

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	<p>Taotluse eesmärgiks laiendada olemasolevat teenuskoodi 292R - Pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi pembrolizumabi monoterapia või kombinatsioonraviga platinat ja 5-fluorouratsiili sisaldava kemoterapiaga, kolmenädalane ravikuur.</p> <p><b>Kehtiv teenuskood 292R rakendustingimuste kirjeldus:</b> Haigekassa võtab 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 <math>\geq 20</math>, kuni haiguse progresseerumiseni või progressiooni puudumise korral maksimaalselt kaks aastat.</p> <p><b>Taotletav koodi 292R rakendustingimuste kirjeldus:</b> Haigekassa võtab 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, kuni haiguse progresseerumiseni või progressiooni puudumise korral maksimaalselt kaks aastat,</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• pembrolizumab monoterapia ja/või kombinatsioonis kemoterapiaga patsientidele kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga <math>\geq 20</math> ja</li><li>• pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga kasutamisel patsientidele kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga <math>\geq 1</math>.</li></ul>
<b>Taotluse number</b>	1543
<b>Kuupäev</b>	16.04.2023

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Näidustus on sõnastatud selgelt, soovitakse muuta koodi **292R**. Soovitakse laiendada pembrolizumabi kättesaadavust, lisada see kombinatsioonis keemiaraviga ka patsientidele, kelle PD-L1 CPS skoor on vahemikus  $\geq 1 - < 20$ . Varasemalt kättesaadav nii monoterapiana kui ka kombinatsioonis patsientidele, kelle PD-L1 CPS skoor on  $\geq 20$ .

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Taotluses ära toodud haiguse iseloomustus vastab üldtunnustatuga, samuti on ära toodud korrektselt hetkel kätte saadav ravi.

**3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel**

Taotluses on välja toodud näidustuse aluseks oleva uuringu KEYNOTE-048 tulemused. Lisaks on ka kirjandusena nimetatud hilisemaid publikatsioone sama uuringu põhjal. Tabelina välja toodud andmed on korrektsed, kajastatud on olulisemaid tulemusnäitajaid nagu üldelulemus ja progressioonivaba elulemus. Välja on toodud ka 60 kuu üldelulemus, mis on oluliselt suurem pembrolizumab+keemiaravi grupis (ESMO 2022 publikatsioon).

Hindaja soovib ka välja tuua 8. viitena ära toodud artikli peamist tulemust, kus sama uuringu andmetest teostati lisaanalüüs. Üldelulemus pembrolizumab+keemiaravi vs tsetuksimab+ keemiaravi grupis PD-L1 1-19 oli 12,7 vs 9,9 kuud (HR 0.71). Antud tulemus on oluline hindamaks käesolevat taotlust.

Hindaja ei ole teadlik muudest asjasse puutuvatest (sama ravim ja sama näidustus) uuringutest ega artiklitest.

**4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Taotluses esitatud andmed pärinevad uuringust KEYNOTE-048 ja on üldjoones vastavuses oodatavaga.

**5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Eraldiseisvaid andmeid ravi tulemuslikkuse kohta ei ole publitseeritud.

**6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Taotluses välja toodud alternatiivide seletus on õige, reeglina Eestis kasutatakse PF skeemi.

**7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Taotluses välja toodu on korrektne. Taotluse eesmärgiks oleva ravi lisamine teenuskoodi 292R alla on esmavalikuks nii ESMO kui NCCN ravijuhistes, selle alternatiiv ei ole Eestis rahastatud.

**8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

**9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

**10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

**11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Tõenduspõhisuse hindaja käsutuses ei ole paremat statistikat prognoosi andmiseks ravijuhtude arvu osas.

**12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle**

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

### **13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Vähiravimite omaosalus peaks olema 0%, taotluses seda mainitud ei ole.

### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Nõustun taotlusega.

### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Tingimused tulevad näidustusest, mis on onkoloogias tavapraktikas alati kasutusel (paige, levik, histoloogia, haige üldseisund).

### **17. Kokkuvõte**

Taotluse eesmärgiks on muuta koodi **292R**. Soovitakse laiendada pembrolizumabi kättesaadavust samal näidustusel (metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks heas üldseisundis (ECOG 0–1) täiskasvanud patsiendilt), lisada see kombinatsioonis keemiaraviga ka patsientidele, kelle PD-L1 CPS skoor on vahemikus  $\geq 1 - < 20$ . Varasemalt on pembrolizumab kättesaadav nii monoterapiana kui ka kombinatsioonis patsientidele, kelle PD-L1 CPS skoor on  $\geq 20$ . Taotluse aluseks on sama uuring<sup>1</sup>, mille alusel on varasemalt heaks kiidetud pembrolizumab samal näidustusel PD-L1 CPS skooriga on  $\geq 20$ . Vahepealsel ajal on avaldatud pikema aja jälgimise andmed samast uuringust<sup>3</sup> ja lisaanalüüs<sup>2</sup> üldelulemuse kohta pembrolizumab + keemiaravi vs tsetuksimab + keemiaravi grupis PD-L1 1-19 (12,7 vs 9,9 kuud (HR 0.71)). Nii lisaanalüüs kui ka pikema aja jälgimise andmed kinnitavad pembrolizumabi efektiivsust antud grupis. Siinkohal tuleb rõhutada, et taotluse aluseks olev uuring<sup>1</sup> võrdleb pembrolizumabi sama keemiaravi ja tsetuksimaabi kombinatsiooniga, raviskeemiga, mis on maailmas olnud antud näidustuse puhul eelmine standart aga Eestis ei ole kunagi olnud rahastatud. Nii ESMO kui ka NCCN ravijuhistes on antud näidustuse puhul üheks esmavalikuks pembrolizumabi ja keemiaravi kombinatsioon (teine valik oleks pembrolizumabi monoterapia). Taotletud näidustuse ESMO MCBS skoor on 4<sup>4</sup>.

Taotluse hindaja hinnangul oleks immuunravi kättesaadavus antud näidustuse korral patsientidel väga oluline. Olulisi I rea ravi muudatusi PD-L1 CPS skoori vahemikus  $\geq 1 - < 20$  ei ole toimunud juba aastaid, antud patsientide ravi on Eestis juba kaks põlvkonda vana.

### **18. Kasutatud kirjandus**

1. Burtneß B, et al. 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*. 2019 Oct 31. pii: S0140-6736(19)32591-7. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31679945>
2. Burtneß B, et al. Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy for Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in KEYNOTE-048: Subgroup Analysis by Programmed Death Ligand-1 Combined Positive Score. *J Clin Oncol*. 2022 Jul 20;40(21):2321-2332. doi: 10.1200/JCO.21.02198. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9287281/>

3. Harrington KJ, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol*. 2022 Oct 11;JCO2102508. doi: 10.1200/JCO.21.02508.  
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.02508>
  
4. ESMO scorecard for pembrolizumab plus cisplatin or carboplatin/5-FU for the treatment of Untreated locally incurable recurrent or metastatic squamous cell carcinoma with CPS PD-L1 expression  $\geq 1$ .  
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-197-1>