

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi pembrolizumabi monoterapia või kombinatsioonraviga plaatinat ja 5-fluorouratsiili sisaldava kemoterapiaga, kolmenädalane ravikuur
<b>Taotluse number</b>	1543
<b>Kuupäev</b>	07. august 2023

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Ravimi müügiloo hoidja esindaja ja Eesti Onkoterapia Ühing taotlevad teenuse 292R kasutuse laiendamist. Praegu kehtiva Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kohaselt võtab Tervisekassa koodiga 292R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks heas üldseisundis (ECOG 0–1) täiskasvanud patsiendilt, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga  $\geq 20$ , kuni haiguse progresseerumiseni või progressiooni puudumise korral maksimaalselt kaks aastat.

Taotletakse pembrolizumab-ravi lisamist nendele patsientidele, kes praegusel ajamomendil saavad kasvajaspetsiifilist ravi esimeses raviliinis kemoterapia näol ehk kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga  $\geq 1$ .

**Pea- ja kaelapiirkonna pahaloolumulised kasvajakud** paiknevad suuõõnes, huulel, neelus (suu-, nina-, alaneel), kõris või nina kõrvalkoobastes. Eestis registreeritakse umbes 250 pea- ja kaelapiirkonna vähi esmajuhtu aastas. Peamiselt esineb seda 60-ndatel eluaastatel, meestel 7%, naistel 3% kõikidest esmastest vähijuhtudest aastas. Riskifaktoritest on olulisemad suitsetamine ja kange alkoholi liigtarbimine, eriti nende kahe koostoime. Lisaks tulevad arvesse papilloomi viiruse (HPV) infektsioon, puutolm ja tööstuslikud kemikaalid.

Elulemus pea ja kaela kasvajakute eri alatüüpidel on erinev, kuid üldjuhul on retsidiveerunud või koheselt metastaatilise haiguse elulemus kehv. Üldistatult ületab lokaalselt levinud haiguse 5 aasta elulemus 85% ning lokaalregionaalselt levinud haiguse korral 60%. Erinevate riikide elulemuse andmetel on 5 aasta elulemus kauglevikuga haiguse korral vaid 35%. Kui haigus on levinud ka teistesse organitesse (esmaselt metastaatiline haigus) või on retsidiveerunud peale kirurgilist ja/või kiiritusravi, on ainsaks ravialternatiiviks palliatiivne keemiaravi.

PD-L1 CPS ekspressiooni suurusjärgus  $\geq 1$  esineb KEYNOTE-048 uuringu kohaselt 85%-l kasvaja juhtudest, ligikaudu pooled neist ehk 43% on alates 2022. a hüvitatud PD-L1 CPS $\geq 20$  patsiendid.

Tervisekassa statistika kohaselt oli 2022. aastal saanud ravi teenusega 292R 19 patsienti. Seega, taotletava teenuse laiendamisega võiks ravile lisanduda umbes 19 patsienti.

Praegune standard rahvusvaheliste ravijuhiste kohaselt metastaatilise ja lokoregionaalselt levinud retsidiveerunud pea ja kaela piirkonna lamerakulise vähi PD-L1 positiivsete (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ) kasvajakute patsientide ravis on järgnev:

1. Esimese ravivalikuna (defineeritud kui standardravi) taotletud ravi: pembrolizumab monoterapia või pembrolizumab kombinatsioonis plaatinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava kemoterapiaga (tõenduspõhisuse aste 1a).

2. Teise ravivalikuna (defineeritud kui ravivõimalus mis ei ole enam standardravi) platinapõhine raviskeem – tsisplatiin/karboplatiin kombineerituna 5-fluoropürimidiini ja tsetuksimabiga ehk EXTREME skeem (tõenduspõhisuse aste 1a).

