

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Kopsuvähi kemoteraapiakuur: pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga metastaatilise lamerakk-NSCLC esimese reaviks täiskasvanutele.
Taotluse number	1383
Kuupäev	Juuni 2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb kopsukasvaja kemoteraapias kasutusel oleva ravimi pembrolizumab kasutuse laiendamist uues kombinatsioonis uuele patsientide segmendile. Eesmärk on pembrolizumabi kasutada kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga metastaatilise lamerakk-NSCLC esimese reaviks täiskasvanutele.

Praegu on Eestis pembrolizumab monoravina kättesaadav eelnevalt mitteravitud metastaatilise mitteväikerakk-kopsukasvajaga patsiendile, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ ja kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone. Lisaks on pembrolizumabi, platinapreparaadi ja pemetrekseedi kombinatsioonravi kasutusel metastaatilise mittelamerakk-mitteväikerakk-kopsukasvaja esimese reaviks täiskasvanul, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) 1–49% ja kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

ESMO¹ juhised soovivad pembrolizumabi kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga on metastaatilise lamerakk-NSCLC esimese reaviks PD-L1 ekspressioonist sõltumata, heas üldseisundis olevatele patsientidele (PS 0-1); soovitud tugevus I,A; MCBS 4. Patsientidele kelle PD-L1 TPS $\geq 50\%$, soovitatakse alternatiivina pembrolizumabi monoterapiat; I,A; MCBS 5. Patsientidele, kelle PD-L1 TPS $< 50\%$, soovitatakse alternatiivina kemoteraapiat; I,A; MCBS skoor puudub.

NCCN² v.5.2020 juhistes soovitatakse (toimetulekustaatusega PS 0-2) lamerakk-mitteväikerakk kopsukasvaja puhul:

PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - pembrolizumabi monoterapiana (kat 1) või kombinatsioonis karboplatiini ja (nab-)paklitakseeliga (kat 1) või atesolizumabi (kat 2A)

PD-L1 TPS = 1% -50% - pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja (nab-)paklitakseeliga (kat 1) või Pembrolizumab monoterapiana (kat 2B), kui keemiaravi on vastunäidustatud.

PD-L1 TPS $< 1\%$; PS 0-1 - pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja (nab-)paklitakseeliga (kat 1); PS 2 puhul karboplatiin koos (nab-)paklitakseeli või gemtsitabiiniga (kat 2A).

Juhul kui haigus progresseerub PD-L1 inhibiitori foonil, ei soovitata üleminekut teisele PD-L1 inhibiitorile.

1.2. Taotletav teenus

Taotluse järgi soovitakse pembrolizumabi kasutada kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeli või nab-paklitakseeliga metastaatilise lamerakk-NSCLC esimese rea ravis. Seega katab taotletud näidustus ka neid lamerakulise haigusvormiga patsiente, kelle PD-L1 TPS $\geq 50\%$, kellele on praegu ette nähtud pembrolizumabi monoravi. ESMO juhise järgi on nendele patsientidele praegu kättesaadav monoravi ka tugevama soovitusasemega, kui taotletav kombinatsioonravi (MCBS skoor 5 vs 4). Taotleja hinnangul on selliseid patsiente 30% lamerakulise NSCLC kasvajaga patsientidest.

