

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Pembrolizumab monoteraapia lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi neoadjuvantraviks enne kasvaja kirurgilist ravi ning millele järgneb pembrolizumab adjuvantravi kombinatsioonis kiiritusraviga või radiokemoteraapia tsisplatiiniga täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1
Taotluse number	1745
Kuupäev	August 2026

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Merck Sharp & Dohme OÜ ja Eesti Onkoteraapia Ühing (edaspidi taotleja) on esitanud taotluse ravimi Keytruda (pembrolizumab) lisamiseks Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu monoteraapiana lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi neoadjuvantraviks enne kasvaja kirurgilist ravi, millele järgneb pembrolizumab adjuvantravi kombinatsioonis kiiritusraviga või radiokemoteraapia tsisplatiiniga täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 (RHK-10 järgi C00–C06, C09–C10, C12–C13, C32).

Pea- ja kaelapiirkonna pahaloomulised kasvajaad paiknevad suuõõnes, huulel, neelus (suu-, nina, alaneel), kõris või ninakõrvalkoobastes. Mehed haigestuvad sellesse sagedamini, peamine esinemissagedus on enamasti 50–60. eluaasta vahel. Eestis ja teistes Euroopa riikides on probleemiks haigete hiline pöördumine arsti vastuvõtule. Varases staadiumis avastatud vähkkasvajate ravitulemus on üldjuhul edukas – patsientide 5-aasta elulemus küünib 80–90%-ni. Levinud kasvajate puhul on elulemus vaid 40%.

Haiguse riskifaktoritest on kõige olulisemad suitsetamine ja alkoholi tarbimine, eriti nende koostoime. Alates 1980. aastate lõpust täheldati Ameerika Ühendriikides kõri-, alaneelu-, ja suukoopavähi haigestumuse langust, samal ajal kasvas haigestumus suuneeluvähki, mille põhjuseks osutus inimese papilloomiviirus HPV. Epidemioloogilised uuringud näitavad arenenud riikides HPV-ga seotud suuneeluvähi esinemissageduse tõusu. HPV põhjustatud suuneelu vähk avaldub ca 10 aastat noorematel haigetel, enamjaolt on haigus juba avastamisel levinud kaela lümfisõlmedesse, ent ravivastus ja haiguse prognoos on neil haigetel paremad kui teistel sama staadiumiga suuneeluvähi haigetel.

Pea- ja kaelapiirkonna vähi raviks rakendatakse eelkõige kirurgilist ja kiiritusravi, vajadusel ka keemiaravi või eeltoodud raviviiside kombinatsioone. Kirurgiline ravi on keeruline ning seetõttu teostatakse seda Eestis vaid ühes vastavas kompetentsikeskuses – Regionaalhaiglas Pea- ja kaelakirurgia osakonnas. Taotletud teenuse patsientide raviotsused on alati multimodaalsed.

Pea ja kaelapiirkonna vähi radikaalseks ehk tervistavaks/kuratiivseks raviks on kirurgiline ravi ja kiiritusravi. Keemiaravi kasutatakse eeltoodud raviviiside kombinatsioonides kas induktsioonravina enne planeeritavat kiiritusravi või samaaegselt koos kiiritusraviga (radiokemoteraapia). Ravivalik sõltub algkoldest, leviku ulatusest ning patsiendi üldseisundist. Kui haigus on opereeritav ja operatsioon ei põhjusta olulist funktsiooni langust, teostatakse operatsioon, millele võib järgneda kiiritusravi, millele võimalusel lisatakse ka keemiaravi.

Lokaalselt kaugelearenenud kasvaja on levinud juba algkolde lähedal asuvatesse piirkondlikesse lümfisõlmedesse, kuid ei ole veel metastaseerunud teisesse organitesse. Ravi sõltub sellest, kas kasvaja on kirurgiliselt eemaldatav või mitte. Antud taotlus käsitleb opereeritavaid ehk potentsiaalselt tervistuvaid patsiente. Lisaks operatsioonile saavad need patsiendid täna lisaks operatsioonijärgset kiiritusravi koos või ilma keemiaravi tsisplatiiniga (kui see on talutav).

