

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

| 1. Taotluse algataja | |
|--|-----------------------------------|
| 1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) | Eesti Onkoteraapia Ühing |
| 1.2 Taotleja postiaadress | Puusepa 8, Ruum H201, Tartu 51014 |
| 1.3 Taotleja telefoninumber | ██████████ |
| 1.4 Taotleja e-posti aadress | anneli.elme@regionaalhaigla.ee |
| 1.5 Kaastaotleja | |
| 1.6 Kaastaotleja e-posti aadress | |
| 1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi | Kadri Putnik |
| 1.8 Kontaktisiku telefoninumber | ██████████ |
| 1.9 Kontaktisiku e-posti aadress | kadri.putnik@regionaalhaigla.ee |

| 2. Taotletav tervishoiuteenus | |
|--|--|
| 2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral | |
| 2.2 Tervishoiuteenuse nimetus | Pembrolizumab monoteerapiana või kombinatsioonis plaatinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava kemoteerapiaga näidustatud esimese rea ravina metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 |
| 2.3. Taotluse eesmärk | |
| <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i> | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ | |

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

² Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴ |
| <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ |
| <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 ⁶ |
| 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus |

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus ja efektiivne raviskeem kaugelearenud ja/või retsidiveerunud lamerakulise pea- ja kaelakasvajate raviks :

Pembrolizumab monoterapiiana või kombinatsioonis platinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava kemoterapiiaga esimese rea ravina metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20

Pembrolizumab on monoterapiiana ja kombinatsioonis platinat sisaldava kemoterapiiaga HNSCC patsientidel, kes ei ole varem saanud korduva või metastaatilise haiguse ravi, hinnatud III faasi uuringus Keynote 048³.

Keytruda (pembrolizumab) monoterapiiana või kombinatsioonis platinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava kemoterapiiaga näidustatud esimese rea ravina metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1 registreeriti Euroopa Raviameti poolt 2019.a. novembris.

Taotlust on võrreldes registreeritud näidustusega täiendavalt kitsendatud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 . Pembrolizumab efektiivsus on taotletaval patsiendipopulatsioonil (43% kogupopulatsioonist) kõige rohkem väljendunud ja eeldatavalt võimaldab see ka Eestis saavutada aktsepteeritavat kuluefektiivsust.

Taotletud näidustus on soovitatud NCCN⁴ ravijuhistes, mida on käsitletud detailsemalt taotluse punktis 5.2. ESMO juhised on aastast 2010 ning ei ole kaasajastatud.

KEYTRUDA soovitatav annus

- monoterapiiana on kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina.
- kombinatsioonravi osana on 200 mg iga 3 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina enne keemiaravi manustamist.

Patsiente tuleb pembrolizumabiga ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

| | |
|---|---|
| 3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) | Pembrolizumab monoteerapiana või kombinatsioonis plaatinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava kemoteerapiaga näidustatud esimese rea ravina metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 |
| 3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane) | Teenus on näidustatud diagnoosivahemikes: C00-C06; C09-C14; C32 Välja on arvatud süljenäärdest lähtuvad (C07-C08) Teenus on näidustatud lamerakulise morfoloogia korral |

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Pea- ja kaelapiirkonna pahaloomulised kasvaja paiknevad suuõõnes, huulel, neelus (suu-, nina-, alaneel), kõris või ninakõrvalkoobastes. Eestis registreeritakse umbes 250 pea- ja kaelapiirkonna vähi esmajuhtu aastas. Peamine esinemissagedus 60-ndatel eluaastatel, meestel on esinemissagedus kõrgem. Riskifaktoritest on olulisemad suitsetamine ja kange alkoholi liigtarbimine, eriti nende kahe koostoime. Lisaks tulevad arvesse papilloomi viiruse (HPV) infektsioon, puutolm ja tööstuslikud kemikaalid.

Pea- ja kaelapiirkonna vähkkasvaja moodustavad meestel 7%, naistel 3% kõikidest esmastest vähijuhtudest aastas. Viimase 30 aasta jooksul on pea- ja kaelapiirkonna vähihaigestumus suurenenud ligi kaks korda, enam meestel. Kõige sagedamini haigestuvad mehed kõrivähki. Sage on ka meeste, vähem naiste haigestumus suuõõne-, keele ja neeluvähki. Tabelis on toodud haigestumustrendid Tervisearengu Instituudi andmetel.

Tabel 1. Pea ja kaelapiirkonna kasvaja esmasjuhtude arv aastate lõikes Eesti Vähiregistri andmetel (allikas: Tervisearengute ja Tervisestatistika andmebaas)

| | Esmasjuhtude arv aastas | | | | Surmade arv |
|------------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|-------------|
| | Mehed/Naised | | | | |
| | 2000 | 2010 | 2015 | 2016 | 2015 |
| Huul, suuõõs, neel (C00-C14) | 105/30* | 108/30* | 128/42* | 120/56* | 77/16** |
| Kõrivähk C32 | 72/5 | 61/7 | 61/3 | 65/5 | 28/2 |

*välja on arvatud C07-C08 (süljenäärmed) ja C11 (ninaneel)

** Surmapõhjuste register ei võimalda välja arvata C07-C08 ja C11 juhtusid

Pea ja kaelapiirkonna vähi radikaalseks ehk tervistavaks raviks on kirurgiline ravi, kiiritusravi, keemiaravi või eeltoodud raviviiside kombinatsioonid. 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. Teatud paikmete korral on kuratiivse kiiritusravi tulemused võrreldavad kirurgilise raviga samas säästes organit. Kui haigus ei ole oma lokaalse leviku või lokaliseerimise tõttu kirurgiliselt eemaldatav, teostatakse kiiritusravi, millele võimalusel lisatakse ka keemiaravi.

Elulemus pea ja kaela kasvajate 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 elulemusandmetel 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.

