud (95% UI 5,0-6,0) vs 3,3 kuud (2,9-4,3), HR 0,538 (95% UI 0,431-0,672), p-väärtus $<0,0001$ ⁶. Eelnevat arvestades on meditsiinilise eksperdi hinnangul Eesti kontekstis I raviliinis pembrolizumabi kasutamisest saadav lisakasu vähemalt võrreldav uuringu KEYNOTE-048 tulemustega ja võib eeldatavasti olla sellest suurem.

Müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale kaudse võrdluse (võrgustik meta-analüüsi) taotletava teenuse ja hetkel sel näidustusel hüvitatava raviskeemi tsisplatiin + 5-FU efektiivsuse kohta. Analüüsi järgi parandab pembrolizumabi monoterapia PD-L1 CPS ≥ 20 patsientide populatsioonis võrreldes platinapreparaadi ja 5-FU-ga statistiliselt oluliselt nii üldist elulemust (■■■■■) kui ka progressioonivaba elulemust (■■■■■). Ka pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga parandab PD-L1 CPS ≥ 20 patsientide populatsioonis võrreldes platinapreparaadi ja 5-FU-ga statistiliselt oluliselt nii üldist elulemust (■■■■■) kui ka progressioonivaba elulemust (■■■■■).

1.3. Alternatiiv

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu kuulub teenus koodiga 315R „Pea- ja kaelapiirkonna kasvaja kemoterapiakuur“, mille raames on rahastatud tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi retsidiveeruva või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna vähi palliativseks keemiaraviks. Lisaks hüvitab haigekassa lokaalselt retsidiveerunud või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi II ravireas teenust 263R „Pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi

nivolumabiga, 2-nädalane ravikuur“, kui haigus on progresseerunud platinapõhise tsütostaatilise ravi ajal või kuue kuu jooksul peale platinapõhise keemiaravi lõppemist.

ESMO ravijuhend⁷ soovib palliatiivse ravi esimeses reas kasutada EXTREME skeemi, selle talumatuse korral monokemoteraapiat, näiteks metotreksaati. Kuna juhend pärineb 2010. aastast, ei kajasta see pembrolizumabi monoteraapiat ega viimase kombinatsiooni keemiaraviga.

NCCN ravijuhend⁸ soovib kasutada korduva mitteresetseeritava või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna vähi esimese rea raviks eelistatult keemiaravi EXTREME skeemiga (kategooria 1), pembrolizumabi kombinatsioonis keemiaraviga (tsisplatiin/ karboplatiin + 5-FU; kategooria 1) või pembrolizumabi monoteraapiat (kui kasvaja PD-L1 ekspressiooni CPS \geq 1, kategooria 2A; seejuures PD-L1 CPS \geq 20 korral on antud kategooria 1 soovitus). Esimeses reas võib alternatiivselt kasutada erinevaid keemiaravi skeeme nii mono-, kaksik- kui ka kolmikravina (kategooria 2A).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Pembrolizumabi manustatakse pea- ja kaelapiirkonna lamerakulise vähi raviks 200 mg iga 3 nädala järel, monoteraapiana ka 400 mg iga 6 nädala järel. Pembrolizumabi 3-nädalase ravikuuri (200 mg) hind haigekassale on [redacted] eurot. Kombinatsioonravi korral manustatakse lisaks iga kolme nädala tagant karboplatiini (AUC järgi 5 mg/ml/min) või tsisplatiini (100 mg/m²) ja 5-FU-d (1000 mg/m² päevas neli järjestikust päeva), kuni 6 ravitsükli. Tsisplatiini ja 5-FU-d sisaldava raviskeemi maksumus koos premedikatsiooniga on haiglaravimite 2019. aasta hankehindade järgi 232,78 eurot.

Uuringus KEYNOTE-048 oli ravi kestuse mediaan pembrolizumabi monoteraapia rühmas 3,5 kuud ning kombinatsioonravi rühmas 5,8 kuud. Ravimi müügiloo hoidja esindaja on esitanud CPS-ga \geq 20 patsientide ravi kestuse mudeldatud andmed (Kaplan-Meieri kõvera järgi): ravi kestuse mediaan pembrolizumabi rühmas on 4,85 kuud ja kombinatsioonravi korral 6,46 kuud. Kuna ravitulemused olid CPS \geq 20 patsientidel paremad kui üldpopulatsioonis, siis on tõenäoliselt ka ravi kestus selles alagrupis pikem, mistõttu kasutab haigekassa teenuse kulude hindamisel müügiloo hoidja esindaja esitatud ravi kestuse andmeid.

Pembrolizumabi monoteraapia (ca 6,93 3-nädalast ravitsükli) hinnanguline maksumus ühe patsiendi kohta on [redacted] eurot ja kombinatsioonravi maksumus (6 tsükli keemiaravi tsisplatiini ja 5-FU-ga + ca 9,23 pembrolizumabi 3-nädalast ravitsükli) [redacted] eurot.