Taotluse sihtrühma haigus on väga raske. Taotluse alusuuringu kontrollrühmas (rühmas, keda raviti tänase ravipraktika kohaselt) progresseerus kasvaja kolme aasta jooksul vaatamata ravile 55% patsientidest ja ligi 40% patsientidest surid. Taotletud raviga väheneb kasvaja tagasi tulemise risk 30% võrreldes tänase ravipraktikaga.

Eestis registreeritakse umbes 250 pea- ja kaelapiirkonna vähi esmajuhtu aastas. Taotletud ravi on täpsustatud biomarkeriga nendele patsientidele, kellel sellest ravist on oluline kasu – need on patsiendid, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 . Selliste patsientide osakaal on umbes 95% kõigist patsientidest.

1.2. Taotletav teenus

Ravim Keytruda (pembrolizumab)¹ on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub PD-1 (programmeeritud rakusurma 1. tüüpi, *programmed cell death-1*) retseptoriga ja blokeerib selle koostoime liganditega PD-L1 ja PD-L2. PD-1 retseptor on T-raku aktiivsuse negatiivne regulaator; on näidatud, et see osaleb T-raku immuunvastuste kontrollimisel. Ravim potentseerib T-raku vastuseid, sealhulgas kasvavastaseid vastuseid blokeerides PD-1 seondumise PD-L1 ja PD-L2-ga, mis on ekspresseeritud antigeeni esitlevates rakkudes ja võivad olla ekspresseeritud kasvaja või teiste rakkude poolt kasvaja mikrokeskkonnas. Ravim on näidustatud erinevate vähkkasvajate raviks, sh on ravim näidustatud pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi raviks taotletud sihtrühmas.

Lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi neoadjuvant- ja adjuvantraviks peavad patsiendid saama neoadjuvantravina Keytruda monoterapiat 2 korda annusega 200 mg iga 3 nädala järel või 1 kord annusega 400 mg või kuni lõplikku kirurgilist ravi välistava haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni. Sellele järgneb adjuvantravi Keyrudaga kombinatsioonis kiiritusraviga ja samaaegse tsisplatiiniga või ilma, mille käigus manustatakse pembrolizumabi 3 korda annus 200 mg iga 3 nädala järel või 2 korda annus 400 mg iga 6 nädala järel, ja seejärel Keytruda monoterapiat, mille käigus manustatakse 12 korda annus 200 mg iga 3 nädala järel või 6 korda annus 400 mg iga 6 nädala järel või kuni haiguse kordumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Patsiendid, kellel tekib lõplikku kirurgilist ravi välistav haiguse progressioon või neoadjuvantravina manustatud Keytruda monoterapiaga seotud vastuvõetamatu toksilisus, ei tohi saada adjuvantravina Keytrudat kombinatsioonis kiiritusraviga koos samaaegse tsisplatiiniga või ilma.

Ravimit manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul.

¹ https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf

Pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust hinnati 3. faasi randomiseeritud mitmekeskeselises avatud aktiivse kontrolliga uuringus KEYNOTE-689², kus osales kokku 714 lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomiga (staadium III...IVA) patsienti. Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama lisaks standardravile kaks tsüklit neoadjuvantset pembrolizumabi ja 15 tsüklit adjuvantset pembrolizumabi (mõlemal juhul annuses 200 mg iga kolme nädala järel) (pembrolizumabi rühm) või ainult standardravi (kontrollrühm). Standardravi koosnes kirurgilisest ravist ja operatsioonijärgsest kiiritusravist koos samaaegse tsisplatiiniga või ilma. Standardravi rühmas neoadjuvantravi enne kirurgilist operatsiooni ei tehtud. Uuringusse mittesobivateks loeti patsiendid, kellel oli aktiivne autoimmuunhaigus, mille tõttu patsient oli viimase 2 aasta jooksul saanud süsteemset ravi, või immunosupressiooni vajav haigusseisund. Ravi pembrolizumabiga kestis kuni defineeritud haiguse progressioonini, haiguse kordumiseni adjuvantfaasis, mittevastuvõetava toksilisuseni või raviskeemi lõpuni (17 tsüklit).