3. Teises raviliinis (peale haiguse progressiooni platinapõhise raviskeemiga) või kui patsiendi üldseisund ei võimalda kombinatsioonravi teostamist - Erinevad rahvusvahelised ravijuhised pakuvad välja järgnevaid alternatiive, kuid ühtne ravistandard puudub:

1. Taksaanid – dotsetakseel; paklitakseel (tõenduspõhisuse aste 2a);

2. Metotreksaat (tõenduspõhisuse aste 2a);

3. Tsetuksimab (tõenduspõhisuse aste 2a);

4. Kapetsitabiin (tõenduspõhisuse aste 2a);

5. Afatiniib - peale platinapõhise keemiaravi (tõenduspõhisuse aste 2B);

6. Nivolumab (tõenduspõhisuse aste 1), immuunteraapia-naivsetele;

7. Parim toetav ravi.

Taotletud pembrolizumab+kemoterapia raviskeem on ESMO ravijuhises soovitatud ühe standardravina ja NCCN ravijuhises eelistatud raviskeemiga tõenduspõhisuse tasemega kategooria 1a. Taotletud näidustuse ESMO MCBS skoor on 4.

**Pembrolizumab** pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese ravirea näidustus on patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 1$ . Väljavõtte tooteinfost, näidustus: KEYTRUDA monoterapia või kombinatsioonis plaatinat ja 5-FU sisaldava kemoterapiaga on näidustatud esimese rea ravina metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 1$ .

**Pembrolizumabi** efektiivsust taotletud näidustusel on hinnatud KEYNOTE-048 mitmekeskuselises, avatud, randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus. Hinnati histoloogiliselt kinnitatud korduva või metastaatilise suuõõne, neelu või kõri lamerakk-kartsinoomi ravi tulemusi patsientidel, kes ei olnud varem saanud korduva või metastaatilise haiguse süsteemset ravi ning kelle haigust ei peetud paiksele ravile alluvaks. Uuringust välistati nasofarüngaalse kartsinoomi, süljenäärme mittelamerakulise kartsinoomi, viimase 2 aasta jooksul ravitud süsteemse autoimmuunhaiguse või immuunsupressiooni vajava haigusseisundiga patsiendid.

882-st KEYNOTE-048 uuringu patsiendist 85%-i kasvavad ekspresseerisid PD-L1 CPS-ga  $\geq 1$ . Nende 754 patsiendi vanuse mediaan oli 61 aastat (vahemik: 20...94), 82% mehed ning 61% ECOG sooritusvõimega 1. Patsiendid said pembrolizumabi kas monoterapiana annuses 200 mg iga 3 nädala järel või kombinatsioonravina: pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel, platinapreparaat (karboplatiin AUC järgi 5 mg/ml/min iga 3 nädala järel või tsisplatiin 100 mg/m<sup>2</sup>) iga 3 nädala järel ning 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas pidev manustamine 4 päeva jooksul iga 3 nädala järel (keemiaravi tsüklite arv maksimaalselt 6).

Võrdlusena kasutati uuringus nn EXTREME skeemi:

- tsetuksimab 400 mg/m<sup>2</sup> löökannus, seejärel 250 mg/m<sup>2</sup> üks kord nädalas;
- karboplatiin AUC järgi 5 mg/ml/min iga 3 nädala järel või tsisplatiin 100 mg/m<sup>2</sup> iga 3 nädala järel;
- 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas pidev manustamine 4 päeva jooksul iga 3 nädala järel.

Uuringus võrdlusena käsitletud EXTREME skeem on rahvusvaheliselt tunnustatud, kuid seni Tervisekassa poolt rahastatav komplekskood 315R seda ei kata. Maksimaalne jälgimisaja mediaan erinevate publikatsioonide andmetel on olnud seni 69 kuud.

Kasvaja staatust hinnati 9. nädalal ja edaspidi iga 6 nädala järel esimese aasta jooksul ning pärast seda veel 24 kuu jooksul iga 9 nädala järel. Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni RECIST 1.1 alusel defineeritud haiguse progressioonini uuriva arsti hinnangul, mittevastavõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud.

Esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid üldelulemus (*Overall Survival*, edaspidi OS) ja progressioonivaba elulemus (*Progression-Free Survival*, edaspidi PFS). Teisesteks tulemusnäitajateks olid objektiivse ravivastuse määr (*Objective Response Ratio*, edaspidi ORR), defineeritud patsientide osakaaluna, kelle ravivastus oli kas täielik (*Complete Response*, edaspidi CR) või osaline (*Partial Response*, edaspidi PR) ning elukvaliteet. Ravivastuse kestus (*Duration of Objective Response*, edaspidi DOR) oli defineeritud kui võimalik hüpoteesi tekitav tulemusnäitaja.

Taotluse sisust lähtuvalt on tulemused esitatud patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga  $\geq 1$  raviskeemiga pembrolizumab kombinatsioonis plaatinat ja 5-FU-d sisaldava kemoteraapiaga.

KEYNOTE-048 uuringu andmetel oli OS mediaan pembrolizumab+kemoteraapia grupis 13,6 kuud (UV 10,7-15,5) vs uuringu standardravi grupis 10,4 kuud (UV 9,1-11,7). OS riskitiheduste suhe: pembrolizumab+kemoteraapia vs standardravi 0,65 (95% UV 0,53-0,80), p-väärtus $<0,00002$ . Seega parandab pembrolizumabi lisamine raviskeemi elulemust 3,2 kuud.

PFS mediaan oli sama uuringu andmetel pembrolizumab+kemoteraapia grupis 5,1 kuud (UV 4,7-6,2) vs standardravi grupis 5,0 kuud (UV 4,8-6,0). PFS riskitiheduste suhe pembrolizumab+kemoteraapia vs standardravi 0,84 (95% UV 0,69-1,02), p-väärtus $<0,03697$ . Seega progressioonivaba elulemust parandab pembrolizumabi lisamine 0,1 kuud ehk ca 3 päeva. 69 kuu jälgimisaja andmetel oli 5 aasta üldelulemus pembrolizumab+kemoteraapia grupis 18,2% vs standardravi grupis 4,3%.

Teisestest tulemusnäitajatest KEYNOTE-048 uuringu andmetel hinnatud ORR tulemused uuritud gruppidel ei erine, DOR mediaan oli pembrolizumab+kemoteraapia grupis 6,7 kuud (UV 1,6+;39,0+) vs standardravi grupis 4,3 kuud (UV 1,2+;31,5+). Pikaajaliste jälgimisandmete vaates ei täheldatud gruppide vahel erisusi ei eelnimetatud ega ka elukvaliteedi näitajate vaates.

Kõrvaltoimete esinemissagedus oli võrreldavates gruppides üldjoontes sarnane, pembrolizumab+kemoteraapia grupis esines standardravi grupiga võrreldes sagedamini hüpo- või hüpertüreosid, pneumoniiti ja koliiti. Raskeid immuunreaktsioone esines pembrolizumab+kemoteraapia grupis vähem (5%) standardraviga (10%) võrreldes. Raskeid kõrvaltoimeid esines vastavalt 85% ja 83% ning surmaga lõppenud kõrvaltoimeid 4% ja 3% patsientidest pembrolizumab+kemoteraapia vs standardravi gruppides.

## 1.2. Taotletav teenus

Pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi pembrolizumabi monoteraapia või kombinatsioonraviga plaatinat ja 5-FU-d sisaldava kemoteraapiaga, kolmenädalane ravikuur .

Taotletakse teenuse osutamist metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks heas üldseisundis (ECOG 0–1) täiskasvanud patsiendil, kuni haiguse progresseerumiseni või progressiooni puudumise korral maksimaalselt kaks aastat:

- pembrolizumab monoterapia ja/või kombinatsioonis kemoterapiaga patsientidele kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga  $\geq 20$  ja
- pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga kasutamisel patsientidele kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga  $\geq 1$ .