Taotletava teenuse kasutamiseks tuleb ka laboratoorselt kinnitada PD-L1 ekspressioon CPS-ga \geq 20, teostades järgmised tervishoiuteenuste loetellu kuuluvad uuringud:

- Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 plokk), kood 66823 – 16,79 €;
- Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804 – 35,29 €⁹.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Haigekassale teadaolevalt ei ole ühtegi rahvusvahelist inglisekeelset eksperthinnangut veel avaldatud, kuid hindamine on käsil Inglismaa (NICE)¹⁰ ja Šotimaa (SMC)¹¹ ekspertidel.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale MS Excel tarkvaral põhineva farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud pembrolizumabi monoterapia ning pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooni kuluefektiivsust võrreldes platinapreparaati (tsisplatiin või karboplatiin) ja 5-FU-d sisaldava keemiaraviga metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea ravis täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 . Tegemist on asutusele NICE esitatud, Eesti oludele kohandatud mudeliga. Analüüsi aluseks on rühmapõhine jaotatud elulemismudel, mis koosneb kolmest tervisestaadiumist: progressioonivaba ja progresseerunud haigus ning surm. Mudelis on kasutatud taotletava teenuse efektiivsusandmeid uuringust KEYNOTE-048, võrdlusravi (platinapreparaat + 5-FU) efektiivsusandmed tuginevad võrgustik-metaanalüüsile. Mudeli ajahorisont on 20 aastat. Mudelis on maksimaalne ravi kestus pembrolizumabiga piiratud kahe aastaga. Mudelis on lisaks ravimikuludele arvestatud ka PD-L1 testimise, ravimite manustamise ja järgnevate raviridade kuludega ning muude terviseseisundist tulenevate ja ravimite kõrvaltoimetest tingitud ravikuludega. Tulused ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga.

Analüüsi järgi võidetakse pembrolizumabi monoterapiaga 1,13 QALY (1,99 vs 0,86) ja kulutõhususe näitaja on [redacted] eurot/QALY. Kombinatsioonraviga võidetakse 1,80 QALY (2,60 vs 0,79) ja kulutõhususe näitaja on [redacted] eurot/QALY. Sensitiivsusanalüüsi järgi mõjutab nii monoterapia kui ka kombinatsioonravi korral tulemusi enim pembrolizumabi üldise elulemuse näitaja, tulude diskonteerimismäär, vanus ja tervisekasu väärtus progresseerunud haiguse korral.

Haigekassal on esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

1. Mudelis on kasutatud tervishoiuteenuste hindasid 01.01.2020 jõustunud tervishoiuteenuste loetelu järgi. Haigekassa korrigeeris teenuste hindasid vastavalt 01.04.2020 kehtima hakanud tervishoiuteenuste loetelule. Hindade korrigeerimise mõju kulutõhususe näitajatele oli marginaalne (monoterapia [redacted] eurot/QALY ja kombinatsioonravi [redacted] eurot/QALY).
2. Võrdlusravi puhul mõjutab ravikulused oluliselt järgnevate raviridade, sh nivolumabi kulu. Haigekassa korrigeeris mudelis nivolumabi maksumust, mille tulemusel tõusis kulutõhususe näitaja nii monoterapia kui ka kombinatsioonravi korral mõne tuhande euro võrra.
3. Mudelis on üldise elulemuse modelleerimisel kasutatud monoterapia puhul log-logistilist distributsiooni ja kombinatsioonravi korral log-normaalset distributsiooni. NICE on enda esialgses hinnangus¹² pidanud kõige kohasemaks kasutada Weibulli distributsiooni, mis annab kliiniliselt kõige usutavama tulemuse. Kulutõhususe näitajad Weibulli distributsiooni kasutamisel on monoterapia korral [redacted] eurot/QALY ja kombinatsioonravi korral [redacted] eurot/QALY.
4. Mudeli ajahorisont võib antud sihtgrupi üldise elulemuse mediaani arvestades olla liialt pikk. Kaplan-Meieri kõvera järgi jõuab üldise elulemuse määr nii mono- kui ka kombinatsioonravi puhul nullini 50. kuuks (4,2 aastat)¹³. Lokaalselt retsidiiveerunud või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi II ravireas on Kanada eksperdid pidanud nivolumabi hindamisel kohaseks 3-aastast ajahorisonti¹⁴, mis vastab 4,68-kordsele üldise elulemuse mediaanile. Analooget lähenemist kasutades oleks antud juhul põhjendatud 69 kuu ehk ligi 6 aasta pikkune ajahorisont. Kui lisaks eelnevatele korrektuuridele lühendada mudeli ajahorisonti 10 aastale, on kulutõhususe näitaja monoterapia korral [redacted] eurot/QALY ja kombinatsioonraviga [redacted] eurot/QALY, 5-aastase horisondi korral vastavalt [redacted] eurot/QALY ja [redacted] eurot/QALY
5. Mudelis on kasutatud nii taotletava teenuse kui võrdlusravi puhul samu tervisekasu (*utility*) väärtuseid, monoterapia korral on progressioonieelne tervisekasu väärtus 0,77 ja