Pembrolizumabiga läbi viidud uuringus Keynote-407 jagati 559 eelnevalt ravimata lamerakulise NSCLC patsienti kahte rühma. Patsiendid stratifitseeriti PD-L1 ekspressiooni järgi alla vs. üle 1%. Uuringurühma patsiendid (N=278) said pembrolizumabi 200 mg ja karboplatiini AUC 6 mg/ml/min iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul ning paklitakseeli 200 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1. päeval 4 tsükli jooksul või nab-paklitakseeli 100 mg/m² iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval 4 tsükli jooksul, millele järgnes pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkimiseni. Pembrolizumabi manustati 1. päeval enne kemoteraapiat. Kontrollgrupis (N=281) oli pembrolizumab asendatud platseeboga. Patsiendid olid hea toimetulekustaatuses (ECOG 0-1). Pembrolizumabi kasutati kuni 35 tsükli jooksul. Karboplatiini ja (nab-)paklitakseeli manustati kuni 4 tsükli jagu. Valik paklitakseeli vs nab-paklitakseeli vahel oli uurija otsus. Pembrolizumabi grupis said nab-paklitakseeli 22,9% patsientidest, platseeborühmas 21,2%. Pärast progressiooni läks 31,7% platseeborühma patsientidest üle pembrolizumabi monoravile või said mistahes muud PD-L1 inhibiitorit.

Uuringu peamised tulemused on esitatud nii üldistatult, kui PD-L1 alagruppide kaupa alljärgnevas tabelis (kopeeritud allikast Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;379:2040-51. DOI: 10.1056/NEJMoal810865 lisamaterjal):

Population	Pembrolizumab-Combination Group	Placebo-Combination Group
Intention-to-treat	N=278	N=281
Overall survival events, n (%)	85 (30.6)	120 (42.7)
Median (95% CI), mo	15.9 (13.2–NE)	11.3 (9.5–14.8)
Hazard ratio (95% CI)	0.64 (0.49–0.85)	—
Progression-free survival events, n (%)	152 (54.7)	197 (70.1)
Median (95% CI), mo	6.4 (6.2–8.3)	4.8 (4.3–5.7)
Hazard ratio (95% CI)	0.56 (0.45–0.70)	—
Objective response rate, % (95% CI)	57.9 (51.9–63.8)	38.4 (32.7–44.4)
PD-L1 TPS <1%	n=95	n=99
Overall survival events, n (%)	29 (30.5)	44 (44.4)
Median (95% CI), mo	15.9 (13.1–NE)	10.2 (8.6–13.8)
Hazard ratio (95% CI)	0.61 (0.38–0.98)	—

Progression-free survival events, n (%)	55 (57.9)	67 (67.7)
Median (95% CI), mo	6.3 (6.1–6.5)	5.3 (4.4–6.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.68 (0.47–0.98)	—
Objective response rate (95% CI)	63.2 (52.6–72.8)	40.4 (30.7–50.7)
PD-L1 TPS 1–49%	n=103	n=104
Overall survival events, n (%)	31 (30.1)	45 (43.3)
Median (95% CI), mo	14.0 (12.8–NE)	11.6 (8.9–17.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.57 (0.36–0.90)	—
Progression-free survival events, n (%)	54 (52.4)	73 (70.2)
Median (95% CI), mo	7.2 (6.0–11.4)	5.2 (4.2–6.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.56 (0.39–0.80)	—
Objective response rate (95% CI)	49.5 (39.5–59.5)	41.3 (31.8–51.4)
PD-L1 TPS ≥50%	n=73	n=73
Overall survival events, n (%)	23 (31.5)	30 (41.1)
Median (95% CI), mo	NR (11.3–NE)	NR (7.4–NE)
Hazard ratio (95% CI)	0.64 (0.37–1.10)	—
Progression-free survival events, n (%)	39 (53.4)	55 (75.3)
Median (95% CI), mo	8.0 (6.1–10.3)	4.2 (2.8–4.6)
Hazard ratio (95% CI)	0.37 (0.24–0.58)	—
Objective response rate (95% CI)	60.3 (48.1–71.5)	32.9 (22.3–44.9)

ITT populatsioonis on selgelt näha vaid objektiivse ravivastuse ning PFS-i olulist erinevust. OS-i HR näitab küll statistilist olulist erinevust, kuid OS mediaanide 95% usalduspiiride vahel on osaline kattuvus.