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).

Täiskasvanutel on KEYTRUDA (pembrolizumab) soovitatav annus kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina.

Enne ja pärast ravimi manustamist on vajalik kanüüli voolutus kokku NaCl 0,9% 100,0 ml.

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. Neutropeeniliste tüsistuste raviks kasutatakse kolonisatsiooni kasvufaktoreid. Infektsioonide tekkel antibakteriaalseid ravimeid vastavalt käsitlusjuhistele.

Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormone: 1-2 mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni raskusastmega 2 immuunreaktsiooni puhul po doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul ning 125 mg metüülprednisolooni iv, kui tegemist 3-4 raskusastmega immuunreaktsiooniga, seejärel 1-2 mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul.

### 1.3. Alternatiiv

Taotletava teenuse alternatiivina on välja toodud kehtivas Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelus teenuskoodiga 315R sisalduv pea- ja kaelapiirkonna kasvajat kemoterapiakuur:

1. tsisplatiinravi rakendatuna koos radioterapiaga lokaalselt kaugelearenenud, retsidiveerunud ja/või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravis;
2. tsetuksimabravi rakendatuna koos radioterapiaga heas üldseisundis (ECOG 0-1) lokaalselt kaugelearenenud, retsidiveerunud 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 radiokemoterapiat, kellel alternatiivina tuleks arvesse vaid totaalne larüngektoomia;
4. tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi ninaneelu vähi adjuvantravis pärast samaaegset radiokemoterapiat ja retsidiveeruva 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 retsidiveerunud või metastaseerunud platiinapreparaatidega ravi järel.

Teenus 315R sisaldab Keynote-048 uuringus standardravina kasutatud EXTREME skeemi üksikkomponente (tsetuksimab, tsisplatiin, 5-FU), kuid pole täpselt samaväärsel kujul hüvitatav. Pole välistatud, et rahaliselt katab teenuse 315R piirhind ka EXTREME skeemi hüvitamise.

Võib asendada teises ravireas immuunravi PD-1 antikeha **nivolumabiga (teenuskood 263R)**.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimi *KEYTRUDA 25 mg/ml 4ml NI* hulgimüügihind km-ga esitatud mudelist on [REDACTED] eurot, mis manustamiskorra (2 viaali) kohta teeb [REDACTED] eurot kulu pembrolizumabi maksumusest. Iga manustamiskorra maksumusele lisandub veel tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, 24 tundi, maksumusega 68,28 eurot. Kuna alternatiivse/kaasuva keemiaraviga seoses tekiks statsionaarse või päevaravi vajadus nagunii, siis nende kuludega ei pea täiendavalt arvestama.

Teiste EL riikide hulgimüügihindad km-ta [www.euripid.ee](http://www.euripid.ee) andmetel on [REDACTED]-[REDACTED] eurot 100 mg pembrolizumabi kohta (*KEYTRUDA 25 mg/1ml 4ml NI*) ning [REDACTED] eurot 50 mg kohta (*KEYTRUDA 50 mg NI*). Siiski peab silmas pidama, et tegelikud hinnad teistes riikides on konfidentsiaalsed ja sageli avalikult leitavast infost oluliselt soodsamad.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

**Inglismaa** (NICE)<sup>1</sup>: soovitatud monoteeraapiaks maksimaalselt 2 aasta vältel või kuni kasvaja progresseerumiseni metastaatilise või mitteresetseeritava pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga  $\geq 1$ . Otsusega on seotud konfidentsiaalne hinnakokkulepe.

**Šotimaa** (SMC)<sup>2</sup>: soovitatud monoteeraapiaks või kombinatsioonraviks plaatina ja 5-FUga maksimaalselt 2 aasta vältel metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga  $\geq 1$ . Otsusega on seotud konfidentsiaalne hinnakokkulepe.

