

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) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Merck Sharp & Dohme OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	A. H. Tammsaare tee 47, Tallinn 11316
1.3 Taotleja telefoninumber	■
1.4 Taotleja e-posti aadress	andres.muursepp@merck.com
1.5 Kaastaotleja	Eesti Onkoterapia Ühing
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	anneli.elme@regionaalhaigla.ee
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Anneli Elme
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	■
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	anneli.elme@regionaalhaigla.ee
2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	Taotluse eesmärgiks laiendada olemasolevat teenuskoodi 292R - Pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi pembrolizumabi monoterapiaga või kombinatsioonraviga plaatinat ja 5-fluorouratsiili sisaldava kemoterapiaga, kolmenädalane ravikuur.
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<p>Kehtiv teenuskood 292R rakendustingimuste kirjeldus: 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 ≥ 20, kuni haiguse progresseerumiseni või progressiooni puudumise korral maksimaalselt kaks aastat.</p> <p>Taotletav koodi 292R rakendustingimuste kirjeldus: 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</p>

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

	<p>(ECOG 0–1) täiskasvanud patsiendilt, kuni haiguse progresseerumiseni või progressiooni puudumise korral maksimaalselt kaks aastat,</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab monoteeraapia ja/või kombinatsioonis kemoteeraapiaga patsientidele kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 ja • pembrolizumab kombinatsioonis kemoteeraapiaga kasutamisel patsientidele kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1.
--	---

2.3. Taotluse eesmärk

Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“

- Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimiteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse
- Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- 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)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmise⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ 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“

Pea- ja kaelapiirkonna vähk on väga raske haigus.

Tervise Arengu Instituut on 2019.a. vähihaigestmuse raportis¹¹ juhtinud tähelepanu asjaolule, et võrreldes Soome ja Taani vastavate näitajatega on Eesti patsientide viie aasta elulemus märkimisväärselt madalam meeste pea- ja kaelapiirkonna vähi korral.

Pembrolizumab pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese ravirea näidustus on patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 . Väljavõte tooteinfost³, näidustus:

KEYTRUDA monoteeraapia või kombinatsioonis plaatinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava kemoteeraapiaga on näidustatud esimese rea ravina metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib **PD-L1 CPS-iga ≥ 1** .

Eesti Haigekassa on alates 1. jaanuar 2022 tervishoiuteenuste loetellu lisanud teenuse 292R Pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi pembrolizumabi monoteeraapia või kombinatsioonraviga plaatinat ja 5-fluorouratsiili sisaldava kemoteeraapiaga, kolmenädalane ravikuur, järgmiste rakendustingimustega:

- 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 ≥ 20** , kuni haiguse progresseerumiseni või progressiooni puudumise korral maksimaalselt kaks aastat.

2020-2021.a. menetlusprotsessis kitsendati taotletavat patsiendipopulatsiooni võrreldes registreeritud näidustusega patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 . Pembrolizumab efektiivsus on sellisel patsiendipopulatsioonil (43% kogupopulatsioonist) kõige rohkem väljendunud ja ilma pikajaliste jälgimisandmeteta Eestis sellisel juhul majandusmudelil rakendatava lühendatud ajahorisondiga hindamisel oli see 2020-2021.a. menetluses ainus viis saavutada aktsepteeritavat kuluefektiivsust.

2022. aastal on avaldatud näidustuse registreerimise aluseks olnud uuringust Keynote 048 viie aasta (69 kuu jälgimisajaga) andmed¹², mis kinnitavad taotletud ravi pikaajalist efektiivsust ja eeldatavalt võimaldavad majandusmudelil kasutada pikemat ajahorisonti kui viimati hindamisel kasutatud 10 aastat² ja seeläbi on saavutatav ettenähtud kulutõhususe tase.