Nii PD-L1 TPS <1% kui PD-L1 TPS 1–49% populatsioonides näitavad nii PFS-i kui OS-i HR-id olulist erinevust, kuid mõlema näitaja mediaanide 95% usalduspiiride vahel on osaline kattuvus. PD-L1 TPS ≥50% populatsioonis on selge statistiliselt oluline erinevus PFS-i, aga mitte OS-i osas. Ravikestus oli 6.3 kuud pembrolizumabi rühmas ning 4.7 kuud platseeborühmas.

1.3. Alternatiiv

Alternatiiv pembrolizumabi, karboplatiini ja (nab-)paklitakseeli kombinatsioonile sõltub patsiendisegmendist. PD-L1 TPS ≥50% patsientidele on Eestis kättesaadav 1. rea pembrolizumab monoravi. Patsientidele, kes praegustele pembrolizumabi rakendustingimustele ei vasta, on esimeses reas eelistatult kasutusel tsisplatiin koos kas gemtsitabiini, etoposiidi või paklitakseeliga (nn-kaksikkeemiaravi) ning karboplatiin+paklitakseeli kasutatakse pigem oluliste kaasuvate haigustega ning kehvas üldseisundis haigetel. Sõltumata esimeses reas tehtud ravivalikust on kõigile pembrolizumabi mitte saanud patsientidele teises reas kättesaadav PD-L1 inhibiitor atesolizumab. Atesolizumabi kõrval on teises reas alternatiivina kättesaadav (pembrolizumabiga ravitud patsientidele) dotsetakseeli monoravi.

Seega oleks Eesti tingimustes kohane võrrelda ravijärjestusi komplekselt (PD-L1 inhibiitor [pembrolizumab]+karboplatiin+paklitakseel -> dotsetakseel monoravi vs. kaksikkeemiaravi -> PD-L1 inhibiitor [atesolizumab]). MTH koostanud eksperdi hinnangul ei ole praegusel ajal teada, kumb järjestus oleks efektiivsem.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Pembrolizumabi hinnaks haigekassale on tootja pakkunud XXX €. Pembrolizumabi manustatakse 200mg iga 3 nädala järel ning uuringu järgi oli ravikestuse mediaan 6,3 kuud (XXX XXXX, s.o. XX alustatud ravitsükli). Seega ühe patsiendi ravi mediaanmaksumus oleks XXX €. Siin pole arvestatud keemiaravi (karboplatiini, paklitakseel) maksumust, kuna nende manustamiskordade arv oli uuringus piiratud mõlemas rühmas 4 korraga ning pembrolizumabi kõrval on keemiaravi kulu marginaalne (ühe tsükli hind 104 – 475 €).

Kui haigus progresseerub 1. reas pembrolizumabi kasutamise foonil, ei tohiks NCCNi juhise järgi teises reas enam atesolizumabi kasutada. Seega säästaks pembrolizumabi kasutamine atesolizumabi kulusid (keskmise patsiendi ravi maksumus atesolizumabiga mediaankestusega 3,4 kuud pärast eelnevat keemiaravi ei tohiks ületada XXX €).

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE³ soovib pembrolizumabi kasutamist kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga läbi sealse vähiravifondi. Ravikestus on piiratud kahe aastaga. Inglismaal leiti, et kuigi PD-L1 TPS $\geq 50\%$ populatsioonis on peamiselt kasutusel pembrolizumab monoravi, võib mõni suure tuumorikoormusega patsient saada olulist lisakasu kombinatsioonravist. Ravimi hindamise ajal polnud uuring jõudnud veel üldelulemuse mediaanideni ja seetõttu peeti hindamisel ravimi efektiivsust väga ebakindlaks. Hinnangus märgiti, et tootja esitatud mudel võtab arvesse alternatiivses ravikäsitluses atesolizumabi 2. rea kulusid, kuid alahindab selle kliinilist efekti.