**Kanada** (CADTH)<sup>3</sup>: soovitatud tingimuslikult monoteeraapiaks metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga  $\geq 1$  või kombinatsioonis plaatina ja 5-FU-ga, olenemata PD-L1 ekspressiooni tasemest, ravi kestus maksimaalselt 35 ravitsükli (ligikaudu 2 aastat) või kuni kasvaja progresseerumise või talumatute kõrvaltoimete ilmnemiseni. Otsuse tingimuseks on olnud aktsepteeritava kuluefektiivsuse ning eelarvemõju saavutamine. CADTH ei suutnud mudelit selle liigse kompleksuse tõttu piisavalt valideerida, millest tingituna kaheldi ICER alusel saavutatud kuluefektiivsuse väärtuses ning küsitud hinnalanguse piisavuses.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi kulutõhusust kasutamisel kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-FU-ga on analüüsitud, kasutades võrdlusandmeid, mis on saadud KEYNOTE-048 uuringust võrdluses rahvusvaheliselt tunnustatud EXTREME skeemiga (tsisplatiin/karboplatiin kombineerituna 5-FU ja tsetuksimabiga). Kuna eeltoodud skeem ei ole Tervisekassa poolt rahastatud, on kulutõhususe analüüsis kasutatud kaudset võrdlust Eestis taotletud patsientidele hetkel olemasoleva alternatiivse teenusega 315R (piirhind 163,92 eurot).

<sup>1</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/TA892/chapter/1-Recommendations>

<sup>2</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2257/>

<sup>3</sup>

[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10216PembrolizumabHNSCC\\_FnRec\\_EC22Dec2020\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10216PembrolizumabHNSCC_FnRec_EC22Dec2020_final.pdf)

Kulutõhususe mudel võimaldab valida 40-, 20-, 10-, 5- ja 1-aastase ajahorisondi vahel, kulud ja tulud on diskonteeritud 5% määraga. Mudel ei sisalda tundlikkuse analüüsi tulemusi.

Mudel on esitatud 20-aastase ajahorisondi juures arvatud tulemustega: võidetud 0,9386 QALY-t ja 1,3475 täiendavat eluaastat, ICER<sub>QALY</sub> [redacted] eurot ning ICER<sub>LYG</sub> [redacted] eurot. 10-aastase ajahorisondi juures on võidetud 0,7911 QALY-t ning 1,1238 lisa-eluaastat, ICER<sub>QALY</sub> [redacted] eurot ja ICER<sub>LYG</sub> [redacted] eurot ning 5-aastase ajahorisondiga vastavalt 0,5105 QALY-t ja 0,7029 eluaastat; ICER<sub>QALY</sub> [redacted] eurot ja ICER<sub>LYG</sub> [redacted] eurot. Mudelit hinnates jääb arusaamatuks, kuidas on osutunud võimalikuks saada sedavõrd soodsad lisandunud QALY-de ja eluaastate tulemused olukorras, kus kasutatud uuringu tulemuste põhjal paranes näiteks OS vaid 3,2 kuud (0,2667 LYG), PFS sisuliselt vaid 3 päeva ning elukvaliteedi näitajates pikaajalise jälgimisuuringu vältel olulisi erinevusi ei täheldatud. Tulenevalt tundlikkuse analüüsi puudumisest pole võimalik ka tuvastada, millised näitajad arvutusi enim on mõjutanud. Eeltoodust lähtuvalt hindame mudelit ebakindlaks, kaheldavust lisab ka rakendatud kaudne võrdlus teenusega 315R uuringus kasutatud EXTREME skeemi asemel.

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

##### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Kehtiva Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kohaselt võtab Tervisekassa alates 1.01.2022. a koodiga 292R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks heas üldseisundis (ECOG 0–1) täiskasvanud patsiendilt, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga  $\geq 20$ . 2022. aastal on saanud selle teenusega ravi 19 patsienti, kes on kasutanud kokku 97 teenuskorda, summas [redacted] eurot.