progressioonijärgne väärtus 0,71, kombinatsioonravi korral vastavalt 0,76 ja 0,70. Kasutatud tervisekasu väärtused põhinevad uuringu KEYNOTE-048 EQ-5D-3L elukvaliteedi küsimustiku tulemustel. Haigekassa hinnangul võivad elukvaliteedi väärtused olla analüüsis ülehinnatud: metastaatilise või korduva pea- ja kaelapiirkonna kasvajaga patsientidel on elukvaliteedi baasväärtus analoogses (küll väiksema patsientide arvuga) uuringus olnud 0,7¹⁵; sama elukvaliteedi näitaja on leitud kaugelearenenud pea- ja kaelapiirkonna kasvajaga patsientidel, kes on saanud radikaalset ravi (kiiritusravi) ning on enam kui 6 kuu möödudes haigusvabad¹⁶. Eelnevale tuginedes võib olla kohasem kasutada progressioonieelset tervisekasu väärtus maksimaalselt ca 0,70. NICE on enda esialgses hinnangus pidanud liialt kõrgeks ka progresseerunud haiguse korral kasutatud tervisekasu väärtust 0,71¹².

Esitatud analüüsi kokkuvõttes tõdetakse, et tervisekasu väärtused ja elulemuse näitajad mõjutavad oluliselt taotletava teenuse kulutõhususe näitajat ja nende väärtustega on seotud märkimisväärne ebakindlus, mistõttu tuleb tulemuste tõlgendamisel seda meeles pidada. Sama järelduse saab teha ka haigekassa välja toodud tähelepanekute põhjal. Arvestades kulutõhususe näitajaid 5-aastase ajahorisondi korral, tervisekasu väärtuste tõenäolist ülehinnatust ja kaudsest võrdlusest tingitud ebakindlust, ei saa taotletavat teenust kulutõhusaks pidada.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on patsientide arvu prognoosis tuginenud 2018. aastal teenust 315R saanud patsientide arvule (136), kellest palliatiivset keemiaravi saab taotleja hinnangul maksimaalselt 60 patsienti (44%). Uuringus KEYNOTE-048 oli PD-L1 CPS ≥ 20 -ga patsiente 43%, millele tuginedes võib Eestis olla taotletavaks raviks sobivaid patsiente aastas ca 25. Seejuures ei pruugi PD-L1 CPS-ga ≥ 20 patsientide osakaal Eestis olla samaväärne, kuid täpsemate andmete puudumise tõttu kasutab haigekassa uuringu andmeid. Tuginedes eelnevalt nimetatud eeldustele ja 2019. aastal teenusega 315R ravitud patsientide arvule (165) võib haigekassa hinnangul teenusele sobilike patsientide arv ulatuda 31-ni. Meditsiinilise eksperdi analüüsi järgi on tõenäoline patsientide arv aga 15-17. Kokkuvõttes tugineb haigekassa keskmisele väärtusele ehk taotleja prognoosile 25 patsiendi kohta.

Taotleja selgituste järgi tehakse valik pembrolizumabi monoterapia ja keemiaraviga kombinatsioonteraapia vahel patsiendi seisundit, kaasuvaid haiguseid ja kasvaja omadusi arvestades ning pole võimalik prognoosida monoterapiat ja kombinatsioonravi saavate patsientide osakaalusid. Täpsemate andmete puudumise tõttu arvestab haigekassa eelarvemõju analüüsis monoterapiat saavate patsientide arvuks 12 ja kombinatsioonravi patsientide arvuks 13. 25 patsiendi ravi maksumus taotletava teenusega on [redacted] eurot. Lisandub PD-L1 ekspressiooni taseme määramise kulu kõigil palliatiivseks keemiaraviks sobivatel patsientidel, keda on hinnanguliselt 60 – ca 3 125 eurot. Ära jääb kulu alternatiivsele ravile (kemoterapia tsisplatiini + 5-FU-ga, uuringu EXTREME andmetel ca 3,0 kuud, 25 patsiendi ravi maksumus ca 24 966 eurot) ja II ravirea kulu nivolumabile, kuid viimane asendub tõenäoliselt keemiaraviga. Taotletava teenuse netokulu haigekassa eelarvele on ca [redacted] eurot aastas.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine on võimalik, kui ravi pembrolizumabiga jätkatakse pärast haiguse progressiooni.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Taotleja hinnangul on teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks vaja täpsustada hüvitatavat näidustust ja patsientide üldseisundi tasemeid. Haigekassa peab oluliseks piirata teenuse osutamist vastavalt taotletule nende patsientidega, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 . Lisaks peaks kaaluma teenuse osutamise piiramist vaid heas üldseisundis patsientidele (ECOG 0-1, vastab uuringusse KEYNOTE-048 kaasamise kriteeriumile) ning teenuse osutamise lubamist kuni haiguse progresseerumiseni või selle puudumise korral maksimaalselt kaks aastat.