Šotimaal⁴ on pembrolizumabi kombinatsioonravi tehtud kättesaadavaks, patsientidele kelle PD-L1 TPS skoor on alla 50% või ei ole määratav. Ravikestus kuni 2 aastat. Taotleja baasmudel näitas TPS < 50% sihtrühmal lisakasut 1,69 QALY ning täiendkulu tõhususe määraks 30 768 £/QALY. Mudeli peamiseks nõrgaks kohaks hinnati pikaajalist üldelulemuse ekstrapoleerimist. Erinevate meetoditega tundlikkusanalüüs vähendas mõnel juhul kliinilist kasu kuni 0,89 QALY-ni. Otsuses ei kirjeldatud, kuidas või kas üldse arvestati võimalikku PD-L1 inhibiitori 2. reas.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja esindaja on esitanud haigekassale omapoolse kulutõhususe analüüsi, mis tugineb farmakoökonomiliseks analüüsiks adapteeritud MSD poolt välja töötatud globaalsel mudelil. Mudelit on kohandatud Eesti oludele (haiguse kulud, ravimikulud, diskonteerimismäär).

Kulusisendite osas on kasutatud Eesti Haigekassa teenuste hetkel kehtiva hinnakirja maksumusi ning mudel kasutab pembrolizumabi 100mg konfidentsiaalset netokulu XXX €/200 mg. Diskontomäärana on kasutatud 5%. Taotletud patsiendipopulatsioonis (metastaatilise lamerakk mitteväikerakk-kopsuvähi esimese rea ravi täiskasvanud patsiendid) on esitatud mudelis leitud diskonteerimata elulemuse kasv 1,96 aastat (3,86 aastat võrrelduna 1,91 aastaga) ning diskonteeritud elukvaliteediga kohandatud eluaastate kasv 1,18 QALY (2,43 QALY võrrelduna 1,25 QALY-ga), ICER €/QALY 34,939 € ja ICER/LYG 27,785 €.

Haigekassa jättis mudelis välja patsiendid kelle TPS > 50%, mis tegi kulutõhususust ebasoodsamaks (1,19 QALY, 36 278 €/QALY). Teised riigid on märkinud, et uuringut üldelulemuse pikaajaline ekstrapoleerimine toob kaasa ebakindluse analüüsi tulemuste osas. Kui

algne 20-aastane ajahorisont vähendada 7 aastani (pisut enam kui 5-kordne uuringu üldelulemuse mediaan), oleks kliinilise kasu ulatus 0,84 QALY ning ICER QALY 48 703 € (TPS<50% patsientidel 0,85 QALY, 50 695 €/QALY). Baastsenaariumis on patsiendi elukvaliteet pandud sõltuma sellest, kui palju on jäänud aega tema surmani. Haigekassa leiab, et et selline lähenemine on ebatäpsem võrreldes elukvaliteedi sõltuvusega haiguse progressiooni staatusest (progressioonieelne vs progressioonijärgne elukvaliteet. Selle vastav muutmine mudelis viib kliinilise kasu 0,76 QALY-ni ja ICER QALY 53 387 €-ni (TPS<50% patsientidel 0,78 QALY, 55 314 €/QALY).

Mudel ei selgita mil määral on arvestatud 2. rea atesolizumabi kliinilise efektiga patsientidel, keda pembrolizumabiga 1. reas ei ravita, mis on haigekassa hinnangul analüüsis oluline nõrk koht võrdlusravi efektiivsuse mudeldamisel. Samuti arvestab mudel atesolizumabi kasutamisega osadel patsientidel teise rea ravis pärast pembrolizumabi, mis pole kooskõlas NCCNi ravijuhisega. Samuti on mudelis arvestatud atesolizumabi keskmine kulu kemoterapia 2. reas patsiendi kohta mõnevõrra kõrgem, kui see, mida on haigekassa atesolizumabi hindamisel arvestanud (XXX € vs XXX €).