Paregune standard rahvusvaheliste ravijuhiste kohaselt metastaatilise ja lokoregionaalselt levinud retsidiveerunud pea ja kaela piirkonna lamerakulise vähi ravis on järgnev:

1. **Esimese ravivalikuna** platinapõhine raviskeem – tsisplatiin/karboplatiin kombineerituna 5-fluoropürimidiini ja tsetuksimabiga (ehk EXTREME skeem)
2. **Teises raviliinis** (peale haiguse progressiooni platinapõhise raviskeemiga) või kui patsiendi üldseisund ei võimalda kombinatsioonravi teostamist - Erinevad rahvusvahelised ravijuhised pakuvad välja järgnevaid alternative, kuid ühtne ravistandard puudub:
 1. Taksaanid – dotstakseel; paklitakseel (tõenduspõhisuse aste 2a)
 2. Metotreksaat (tõenduspõhisuse aste 2a)
 3. Tsetuksimab (tõenduspõhisuse aste 2a)
 4. Kapetsitabiin (tõenduspõhisuse aste 2a)
 5. Afatiniib - peale platinapõhist keemiaravi (tõenduspõhisuse aste 2B)
 6. Nivolumab (tõenduspõhisuse aste 1)
 7. Parim toetav ravi

Eesti Haigekassa kehtivas Tervishoiuteenuste loetelus on teenuskoodiga 315R (Pea- ja kaelapiirkonna kasvajate kemoteeraapiakuur) on rahastatud järgmised skeemid:

1. tsisplatiinravi rakendatuna koos radioteraapiaga lokaalselt kauglearenenud, retsidiveerunud ja/või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravis;
2. tsetuksimabravi rakendatuna koos radioteraapiaga heas üldseisundis (ECOG 0-1) lokaalselt kauglearenenud, 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 radiokemoteeraapiat, kellel alternatiivina tuleks arvesse vaid totaalne larüngektoomia;
4. tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi ninaneelu vähi adjuvantravis pärast samaaegset radiokemoteeraapiat ja retsidiveeruva või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna vähi palliatiivses keemiaravis;
5. paklitakseel monoravi pea- ja kaelapiirkonna kasvajaga patsiendil, kes ei talu ravi platinapreparaatidega, ja patsiendil, kelle haigus on retsidiveerunud või metastaseerunud platinapreparaatidega ravi järel.

Oluline on märkida, et praegune loetelu ei võimalda patsientidele ka esimese valiku standard ravi (nn EXTERME skeemi) vaid platinat ja fluorouratsiili kombinatsiooni ilma EGFR antikeha tsetuksimabita (nn PF skeem).

Euroopa Liidus on Keytruda (pembrolizumab) pea- ja kaelapiirkonna kasvajatega patsientidel näidustatud esimeses ravireas järgmiselt:

- KEYTRUDA on monoteerapiana või kombinatsioonis platinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU)

sisaldava kemoterapiaga näidustatud esimese rea ravina metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1 (vt lõik 5.1).

Antud taotlus on täiendavalt piiratud patsiendipopulatsioonile, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 (43% kogupopulatsioonist.)

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnadeks olid „metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck“, valikukriteeriumiks oli III-faasi avaldatud uuring.

Otsingu tulemusel leiti 2 publikatsiooni, mis mõlemad jäeti antud taotlusest kõrvale, kuna ei ole asjakohased.

1: Cohen EEW, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):156-167. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8. Epub 2018 Nov 30. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):132. PubMed PMID: 30509740.

Ei ole antud taotluse kontekstis asjakohane, kuna käsitleb erinevat patsiendigruppi (pea- ja kaelapiirkonna kasvujate 2.ravirida)

2: Yu Y, Lee NY. JAVELIN Head and Neck 100: a Phase III trial of avelumab and chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Future Oncol*. 2019 Mar;15(7):687-694. doi: 10.2217/fon-2018-0405. Epub 2018 Nov 21. PubMed PMID: 30461306.

Ei ole antud taotluse kontekstis asjakohane, kuna käsitleb ravimit (avelumab), mis ei ole käesoleva taotluse objektiks.

Lisatud käsitsi pembrolizumab 3.faasi uuringu Keynote 048 publikatsioon, mis on antud taotluse ja näidustuse registreerimise aluseks. Publikatsioon on Pubmed andmebaasis leitav, aga võib-olla ei kajastu veel indekseeritud otsingutes. Sama uuring on samuti kantud toote omaduste kokkuvõttele ja on toote omaduste kokkuvõtte kohaselt ainukene taotletaval patsiendigrupil teostatud faas 3. uuring pembrolizumabiga.

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. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31679945.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31679945>