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli sündmusevaba elulemus (EFS), mida määratleti kui aega randomiseerimisest kuni mis tahes sündmusejuhu esmakordse esinemiseni järgmistest: lõplikku kirurgilist ravi välistav haiguse progressioon, lokaalse või kaugelearenenud haiguse progressioon või taasteke või surm mis tahes põhjusel. EFS hinnati hinnati järjestikku patsientidel, kelle kasvaja PD-L1 ekspressiooni kombineeritud positiivne skoor (*combined positive score*, CPS) oli vähemalt 10 (CPS ≥ 10 populatsioon), patsientidel, kelle CPS oli vähemalt 1 (CPS ≥ 1 populatsioon), ning seejärel kogu uuringupopulatsioonis. Mida kõrgem oli CPS, seda suurem oli PD-L1 ekspresseerivate rakkude osakaal.

Operatsioon viidi lõpule ligikaudu 88%-l mõlema rühma osalejatest. Esimese vaheanalüüsi ajal oli jälgimisperioodi mediaan 38,3 kuud. Uuringus KEYNOTE-689 osalenud 714 patsiendist 682-l (96%) olid kasvajakasv, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 .

36 kuu ehk kahe aasta möödudes oli EFS CPS ≥ 1 populatsioonis pembrolizumabi rühmas ja kontrollrühmas vastavalt 58,2% ja 44,9% (erinevus 13,3%; HR=0,70; 95% UV 0,55–0,89; p=0,003). Mediaan EFS oli vastavalt 59,7 kuud vs 29,6 kuud (erinevus 30,1 kuud).

Täiendav efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS). Uuring näitas PD-L1 ekspressiooniga patsientidel (CPS ≥ 1) statistiliselt olulist OS paranemist – pembrolizumabi rühmas ja kontrollrühmas oli elus vastavalt 69,0% ja 60,2% patsientidest (erinevus 8,8%; HR=0,72; 95% UV 0,56–0,94). Kontrollrühma mediaan OS oli CPS ≥ 1 populatsioonis 61,8 kuud (49,2–NR), pembrolizumabi rühmas mediaan OS-i veel ei saavutatud.

Raviga seotud 3. või kõrgema raskusastme kõrvaltoimeid esines pembrolizumabi rühmas 44,6%-l ja kontrollrühmas 42,9%-l osalejatest. Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines vastavalt 1,1%-l ja 0,3%-l osalejatest. Potentsiaalselt immuunvahendatud 3. või kõrgema raskusastme kõrvaltoimeid esines pembrolizumabi rühmas 10,0%-l osalejatest.

ESMO (*European Society for Medical Oncology*)³ 2020. a ravijuhend on koostatud enne taotletava näidustuse registreerimist. Standardraviks on kirurgia, millele järgneb postoperatiivne

² Uppaluri R. et al. (2025). Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. The New England Journal of Medicine, 393:37-50. DOI: 10.1056/NEJMoa2415434.

³ ESMO 2020. a ravijuhend: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2939949-X>

radioteraapia või radiokemoteraapia. Kirurgilise ravi meetod ja võimalus sõltub vähitüübist ja staadiumist, samuti kaasnev radioteraapia või radiokemoteraapia.

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)⁴ 2026. a ravijuhendi kohaselt on PD-L1-positiivsetel (CPS ≥ 1) lokaalselt kaugelearenenud suuõõne-, p16-negatiivse suuneelu- (*oropharynx*), alaneelu- (*hypopharynx*) ja kõrivähiga (*larynx*) patsientidel soovitatav pembrolizumabi sisaldav perioperatiivne ravistrateegia: neoadjuvantne pembrolizumab, millele järgneb adjuvantne pembrolizumab koos kiiritusraviga vajadusel kombinatsioonis tsisplatiiniga, ning seejärel adjuvantse pembrolizumabi jätkamine monoravina (soovitus 2A).

1.3. Alternatiiv

Tänane ravi koosneb sihtrühmal kasvaja radikaalsest eemaldamisest, millele järgneb operatsioonijärgne (adjuvantne) kiiritusravi või radiokemoteraapia tsisplatiiniga. Pembrolizumab lisatakse tänasele ravile juurde.

