

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Pembrolizumab monoterapiiana 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
Taotluse number	1416
Kuupäev	02.03.2021

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue teenuse „Pembrolizumab monoterapiiana 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 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 populatsioonis pembrolizumabi efektiivsus kõige rohkem väljendunud.

Pea- ja kaelapiirkonna pahaloomulised kasvaja 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 ainete 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 paiksele ravile alluvaks⁵. PD-L1 positiivsus ei olnud uuringusse kaasamise eeltingimuseks, 43% patsientidest oli PD-L1 CPS ≥ 20 ⁴.

882 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1:1 saama kas

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

- pembrolizumabi + keemiaravi karboplatiini/tisiplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (5-FU) iga 3 nädala järel (n=281) või
- tsetuksimabi + keemiaravi karboplatiini/tisiplatiini ja 5-FU-ga iga 3 nädala järel (n=300)⁴.

Uurijad ja patsiendid olid teadlikud, missugune ravi on patsiendile määratud⁴. 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 jätkamisest⁵.

Esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS)⁵. Pembrolizumabi monoterapia parandas PD-L1 CPS ≥ 20 patsientide populatsioonis üldist elulemust võrreldes tsetuksimab + keemiaraviga: nelja-aastase jälgimisajaga tulemuste järgi oli OS mediaan vastavalt 14,9 kuud (95% UI 11,5-20,6) vs 10,8 kuud (95% UI 8,8-12,8), erinevus 4,1 kuud, riskitiheduste suhe (HR) 0,61 (95% UI 0,46-0,81), p-väärtus 0,00034. 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 11,1 kuud (95% UI 9,2-13,0), erinevus 3,6 kuud, HR 0,62 (95% UI 0,46-0,84), p-väärtus 0,00082⁶. Progressioonivaba elulemuse erinevus ei olnud kummagi võrdluse puhul statistiliselt oluline⁵.

Uuringus KEYNOTE-048 võrdlusraviks kasutatud skeem EXTREME (tsetuksimab + tisiplatiin/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 tisiplatiin + 5-FU on võrreldud uuringus EXTREME. EXTREME skeem parandas võrreldes tisiplatiin/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 $<0,0001$ ⁷. 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 tisiplatiin + 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 tisiplatiini 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 plaatinapõhise tsütostaatilise ravi ajal või kuue kuu jooksul pärast plaatinapõhise keemiaravi lõppemist.

ESMO ravijuhend⁸ soovib metastaatilise või taastekkinud/püsiva haiguse korral, mida pole võimalik ravida kuratiivselt kirurgia või kiiritusraviga, esimeses ravireas pembrolizumabi monoterapiat või pembrolizumabi kombinatsioonis plaatinapreparaadi (tsisplatiin/karboplatiin) ja 5-FU-ga, kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1 (tõendusühikute tase I, soovitud tugevus A). Kombinatsioonravi soovitatakse, kui vajalik on kasvaja suuruse kiire kahandamine. Nendele raviskeemidele on PD-L1 CPS ≥ 1 korral antud ESMO kliinilise kasu suuruse skaalal skoor 4, seejuures on pembrolizumabi monoterapiale kasutamisel PD-L1 CPS ≥ 20 korral antud skoor 5. PD-L1-negatiivse kasvaja raviks soovib juhend EXTREME raviskeemi (I, A, skoor 3) või alternatiivina kombinatsiooni tsisplatiin + dotsetakseel + tsetuksimab (II, B).

NCCN-i ravijuhend⁹ soovib kasutada korduva mitteresetseeritava või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna vähi esimese rea raviks eelistatult pembrolizumabi kombinatsioonis plaatinapreparaadi ja 5-FU-ga (kategooria 1) või kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1 , siis pembrolizumabi monoterapiat (kategooria 2A), seejuures PD-L1 CPS ≥ 20 korral on pembrolizumabi monoterapiale antud kategooria 1 soovitus.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Pembrolizumabi manustatakse pea- ja kaelapiirkonna lamerakulise vähi raviks 200 mg iga 3 nädala järel, monoterapiana 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 2020. aasta hankehindade järgi 231,75 eurot.