Kirjanduse viide 3

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja

| metaanalüüside alusel | |
|---|---|
| <p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> | <p>Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-048³, mis oli mitmekeskuseline avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuring, milles hinnati histoloogiliselt kinnitatud korduva või metastaatilise suuõõne, neelu või kõri HNSCC ravi patsientidel, kes ei olnud varem saanud korduva või metastaatilise haiguse süsteemset ravi ning kelle haigust ei peetud paiksele ravile alluvaks.</p> <p>Uuringusse mittesobivateks loeti patsiendid, kellel oli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasofarüngeaalne kartsinoom, • süljenäärme mittelamerakuline kartsinoom • aktiivne autoimmuunhaigus, kui seetõttu oli patsient saanud viimase 2 aasta jooksul süsteemset ravi, • või immunosupressiooni vajav haigusseisund. <p>882-st KEYNOTE-048 uuringu patsiendist 754-l (85%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-ga ≥ 1 (põhineb PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ komplektil). Nende 754 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 61 aastat (vahemik: 20...94); 36% 65-aastased või vanemad; 82% meessoost; 74% valgenahalised ja 19% asiaadid; 61% ECOG sooritusvõime skooriga 1; ning 77% olid endised/praegused suitsetajad. Haigustunnused olid järgmised: 21% HPV-positiivsed ning 95%-l oli haiguse IV staadium (IVa staadium 21%, IVb staadium 6% ja IVc staadium 69%).</p> |
| <p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p> | <p><u>Monoravi</u> Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel</p> <p><u>Kombinatsioonravi</u> Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel, karboplatiin AUC järgi 5 mg/ml/min iga 3 nädala järel või tsisplatiin 100 mg/m² iga 3 nädala järel ning 5-FU 1000 mg/m²/ööpäevas pidev manustamine 4 päeva jooksul iga 3 nädala järel (maksimaalselt 6 tsükli plaatinat ja 5-FU-d)</p> <p>Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni RECIST 1.1 alusel defineeritud haiguse progressioonini uuriva arsti hinnangul, mittevastuvõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud. Pembrolizumabi manustamine pärast RECIST alusel defineeritud haiguse progressiooni oli lubatud juhul kui patsiendi seisund oli kliiniliselt stabiilne ning uuriva arsti hinnangul võis patsient saada kasu ravi jätkamisest.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>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.</p> |
| <p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Tsetuksimab 400 mg/m² löökannus, seejärel 250 mg/m² üks kord nädalas, • karboplatiin AUC järgi 5 mg/ml/min iga 3 nädala järel või tsisplatiin 100 mg/m² iga 3 nädala järel koos • 5-FU 1000 mg/m²/ööpäevas pidev manustamine 4 päeva jooksul iga 3 nädala järel (maksimaalselt 6 tsüklit platiinat ja 5-FU-d) – edaspidi EXTREME. <p>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.</p> <p>Uuringus võrdlusena käsitletud EXTREME skeem on soovitatud rahvuvahelistes ravijuhistes, kuid ei ole Eesti Haigekassa TTL (komplekskood 315R) poolt rahastatud. Sellepärast esitame tootja poolt edastatud täiendava kaudse võrdluse olemasoleva rahastatud alternatiiviga, milleks on platiin ja 5-FU kombinatsioon (edaspidi PF skeem).</p> |
| <p>4.2.4 Uuringu pikkus</p> | <p>Keynote 048⁹ andmete jälgimisperiodid eri andmeanalüüsid on järgmised :</p> <ul style="list-style-type: none"> • teine vaheanalüüs (andmed 13.juuni 2018 seisuga / data cutoff 13.juuni 2018) <p>mediaan jälgimisaeg kogupopulatsioonis 11,5 kuud pembrolizumab monoteeraapia grupis; 13,0 kuud pembrolizumab kombinatsioonis kemoteeraapiaga grupis ja 10,7 kuud tsetuksimab kombinatsioonis kemoteeraapiaga grupis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • lõppanalüüs (andmed 25.veebruar 2019 seisuga / data cutoff 25.veebruar 2019) <p>mediaan jälgimisaeg kogupopulatsioonis 11,5 kuud pembrolizumab monoteeraapia grupis; 13,0 kuud pembrolizumab kombinatsioonis kemoteeraapiaga grupis ja 10,7 kuud tsetuksimab kombinatsioonis kemoteeraapiaga grupis.</p> <p>Mediaan jälgimisaeg kogupopulatsioonis ei kirjelda antud juhul andmete küpsust.</p> |

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Lõppanalüüsi andmete kohaselt ei olnud enam ükski patsient pembrolizumab mono või pembrolizumab kombinatsioonis kemoteraapiaga grupis algselt määratud ravil. Võrdlusgrupis oli ainult 3% patsientidest veel algselt määratud ravil. ○ Toote omaduste kokkuvõte, mis kajastab lõppanalüüsi andmeid, toob taotletud patsiendipopulatsioonil välja näiteks ka juba 24 kuu üldelulemuse. <p>Mediaan jälgimisaeg kogupopulatsioonis kajastab antud uuringu kontekstis seda, et uuringu kogupopulatsiooni keskmise patsiendi sündmus toimus välja toodud ajal ja see ei muutunud pikema jälgimisajaga lõppanalüüsis võrrelduna näiteks teise vaheanalüüsiga.</p> <p>Registreeritud näidustus on piiratud täiendavalt kriteeriumiga „patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1“ ja antud taotlus on täiendavalt piiratud kriteeriumiga „patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20“. Selliste patsientide mediaan jälgimisaeg on ilmselgelt pikem, aga seda näitajat ei tuua eraldi välja.</p> <p>Lõppanalüüsi andmete seis (data cut off) oli umbes 25 kuud peale seda kui viimane patsient randomiseeriti (MSD data on file) Kirjeldamaks andmete küpsust – kui defineerida jälgimisaeg esimese patsiendi randomiseerimisest kuni andmete seisuni (data cut off) välja arvata patsiendi surm või andmete tsenseerimine, siis oli uuringus Keynote 048 mediaan jälgimisaeg 33 kuud (25-46kuud) (MSD data on file)</p> |
| <p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p> | <p>Esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid OS ja PFS (hinnatud BICR poolt RECIST 1.1 alusel).</p> |
| <p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p> | <p><u>Märkus 1</u> Toome siinkohal välja andmed lõppanalüüsi kohaselt, nii nagu andmed on ka kajastatud Euroopa Raviameti poolt kinnitatud tooteinfos.</p> <p><u>Märkus 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Euroopa Raviameti poolt kinnitatud tooteinfos on välja toodud uuringu kohta |

tervikuna järgmist:

„Uuringus tõestati statistiliselt olulist OS paranemist kõigil pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi harusse randomiseeritud patsientidel võrreldes standardraviga (HR 0,72; 95% CI 0,60...0,87) ning patsientidel kasvaja PD-L1 ekspressiooniga $CPS \geq 1$, kes randomiseeriti pembrolizumabi monoterapia harusse, võrreldes standardraviga.“

- Toome järgnevalt välja **andmed ainult taotletud patsiendipopulatsioonil**, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $CPS \geq 20$

Pembrolizumab monoterapia efektiivsustulemused patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS -ga ≥ 20

Üldelulemuse (OS) mediaan:

- pembrolizumab grupis 14,8 kuud (UV 11,5-20,6);
- standardravi grupis 10,7 kuud (UV 8,8-12,8).

Üldelulemuse riskitiheduste suhe: pembrolizumab monoterapia vs standardravi 0,58 (95% UV 0,44-0,78), p-väärtus $< 0,00010$.

24 kuu elulemuse määr:

- pembrolizumab grupis 35,3% (UV 27,-43,4);
- standardravi grupis 19,1% (UV 12,7-26,6).

Progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan:

- pembrolizumab grupis 3,4 kuud (UV 3,2-3,8);
- standardravi grupis 5,3 kuud (UV 4,8-6,3).

PFS riskitiheduste suhe: pembrolizumab monoterapia vs standardravi 0,99 (95% UV 0,76-1,29), p-väärtus $< 0,46791$.