Võrdluseks koostas haigekassa lihtsustatud kulutõhususe kalkulatsiooni, milles püüdis arvestada nii atesolizumabi kasutamise muutuse rahalist kui kliinilist mõju (võrdlus PD-L1 inhibiitor pembrolizumab->keemiaravi vs. keemiaravi->PD-L1 inhibiitor atesolizumab) ning sihtrühma, kellele pembrolizumab hetkel näidustatud pole (TPS<50%). Mõlemas võrreldavas raviskeemis võttis haigekassa 1. rea (nii immuun- kui keemiaravi) efektiivsuse ja kuluandmed pembrolizumabi uuringust ning 2. rea efektiivsuse ja kuluandmed atesolizumabi uuringust⁵ ning menetlusedokumentidest (EHK tervishoiuteenuste loetelu muutmise taotlus nr 1289)⁶. Arvestati, et 2. rea (nii immuun- kui keemia)raviga alustatakse kohe pärast progressiooni 1. reas. Arvutuskäik on esitatud tabelis:

<i>Andmed uuringust KN 407 (QOL taotleja mudelist)</i>	TPS<1%	TPS1%-49%
ühe ravitsükli kulu pembrolizumabiga (€)	XXX	XXX
pembrolizumabi tsüklite arv	XX	XX
Pembrolizumabi kulu pts kohta (€)	XXX	XXX
1 rea keemia kuuri maksumus (karbo+paklitakseel) (€)	103,65	103,65
1. rea keemiaravi kogumaksumus (4 kuuri) (€)	414,6	414,6
QOL PFS (1. rea keemia)	0,765	0,765
QOL PFS (1. rea immuunravi)	0,765	0,765
PFS kuudes (1. rea keemia)	5,3	5,2
aastates	0,407692308	0,4
PFS kuudes (1. rea immuunravi)	6,3	7,2
PFS aastates (1. rea immuunravi)	0,484615385	0,553846154
QALY PFS (keemia)	0,3119	0,3060
QALY PFS (immuunravi)	0,3707	0,4237

<i>Andmed atezolizumabi menetlusest (taotlus 1289 aastast 2019)</i>		
ühe ravitsükli kulu atesolizumabiga (€)	XXX	XXX

atesolizumabi tsüklite arv	5	5
atesolizumabi kulu pts kohta (€)	XXX	XXX
2. rea keemiaravi kuuri (dotsetakseel) hind (€)	48,79	48,79
2. rea keemiaravi tsüklite arv	3	3
2. rea keemia kogumaksumus (€)	146,37	146,37
QOL PFS (2. rea keemia)	0,713	0,713
QOL PFS (2. rea immuunravi)	0,713	0,713
QOL pärast 2. rea progressiooni	0,476	0,476
PFS kuudes (2. rea keemia)	4	4
aastates	0,3077	0,3077
PFS kuudes (2. rea immuunravi)	2,8	2,8
PFS aastates (2. rea immuunravi)	0,2154	0,2154
QALY PFS (2. rea keemia)	0,2194	0,2194
QALY PFS (2. rea immuunravi)	0,1536	0,1536
OS kuudes (2. rea keemia; 1. rea immuunravi progressioonijärgne aeg, KN 407)	9,6	6,8
OS kuudes (2. rea immuunravi)	8,9	8,9
aeg 2. rea progressioonist surmani kuudes (2. rea keemia)	5,6	2,8
aastates	0,4667	0,2333
aeg 2. rea progressioonist surmani kuudes (2. rea immuunravi)	6,1	6,1
aastates	0,5083	0,5083
post prog QALY (2. rea keemia)	0,222133333	0,111066667
post prog QALY (2. rea immuunravi)	0,2420	0,2420
Kokku QALY 1. rea immuunravi pfs+2. rea keemia pfs +os	XXX	XXX
Kokku QALY 1. rea keemia pfs+2. rea immuunravi pfs +os	XXX	XXX
Kulud 1. rea immuunravi+2. rea keemiaravi	XXX €	XXX €
kulud 1. rea keemia +2. rea immuunravi	XXX €	XXX €
ICER QALY (immuunravi 1. reas vs 2. reas)	251 037,59 €	500 227,61 €