Taotleja poolt esitatud andmetel võiks Eestis olla täiendavalt 19 patsienti, kes kvalifitseeruksid ravile pembrolizumab+keemiaraviga taotletud tingimustel. Arvestades ühe patsiendi maksimaalseks ravikestuseks 5,1 kuud (mediaanaeg progressioonini) ehk u 153 päeva, siis teeb see keskmiselt 7,3 ravikorda (a' 3 nädalat) patsiendi kohta (200 mg ravikord), aastas saab teha u 17,4 ravikorda ning 35 ravikorda kahe aasta peale kokku. Seega võib ühe patsiendi ravile kuluda keskmiselt 1460 mg pembrolizumabi, mis teeb ühe patsiendi võimalikuks ravikuluks Tervisekassale pembrolizumabi arvelt taotletud hinna juures [redacted] eurot (aastas maksimaalselt 3480 mg ja [redacted] eurot ning kahe aasta peale kokku 7000 mg ja [redacted] eurot). 19 patsiendi võimalikud ravikulud pembrolizumabiga oleksid seega keskmiselt [redacted] eurot (aastas maksimaalselt [redacted] eurot). Võttes arvesse, et praegused uued patsiendid oleksid taotletava teenuse puudumisel immuunteraapia-naivsetena potentsiaalsed 85% nivolumabi kasutajatest teenuse 263R arvelt (2022. a kasutus [redacted] eurot, sellest 85% [redacted] eurot), mis langeb uue teenuse lisamisel ära, siis kokkuvõttes oleks võimalik aastane lisakulu teenuse 292R rakendustingimuste muutmisest [redacted] - [redacted] eurot. Lisandub kulu tsütostaatilise ravikuuri planeerimiseks ja manustamiseks, 68,28 eurot kord (9470,44-22 573,37 eurot aastas).

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse rakendustingimuste kehtestamisel võib lähtuda taotleja esitatud tingimustest.

## 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi pembrolizumabi monoterapia või kombinatsioonraviga platinat ja 5-FU sisaldava kemoterapiaga, kolmenädalane ravi-kuur	Rakendustingimuste laiendamine: kombinatsioonis platinat ja 5-FU-ga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga $\geq 1$
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Merck Sharp&Dohme OÜ, Eesti Onkoterapia Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	315R, 263R	
<b>Kulutõhusus</b>	ICER <sub>QALY</sub> [redacted] eurot (20 a) ICER <sub>LYG</sub> [redacted] eurot (20 a) ICER <sub>QALY</sub> [redacted] eurot (10 a) ICER <sub>LYG</sub> [redacted] eurot (10 a)	Kulutõhusus on ebakindel.
<b>Omaosalus</b>	Ei	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis: 19 teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 17,4	
<b>Teenuse piirhind</b>	[redacted] eurot Tervisekassale	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Jah	Vastavalt taotlusele
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	[redacted] - [redacted] eurot	
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	<p><i>Teenus on suunatud neile, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga <math>\geq 1</math>. Pembrolizumab on näidustatud pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi I rea raviks patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga <math>\geq 1</math>. Pembrolizumabi peamiseks kõrvaltoime on seotud vereloome ja seedetrakti vaevustega. Ravimi kulutõhusus Eesti kontekstis vs teenus 315R on [redacted] eurot 20 aasta kohta ja see on ebakindel. 19 patsiendi aastane ravi pembrolizumabiga maksaks ravikindlustusele kuni [redacted] mln eurot.</i></p>	

## 6. Kasutatud kirjandus

1. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA892/chapter/1-Recommendations>
2. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2257/>
3. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10216PembrolizumabHNSCC\\_FnRec\\_EC22Dec2020\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10216PembrolizumabHNSCC_FnRec_EC22Dec2020_final.pdf)