24 kuu PFS määr :

- pembrolizumab grupis 16,8% (UV 10,9-23,8);
- standardravi grupis 6,1% (UV 2,7-11,6).

Pembrolizumab pluss kemoterapia efektiivsustulemused patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS -ga ≥ 20

Üldelulemuse (OS) mediaan:

- pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 14,7 kuud (UV 10,3-19,3);

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • standardravi grupis 11,0 kuud (UV 9,2-13,0). <p>Üldelulemuse riskitiheduste suhe : pembrolizumab pluss kemoterapia vs standardravi 0,60 (95% UV 0,45-0,82), p-väärtus < 0,00044.</p> <p>24 kuu elulemuse määr :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 35,4% (UV 27,2-43,8); • standardravi grupis 19,4% (UV 12,6-27,3). <p><u>Progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 5,8 kuud (UV 4,7-7,6); • standardravi grupis 5,3 kuud (UV 4,9-6,3). <p>PFS riskitiheduste suhe : pembrolizumab pluss kemoterapia vs standardravi 0,76 (95% UV 0,58-1,01), p-väärtus < 0,02951.</p> <p>24 kuu PFS määr :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 14,6% (UV 8,9-21,5); • standardravi grupis 5,0% (UV 1,9-10,5). |
| <p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p> | <p>Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (ORR), defineeritud kui patsientide proportsioon, kelle parim ravivastus on kas täielik (CR) või osaline (PR) RECIST 1.1 järgi keskse sõltumatu kontrollkomitee poolt, ning elukvaliteet.</p> <p>Ravivastuse kestus (DOR) oli defineeritud kui võimalik hüpoteesi tekitav tulemusnäitaja (exploratory endpoint.)</p> |
| <p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p> | <p>Pembrolizumab monoterapia efektiivsustulemused patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20</p> <p>Objektiivse ravivastuse (ORR) määr :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab grupis 23,3% (UV 16,4-31,4); • standardravi grupis 36,1% (UV 27,6-45,3). <p>Ravivastuse kestuse mediaan (DOR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab grupis 22,6 kuud (UV 2,7+;43,0+); • standardravi grupis 4,2 kuud (UV 1,2+;31,5+). |

| | |
|--|--|
| | <p>Pembrolizumab pluss kemoterapia efektiivsustulemused patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20</p> <p>Objektiivse ravivastuse (ORR) määr :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 42,9% (UV34,1;52,0); • standardravi grupis 38,2% (UV 29,1;47,9). <p>Ravivastuse kestuse (DOR) mediaan :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 7,1 kuud (UV 2,1+;39,0+); • standardravi grupis 4,2 kuud (UV 1,2+;31,5+). <p>Elukvaliteedi andmeid ei ole veel raporteeritud.</p> |
|--|--|