Oleme konsulteerinud Eesti Onkoteeraapia Ühinguga ja taotleme patsiendipopulatsiooni laiendamist patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1 ainult raviskeemile pembrolizumab kombinatsioonis plaatinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava kemoteeraapiaga. Seda sellepärast, et sellest raviskeemist on just eriti lisanduvatel patsientidel kõige rohkem kasu⁸ ja seega on just sellele raviskeemile katmata meditsiiniline vajadus lisanduvate patsientide osas. Kooskõlas tooduga on näiteks samuti NCCN ravijuhises⁵ pembrolizumab monoteeraapia soovitus tugevaima tõendustasemega kategooria 1 ainult PD-L1 CPS-ga ≥ 20 alapopulatsioonis, samal ajal kui pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga soovitus tasemega kategooria 1 on täiendavalt piiramata patsiendipopulatsioonis.

Taotletud näidustuse ESMO MCBS skoor on 4⁴.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) <i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i> NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	<p>Metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi esimese rea raviks heas üldseisundis (ECOG 0–1) täiskasvanud patsientidel, kuni haiguse progresseerumiseni või progressiooni puudumise korral maksimaalselt kaks aastat,</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab monoterapia kasutamisel ja/või kombinatsioon kemoterapiaga patsientidele kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 ja • pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga kasutamisel patsientidele kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1. <p>Seega taotleme pembrolizumab ravi lisamist nendele patsientidele, kes praegusel ajamomendil saavad kasvajaspetsiifilist ravi esimeses raviliinis kemoterapia näol.</p>																												
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>Teenus on näidustatud diagnoosivahemikes: C00-C06; C09-C14; C32 Välja on arvatud süljenäärdest lähtuvad (C07-C08) Teenus on näidustatud lamerakulise morfoloogia korral.</p>																												
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>																													
<p>Pea- ja kaelapiirkonna pahaloomulised kasvajakud 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 oluliseimad suitsetamine ja kange alkoholi liigtarbimine, eriti nende kahe koostoime. Lisaks tulevad arvesse papilloomi viiruse (HPV) infektsioon, puutolm ja tööstuslikud kemikaalid.</p> <p>Pea- ja kaelapiirkonna vähkkasvajad 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.</p> <p>Tabel 1. Pea ja kaelapiirkonna kasvajate esmasjuhtude arv aastate lõikes Eesti Vähiregistri andmetel (allikas: Tervisearengute ja Tervisestatistika andmebaas)</p> <table border="1" data-bbox="268 1776 1428 2004"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">Esmasjuhtude arv aastas</th> <th rowspan="2">Surmade arv</th> </tr> <tr> <th colspan="4">Mehed/Naised</th> </tr> <tr> <th></th> <th>2000</th> <th>2010</th> <th>2015</th> <th>2016</th> <th>2015</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Huul, suuõõs, neel (C00-C14)</td> <td>105/30*</td> <td>108/30*</td> <td>128/42*</td> <td>120/56*</td> <td>77/16**</td> </tr> <tr> <td>Kõrivähk C32</td> <td>72/5</td> <td>61/7</td> <td>61/3</td> <td>65/5</td> <td>28/2</td> </tr> </tbody> </table>			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
	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 kasvaja eri alatüüpidel on erinev, kuid üldjuhul on retsidiiveerunud või koheselt metastaatilise haiguse elulemus kehv. Üldstatult 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 retsidiiveerunud peale kirurgilist ja/või kiiritusravi, on ainsaks ravialternatiiviks palliatiivne keemiaravi.

Praegune standard rahvusvaheliste ravijuhiste kohaselt⁶ metastaatilise ja lokoregionaalselt levinud retsidiiveerunud pea ja kaela piirkonna lamerakulise vähi **PD-L1 positiivsete (st PD-L1 CPS-ga ≥ 1) kasvajatega patsientide** ravis on järgnev:

- 1. Esimese ravivalikuna (defineeritud kui standardravi) taotletud ravi : pembrolizumab monoterapia või pembrolizumab kombinatsioonis platinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava kemoterapiaga.**
2. Teise ravivalikuna (defineeritud kui ravivõimalus mis ei ole enam standardravi) platinapõhine raviskeem – tsisplatiin/karboplatiin kombineerituna 5-fluoropürimidiini ja tsetuksimabiga (ehk EXTREME skeem)
3. 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 kasvaja kemoterapiakuur) on rahastatud järgmised skeemid:**