Täna on patsientidele kättesaadav ravimiteenus 315R „Pea- ja kaelapiirkonna kasvajate kemoteraapiakuur“, mis sisaldab järgmisi raviskeeme:

- 1) tsisplatiinravi rakendatuna koos radioteraapiaga lokaalselt kaugelearenenud, rets diveerunud ja/või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravis;
- 2) tsetuksimabravi rakendatuna koos radioteraapiaga heas üldseisundis (ECOG 0–1) lokaalselt kaugelearenenud, rets diveerunud ja/või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi haigel, kellel on vastunäidustus tsisplatiinravi rakendamiseks;
- 3) dotsetakseeli, tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi heas üldseisundis (ECOG 0–1) alaneelu või kõri vähiga patsientidel induktsioonravina enne radio- või radiokemoteraapiat, kellel alternatiivina tuleks arvesse vaid totaalne larüngektoomia;
- 4) tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi ninaneelu vähi adjuvantravis pärast samaaegset radiokemoteraapiat ja rets diveeruva või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna vähi palliatiivses keemiaravis;
- 5) paklitakseel monoravi pea- ja kaelapiirkonna kasvajaga patsiendil, kes ei talu ravi platiinapreparaatidega, ja patsiendil, kelle haigus on rets diveerunud või metastaseerunud platiinapreparaatidega ravi järel.

Teenust 315R kasutati 2025. a kokku 161 isikul ja Tervisekassa tasus ravi eest 113 778,20 eurot.

Pea- ja kaelapiirkonna vähi ravis on pembrolizumab täna rahastatud monoteraapiana või kombinatsioonis platinat ja 5-fluorouratsiili sisaldava kemoteraapiaga metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks heas üldseisundis (ECOG 0–1) täiskasvanud patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 . Ravi jätkatakse kuni haiguse progresseerumiseni või progressiooni puudumise korral maksimaalselt kaks aastat (ravimiteenus 292R). Ravimiteenust 292R kasutas 2025. a 48 isikut.

Lisaks on pea- ja kaelapiirkonna vähi ravis kättesaadav nivolumab (ravimiteenus 263R) lokaalselt rets diveerunud või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähiga heas üldseisundis (ECOG 0–1) täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud platiinapõhise tsütostaatilise ravi ajal või kuue kuu jooksul pärast platiinapõhise keemiaravi lõppemist. Ravimiteenust 263R kasutas 2025. a 21 isikut.

⁴ NCCN 2.2026 ravijuhend: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimi Keytruda 100 mg viaali (KEYTRUDA 25 mg/ml 4 ml N1) konfidentsiaalne hind Tervisekassale on ■■■ eurot. Pembrolizumabi soovitatav annus lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi neoadjuvant- ja adjuvantravis on järgmine:

1. neoadjuvantravina pembrolizumabi monoterapia 2 korda annusega 200 mg iga 3 nädala järel või 1 kord annusega 400 mg;
2. adjuvantravi pembrolizumabiga kombinatsioonis kiiritusraviga ja samaaegse tsisplatiiniga või ilma, mille käigus manustatakse pembrolizumabi 3 korda annus 200 mg iga 3 nädala järel või 2 korda annus 400 mg iga 6 nädala järel;
3. pembrolizumabi monoterapia, mille käigus manustatakse 12 korda annus 200 mg iga 3 nädala järel või 6 korda annus 400 mg iga 6 nädala järel.

Seega kulub ühe patsiendi raviks maksimaalselt 34 (17 tsüklit) või 36 viaali (9 tsüklit) pembrolizumabi sõltuvalt milline skeem valitakse ning ravi maksumus Tervisekassale oleks ühe patsiendi korral ■■■ eurot või ■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Asutus	QALY	ICER QALY	Kommentaariid
Kanada (CADTH), 2025 ⁵	1,23 QALY	37 888 \$ / 23 591 € (baasstenaarium) 41 890 \$ – 45 586 \$/ 26 083 € – 28 384 € (stsenaariumanalüüs)	Hüvitamist toetatakse heas üldseisundis täiskasvanud patsientidel. Ravi ei toetata, kui haigus paikneb väljaspool suuõõnt, neelu või kõri, patsient on varem saanud pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi (v.a opereeritava retsidiivi korral, kui eelmisest ravist on möödas >6 kuud) või haigus on kaugelearenenud (T4b/N3 või esineb kaugsiirdeid). Ravi hüvitamist toetati, kuna uuringute põhjal pikendab Keytruda patsientide elulemust ja parandab progressioonivaba elulemust ning kõrvaltoimed on raviga üldiselt talutavad. Kulutõhususe hinnangus esines siiski ebakindlust, eelkõige pikaajalise OS ja EFS kasu osas. Kulutõhusus oli tundlik EFS-i pikaajalise ekstrapoleerimise suhtes, kusjuures ligikaudu 75% QALY-de võidust põhines ekstrapoleeritud andmetel. Samuti ei ole teada pembrolizumabi ja standard-