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

| 4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|---|--|------------------------------------|---|---|---|---------|-----|-----|-----|--------------|----|-----|-----|-------------------|----|-----|-----|------------|-----|-----|----|--------------|-----|-----|-----|--------------|-----|-----|-----|----------|-----|-----|-----|-----------|----|-----|-----|-------------|-----|-----|-----|----------|----|-----|-----|---------|-----|-----|-----|----------|----|-----|-----|
| 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus | Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Väga sage ($\geq 1/10$) | | <p>Tabelis on toodud sagedasemate (uuringu Keynote 048 publikatsiooni³ Tabel 3, esinemissagedus $\geq 15\%$ patsientidel vähemalt ühes grupis) kõikide raskusastmetega kõrvaltoimete esinemine.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)</th> <th style="width: 25%;">Pembrolizumab monoterapia (n=300)</th> <th style="width: 25%;">Pembrolizumab pluss kemoterapia (n=276)</th> <th style="width: 25%;">Tsetuksimab pluss kemoterapia (n=287)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>aneemia</td><td>21%</td><td>58%</td><td>47%</td></tr> <tr><td>neutropeenia</td><td>2%</td><td>34%</td><td>33%</td></tr> <tr><td>trombotsütopeenia</td><td>2%</td><td>29%</td><td>25%</td></tr> <tr><td>hüpotüreos</td><td>18%</td><td>16%</td><td>6%</td></tr> <tr><td>kõhukinnisus</td><td>20%</td><td>37%</td><td>33%</td></tr> <tr><td>kõhulahtisus</td><td>15%</td><td>28%</td><td>34%</td></tr> <tr><td>iiveldus</td><td>16%</td><td>51%</td><td>51%</td></tr> <tr><td>stomatiit</td><td>3%</td><td>27%</td><td>28%</td></tr> <tr><td>oksendamine</td><td>11%</td><td>33%</td><td>28%</td></tr> <tr><td>asteenia</td><td>6%</td><td>17%</td><td>16%</td></tr> <tr><td>väsimus</td><td>28%</td><td>34%</td><td>36%</td></tr> <tr><td>mukosiit</td><td>4%</td><td>31%</td><td>28%</td></tr> </tbody> </table> | | | Kõrvaltoime (kõik raskusastmed) | Pembrolizumab monoterapia (n=300) | Pembrolizumab pluss kemoterapia (n=276) | Tsetuksimab pluss kemoterapia (n=287) | aneemia | 21% | 58% | 47% | neutropeenia | 2% | 34% | 33% | trombotsütopeenia | 2% | 29% | 25% | hüpotüreos | 18% | 16% | 6% | kõhukinnisus | 20% | 37% | 33% | kõhulahtisus | 15% | 28% | 34% | iiveldus | 16% | 51% | 51% | stomatiit | 3% | 27% | 28% | oksendamine | 11% | 33% | 28% | asteenia | 6% | 17% | 16% | väsimus | 28% | 34% | 36% | mukosiit | 4% | 31% | 28% |
| Kõrvaltoime (kõik raskusastmed) | Pembrolizumab monoterapia (n=300) | Pembrolizumab pluss kemoterapia (n=276) | Tsetuksimab pluss kemoterapia (n=287) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| aneemia | 21% | 58% | 47% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| neutropeenia | 2% | 34% | 33% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| trombotsütopeenia | 2% | 29% | 25% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| hüpotüreos | 18% | 16% | 6% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| kõhukinnisus | 20% | 37% | 33% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| kõhulahtisus | 15% | 28% | 34% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| iiveldus | 16% | 51% | 51% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| stomatiit | 3% | 27% | 28% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| oksendamine | 11% | 33% | 28% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| asteenia | 6% | 17% | 16% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| väsimus | 28% | 34% | 36% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| mukosiit | 4% | 31% | 28% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | püreksia | 13% | 16% | 12% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|-----|---|---|--|--|------------|-----|-----|-----|--------------|-----|-----|----|------------|----|----|----|---------------|----|----|----|-------------------------|----|-----|----|------------------------|----|----|----|--------|----|----|-----|----------|----|-----|---|---------|----|-----|-----|-------------|-----|-----|---|--------------------------|-----|---|---|-------------|-----|---|---|------------|-----|-----|---|--------|-----|---|---|------------|---|-----|---|---------|---|---|-----|------------|---|-----|---|
| | neutropeenia | <1% | 18% | 20% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | trombotsütopeenia | 1% | 20% | 17% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | kaalu langus | 15% | 16% | 21% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | leukopeenia | 1% | 13% | 16% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | söögiisu langus | 15% | 29% | 30% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | hüpokalaemia | 8% | 12% | 18% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | hüpomagnesaemia | 4% | 16% | 40% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | köha | 13% | 19% | 13% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | dermatiit | 3% | <1% | 29% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ohatis | 10% | 11% | 39% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>Mistahes kõrvaltoime tõttu ravi katkestanud patsientide osakaal oli uuringurühmades järgnev: 12% (36 patsienti) monoterapia rühmas, 33% (90 patsienti) pembrolisumab pluss keemiaravi ning 28% (79 patsienti) keemiaravi rühmas.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Immuunreaktsioonid | <p>Tabelis on toodud uuringu Keynote 48 publikatsiooni lisa tabelis S11 esitatud, uuringus spetsifitseeritud kõrvaltoimed (adverse events of clinical interest).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)</th> <th>Pembrolisumab monoterapia (n=300)</th> <th>Pembrolisumab pluss kemo- teraapia (n=276)</th> <th>Tsetuksimab pluss kemo- teraapia (n=287)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kõik kokku</td> <td>31%</td> <td>26%</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>hüpotüreosis</td> <td>18%</td> <td>16%</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>pneumoniit</td> <td>6%</td> <td>5%</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>hüpertüreosis</td> <td>3%</td> <td>4%</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>rasked nahareaktsioonid</td> <td>3%</td> <td><1%</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>infusioonireaktsioonid</td> <td>1%</td> <td>2%</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>koliit</td> <td>1%</td> <td>3%</td> <td><1%</td> </tr> <tr> <td>hepatiit</td> <td>1%</td> <td><1%</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>nefriit</td> <td>1%</td> <td><1%</td> <td><1%</td> </tr> <tr> <td>pankreatiit</td> <td><1%</td> <td><1%</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Neerupealise puudulikkus</td> <td><1%</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>entsefaliit</td> <td><1%</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>hüpofüsiit</td> <td><1%</td> <td><1%</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>uveiit</td> <td><1%</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>müokardiit</td> <td>0</td> <td><1%</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>müosiit</td> <td>0</td> <td>0</td> <td><1%</td> </tr> <tr> <td>türeoidiit</td> <td>0</td> <td><1%</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelis on toodud kõikide raskusastmetega kõrvaltoimete esinemine.</p> <p>Raskeid immuunreaktsioone (raskusastmed 3, 4 ja 5) esines pembrolizumab monoterapia grupis 7%, pembrolizumab pluss kemo-teraapia grupis 5% ning tsetuksimab pluss kemo-teraapia grupis 10% patsientidel.</p> | | | | Kõrvaltoime (kõik raskusastmed) | Pembrolisumab monoterapia (n=300) | Pembrolisumab pluss kemo- teraapia (n=276) | Tsetuksimab pluss kemo- teraapia (n=287) | kõik kokku | 31% | 26% | 24% | hüpotüreosis | 18% | 16% | 6% | pneumoniit | 6% | 5% | 1% | hüpertüreosis | 3% | 4% | 1% | rasked nahareaktsioonid | 3% | <1% | 7% | infusioonireaktsioonid | 1% | 2% | 9% | koliit | 1% | 3% | <1% | hepatiit | 1% | <1% | 0 | nefriit | 1% | <1% | <1% | pankreatiit | <1% | <1% | 0 | Neerupealise puudulikkus | <1% | 0 | 0 | entsefaliit | <1% | 0 | 0 | hüpofüsiit | <1% | <1% | 0 | uveiit | <1% | 0 | 0 | müokardiit | 0 | <1% | 0 | müosiit | 0 | 0 | <1% | türeoidiit | 0 | <1% | 0 |
| Kõrvaltoime (kõik raskusastmed) | Pembrolisumab monoterapia (n=300) | Pembrolisumab pluss kemo- teraapia (n=276) | Tsetuksimab pluss kemo- teraapia (n=287) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| kõik kokku | 31% | 26% | 24% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| hüpotüreosis | 18% | 16% | 6% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| pneumoniit | 6% | 5% | 1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| hüpertüreosis | 3% | 4% | 1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| rasked nahareaktsioonid | 3% | <1% | 7% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| infusioonireaktsioonid | 1% | 2% | 9% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| koliit | 1% | 3% | <1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| hepatiit | 1% | <1% | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| nefriit | 1% | <1% | <1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| pankreatiit | <1% | <1% | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Neerupealise puudulikkus | <1% | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| entsefaliit | <1% | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| hüpofüsiit | <1% | <1% | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| uveiit | <1% | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| müokardiit | 0 | <1% | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| müosiit | 0 | 0 | <1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| türeoidiit | 0 | <1% | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--|---|
| | |
| <p>Masked kõrvaltoimed</p> | <p>Raskeid (raskusaste 3,4 või 5) kõrvaltoimeid esines pembrolizumab monoterapia grupis 55%, pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 85% ja tsetuksimab pluss kemoterapia grupis 83% patsientidel.</p> <p>Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid, mida loeti olevat raviga seotud esines pembrolizumab monoterapia grupis 1%, pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 4% ja tsetuksimab pluss kemoterapia grupis 3% patsientidel.</p> |
| <p>Võimalikud tüsistused</p> | <p>Kõrvaltoimete tõttu võib patsient vajada pikaajalist immuunmoduleerivat ravi. Endokrinopaatia korral võib vajada pikaajalist asendusravi.</p> |
| <p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> | |
| <p>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.</p> <p>Neutropeeniliste tüsistuste raviks kasutatakse kolonisatsiooni kasvufaktoreid. Infektsioonide tekkel antibakteriaalseid ravimeid vastavalt käsitusjuhiste.</p> <p>Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormoone:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni raskusastmega 2 immuunreaktsiooni puhul po. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul. ▪ 125mg metüülprednisolooni iv, kui tegemist 3-4 raskusastmega immuunreaktsiooniga, seejärel 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul. | |