Taotleja selgituse järgi puudub patsientidel, kes on saanud I raviliinis ravi PD-(L)1 antikehaga, näidustus jätkata samasse ravimirühma kuuluva ravimiga II raviliinis. Seetõttu tuleks teenuse 263R „Pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi nivolumabiga, 2-nädalane ravikuur“ rakendustingimustesse lisada piirang, et teenust ei tohi osutada patsientidele, kes on metastaatilise või mitteresetseeritava korduva lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi esimese rea raviks saanud PD-1 antikeha ning haigus on selle ravi foonil progresseerunud.

5. Kokkuvõte

	Vastus ja selgitused
Teenuse nimetus	Pembrolizumab monoterapiana või kombinatsioonis plaatinat ja 5-fluorouratsiili sisaldava kemoterapiaga esimese rea raviks metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing
Teenuse alternatiivid	Jah: teenus 315R: tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi
Kulutõhusus	ca [redacted] eurot/QALY, ebakindel väärtus
Omaosalus	ei
Vajadus	ca 25 patsienti aastas (1.-4. a) ca 203 korda (pembrolizumab)
Teenuse piirhind	pembrolizumabi 3-nädalane ravikuur – [redacted] eurot keemiaravi 3-nädalane ravikuur – 232,78 eurot
Kohaldamise tingimused	Jah: metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks heas üldseisundis (ECOG 0-1) täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 , ravi võib

	kesta haiguse progresseerumiseni või selle puudumise korral maksimaalselt kaks aastat.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	███ eurot
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse “Pembrolizumab monoterapiana või kombinatsioonis platinat ja 5-fluorouratsiili sisaldava kemoterapiaga esimese rea raviks metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomiga täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 “ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Hetkel on neile patsientidele alternatiiviks keemiaravi tsisplatiini ja fluorouratsiiliga. Puudub otsene võrdlus taotletava teenuse ja hetkel hüvitatava alternatiivse teenuse efektiivsuse kohta. Pembrolizumabi monoterapiat pikendas võrreldes EXTREME skeemiga (mida EHK ei hüvita) üldist elulemust 4,1 kuu võrra ja kombinatsioonravi korral pikenes üldine elulemus 3,7 kuu võrra. Üldise elulemuse pikenedes võrreldes tsisplatiini ja fluorouratsiili sisaldava keemiaraviga võib olla vähesel määral parem, sellele viitavad ka kaudse analüüsi tulemused. Taotletava hinna juures ei saa teenust kulutõhusaks pidada. Selle hüvitamisega kaasneks märkimisväärne eelarvemõju.

6. Kasutatud kirjandus

¹ National Cancer Institute. Head and neck cancers: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet>

² TÜK Hematoloogia-onkoloogia kliinik. Pea- ja kaelapiirkonna kasvaja: <https://www.kliinikum.ee/ho/info-haiguste-kohta/2-uncategorised/98-pea-ja-kaelapiirkonna-kasvajad>

³ Brockstein, B., Vokes, E. Treatment of metastatic and recurrent head and neck cancer. UpToDate 2020: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-and-recurrent-head-and-neck-cancer>

⁴ Burtneß, B. *et al.* (2019). Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 394(10212), 1915-1928.

⁵ Keytruda SPC: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191114146546/anx_146546_et.pdf

⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00122460>

⁷ Grégoire, V. *et al.* (2010). Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 21(Supplement 5), v184-v186

⁸ Pfister, D. G. *et al.* Head and Neck Cancers, Version 1.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.

⁹ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu, kehtiv alates 01.04.2020. Kättesaadav: <https://www.riigiteataja.ee/akt/124032020014>

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10181>

¹¹ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2257/>

¹² <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10181/documents/129>

¹³ Figure 3S from supplementary appendix to: Burtneß, B. *et al.* (2019). Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 394(10212), 1915-1928.

¹⁴ https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_scchn_fn_rec.pdf

¹⁵ Del Barco Morillo, E. *et al.* (2016). Phase II study of panitumumab and paclitaxel as first-line treatment in recurrent or metastatic head and neck cancer. TTCC-2009-03/VECTITAX study. *Oral oncology*, 62, 54-59.

¹⁶ Liao, L.-J. *et al.* (2019). Health-related quality of life and utility in head and neck cancer survivors. *BMC Cancer*, 19(1), 425.