⁵ <https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-20>

			ravi kombinatsiooni OS kasu pärast 60 kuud möödumist. Hinnalanguse korral peeti ravi kulutõhusaks.
Suurbritannia (NICE), 2026⁶	1,28 QALY (stsenaariumanalüüsid 1 – 1,73 QALY)	Pole avalikustatud, kuid on teada, et kõikide stsenaariumite korral jäi kulutõhusus alla 20 000 £ (23 368 €)	Hüvitamist toetatakse, sest uuringute põhjal pikendab Keytruda patsientide elulemust ning ravi on konfidentsiaalse hinnapakumise juures kulutõhus.
Austraalia (PBAC), 2025⁷	0,71 QALY (baasstenaarium) 0,56 QALY (peale mudeli korrigeerimist)	25 000 \$ kuni < 35 000 \$ / 15 348 € – 21 487 € (baasstenaarium) 45 000 \$ kuni < 55 000 \$ / 27 626 € – 33 766 € (peale mudeli korrigeerimist) 35 000 \$ kuni < 45 000 \$ / 21 487 € – 27 626 € (peale mudeli korrigeerimist ja ravimi konf. allahindlust)	Hüvitamist toetatakse, kuna vajadus tõhusa ravi järele on suur ning ravim on näidanud kliinilist kasu nii patsientide elulemuse pikendamisel kui ka haiguse progressiooni ärahoidmisel. Ravi on konfidentsiaalse hinnapakumise korral kulutõhus. Ravi sobib heas üldseisundis patsientidele, kellel on III–IVB staadiumi lamerakk-kartsinoom suuõõnes, neelus või kõris.
Sotimaa (SMC)⁸	–	–	Raport avalikustatakse 7. september 2026. a.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja esitas kulutõhususe analüüsi, milles hinnati neoadjuvantse ja adjuvantse pembrolizumabi kulutõhusust võrreldes standardraviga lokaalselt kaugelearenenud resekteeritava pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi ravis patsientidel, kelle kasvaja PD-L1 CPS on ≥ 1 . Analüüs põhines Exceli-põhisel Markovi mudelil, milles eristati nelja tervise seisundit: sündmustevaba seisund (*event-free*, EF), lokaalne retsidiiv (*local recurrence*, LR), ravimatu retsidiiv või haiguse progressioon (*incurable recurrence/progression*, IRP) ning surm (*death*). Üleminekutõenäosused ühest tervise seisundist võeti KEYNOTE-689 uuringust. Ühe mudelitsükli pikkuseks oli üks nädal. Analüüs viidi läbi Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt. Kulusid ja tulusid diskonteeriti 3,5% aastas. Ajahorisondiks valiti eluaegne periood, mis vastas 40,1 aastale.

Taotleja leidis, et pembrolizumabi kasutamisega võidetakse 1,67 LY, 1,23 QALY ja ICER QALY saadi 22 455 eurot.

Tervisekassal on mudeli osas järgmised tähelepanekud:

- 1. Nivolumabi ja ipilimumabi hind mudelis:** Taotleja kasutas mudelis nivolumabi ja ipilimumabi avalikku hinda, Tervisekassa sisestas mudelisse nende konfidentsiaalsed hinnad.