| |
|--|
| <p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas</p> |
| <p>Ei ole kohaldatav</p> |

| | | |
|--|--------------------|--------------------------------|
| <p>5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega</p> | | |
| <p>5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu</p> | | |
| <p>Alternatiivi liik</p> | <p>Alternatiiv</p> | <p>Lisaselgitus / märkused</p> |
| | | |

| | | |
|---|---|--|
| Alternatiiv : Tsetuksimab kombinatsioonis karboplatiini või tsisplatiini ning 5-FU-ga (EXTREME) | EXTREME raviskeem ei ole EHK poolt lisatud tervishoiuteenuste loetellu (taotlus tagasilükatud) | NCCN juhises ⁴ esmavalikuna üks eelistatud raviskeemidest (kategooria 1) aga ei ole täna EHK poolt soodustatud. |
| Alternatiiv : 315R Pea- ja kaelapiirkonna kasvajate kemoteraapiakuur | <p>Teenuskood 315R: sisaldab uuringus Keynote 048 võrdlusgrupis kasutatud kombinatsiooni üksikkomponente (tsetuksimab, tsisplatiin ja 5-FU) aga ei ole sellisena EHK poolt soodustatud.</p> <p>Tsetuksimabravi on soodustatud rakendatuna koos radioteraapiaga heas üldseisundis (ECOG 0-1) lokaalselt kaugelearenenud, retsidiveerunud ja/või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi haigel, kellel on vastunäidustus tsisplatiinravi rakendamiseks</p> <p>Teenuskood 315R sisaldab alternatiivina tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi (PF skeem) retsidiveeruva või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna vähi palliatiivses keemiaravis;</p> | Taotlusele lisatakse tootja poolt edastatud kaudne võrdlus täna EHK poolt rahastatud kemoteraapiaga (PF skeem) võrreldes. |

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

| Ravijuhise nimi | Ravijuhise ilmumise aasta | Soovitused ravijuhises | | |
|---|---------------------------------|---|--|--|
| | | <i>Soovitused taotletava teenuse osas</i> | <i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i> | |
| 1. ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>) | 2010 | Juhis ei ole ajakohastatud | | |
| 2. NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>) ⁴ | Versioon 3.2019 16.september | Taotletav teenus: pembrolizumab monoteraapia või kombinatsioonis platinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava | | kategooria 2A, üks esmavalikus eelistatud raviskeemidest |

| | | | |
|--|----------|--|---|
| | 30, 2019 | kemoteraapiaga näidustatud esimese rea ravina metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 | <p>Märkus 1 Lõppanalüüsi andmed viitavad ülelulemuse kasule kogupopulatsioonil pembrolizumab pluss keemiaravi kasutades võrreldes tsetuksimab pluss keemiaraviga.</p> <p>Märkus 2 pembrolizumab monoterapia soovitus on patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1. Pembrolizumab pluss kemoteraapia soovitus on kõikidele patsientidele.)</p> |
| | | Uuringu standardravi grupis kasutatud alternatiiv, mis ei ole täna EHK poolt rahastatud : Tsetuksimab kombinatsioonis karboplatiini või tsisplatiini ning 5-FU-ga (EXTREME skeem) | kategooria 1 |
| | | EHK poolt ainus rahastatud alternatiiv : tsisplatiin, 5-FU (PF skeem) | 2A, muud soovitatud raviskeemid |

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Pembrolizumab monoterapiana või kombinatsioonis platinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava kemoteraapiaga esimese rea ravi metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomiga (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1 registreeriti Euroopa Ravimiameti poolt 2019.a. novembris.

Taotlust on võrreldes registreeritud näidustusega täiendavalt kitsendatud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 . Pembrolizumab efektiivsus on taotletaval patsiendipopulatsioonil (43% kogupopulatsioonist) kõige rohkem väljendunud ja eeldatavalt võimaldab see ka Eestis saavutada aktsepteeritavat kuluefektiivsust.

Pembrolizumab monoterapia efektiivsustulemused patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20

Üldelulemuse mediaan :

- pembrolizumab grupis 14,8 kuud (UV 11,5-20,6);
- standardravi grupis 10,7 kuud (UV 8,8-12,8).

Üldelulemuse riskitiheduste suhe : pembrolizumab monoterapia vs standardravi 0,58 (95% UV 0,44-0,78), p-väärtus < 0,00010.

24 kuu elulemuse määr :

- pembrolizumab grupis 35,3% (UV 27,-43,4);
- standardravi grupis 19,1% (UV 12,7-26,6).

Pembrolizumab pluss kemoterapia efektiivsustulemused patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20

Üldelulemuse mediaan :

- pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 14,7 kuud (UV 10,3-19,3);
- standardravi grupis 11,0 kuud (UV 9,2-13,0).

Üldelulemuse riskitiheduste suhe : pembrolizumab pluss kemoterapia vs standardravi 0,60 (95% UV 0,45-0,82), p-väärtus < 0,00044.

24 kuu elulemuse määr :

- pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 35,4% (UV 27,2-43,8);
- standardravi grupis 19,4% (UV 12,6-27,3).

Kõrvaltoimed võrreldes alternatiiviga

Kõiki (kõik raskusastmed) kõrvaltoimeid esines pembrolizumab monoterapia grupis 58%, pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 96% ja tsetuksimab pluss kemoterapia grupis 97% patsientidel.