Uuringus KEYNOTE-048 oli ravi kestuse mediaan pembrolizumabi monoterapias rühmas 3,5 kuud ning kombinatsioonravi rühmas 5,8 kuud. Ravimi müügiloo hoidja esindaja on esitanud CPS-ga ≥ 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 ≥ 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 monoterapiat (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 ≥ 20 , teostades järgmised tervishoiuteenuste loetellu kuuluvad uuringud:

- Hematoküliin-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 €¹⁰.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)¹¹ soovib metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomiga täiskasvanute raviks, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1 , hüvitada vaid pembrolizumabi monoterapiat, seejuures võib ravi kesta kuni haiguse progressioonini või maksimaalselt kaks aastat. Leiti, et pembrolizumabi monoterapia on suuõõnest lähtuva kasvaja puhul vähemalt sama efektiivne kui EXTREME raviskeem ja madalama kogukuluga. Teiste paikmete puhul peeti pembrolizumabi efektiivsemaks kui platinapreparaadi ja 5-FU kombinatsioon ning selle kulutõhususe näitaja jäi aktsepteeritavasse suurusjärku. Pembrolizumabi kombinatsioon keemiaraviga ei olnud kummaski populatsioonis kulutõhus.

Šotimaa (SMC)¹² soovib nii pembrolizumabi monoterapiat kui ka kombinatsioonravi hüvitamist metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1 . Kohaseks võrdlusraviks peeti platinapreparaati koos 5-FU või paklitakseliga. Majandusanalüüsi peeti ebakindlaks otseste võrdlevate efektiivsusandmete puudumise tõttu taotletava ja võrdlusravi vahel ning esitatud kaudsel võrdlusel leiti olevat mitmeid puuduseid (laiem populatsioon, kliiniline ja metodoloogiline heterogeensus, palju vanu uuringuid). Siiski aktsepteeriti seda ebakindlust, kuna leiti, et taotletav ravi pikendab oluliselt oodatavat eluiga.

Kanada (pCODR)¹³ soovib pembrolizumabi monoterapiat hüvitamist metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi raviks patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1 , ja pembrolizumabi kombinatsiooni platinapreparaadi ja 5-FU-ga hüvitamist sama kasvaja raviks sõltumata PD-L1 ekspressiooni tasemest, kui kulutõhusust parandatakse aktsepteeritava tasemeni ja tehakse uus eelarvemõju analüüs. Ravi võib kesta haiguse progressioonini või talumatu toksilisuseni või maksimaalselt 35 tsükli (ca kaks aastat). Komitee hinnangul on taotletaval ravil nendes sihtgruppides võrreldes EXTREME skeemiga kliiniline kasu: statistiliselt ja kliiniliselt oluline üldise elulemuse paranemine, aktsepteeritav kõrvaltoimete profiil ja elukvaliteedi säilimine. Leiti, et ravitulemus on analoogne ka võrdluses esimeses reas peamiselt kasutatava platinapreparaati sisaldava kaksikkeemiaraviga, kuid pakutud hinna juures polnud pembrolizumabi mono- ega ka kombinatsioonravi võrreldes platinapreparaadi ja 5-FU-ga kulutõhus.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale MS Excel tarkvaral põhineva farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud pembrolizumabi monoterapiat 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 elulemusmudel, 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 võrgustikmetaanalüüsile. 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. Tulusid 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 üldise elulemuse modelleerimisel kasutatud monoterapia puhul log-logistilist distributsiooni ja kombinatsioonravi korral log-normaalset distributsiooni. NICE on enda hinnangus¹¹ pidanud kõige kohasemaks kasutada mõlemal juhul 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, võidetud QALY-de arv langeb vastavalt 0,89 ja 1,51-ni.

2. Mudeli ajahorisont võib antud sihtgrupi üldise elulemuse mediaani arvestades olla liialt pikk. Šotimaa eksperdid¹² on ühe tõenäolise stsenaariumi korral kasutanud 10-aastast ajahorisonti. Kui lisaks eelnevale korrektureile lühendada mudeli ajahorisonti 10 aastale, on kulutõhususe näitaja monoterapia korral [redacted] eurot/QALY ja kombinatsioonraviga [redacted] eurot/QALY.

3. Mudeli järgi püsib pembrolizumabi raviefekt kogu ajahorisondi jooksul. Seda asjaolu on pidanud puuduseks nii Inglismaa¹¹, Šotimaa¹² kui ka Kanada¹³ eksperdid. NICE'i hinnangul on õigem arvestada raviefekti püsimisega viie aasta jooksul, misjärel rakendati mudelis HR väärtust 1. Eestile esitatud mudelis ei õnnestunud haigekassal seda muudatust sisse viia, kuid tuleb arvestada, et sel võib olla oluline mõju tulemustele.

4. 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. NICE on enda hinnangus¹¹ pidanud progressioonijärgset tervisekasu väärtust 0,71 liialt kõrgeks ja kasutas selle asemel väärtust 0,66. Kui Eestile esitatud analüüsis kasutada NICE'i eeskujul sama väärtust, tõusevad kulutõhususe näitajad väärtusteni vastavalt [redacted] eurot/QALY ja [redacted] eurot/QALY.