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1145>

⁷ <https://www.pbs.gov.au/industry/pbac/psd/2025/11/pembrolizumab-november-2025-a1116>

⁸ <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-hnsc-full-smc2907/>

2. **Kirurgia (DRG 064), adjuvantse radioteraapia (740105+740204) ning PD-L1 testimise (66823+66804) hinnad mudelis:** Taotleja kasutas mudelis hindu seisuga 01.04.2025, Tervisekassa kaasajastas need 01.07.2026 hindadega.
3. **Ajahorisont:** Analüüs põhineb KEYNOTE-689 uuringu andmetel, mille jälgimisperioodi mediaan oli tulemuste avaldamise ajal 38,3 kuud ehk ligikaudu 3 aastat. Mudelis on patsientide algvanuseks märgitud 59,9 aastat ning taotleja kasutas majandusmudelis eluaegset ajahorisonti ehk 40,1 aastat. Tervisekassa hinnangul võib nii pika ajahorisondi rakendamine üle hinnata pembrolizumabi efektiivsust, kuna oluline osa mudeli tulemustest põhineb pikaajalisel ekstrapolatsioonil, mitte otseselt vaadeldud uuringuandmetel. Lisaks, arvestades, et Eesti elanike oodatav eluiga on ligikaudu 79,5 aastat⁹ ning mudelisse kaasatavate patsientide algvanus on 59,9 aastat, ei ole 40,1-aastase ajahorisondi kasutamine Tervisekassa hinnangul põhjendatud. Seetõttu oleks põhjendatud hinnata lühema ajahorisondi mõju mudeli tulemustele. Ka NICE ja PBAC juhtisid oma hinnangutes tähelepanu ajahorisondi pikkusele. NICE hindas kordusanalüüsi käigus 20- ja 30-aastase ajahorisondi kasutamist. PBAC leidis, et 15-aastase ajahorisondi kasutamine oleks liialt konservatiivne lähenemine ning otsustamisel kasutati 20-aastast ajahorisonti.
4. **Ravimi toime vähenemine (*treatment waning*):** Taotleja ei rakendanud mudelis täiendavat ravimi toime vähenemise eeldust, kuna kasutatud parameetrilised jaotused prognoosisid juba ravi suhtelise toime järkjärgulist vähenemist aja jooksul. EFS-i ja OS-i HR lähenesid pikaajalisel ajahorisondil väärtusele 1, mis viitas ravi toime loomulikule vähenemisele. Seetõttu leiti, et täiendava ravimi toime vähenemise rakendamine muudaks mudeli hinnangu põhjendamatult konservatiivseks. Kanada eksperdid leidsid siiski, et sellise eeldusega kaasneb ebakindlus ning *treatment waning*'u mõju võiks mudelis eraldi hinnata. Austraaliale esitatud mudelis oli ravimi toime vähenemise eeldus juba rakendatud: eeldati, et ravi toime püsib kuus aastat, hakkab alates seitsmendast aastast järk-järgult vähenema ning alates kümnendast aastast on pembrolizumabi ja võrdlusravi rühma raviefekt võrdne. Lisaks hinnati tundlikkusanalüüsis raviefekti vähenemist juba 5–7 aastal. Tervisekassa hinnangul oleks põhjendatud hinnata mudelis ka *treatment waning*'u mõju pembrolizumabi kulutõhususele, arvestades, et uuringu jälgimisaeg on seni olnud ligikaudu kolm aastat ning ravi pikaajalise toime püsimise kohta on seetõttu andmed piiratud.
5. **EFS-i tsenseerimisreegel:** Põhistsenaariumis kasutati EFS-i tsenseerimisreeglit, mille kohaselt lõppes patsiendi jälgimine viimasel haiguse hindamise kuupäeval. See oli kooskõlas KEYNOTE-689 uuringu esmase EFS-analüüsiga, kuid tekitas mudelis ebakindlust, kuna OS-i puhul jälgiti patsiente pikemalt – kuni viimase teadaoleva elusoleku kuupäevani. EFS-i ja OS-i andmete jälgimisaja erinevus oli enamasti 272 päeva. EFS-i tsenseerimisreegli kasutamine võib seetõttu mudelis viia OS-i alahindamiseni, samas kui OS-i tsenseerimisreegli kasutamine EFS-i puhul võib viia EFS-i ülehindamiseni. Alternatiivset tsenseerimisreeglit käsitleti tundlikkusanalüüsis.
6. **Patsientide tervistumine (*cure assumption*):** Taotleja ei rakendanud põhistsenaariumis eraldi *cure assumption*'it ehk eeldust, et viis aastat sündmusevabana püsinud patsiendid on tervistunud. NICE-i eksperdid tõid välja, et kliiniliste ekspertide hinnangul võib lokaalselt kaugelearenenud pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomiga patsiente, kes on pärast ravi alustamist viis aastat sündmusevabad püsinud, pidada funktsionaalselt tervistunuks, kuigi hilise retsidiivi risk ei muutu nulliks. NICE leidis siiski, et võimalik tervistumise efekt võib olla mudeli baasstsenaariumis juba osaliselt arvesse võetud, kuna EFS-i kõverad stabiliseeruvad ligikaudu viie aasta möödudes ning selleks ajaks on mudelis prognoositud haiguse retsidiivi või surma risk väga madal. Taotleja hindas