Atesolizumabi uuringus polnud efektiivsusnäitajad TPS skooride alusel eristatud. Küll on aga kasutatud spetsiifiliselt atesolizumabi uuringu lamerakulise NSCLC patsientide grupi tulemusi. Kalkulatsioon näitab selgelt, et immuunravi rakendamine on 1. reas oluliselt kallim, kui 2. reas. 1. rea immuunravi rakendamise kasu 2. rea ees aga sellest analüüsist selgelt välja ei tule (kasu 0,05 QALY – 0,1 QALY). Seetõttu on ka täiendkulu tõhususe määr väga ebasoodne (251 038 €/QALY – 500 228 €/QALY).

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Patsientide hulgaks hindab Eesti Onkoterapia Ühing TPS<1% segmendis 48 patsienti ning TPS 1%-49% 47 patsienti, mis teeb igaaastaseks uute patsientide arvuks umbes 95 patsienti. Kui ühe patsiendi ravi mediaankestus on XX manustamiskorda, on läbilõikeline aastane lisakulu lamerakulise NSCLC patsientidele, kellele pembrolizumab täna kättesaadav pole, XXX miljonit €. Kui samavõrra väheneks senine atesolizumabi patsientide arv 2. reas, oleks otsene lisakulu haigekassa eelarvele 600 000 € võrra väiksem.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ei kohaldu

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohalduvad tavapärased onkoloogilise keemiaravi tingimused. Inglismaa ja Šotimaa on piiranud ravi kestuse 2 aastani.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kopsuvähi kemoterapiakuur: pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga metastaatilise lamerakk-NSCLC esimese rea raviks täiskasvanutele.	Taotletakse 1. raviritta
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	PD-L1 TPS >50% patsientidel on pembrolizumab monoravi kättesaadav. Teistele patsientidele on 1. reas plaatinal põhinev kaksikeemiaravi ning immuunravi (atesolizumab) on kättesaadav 2. reas, mida ei soovitata kasutada, kui patsiendi haigus on progresseerunud 1. rea PD-L1 inhibiitori ravi ajal.	
Kulutõhusus	Taotleja nägemuses 30 768 €/QALY, Haigekassa püüdis võrrelda alternatiivseid ravijadasid tervikuna (1.+2. ravirida), kuid	

	taotletava ravi olulist kliinilist see ei näidanud ning kulutõhusus oli väga ebasoodne (251 038 €/QALY – 500 228 €/QALY)	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis 95 patsienti	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku uutel patsientidel XXX	
Teenuse piirhind	Ühe manustamiskorra maksumus on XXX €	
Kohaldamise tingimused	jah	Kohalduvad tavapärased onkoloogilise keemiaravi tingimused. Teised riigid on piiranud pembrolizumabi kasutuskestuse 2 aastaga.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Kuni XXX miljonit €	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotletakse Pembrolizumabi kasutamise laiendamist kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeeliga lamerakulise NSCLC 1. rea raviks. Osale taotletud sihtgrupist on pembrolizumab monoravina kättesaadav ning kombinatsioonil pole selle ees selget paremust näidatud. Patsientidel, kellele pembrolizumab kättesaadav pole, saavad immuunravi (atesolizumabi kasutada 2. reas pärast keemiaravi. Immuunravi (pembrolizumabi näol) kasutamise kliiniline eelis 1. reas ning selle terviklik kulutõhusus on ebaselged.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/metastatic-non-small-cell-lung-cancer>

² https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

³<https://www.nice.org.uk/guidance/ta600/resources/pembrolizumab-with-carboplatin-and-paclitaxel-for-untreated-metastatic-squamous-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82608889605829>

⁴<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4717/pembrolizumab-keytruda-nscl-final-august-2019-for-website.pdf>

⁵<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6886121/>

⁶<https://www.haigekassa.ee/partnerile/raviasutusele/tervishoiuteenuste-loetelu/loetelu-muutmine-2013-2020#tab-2018>