5. Võrdlusravi puhul mõjutab ravikuludid oluliselt järgnevate raviridade, sh nivolumabi kulu. Haigekassa korrigeeris mudelis nivolumabi maksumust, mille tulemusel tõusis kulutõhususe näitaja nii monoterapia kui ka kombinatsioonravi korral, keskmiselt ca 4000 euro võrra.

Esitatud majandusanalüüsi 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. Eelnevalt kirjeldatud muudatuste sisseviimisel tõusis kulutõhususe näitaja pembrolizumabi monoterapia korral üle 40 000 euro/QALY ja kombinatsioonravi korral jäi napilt alla selle. Lisaks ei olnud esitatud mudelis võimalik arvestada raviefekti kadumisega pärast viieaastast perioodi. Võttes arvesse analüüsis kasutatud kaudse võrdlusega seotud puuduseid ja teisi eeltoodud tähelepanekuid, on esitatud kulutõhususe analüüs ebakindel ja taotletavat ravi ei saa võrreldes käesolevalt hüvitatava alternatiiviga tõenäoliselt 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. Võttes arvesse, et 2020. aastal oli teenusega 315R ravitud patsientide arv samas suurusjärgus (137), võib taotleja prognoosi jätkuvalt tõenäoliseks pidada. Kuigi meditsiinilise eksperdi analüüsi järgi on tõenäoline patsientide arv 15-17, tugineb haigekassa 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 ekspresiooni taseme määramise kulu kõigil palliatiivseks keemiaraviks sobivatel patsientidel (60), ära jääb kulu alternatiivsele ravile (kemoterapia tsisplatiini + 5-FU-ga) ja II ravirea kulu nivolumabile, viimane asendub tõenäoliselt keemiaraviga. Arvestades ka nimetatud ärajäävate ja lisanduvate kuludega, on taotletava teenuse hüvitamise netokulu haigekassa eelarvele 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 patsientidega (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. Ka ESMO ravijuhend⁸ soovib kasutada nivolumabi teises ravireas juhul, kui haigus on progresseerunud 6 kuu jooksul pärast platinapõhist keemiaravi ja patsient pole varasemalt immuunravi saanud. 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 monoteerapiana või kombinatsioonis platiinat 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
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoteerapia Ühing
Teenuse alternatiivid	Jah: teenus 315R: tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi
Kulutõhusus	pembrolizumabi monoteerapia korral üle 40 000 euro/QALY ja kombinatsioonravi korral napilt alla selle, ebakindel väärtus
Omaosalus	ei
Vajadus	ca 25 patsienti aastas (1.-4. a) ca 203 korda (pembrolizumab)
Teenuse piirhind	pembrolizumabi 3-nädalane ravikuur – ■■■■■ eurot keemiaravi 3-nädalane ravikuur – 231,75 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 Onkoteerapia Ühing taotleb uue teenuse “Pembrolizumab monoteerapiana või kombinatsioonis platiinat 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 “ 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 monoteerapia pikendas võrreldes EXTREME skeemiga (mida EHK ei hüvita) üldist elulemust 4,1 kuu võrra ja kombinatsioonravi korral pikenes üldine elulemus 3,6 kuu võrra. Üldise elulemuse pikenedamine võrreldes tsisplatiini ja fluorouratsiili kaksikkeemiaraviga võib olla vähesel määral parem, sellele viitavad ka kaudse analüüsi tulemused. Esitatud kulutõhususe analüüs on ebakindel ja taotletavat ravi ei saa võrreldes käesolevalt hüvitatava

	alternatiiviga tõenäoliselt kulutõhusaks pidada. Teenuse 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 Burtneess, 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://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf

⁶ Greil, R. *et al.* (2020). Long-term outcomes from KEYNOTE-048: Pembrolizumab alone or with chemotherapy vs EXTREME as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Annals of Oncology*, 31(suppl_4), S599-S628.

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00122460>

⁸ Machiels, J.-P. *et al.* (2020). Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 31(11), 1462-1475

⁹ Pfister, D. G. *et al.* Head and Neck Cancers, Version 1.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.

¹⁰ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu, kehtiv alates 01.01.2020. Kättesaadav:

<https://www.riigiteataja.ee/akt/123122020016>

¹¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta661/resources/pembrolizumab-for-untreated-metastatic-or-unresectable-recurrent-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma-pdf-82609254082501>

¹² <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5369/pembrolizumab-keytruda-hnscc-final-august-2020docx-for-website.pdf>

¹³

https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10216PembrolizumabHNSCC_FnRec_EC22Dec2020_final.pdf