⁹ <https://stat.ee/et/uudised/eesti-inimeste-oodatav-eluiga-795-aastat>

tervistumise mõju siiski stsenaariumianalüüsis, milles eeldati, et vähemalt viis aastat sündmusevabana püsinud patsientidel väheneb edasise retsidiivi risk 95% võrra.

Tervisekassa teostas kordusanalüüsi:

	Stsenaarium	QALY	ICER QALY
1	Baasstsenaarium	1,23	22 455 €
2	Nivo ja ipi konf. hinnad+ kirurgia, RT ja PD-L1 testimise kaasajastatud hinnad 01.07.2026 seisuga	1,23	22 898 €
3	Ajahorisont 20 aastat	1,03	27 262 €
4	Ajahorisont 30 aastat	1,2	23 360 €
5	Treatment waning 7–10 aastat	1,12	25 382 €
6	Treatment waning 5–7 aastat	1,08	26 519 €
7	Tsenseerimisreegel OS järgi	1,07	27 147 €
8	Patsientide tervistumine peale 5 aastat	1,14	25 077 €
9	2+4+5+7+8	0,99	29 339 €
10	2+4+6+7+8	0,99	29 425 €
11	2+3+5+7+8	0,87	33 302 €
12	2+3+6+7+8 (kõige konservatiivsem)	0,87	33 388 €

Kordusanalüüs näitab, et mudeli tulemused on erinevate parameetrite valiku suhtes suhteliselt stabiilsed ning parameetrite muutmine ei mõjuta tulemusi oluliselt. Kõigi hinnatud stsenaariumite korral ületab pembrolizumabi kulutõhususe näitaja varajase rea kasvaja ravi puhul rakendatavat 20 000 euro suurust kulutõhususe piirmäära.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Tuginedes punktile 2, maksab ravimi Keytruda üks 100 mg viaal Tervisekassale ■■■ eurot. Iga kolmenädalase ravitsükli jooksul kulub kaks Keytruda viaali. Taotleja hinnangul vajaks Eestis lokaalselt kaugelearenenud resetteeritava pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi raviks pembrolizumabi igal aastal ligikaudu 24 patsienti. Esimesel aastal on arvestatud, et pembrolizumabi ravile lülitub ligikaudu 50% patsientidest. Euroopa Raviameti hindamisaruande andmetel oli pembrolizumabi kolmenädalaste ravitsükklite keskmine arv patsiendi kohta 10,16. Taotleja esitatud andmete põhjal kujuneks pembrolizumabi kasutuselevõtu eelarvemõju järgneva nelja aasta jooksul järgmiselt:

Aasta	Isikute arv	Pembrolizumabi viaalide arv kokku	Kulu Tervisekassale
1. aasta	12	243,84	■
2. aasta	24	487,68	■
3. aasta	24	487,68	■
4. aasta	24	487,68	■

Tegemist on lisakuluga, kuna pembrolizumab lisandub täna kasutatavale ravile juurde.

Pembrolizumabi kolmenädalaste ravitsükklite maksimaalne arv patsiendi kohta on 17 tsükli. Samuti on pembrolizumabi võimalik patsientidele manustada pikema intervalliga 400 mg kaupa.