Raskeid (raskusaste 3,4 või 5) kõrvaltoimeid esines pembrolizumab monoterapia grupis 55%, pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 85% ja tsetuksimab pluss kemoterapia grupis 83% patsientidel.

Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid, mida loeti olevat raviga seotud esines pembrolizumab monoterapia grupis 1%, pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 4% ja tsetuksimab pluss kemoterapia grupis 3% patsientidel.

Antud taotluse aluseks oleva uuringus Keynote 048 kasutatud standardravi on küll NCCN juhistes eelistatavalt esmavalikus soovitatud, aga ei ole täna EHK poolt teenuskood 315R raames rahastatud. Taotlusele lisatakse tootja poolt edastatud kaudne võrdlus täna EHK poolt soodustatud kemoterapiaga võrreldes.

Ravijuhised

Keytruda (pembrolizumab) taotletud näidustus on soovitatud NCCN⁴ ravijuhistes, mida on käsitletud detailsemalt taotluse punktis 5.2.

ESMO juhised on aastast 2010 ja ei ole kaasajastatud.

Immuunravi rakendamist pea ja kaela piirkonna kasvajate ravis on käsitletud rahvusvaheline Vähi Immuunravi Ühendus (Society for Immunotherapy of Cancer - SITC). Ekspertarvamus, mis hõlmab nii ravi kui biomarkerite analüüsi aspekte on publiteeritud konsensusdokumendina 2019 aastal⁶.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

| | |
|---|---|
| 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus | |
| <p>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).</p> <p>Pembrolisumaabi manustatakse intravenoosse infusioonina fikseeritud doosis 200mg 30 minuti jooksul. Enne ja pärast ravimi manustamist on vajalik kanüüli voolutus kokku NaCl 0,9% 100,0 ml.</p> | |
| 7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks | |
| 7.1 Tervishoiuteenuse osutaja | Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus pea ja kaela kasvajate ravis |
| 7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? | Teenust osutatakse: 1. statsionaaris kombinatsioonis keemiaraviga 2. ambulatoorselt või päevaravi osakonnas monoteeraapia korral. |
| 7.3 Raviarve eriala | Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). |
| 7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks | Konkreetsed juhised ei ole. |
| 7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus | |
| Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub. | |
| 7.6 Teenuseosutaja valmisolek | |
| Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks. | |

| | |
|---|--|
| 8. Teenuse osutamise kogemus Eestis | |
| 8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud? | Nimetatud näidustusel on kasutuskogemus vaid patsiendi omafinantseeringul. Ravikogemus pembrolisumabiga on Eestis olemas teistel näidustusel |
| 8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse | - |
| 8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes | - |

| | |
|---|---|
| 8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused | - |
| 8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud | - |
| 8.6 Ravi tulemused Eestis | - |

| 9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes | | | |
|--|---|---|--|
| 9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta | | Pembrolisumaabi manustatakse <ul style="list-style-type: none"> • monoterapiana on kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. • kombinatsioonravi osana on 200 mg iga 3 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina enne keemiaravi. | |
| 9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes | | | |
| 9.2.1 Aasta | 9.2.2 Isikute arv | 9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas | 9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku |
| 1. aasta | Uute patsientide arv (Uuringu Keynote 048 alusel moodustasid patsiendid, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 , 43% kogu populatsioonist) | Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada ravi pikkust käsitlevad mudeldatud andmed. | Andmete täpsemaks esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada ravi pikkust käsitlevad mudeldatud andmed. |
| 2. aasta | Uute patsientide arv Sama kui 1 aasta. Jätkavad patsiendid Eeldame lihtsustatult, et 25% patsientidest jätkab eelmisel aastal alustatud ravi | Sama | Sama |
| 3. aasta | Uute patsientide arv Sama kui 1 aasta. Jätkavad patsiendid Eeldame lihtsustatult, et 25% patsientidest | Sama | Sama |

| | | | |
|----------|--|------|------|
| | jätkab eelmisel aastal alustatud ravi | | |
| 4. aasta | <p>Uute patsientide arv Sama kui 1 aasta.</p> <p>Jätkavad patsiendid Eeldame lihtsustatult, et 25% patsientidest jätkab eelmisel aastal alustatud ravi</p> | Sama | Sama |

9.3 Prognooosi aluse selgitus

Võttes arvesse, et Eestis on umbes **300 pea ja kaela kasvajate esmasjuhtu aastas**. Selekteeerides nimetatud haigusgrupist välja süljenäärme ning ninaneelu kasvajakasvaja, on eeldatav patsientide arv umbes 250. Kirjanduse järgi on 90% neist lamerakulise morfoloogiaga.

Võttes aluseks SA Põhja Eesti Regionaalhaigla ja SA Tartu Ülikooli Kliinikumi 2018 aasta kokkuvõtted tuletame teenust vajava patsientide arvu:

- 136 patsienti on saanud keemiaravi koodiga 315R;
- Regionaalhaigla 2018 aasta andmetel 65% patsientidest saavad keemiaravi koos kiiritusraviga st. lokoregionaalselt levinud haiguse tõttu (kuratiivsel ja/või adjuvantsel eesmärgil)
- Seega saab aastas palliatiivset keemiaravi (taotletav näidustus) maksimaalselt 60 patsienti.
- PD-1 ekspressiooni tase PD-L1 CPS-ga ≥ 20 on uuringu kohaselt 43% kogupopulatsioonist.

Seega on eeldatav esimese raviliini patsiente, kelle kasvaja PD-1 eksperssioonitase on CPS-ga ≥ 20 orienteeruvalt 25.

Täpsema patsientide arvu ennustamiseks puudub teenuse taotluse koostajal andmed.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Kokkuleppeliselt on Eestis SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla ainsaks multimodaalseks ravikeskuskeks, kes kordineerib pea- ja kaelapiirkonna pahaloomuliste kasvajakasvaja ravi. Kirurgiline ravi teostakse vaid Regionaalhaiglas Pea ja kaelakirurgia keskuses, kiiritus- ja/või keemiaravi teostakse kahes piirkondlikus haiglas (vt tabel 9.4.1) vastavalt patsiendi elukohale ning soovile. Mõlemal haiglal on pikaajaline kogemus ning koostöö nimetatud haigusrühma ravis.