1. tsisplatiinravi rakendatuna koos radioteraapiaga lokaalselt kaugelearenenud, retsidiveerunud ja/või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravis;
2. tsetuksimabravi 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;
3. dotsetakseeli, tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi heas üldseisundis (ECOG 0-1) alaneelu või kõri vähiga patsientidel induktsioonravina enne radio- või radiokemoteraapiat, kellel alternatiivina tuleks arvesse vaid totaalne larüngektoomia;
4. tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi ninaneelu vähi adjuvantravis pärast samaaegset radiokemoteraapiat 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 positiivse PD-L1 ekspressiooniga patsientidele, kelle PD-L1 ekspressioon CPS<20 ka enne tänast standardravi kehtinud esimese valiku standard ravi (nn EXTERME skeemi) vaid platinat ja fluorouratsiili kombinatsiooni ilma EGFR antikeha tsetuksimabita (nn PF skeem).

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

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

Märkus – viidete numeratsioon antud taotluse alapunktis on sama kui taotluse lõpus toodud viidete ülevaates.

Otsingu tulemusel leiti 1 publikatsioon⁷, mis on antud näidustuse registreerimisuuring.

7. 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>

Taotluse viide 7.

Käisiti lisati samast uuringust hiljuti 2022.a. avaldatud kolm jätkupublikatsiooni ja erialakonverentsil ESMO 2022 avaldatud viie aasta jälgimisaja andmete ettekanne.

8. 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/>

9. 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>

12. Tahara M et al. ESMO 2022 ettekanne. 659MO - Pembrolizumab with or without chemotherapy for first-line treatment of recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): 5-year results from KEYNOTE-048. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S295-S322. 10.1016/annonc/annonc1056.
<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/pembrolizumab-with-or-without-chemotherapy-for-first-line-treatment-of-recurrent-metastatic-r-m-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma-hnsc-5>

13. Rischin D et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Health-related quality-of-life results from KEYNOTE-048. *Oral Oncol.* 2022 May;128:105815. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105815.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S136883752200104X?via%3Dihub>

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati uuringus KEYNOTE-048^{7,12}, 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.

Uuringusse mitesobivateks loeti patsiendid, kellel oli:

- nasofarüngeaalne kartsinoom,
- süljenäärme mittelamerakuline kartsinoom
- aktiivne autoimmuunhaigus, kui seetõttu oli patsient saanud viimase 2 aasta jooksul süsteemset ravi,
- või immunosupressiooni vajav haigusseisund.

882-st KEYNOTE-048 uuringu patsiendist 754-l (85%) olid kasvaja, 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%).

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse

Monoteraapia
 Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel

kirjeldus	<p><u>Kombinatsioonravi</u></p> <p>Pembrolisumab 200 mg iga 3 nädala järel, platiinipreparaat (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 (keemiaravi tsüklite arv maksimaalselt 6)</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><u>Märkus</u></p> <p>Oleme konsulteerinud Eesti Onkoteraapia Ühingu ja taotleme patsiendipopulatsiooni laiendamist patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1 ainult raviskeemile pembrolizumab kombinatsioonis platiinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava kemoterapiaga. Seda sellepärast, et sellest raviskeemist on just eriti lisanduvatel patsientidel kõige rohkem kasu⁸ ja seega on just sellele raviskeemile katmata meditsiiniline vajadus lisanduvate patsientide osas.</p> <p>Sellest tulenevalt toome järgnevas 4.2. alapunktides tulemused välja patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1 ainult raviskeemile pembrolizumab kombinatsioonis platiinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava kemoterapiaga.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<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 <p>(maksimaalselt 6 tsüklit platiinat ja 5-FU-d) – edaspidi EXTREME.</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>Uuringus võrdlusena käsitletud EXTREME skeem on soovitatud rahvuhelistes ravijuhistes, kuid ei ole Eesti Haigekassa TTL (komplekskood 315R) poolt rahastatud. Sellepärast esitame tootja poolt edastatud täiendava kaudse võrdluse olemasoleva rahastatud</p>

	alternatiiviga, milleks on plaatina ja 5-FU kombinatsioon (edaspidi PF skeem).
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>A) Uuringu Keynote 048 andmed lõppanalüüsi alusel kinnitatud tooteinfolt³.</p> <p>Keynote 0489 andmete jälgimisperioodid eri andmeanalüüsides on järgmised :</p> <ul style="list-style-type: none"> • teine vaheanalüüs (andmed 13.juuni 2018 seisuga / data cutoff 13.juuni 2018): mediaan jälgimisaeg kogupopulatsioonis 11,5 kuud pembrolizumab monoterapia grupis; 13,0 kuud pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga grupis ja 10,7 kuud tsetuksimab kombinatsioonis kemoterapiaga grupis. • lõppanalüüs (andmed 25.veebruar 2019 seisuga / data cutoff 25.veebruar 2019): mediaan jälgimisaeg kogupopulatsioonis 11,5 kuud pembrolizumab monoterapia grupis; 13,0 kuud pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga grupis ja 10,7 kuud tsetuksimab kombinatsioonis kemoterapiaga grupis. <p>Lõppanalüüsi andmete seis (data cut off) oli umbes 25 kuud peale seda kui viimane patsient randomiseeriti (MSD data on file).</p> <p>B) Erialakonverentsil ESMO 2022 avaldatud kauem kui viie aasta (69 kuu) jälgimisaja andmed¹².</p> <p>Andmete¹² jälgimisaja lõpp 21.veebruar 2022 (data cutoff 21.veebruar 2022).</p> <p>Mediaan jälgimisaeg 69 kuud (5 aastat ja 9 kuud).</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid OS ja PFS (hinnatud BICR poolt RECIST 1.1 alusel).
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Tulemused patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1 raviskeemiga pembrolizumab kombinatsioonis plaatinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava kemoterapiaga.</p> <p>A) Uuringu Keynote 048 andmed lõppanalüüsi alusel kinnitatud tooteinfolt³.</p> <p><u>Üldelulemuse (OS) mediaan:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 13,6 kuud (UV 10,7-15,5);

	<ul style="list-style-type: none"> • standardravi grupis 10,4 kuud (UV 9,1-11,7). <p>Üldelulemuse riskitiheduste suhe : pembrolizumab pluss kemoterapia vs standardravi 0,65 (95% UV 0,53-0,80), p-väärtus < 0,00002.</p> <p><u>Progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 5,1 kuud (UV 4,7-6,2); • standardravi grupis 5,0 kuud (UV 4,8-6,0). <p>PFS riskitiheduste suhe : pembrolizumab pluss kemoterapia vs standardravi 0,84 (95% UV 0,69-1,02), p-väärtus < 0,03697.</p> <p>B) Erialakonverentsil ESMO 2022 avaldatud kauem kui viie aasta (69 kuu) jälgimisaja andmed¹².</p> <p>Viie aasta (60 kuu) üldelulemus oli</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 18,2%; • standardravi grupis 4,3%. <p>Üldine märkus : ka standardravi (EXTREME raviskeem) ei ole Eestis kättesaadav.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teisesed 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>A) Uuringu Keynote 048 andmed lõppanalüüsi alusel kinnitatud tooteinfo³.</p> <p>Objektiivse ravivastuse (ORR) määr :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 36% (UV 30,3;42,8); • standardravi grupis 36% (UV 29,6;42,2). <p>Ravivastuse kestuse (DOR) mediaan :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 6,7 kuud (UV 1,6+;39,0+); • standardravi grupis 4,3 kuud (UV 1,2+;31,5+). <p>B) Erialakonverentsil ESMO 2022 avaldatud kauem kui viie aasta (69 kuu) jälgimisaja andmed¹².</p> <p>Objektiivse ravivastuse määr ja ravivastuse mediaankestused ei ole materiaalselt erinevad pikaajalise jälgimise andmetes.</p>

C) Elukvaliteedi tulemused on avaldatud 2022.a. publikatsioonis¹³.

15 nädala EORTC QLQ-C30 GHS/QoL skoorid püsisid stabiilsena, gruppidevahelisi erinevusi ei loetud kliiniliselt oluliseks (vahe vähimruutude meetodil, pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga vs keemiaravi 0.40 (95% UV -3,34 kuni 3,82).

Mediaanaega olulise haiguse halvenemiseni (Median time to deterioration) ei saavutatud 51 nädala jooksul, demonstreerides stabiilset tervishoiuga seotud elukvaliteeti.

Aeg olulise haiguse halvenemiseni (Median time to deterioration) oli eri gruppides sarnane: riskitiheduste suhe pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga vs keemiaravi 1,37 (95% UV 0,94 kuni 2,00).

Autorite järeldus: pembrolizumab monoteeraapia ja pembrolizumab kemoteeraapia pikendasid elulemust ja säilitasid tervishoiuga seotud elukvaliteeti (HRQoL), asjaolu mis täiendavalt toetab selle ravi kasutust esimeses ravireas.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus			
Väga sage ($\geq 1/10$)	Tabelis on toodud sagedasemate (uuringu Keynote 048 publikatsiooni ⁷ Tabel 3, esinemissagedus $\geq 15\%$ patsientidel vähemalt ühes grupis) kõikide raskusastmetega kõrvaltoimete esinemine.			
	Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolizu- mab monoteeraapia (n=300)	Pembrolizu- mab plus kemo- teraapia (n=276)	Tsetuksimab plus kemo- teraapia (n=287)
	aneemia	21%	58%	47%
	neutropeenia	2%	34%	33%
	trombotsütopeenia	2%	29%	25%
	hüpotüreooos	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%
pürekcia	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%
hüpomagnesaeemia	4%	16%	40%
kõha	13%	19%	13%
dermatiit	3%	<1%	29%
ohatis	10%	11%	39%

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.

Immuunreaktsioonid

Tabelis on toodud uuringu Keynote 48 publikatsiooni⁷ lisa tabelis S11 esitatud, uuringus spetsifitseeritud kõrvaltoimed (adverse events of clinical interest).

Kõrvaltoime (kõik raskusastmed)	Pembrolis u-mab monotera apia (n=300)	Pembrolisu- mab pluss kemo- teraapia (n=276)	Tsetuksimab pluss kemo- teraapia (n=287)
kõik kokku	31%	26%	24%
hüpotüreooos	18%	16%	6%
pneumoniit	6%	5%	1%
hüpertüreooos	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

Tabelis on toodud kõikide raskusastmetega kõrvaltoimete esinemine.

Raskeid immuunreaktsioone (raskusastmed 3, 4 ja 5) esines pembrolizumab monoterapia grupis 7%, pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 5% ning

	tsetuksimab pluss kemoterapia grupis 10% patsientidel.
Rasked kõrvaltoimed	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.
Võimalikud tüsistused	Kõrvaltoimete tõttu võib patsient vajada pikaajalist immuunmoduleerivat ravi. Endokrinopaatia korral võib vajada pikaajalist asendusravi.
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi <i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i> <i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></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 käsitlusjuhistele.</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 <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i></p>	
Pole kohaldatav.	

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused,	Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine	Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info

<i>soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	
Alternatiiv : Tsetuksimab kombinatsioonis karboplatiini või tsisplatiini ning 5-FU-ga (EXTREME)	EXTREME raviskeem ei ole EHK poolt lisatud tervishoiuteenuste loetellu.	Ajalooliselt esmavalikus eelistatud raviskeem.
Alternatiiv : 315R Pea- ja kaelapiirkonna kasvajate kemoterapiakuur	<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 radioterapiaga 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 palliativses keemiaravis;</p>	Majandusanalüüsile lisatakse tootja poolt edastatud kaudne võrdlus täna EHK poolt rahastatud kemoterapiaga (PF skeem).

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>		
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>		
1. ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>) ⁶	2020	Taotletav teenuse laiendamine: pembrolizumab kombinatsioonis platinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU)		[I, A; MCBS 4]

		sisaldava kemoteeraapiaga 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 on soovitatud ühe standardravina (koos pembrolizumab monoteeraapiaga).	
		Uuringu standardravi grupis kasutatud alternatiiv, mis ei ole täna EHK poolt rahastatud : Tsetuksimab kombinatsioonis karboplatiini või tsisplatiini ning 5-FU-ga (EXTREME skeem) on täna juhises soovitatud ainult juhtudel, kui patsiendile on immuunoteeraapia vastunäidustatud ja kui patsient sobib plaatina põhise ravi kasutama.	[I, A; MCBS 3]
		EHK poolt ainus rahastatud alternatiiv : tsisplatiin, 5-FU (PF skeem) ei ole enam soovitatud.	Ei ole enam soovitatud.
2. NCCN <i>(National Comprehensive Cancer Network)</i> ⁵	2022 versioon 2.2022	Taotletav teenuse laiendamine: pembrolizumab kombinatsioonis platinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava kemoteeraapiaga 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 on juhises soovitatud eelistatud ravina	kategooria 1 esmaavalikus eelistatud raviskeem taotletud patsiendi-populatsiooni laiendamisele.
		Uuringu standardravi grupis kasutatud alternatiiv, mis ei ole täna EHK poolt rahastatud : Tsetuksimab kombinatsioonis karboplatiini või tsisplatiini ning 5-FU-ga (EXTREME skeem) on täna juhises soovitatud ainult muude raviskeemide all.	kategooria 1 muud soovitatud raviskeemid
		EHK poolt ainus rahastatud alternatiiv : tsisplatiin, 5-FU (PF skeem) on täna juhises soovitatud ainult muude raviskeemide all.	2A, muud soovitatud raviskeemid
5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine,</i>			

tüisistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Taotletud ravi korral on demonstreeritud üldelulemuse paranemist ajalooliselt juhistes eelistatud raviskeemi (EXTREME) vastu, mis ei ole samuti Eestis kättesaadav. Eestis taotletud patsiendipopulatsioonil täna kättesaadav raviskeem tsisplatiin+5-FU ei ole ESMO juhise⁶ alusel enam soovitatud ja on NCCN juhises⁵ ainult muude raviskeemide all nõrgeima võimaliku soovitusena 2A.

Üldelulemuse tulemused patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 1 raviskeemiga pembrolizumab kombinatsioonis platiinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava kemoterapiaga võrrelduna EXTREME raviskeemiga.

Uuringu Keynote 048 andmed lõppanalüüsi alusel kinnitatud tooteinfolt³.

Üldelulemuse (OS) mediaan:

- pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 13,6 kuud (UV 10,7-15,5);
- standardravi grupis 10,4 kuud (UV 9,1-11,7).

Üldelulemuse riskitiheduste suhe : pembrolizumab pluss kemoterapia vs standardravi 0,65 (95% UV 0,53-0,80), p-väärtus < 0,00002.

Erialakonverentsil ESMO 2022 avaldatud kauem kui viie aasta (69 kuu) jälgimisaja andmed¹².

Viie aasta (60 kuu) üldelulemus oli

- pembrolizumab pluss kemoterapia grupis 18,2%;
- standardravi grupis 4,3%.

Kõrvaltoimed võrreldes alternatiiviga

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

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

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

Taotletud pembrolizumab+kemoterapia raviskeem on ESMO ravijuhises⁶ soovitatud ühe standarravina ja NCCN ravijuhises⁵ eelistatud raviskeemiga tõenduspõhisuse tasemega kategooria 1.

Taotletud näidustuse ESMO MCBS skoor on 4⁴.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Teenust saab osutada selleks ettenähtud osakonnas (statsionaarne, ambulatoorne), kus on olemas kõik teenuse rakendamiseks vajalikud tingimused ja vahendid (infusioonipumbad, on tagatud tüsistuste ravi, II ja III astme intensiivravi teenuse võimalus, tsentraalne ravimite lahustamise keskus, kehtestatud tsütotoksiliste ainete käitlemise kord).

Täiskasvanutel on KEYTRUDA (pembrolizumab) soovitatav annus kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Enne ja pärast ravimi manustamist on vajalik kanüüli voolutus kokku NaCl 0,9% 100,0 ml.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

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? *Loetleda sobivad variandid.*

Teenust osutatakse statsionaaris

7.3 Raviarve eriala

Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.

Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.

Konkreetsed juhiseid ei ole.

7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).

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

Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.

Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Eesti Haigekassa on alates 1.jaanuar 2022 tervishoiuteenuste loetellu lisanud teenuse 292R Pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi pembrolizumabi monoterapiaga või kombinatsioonraviga plaatinat ja 5-fluorouratsiili sisaldava kemoterapiaga, kolmenädalane ravikuur, järgmiste rakendustingimustega: <ul style="list-style-type: none">• 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 ≥ 20, kuni haiguse progresseerumiseni või progressiooni puudumise korral maksimaalselt kaks aastat.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Pole kohaldatav
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Pole kohaldatav
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Pole kohaldatav
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Pole kohaldatav
8.6 Ravi tulemused Eestis	Pole kohaldatav

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Pembrolizumabi manustatakse kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina.
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 arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	19	Vt. esimese aasta prognoosi aluste selgitust punktis 9.3. ja arvutust järgmises ruudus.	Eesti Haigekassa statistika kohaselt oli 2022. aasta esimese kümne kuu jooksul teenust 292R kasutatud 69 korda ja selle alusel saab eeldada, et esimese kaheteist kuu jooksul kasutatakse seda 90-95 korda.
2. aasta	19	Euroopa Raviameti hindamisaruandes ¹⁰ on toodud keskmine pembrolizumab+keemiaravi ravitsüklite arv 10,7 (mediaan 8,0).	19*10,7=203
3. aasta	19	Sama	Sama
4. aasta	19	Sama	Sama

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Uuringu Keynote 048 publikatsioonis⁷ on toodud et PD-L1 CPS \geq 1 patsientide osakaal oli 85% ja alates 2022.a. Eestis soodustatud PD-L1 CPS \geq 20 patsientide osakaal oli 43%.

Seega PD-L1 CPS \geq 1 patsiente ligikaudu kaks korda rohkem kui PD-L1 CPS \geq 20 patsiente.

Eesti Haigekassa statistika kohaselt oli 2022.aasta esimese kümne kuu jooksul teenuse 292R kasutajaid 16, mida ekstrapoleerides 12 kuu peale saame hinnangulise aastapatsientide arvu 19.

Eelneva alusel eeldame, et taotletava teenuse laiendamisel lisanduks aastas samuti 19 patsienti.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

Kokkuleppeliselt on Eestis SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla ainsaks multimodaalseks ravikeskuskeks, kes kordineerib pea- ja kaelapiirkonna pahaloomuliste kasvajatate 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.

Tervishoiuteenuse 292R (Pea- ja kaelapiirkonna vähi ravi pembrolizumabi monoteeraapia või kombinatsioonraviga plaatinat ja 5-fluorouratsiili sisaldava kemoteeraapiaga, kolmenädalane ravikuur) kasutus 2022 aasta esimese 10 kuu jooksul oli Haigekassa andmetel järgmine:

	2022.a. 10 kuud		Ennustatav 2022.a. kokku (12 kuud)	
	Isikuid	Teenuse kasutamise kordi	Isikuid	Teenuse kasutamise kordi
SA Põhja Eesti Regionaalhaigla	14	66	17	87
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	2	3	2	3
AS Ida Tallinna Keskhaigla	0	0	0	0
9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes		9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>		Osutatud teenuste kordade arvu raviastutuste vahel ei ole võimalik prognoosida.	
<i>AS Ida-Tallinna Keskhaigla</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	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419 Teenusele ei lisandu täiendavalt biomarkeri immuno-histokeemiline analüüsi, sest seda juba teostatakse raviteenuse 292R raames kõikidele potentsiaalsetele taotletud raviskeemi patsientidele.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419 Sama.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	1. Taotletav teenus asendab oma kasutamise määral teenuse 315R kasutust esimeses ravireas . 2. Võib valdavalt asendada immuunravi PD-1 antikehaga teises ravireas nivolumabiga (teenuskood 263R) taotletaval patsiendipopulatsioonil.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	Ei ole tegu uute ravijuhtudega, sest taotletav teenuse laiendus võimaldab lisada ravimi pembrolisumab keemiaravile juurde.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või	Puudub vajadus lisanduvatele teenustele. Taotletava tervishoiuteenuse osutamiseks ei ole vaja

<p>järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i> <i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>täiendavaid teenuseid, mis erineksid praegusest alternatiivist. Ravi ajal teostatakse raviefekti hindavad radioloogilised uuringud (KT või MRT). Radioloogilise progressiooni kinnitumisel taotletava tervishoiuteenuse osutamine lõpetatakse.</p>
<p>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></p>	<p>Kaasnevad tervishoiuteenused ei erine praegusest alternatiivist.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Pole võimalik hinnata.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Pole võimalik hinnata.</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

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: andres_muursepp@merck.com
tel : ■■■

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

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 <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määär (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
UK NICE	2020 ¹⁴	Taotletud ravi on soovitatud
SMC	2020 ¹⁶	Taotletud ravi on soovitatud
CADTH	2021 ¹⁵	Taotletud ravi on soovitatud

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Ei ole kohaldatav

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

⁹ Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Tervishoiuteenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline, kuna teenust saavad ordineerida ainult erialase väljaõppe saanud onkoloogid vastavalt registreeritud näidustusele.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Ebatõenäoline. Teoreetiliselt liigkasutamist aitab vältida regulaarsete raviefekti hindavate uuringute ning haiguse progressioonile viitavate tunnuste korrektne dokumenteerimine. Ravimi kasutamine haiguse progressiooni ja/või patsiendi üldseisundi halvenemisel ei ole näidustatud.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei ole kohaldatav.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
13. Kasutatud kirjandus	
<i>Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt: Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid. Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598. Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.</i>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. TTL taotlus 1416 Pembrolizumab monoterapiiana või kombinatsioonis platiinat 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 ≥ 20. https://haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2020/1416_tautlus_avalik.pdf 2. Haiglaravimite koosoleku protokoll 18.03.2021 https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Haiglaravimite_komisjon_18.03.2021_avalik.pdf 3. Ravimi Keytruda (pembrolizumab) kinnitatud tooteinfo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf 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 ≥ 1 .

<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-197-1>

5. NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers 2.2022
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
6. Machiels JP, et al.; EHNS Executive Board. Electronic address: secretariat@ehns.org; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; ESTRO Executive Board. Electronic address: info@estro.org.
Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1462-1475. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.011.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092375342039949X>
7. 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>

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)
8. 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/>
9. 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>
10. Euroopa Ravimiameti hindamisaruanne taotletud näidustusele.
https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf
11. Mägi M, Härmaorg P, Kullamaa L, Nõmm O, Innos K. Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015-2019. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2022.
https://www.tai.ee/sites/default/files/2022-05/V%C3%A4hk_Eestis_haigestumus_2019_ja_elulemus_2015_2019.pdf
12. Tahara M et al. ESMO 2022 ettekanne. 659MO - Pembrolizumab with or without chemotherapy for first-line treatment of recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): 5-year results from KEYNOTE-048. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S295-S322. 10.1016/annonc/annonc1056
<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/pembrolizumab-with-or-without-chemotherapy-for-first-line-treatment-of-recurrent-metastatic-r-m-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma-hnscc-5>

13. Rischin D et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Health-related quality-of-life results from KEYNOTE-048. *Oral Oncol.* 2022 May;128:105815. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105815.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S136883752200104X?via%3Dihub>
14. UK NICE soovitus 2020
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10181>
15. Canada pCODR soovitus 2021
<https://cadth.ca/pembrolizumab-keytruda-hnscc-details>
16. SMC soovitus
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2257/>

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Andres Müürsepp</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Anneli Elme</i>