Sellisel juhul kestab pembrolizumabi ravi maksimaalselt 9 tsüklit. Maksimaalse annustamise korral oleks eelarvemõju Tervisekassale järgmine:

Aasta	Isikute arv	Pembrolizumabi viaalide arv kokku, QW3 skeem	Kulu Tervisekassale	Pembrolizumabi viaalide arv kokku, QW6 skeem	Kulu Tervisekassale
1. aasta	12	408		432	
2. aasta	24	816		864	
3. aasta	24	816		864	
4. aasta	24	816		864	

Eelarvemõju riski aitaks vähendada mahupiiranguga hinnakokkuleppe sõlmimine.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Täiendavad kulud patsiendile puuduvad.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Vajalikud ning tulenevalt ravimi näidustusest ja uuringu KEYNOTE-689 kaasamiskriteeriumitest peaksid arvestama järgmist:

- Ravi on näidustatud monoteeraapiana lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi neoadjuvantraviks, millele järgnevad pembrolizumabi adjuvantravi kombinatsioonis kiiritusraviga koos samaaegse tsisplatiiniga või ilma ning seejärel pembrolizumabi monoteeraapia.
- Ravim on näidustatud heas üldseisundis täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 .
- Ravi ei toetata patsientidel, kelle haigus paikneb väljaspool suuõõnt, neelu või kõri ega patsientidel, kes on varem saanud pea- ja kaelapiirkonna vähivastast ravi.
- Pembrolizumabi maksimaalne ravitsüklike arv patsiendi kohta on 17 kolmenädalast ravitsüklit või 9 kuuenädalast ravitsüklit.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Pembrolizumab monoteeraapia lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi neoadjuvantraviks enne kasvaja kirurgilist ravi ning millele järgneb pembrolizumab adjuvantravi kombinatsioonis kiiritusraviga või	

	radiokemoteraapia tsisplatiiniga täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1	
Ettepaneku esitaja	Merck Sharp & Dohme OÜ ja Eesti Onkoteraapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Ei	
Kulutõhusus	Ei ole hetkel kulutõhus.	Taotleja leidis, et pembrolizumabi raviga võidetakse 1,23 QALY ning ICER QALY oli 22 455 eurot. Tervisekassa leidis kordusanalüüsi käigus, et raviga võidetakse 0,87–1,23 QALY ja ICER QALY oli 22 898 – 33 388 eurot.
Omaosalus	Puudub	
Vajadus	Eestis vajaks ravi igal aastal 24 patsienti. Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 17 (Q3W skeem) või 9 (Q6W skeem)	Kokku vajab üks patsient pembrolizumabi 34–36 viaali, sõltuvalt raviskeemi valikust.
Teenuse piirhind	1 manustamiskorra (3-nädalane ravikuur) hind TK-le ■■■ €, 1 manustamiskorra (6-nädalane ravikuur) hind TK-le ■■■ €	
Kohaldamise tingimused	Vajalikud	Vt 4.4
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	1. aastal ■■■ € ja järgnevatel aastatel ■■■ €	Võib ulatuda kuni ■■■ euronile sõltuvalt raviskeemi valikust.
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Tervisekassale esitati taotlus ravimi Keytruda lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi neoadjuvantraviks enne kasvaja kirurgilist ravi ning sellele järgnevals adjuvantraviks kombinatsioonis kiiritusraviga või tsisplatiini sisaldava radiokemoteraapiaga täiskasvanud patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 . Pea- ja kaelapiirkonna vähi kuratiivne ravi põhineb eelkõige kirurgilisel ravil ja kiiritusravil. Lokaalselt kaugelearenenud kasvaja on levinud algkolde lähedal asuvatesse piirkondlikesse	

	lümfisõlmedesse, kuid ei ole metastaseerunud teistesse organitesse. Varases staadiumis avastatud vähkkasvajate ravitulemus on üldjuhul edukas – patsientide 5-aasta elulemus küünib 80–90%-ni. Levinud kasvajate puhul on elulemus vaid 40%. Uuringu KEYNOTE-689 tulemused näitasid, et pembrolizumabi kasutamine taotletud näidustusel parandab ravitulemusi, pikendades nii patsientide sündmusevaba elulemust kui ka üldist elulemust võrreldes senise ravikäsitlemisega. Samas ei ole pembrolizumabi kasutamine taotletud näidustusel praeguse hinnataseme juures kulutõhus. Lisaks kaasneb ravi rahastamisega märkimisväärne eelarvemõju, mis võib ulatuda ligikaudu 1 miljoni euronist aastas. Eelarvemõju riski aitaks vähendada mahupiiranguga hinnakokkuleppe sõlmimine.	
--	--	--