Alternatiivse tervishoiuteenuse 315R kasutus 2018 aasta Haigekassa andmetel oli:

| | 2017 | | 2018 | |
|--------------------------------|--------|-----------|--------|-----------|
| | isikud | ravijuhud | isikud | ravijuhud |
| SA Põhja Eesti Regionaalhaigla | 76 | 177 | 86 | 170 |
| SA Tartu Ülikooli Kliinikum | 47 | 157 | 48 | 204 |
| AS Ida Tallinna | 0 | 0 | 2 | 10 |

| | | | | |
|---|---|--|--|--|
| Keskhaigla | | | | |
| <p>Teenus 315R sisaldab ka radiokemoterapiat, mille osakaal on 2018 aastal Regionaalhaigla andmeid analüüsides 65%. Seega oleks eeldusel, et maksimaalselt 60 patsienti aastas alustavad ravi metastaseerunud või retsidiiveerunud haiguse tõttu süsteemravi. PD-1 ekspressiooni tase PD-L1 CPS-ga ≥ 20 on uuringu kohaselt 43% kogupopulatsioonist. Seega oleks patsientide arv kõikides raviasutustes kokku 20-25.</p> | | | | |
| 9.4.1 Raviasutuse nimi | 9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes | 9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes | | |
| <i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i> | <i>Onkoloogia</i> | | | |
| <i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i> | <i>Onkoloogia</i> | | | |

| 10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele | |
|---|---|
| <p>10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p> | <p>Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419</p> <p>Teenusele lisandub biomarkeri immuno-histokeemiline analüüs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 plokk), kood 66823, ▪ Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804. <p>Biomarkeri analüüs viiakse läbi valideeritud ning heaks kiidetud testiga.</p> |
| 10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule | Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419 |
| 10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? | <ol style="list-style-type: none"> 1. Taotletav teenus asendab osaliselt teenuse 315R kasutust esimeses ravireas. Osakaalu ei ole võimalik välja tuua andmete puudumise tõttu. 2. Võib valdavalt asendada immuunravi PD-1 antikehaga teisese ravireas taotletaval patsiendipopulatsioonil, juhul kui Eesti Haigekassa otsustab seda 2020. aastast kompenseerida. |
| 10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? | Teenuse puhul ei lisandu uusi ravijuhte |
| 10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused - (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja | <p>Puudub vajadus lisanduvatele teenustele.</p> <p>Taotletava tervishoiuteenuse osutamiseks ei ole vaja täiendavaid teenuseid, mis erineksid praegusest alternatiivist.</p> <p>Ravi ajal teostatakse raviefekti hindavad</p> |

| | |
|---|---|
| meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . | radioloogilised uuringud (KT või MRT). Radioloogilise progressiooni kinnitumisel taotletava tervishoiuteenuse osutamine lõpetatakse. |
| 10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i> | Kaasnevad tervishoiuteenused ei erine praegusest alternatiivist |
| 10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehest kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? | Taotletava teenuse puhul võib eeldada töövõimetuslehest väiksemat kestust (kui isik käib vaatamata diagnoosile ja ravile tööl). Põhjuseks taotletava ravi suurem efektiivsus. Publitseeritud andmed puuduvad. |
| 10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral? | Ei ole võimalik hinnata. |

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitatakse eraldi, kooskõlas kehtivate regulatsioonidega.

Küsimuste korral seoses kulutõhususe ja haigekassa eelarvemõjude ning ravimi hinna ja/või võimaliku riskijagamise skeemi kohta palun pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole:

Andres Mürsepp,
Merck Sharp & Dohme OÜ
A.H,Tammsaare tee 47,
Tallinn 11316
email: [REDACTED]
tel : [REDACTED]

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raport esitatakse müügiloa hoidja esindaja poolt.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes *Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

| 11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi | 11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta | 11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|
| Näidustus on registreeritud väga hiljuti ja seda ei ole veel | | |

| | | |
|--|--|--|
| hinnatud | | |
| 11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult | | |
| Ei ole kohaldatav | | |

| 12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused | | |
|--|--|---|
| 12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus | | Ravim manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, seega on vähetõenäoline, et ravimit saaks väärkasutada. Teenust saavad ordineerida ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Teenuse kasutamine on põhjendatud vaid eelpool nimetatud kriteeriumite alusel. Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks oleks vaja teenuse kirjelduses täpsustada näidustust ja tuua ära juhistes soovitatud patsientide üldseisundi tasemed. |
| 12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus | | Puudub. |
| 12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele | | Ei ole kohaldatav. |
| 12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine | | Jah |
| 12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused | | |
| Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks oleks vaja teenuse kirjelduses täpsustada näidustust ja tuua ära juhistes soovitatud patsientide üldseisundi tasemed. | | |

| 13. Kasutatud kirjandus |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> Vähahaigestumus Eestis 2016 Tervise Arengu Instituut / Eesti Vähiregister https://www.tai.ee/images/Vahihaigestumus_Eestis_2016.pdf Vähielulemus leviku järgi diagnoosimisel, Eesti 2010–2014 Tervise Arengu Instituut / Eesti Vähiregister https://www.tai.ee/images/V%C3%A4hielulemus_leviku_j%C3%A4rgi_diagnoosimisel_Eesti_2010 |

2014.pdf

3. 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. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31679945.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31679945>

Online supplement

[https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736\(19\)32591-7/attachment/9f5cf3ea-efc6-44bd-afad-91e6c893ce0d/mmc1.pdf](https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736(19)32591-7/attachment/9f5cf3ea-efc6-44bd-afad-91e6c893ce0d/mmc1.pdf)

4. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ravijuhised. Head and Neck Cancers. NCCN Guidelines Version 3.2019 September 16, 2019. <https://www.nccn.org/>
5. Keytruda tooteinfo, alla laetud Ravimiameti ravimiregistrist 21.november 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf
6. Cohen EEW, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). J Immunother Cancer. 2019 Jul 15;7(1):184. doi: 10.1186/s40425-019-0662-5. PubMed PMID: 31307547; PubMed Central PMCID: PMC6632213.

| | |
|--|------------|
| Taotluse esitamise kuupäev | 29.11.2019 |
| Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri | |
| Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri | |