

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Mao- ja söögitorukasvajate kemoteeraapiakuur
Taotluse number	1501
Kuupäev	august 2022

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteeraapia Ühing taotleb järgnevate toimeainete lisamist tervishoiuteenuste loetelu teenusesse 323R „Mao- ja söögitorukasvajate kemoteeraapiakuur“:

- pembrolizumab kombinatsioonis platinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoteeraapiaga esimese rea raviks lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga (adenokartsinoom või lamerakuline kartsinoom) või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ;
- nivolumab kombinatsioonis platinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoteeraapiaga esmavaliku raviks mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 1\%$.

Söögitorukasvaja on üks kõige surmavamaid pahaloomulisi kasvajaid, peamiselt selle agressiivse loomuse ja kehvade elulemuse määra tõttu. Söögitoruvähk on vähist põhjustatud surmade hulgas 6. kohal ja 8. kõige levinum vähk maailmas. Haigust esineb meestel 2-4 korda sagedamini kui naistel¹. Söögitorukasvaja kaks peamist histoloogilist tüüpi on lamerakuline kartsinoom ja adenokartsinoom. Lamerakuline kartsinoom on rohkem levinud Ida-Euroopas ja Aasias ning adenokartsinoom Põhja-Ameerikas ja Lääne-Euroopas. Lamerakuline kartsinoom võib paikneda igas söögitoru osas, kuid saab enamasti alguse ülemisest osast, adenokartsinoom areneb tavaliselt soole metaplaasiast (Barretti metaplaasia), seega saab alguse söögitoru alumisest osast ja haarab tihti mao-söögitoru ühenduskohta. Peamised söögitorukasvaja riskifaktorid on suitsetamine ja alkoholi tarvitamine².

1.2. Taotletav teenus

Pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust kaugelearenenud söögitoru kartsinoomi esimese rea raviks on uuritud III faasi randomiseeritud topelt pimedas platseebo kontrolliga uuringus KEYNOTE-590.

¹ Arnal, M. J. D., Arenas, A. F. & Arbeloa, A. L. 2015. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. World Journal of Gastroenterology, 21(26), 7933-7943.

² Masab, M. (2021, aprill). Esophageal Cancer. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/277930-overview>

Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid (18-aastased või vanemad), kellel oli varasemalt ravimata lokaalselt kaugelearenenud ja mitteopereeritav või metastaatiline söögitoru kasvaja (adenokartsinoom või lamerakuline kartsinoom) või Siewert tüüp 1 mao-söögitoru ühenduskoha kasvaja. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni tasemest.

749 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas

- pembrolizumabi 200 mg i.v iga 3 nädala järel (kuni 35 tsükli) kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinaga;
- platseebot kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinaga.

73% patsientidest oli lamerakuline söögitoru kasvaja, 27% adenokartsinoom (viimastest 12% mao-söögitoru ühenduskoha kasvaja) ning 51% ekspresseeris kasvajat PD-L1 CPS-iga ≥ 10 .

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS) lamerakulise kartsinoomiga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ; OS ja progressioonivaba elulemus (PFS) lamerakulise kartsinoomiga patsientidel; OS ja PFS kõigil patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ja OS ja PFS kõigil randomiseeritud patsientidel.

22,6 kuuse jälgimisaja andmetel parandas pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsioon võrreldes platseebo kemoterapia kombinatsiooniga OS-i 5,1 kuu võrra (13,9 vs 8,8 kuud, $p < 0,0001$) lamerakulise kartsinoomiga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ; OS-i 2,8 kuu võrra (12,6 vs 9,8 kuud, $p = 0,0006$) lamerakulise kartsinoomiga patsientidel; OS-i 4,1 kuu võrra (13,5 vs 9,4 kuud, $p < 0,0001$) patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ja OS-i 2,6 kuu võrra (12,4 vs 9,8 kuud, $p < 0,0001$) kõigil randomiseeritud patsientidel. PFS osas oli pembrolizumabi kemoterapia kombinatsiooni paremus 0,5 kuud (6,3 vs 5,8 kuud, $p < 0,0001$) lamerakulise kartsinoomiga patsientidel; 2 (7,5 vs 5,5 kuud, $p < 0,0001$) kuud patsientidel, kelle kasvajat ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ja 0,5 kuud (6,3 vs 5,8 kuud, $p < 0,0001$) kõigil randomiseeritud patsientidel.

Nivolumabi efektiivsust ja ohutust kaugelearenenud lamerakulise söögitoru kartsinoomi esimese rea ravis on uuritud III faasi randomiseeritud avatud platseebo kontrolliga uuringus CHECKMATE-648.

Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid (18-aastased või vanemad), kellel oli varasemalt ravimata, mitteopereeritav ja kaugelearenenud, korduv või metastaatiline söögitoru lamerakk kartsinoom. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni tasemest.

970 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1:1 saama kas

- nivolumabi (240mg iga kahe nädala järel kuni 2 aastat) kombinatsioonis kemoterapiaga (fluoropürimidiin ja platinaga);
- nivolumabi kombinatsioonis ipilimumabiga (kuni 2 aastat);
- kemoterapiat (fluoropürimidiin ja platinaga).

98% patsientidest oli lamerakuline söögitoru kasvaja ning 49% ekspresseeris kasvaja PD-L1 $\geq 1\%$.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS).

Minimaalse, 13 kuuse jälgimisaja andmetel parandas nivolumabi ja kemoterapia kombinatsioon võrreldes ainult kemoterapiaga

OS-i:

- 6,3 kuu võrra (15,4 vs 9,1 kuud, $p < 0,001$) patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 $\geq 1\%$;
- 2,5 kuu võrra (13,2 vs 10,7 kuud, $p = 0,002$) kogu populatsioonis.

PFS-i:

- 2,5 kuu võrra (6,9 vs 4,4 kuud, $p = 0,002$) patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 $\geq 1\%$;
- kogu populatsioonis ei vastanud erinevus eeldefineeritud statistilise olulisuse määrale (0,015).

Nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioon oli OS-i osas samuti kemoteraapiast efektiivsem nii patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 $\geq 1\%$ (13,7 vs 9,1 kuud; $p = 0,001$) kui kogu populatsioonis (12,7 vs 10,7 kuud; $p = 0,01$), PFS osas paremust ei tuvastatud.

1.3. Alternatiiv

Teenuse 323R „Mao- ja söögitorukasvajate kemoteraapiakuur“ raames on rahastatud järgnevad raviskeemid:

- 1) 5 FU kombinatsioon tsisplatiiniga: mao- ja söögitoruvähi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on vastunäidustus oksaliplatiinile ja suukaudsele ravile;
- 2) dotsetakseeli kombinatsioon tsisplatiiniga: mao- ja söögitoruvähi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kes talub agressiivset keemiaravi, kuid esineb vastunäidustus oksaliplatiinile;
- 3) trastuzumabravi: HER2 retseptor positiivselt kaugelearenenud kasvajaga haigel;
- 4) karboplatiin kombinatsioonis paklitakseeliga preoperatiivseks samaaegseks kiiritus- ja keemiaraviks patsiendil, kellel esineb lokaalselt ja/või regionaalselt levinud söögitoru- või mao ja söögitoru ühenduskoha vähk;
- 5) dotsetakseeli, oksaliplatiini, fluorouratsiili ja foliinhappe kombinatsioonravi: maovähi perioperatiivne ravi agressiivset keemiaravi taluval haigel;
- 6) oksaliplatiini, fluorouratsiili ja foliinhappe kombinatsioonravi: maovähi palliatiivne ja perioperatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on vastunäidustus suukaudsele ravile;
- 7) oksaliplatiini kombinatsioon kapetsitabiiniga: maovähi palliatiivne ja perioperatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on vastunäidustus dotsetakseelile;
- 8) irinotekaani monoterapia: maovähi 2. rea palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel plaatinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi järel;
- 9) dotsetakseeli monoterapia: maovähi 2. rea palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel plaatinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi järel.

ESMO ravijuhend³ soovib kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kasvaja esimese rea raviks:

³ Obermannová R et al (2022). Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology.

- fluoropürimidiini ja plaatina kombinatsiooni (soovituse tase II, A);
- pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooni, suurim kasu on patsientidel, kelle PD-L1 CPS ≥ 10 (soovituse tase I, A; ESMO-MCBS skoor 4);
- nivolumabi ja kemoterapia kombinatsiooni patsientidele, kelle PD-L1 $\geq 1\%$ (soovituse tase I, A; ESMO-MCBS skoor 4);
- nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooni võib pakkuda, aga tuleb arvestada madalama radioloogilise ravivastuse määra ja suurenenud riskiga varasemaks progresseerumiseks (soovituse tase I, B; ESMO-MCBS skoor 4).

NCCN-i ravijuhend⁴ soovitab kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kasvaja esimese rea raviks kasutada:

- fluoropürimidiini ja oksaliplatiini kombinatsiooni, soovitusel on kategooria 2A tase;
- fluoropürimidiini ja tsisplatiini kombinatsiooni, soovitusel on kategooria 2A tase;
- pembrolizumabi, fluoropürimidiini ja tsisplatiini kombinatsiooni, PD-L1 CPS-iga ≥ 10 korral on soovitusel kategooria 1 tase;
- pembrolizumabi, fluoropürimidiini ja oksaliplatiini kombinatsiooni, PD-L1 CPS-iga ≥ 10 korral on soovitusel kategooria 2A tase;
- nivolumabi, fluoropürimidiini ja oksaliplatiini kombinatsiooni adenokartsinoomi korral, PD-L1 CPS-iga ≥ 5 korral on soovitusel kategooria 1 tase;
- nivolumabi, fluoropürimidiini ja oksaliplatiini kombinatsiooni lamerakulise kartsinoomi korral, soovitusel on kategooria 2B tase;
- nivolumabi, fluoropürimidiini ja tsisplatiini kombinatsiooni lamerakulise kartsinoomi korral, soovitusel on kategooria 2B tase;
- nivolumabi ja ipilimumabi lamerakulise kartsinoomi korral, soovitusel on kategooria 2A tase.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Pembrolizumabi manustatakse 200 mg iga 3 nädala järel, uuringu KEYNOTE-590 andmetel oli keskmine ravi kestus pembrolizumabi grupis 7,7 kuud ehk 11,15 tsüklit. Pembrolizumabi kolmenädalase ravikuuri konfidentsiaalne hind haigekassale on [redacted] eurot, seega on ravi hinnanguline maksumus ühe patsiendi kohta [redacted] eurot, millele lisanduvad kulud kemoterapiale (5-FU+tsisplatiin).

Nivolumabi manustatakse 240mg iga kahe nädala järel, uuringu CHECKMATE-648 andmetel oli mediaan ravi kestus nivolumabi grupis 5,7 kuud ning müügiloa hoidja poolt esitatud mudeli andmetel oli keskmine ravi kestus 10 aastase ajahorisondi korral 7,97 kuud ehk 17,32 tsüklit. Nivolumabi kahenädalase ravikuuri konfidentsiaalne hind haigekassale on [redacted] eurot, seega on ravi hinnanguline maksumus ühe patsiendi kohta [redacted] eurot, millele lisanduvad kulud kemoterapiale (5-FU+tsisplatiin).

⁴ NCCN (2022). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, versioon 3.2022
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Pembrolizumab

Ühendkuningriik (NICE)⁵ soovib pembrolizumabi kasutamist kombinatsioonis platiinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoteraapiaga esimese rea raviks lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 . Ravim on soodustatud ainult tingimusel, et firma tagab seda vastavalt kokkuleppele. NICE hinnangul vastab pembrolizumab antud näidustusel elulõpus eluiga pikendavate ravimite kriteeriumitele. Ravimi kulutõhususe näitaja ICERqaly jääb aktsepteeritavale tasemele ehk ka peale NICE sisse viidud muudatusi jääb alla 50 000£.

Kanada (CADTH)⁶ soovib pembrolizumabi kasutamist sobiva hinnalanguse korral kombinatsioonis platiinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoteraapiaga esimese rea raviks lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele. Leiti, et pembrolizumab parandas patsientide OS-i ja PFS-i lamerakulise kartsinoomi ja PD-L1 CPS-iga ≥ 10 gruppides enam kui kogu populatsioonis, kuid kuna kliiniline kasu oli oluline ka kogu populatsioonis, siis järeldati, et rahastama peaks kogu populatsioonile. Esitatud majandusmudel põhines uuringul KEYNOTE-590 ning selle baasstsenaariumi põhjal, mis kasutas 20 aastast ajahorisont, oli kulutõhususe näitaja ICERqaly 170 819\$, aktsepteeritava kulutõhususe (50 000\$) saavutamiseks peaks CADTH hinnangul hind langema 75%.

Austraalia (PBAC)⁷ ei soovita pembrolizumabi kasutamist kombinatsioonis kemoteraapiaga (5 FU kombinatsioon tsisplatiiniga) esimese rea raviks lokaalselt kaugelearenenud (staadium III) või metastaatilise (staadium IV) söögitoru adenokartsinoomiga või söögitoru lamerakulise kartsinoomiga või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele. Leiti, et esineb katmata ravivajadus ja pembrolizumab parandab kliiniliselt oluliselt patsientide OS-i ja PFS-i. Taotlus põhines uuringul KEYNOTE-590 ning selle baasstsenaariumi põhjal jäi kulutõhususe näitaja ICERqaly vahemikku 95 000 - 115 000\$, mis oli PBAC hinnangul liiga kõrge ja mõõdukalt ebakindel. Esitatud majandusmudel oli kõige tundlikum ajahorisondi pikkuse, ekstrapoleerimis meetodi valiku ja elulõpu kulude suuruse osas. Ajahorisont oli baasstsenaariumi põhjal 7,5 aastat, mis oli PBAC hinnangul liiga optimistlik, arvestades patsientide populatsiooni kehva prognoosi oleks kohasem 5 aastane ajahorisont, aga kuna varasemalt oli sama populatsiooni teises ravireas lepitud 5 aastase ajahorisondiga, siis aktsepteeriti 7,5 aastase ajahorisondiga. Esitatud majandusmudel kasutas OS ja PFS kaheosalist ekstrapoleerimist, PBAC hinnangul oleks kohane kasutada alates 98 nädalast üheosalist ekstrapoleerimist: *log-logistic* meetodit pembrolizumabi OS-i ja PFS-i mudeldamiseks ja sobilikku meetodit kemoteraapia mudeldamiseks.

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta737/resources/pembrolizumab-with-platinum-and-fluoropyrimidinebased-chemotherapy-for-untreated-advanced-oesophageal-and-gastrooesophageal-junction-cancer-pdf-82611259544005>

⁶ <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0250%20Keytruda%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>

⁷ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/pembrolizumab-oac-psd-nov-2021.pdf>

Nivolumab

Ühendkuningriik (NICE)⁸ hinnang nivolumabi ja platiinat sisaldava kemoteeraapia kombinatsioonile eelnevalt ravimata mitteresetseeritava, kauglearenenud või metastaatilise söögitoru kartsinoomi näidustusel valmib 2022 aasta lõpuks. Ühendkuningriigile esitatud taotluse aluseks on uuring CHECKMATE-648.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Pembrolizumab

Ravimi müügiloo hoidja esindaja on esitanud haigekassale farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud pembrolizumabi ja kemoteeraapia (5FU+tsisplatiin) kombinatsioonravi kuluefektiivsust võrreldes ainult kemoteeraapiaga (5FU+tsisplatiin või erinevate kemoteeraapiate kombinatsioonid) lokaalselt kauglearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga (adenokartsinoom või lamerakuline kartsinoom) või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientide esimese rea ravis. Analüüsi aluseks on jaotatud elulemusmudel, mis koosneb kolmest tervisestaadiumist: progressioonivaba ja progresseerunud haigus ning surm. Mudel tugineb uuringu KEYNOTE-590 andmetele. Kasutatud on 20-aastast ajahorisonti, maksimaalne ravi kestus on piiratud 35 tsükli ehk 24 kuuga. Lisaks ravimikuludele on mudelis arvestatud ka ravimite manustamise, ravi ja haiguse jälgimise, järgnevate raviridade ning kõrvaltoimetest tingitud ravikuludega. Tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga ja ekstrapoleerimiseks on kõigis rühmades kasutatud *log logistic* meetodit. Analüüsi järgi võidetakse patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 pembrolizumabi ja kemoteeraapia kombinatsioonraviga

- võrreldes 5FU+tsisplatiini kombinatsiooniga 0,808 QALY (1,81 vs 1,0) ja kulutõhususe näitaja ICER_{QALY} on [REDACTED]€;
- võrreldes erinevate kemoteeraapiate kombinatsioonidega 0,808 QALY (1,81 vs 1,0) ja kulutõhususe näitaja ICER_{QALY} on [REDACTED]€.

Haigekassal on esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

Mudeli ajahorisont 20 aastat võib antud sihtgrupi elulemust (24 kuu üldise elulemuse tase pembrolizumabi sisaldavas grupis on 31%) arvestades olla liialt pikk. PBAC on märkinud, et ka 7,5 aastane ajahorisont on arvestades patsientide populatsiooni kehva prognoosi liialt optimistlik. Kui lühendada mudeli ajahorisonti 10 aastale, langeb võidetud QALY-de arv 0,66-ni ja kulutõhususe näitaja on võrreldes 5FU+tsisplatiini kombinatsiooniga [REDACTED] €/QALY ning võrreldes erinevate kemoteeraapiate kombinatsioonidega [REDACTED] €/QALY.

Taotletava hinna juures ei saa pembrolizumabi ja kemoteeraapia kombinatsioonravi kulutõhusaks pidada, kolmenädalase ravikuuri kulutõhus hinnatase sel näidustusel on [REDACTED] eurot, milleks on vajalik hinnalangus ca -[REDACTED] %.

⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10572>

Nivolumab

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale farmakoökonoomilise analüüsi, milles on hinnatud nivolumabi ja kemoterapia (5FU+tsisplatiin) kombinatsioonravi kuluefektiivsust võrreldes ainult kemoterapiaga (5FU+tsisplatiin) mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakk kartsinoomiga patsientide (PD-L1 ekspresiooniga $\geq 1\%$) esimese rea ravis.

Analüüsi aluseks on jaotatud elulemusmudel, mis koosneb kolmest tervisestaadiumist: progressioonivaba ja progresseerunud haigus ning surm. Mudel tugineb uuringu CHECKMATE-648 andmetele. Kasutatud on 10-aastast ajahorisonti, maksimaalne ravi kestus on piiratud 24 kuuga. Lisaks ravimikuludele on mudelis arvestatud ka ravimite manustamise, ravi ja haiguse jälgimise, järgnevate raviridade ning kõrvaltoimetest tingitud ravikuludega. Tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga, ekstrapoleerimiseks on kasutatud *gen gamma* meetodit nivolumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi ning *log-logistic* meetodit keemiaravi rühmas. Analüüsi järgi võidetakse patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 1\%$ nivolumabi ja kemoterapia kombinatsioonraviga

- võrreldes kemoterapiaga (5FU+tsisplatiin) 0,538 QALY (1,34 vs 0,8) ja kulutõhususe näitaja ICER_{QALY} on [REDACTED]€.

Taotletava hinna juures ei saa nivolumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi kulutõhusaks pidada, kahe nädalase ravikuuri kulutõhus hinnatase sel näidustusel on [REDACTED] eurot, milleks on vajalik hinnalangus ca -[REDACTED] %.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on patsientide arvu prognoosis tuginenud Tervise Arengu Instituudi pahaloomuliste kasvajate esmasjuhtude statistikale, viimase kohaselt oli söögitoruvähi esmasjuhte 2019 aastal 105 ning seltsi hinnangul lisandub neile veel ca 30 mao-söögitoru ühenduskoha juhtu. Esmasjuhtudest ca 50% on primaarselt metastaatilised ja vastavad ECOG skaalal vahemikule 0-1 ning viimastest omakorda 51% ekspresseerib kasvaja PD-L1 CPS-iga ≥ 10 . Lähtuvalt eelnevast sai taotleja pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi vajavate patsientide arvuks 40. Haigekassa saab eelnevast lähtudes patsientide arvuks 35, täpsemate andmete puudumise tõttu tugineb haigekassa taotleja poolt esitatud prognoosile.

Kõigist söögitoruvähi juhtudest ca 90% on lamerakulised kartsinoomid, 50% neist on primaarselt metastaatilised ja vastavad ECOG skaalal vahemikule 0-1 ning viimastest omakorda 49% ekspresseerib kasvaja PD-L1 $\geq 1\%$. Lähtuvalt eelnevast saab haigekassa nivolumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi vajavate patsientide arvuks 24 patsienti.

Arvestades asjaolu, et patsiendid saaksid ravi pembrolizumabi või nivolumabiga kombinatsioonis kemoterapiaga, mida nad muidu saaksid asendatava teenuse 323R raames, siis võib seda kulu täies mahus lisakuludeks lugeda. Lähtudes taotleja esitatud patsientide arvu prognoosist ja punktis 2 arvatud ühe patsiendi ravi maksumusest, kaasneks pembrolizumabi hüvitamisega

ravikindlustuse eelarvele lisakulu ca [redacted] eurot aastas (40 patsienti) ja nivolumabi hüvitamisega ca [redacted] (24 patsienti) eurot aastas.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine on võimalik, kui ravi jätkatakse pärast haiguse progressiooni.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Haigekassa peab oluliseks lubada teenuse osutamist vastavalt taotletule:

- pembrolizumab kombinatsioonis platinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoteraapiaga esimese rea raviks lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 . Patsientide sooritusvõime skoor peab olema ECOG skaalal 0-1 (vastab uuringusse kaasamise kriteeriumile) ja ravi tohib kesta haiguse progressioonini või selle puudumisel maksimaalselt 24 kuud ehk 35 tsüklit.
- nivolumab kombinatsioonis platinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoteraapiaga esimese rea raviks mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 1\%$. Patsientide sooritusvõime skoor peab olema ECOG skaalal 0-1 (vastab uuringus osalenud patsientidele) ja ravi tohib kesta haiguse progressioonini või selle puudumisel maksimaalselt 24 kuud.

5. Kokkuvõte

	Vastus ja selgitused
Teenuse nimetus	Mao- ja söögitorukasvajate kemoteraapiakuur – pembrolizumabi kombinatsioon kemoteraapiaga söögitoruvähi ja mao-söögitoru ühenduskoha kartsinoomi esimese rea raviks lisamine hüvitatavate raviskeemide hulka nivolumabi kombinatsioon kemoteraapiaga lamerakulise söögitoruvähi esimese rea raviks lisamine hüvitatavate raviskeemide hulka
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoteraapia Ühing
Teenuse alternatiivid	Jah: platinat ja fluoropürimidiini kombinatsioon teenuse 323R raames
Kulutõhusus	[redacted] eurot/QALY pembrolizumab [redacted] eurot/QALY nivolumab

Omaosalus	puudub
Vajadus	ca 40 patsienti aastas pembrolizumabi korral ja ca 24 patsienti aastas nivolumabi korral
Teenuse piirhind	███ eurot pakutud hinnaga (pembrolizumabi kombinatsioonravi hind) ja ███ eurot (nivolumabi kombinatsioonravi hind)
Kohaldamise tingimused	Jah: pembrolizumab kombinatsioonis platinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoteraapiaga esimese rea raviks heas üldseisundis (ECOG 0-1) lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 . Ravi võib kesta haiguse progresseerumiseni või selle puudumise korral maksimaalselt kaks aastat. nivolumab kombinatsioonis platinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoteraapiaga esimese rea raviks heas üldseisundis (ECOG 0-1) mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 1\%$. Ravi võib kesta haiguse progresseerumiseni või selle puudumise korral maksimaalselt kaks aastat.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	███ eurot aastas pembrolizumabi korral ja ███ eurot aastas nivolumabi korral.
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsioonravi ja/või nivolumabi ja kemoteraapia kombinatsioonravi lisamist teenuse 323R kulumudelisse. Pembrolizumabi sisaldava raviskeemi hüvitamist taotletakse esimese rea raviks lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga (adenokartsinoom või lamerakuline kartsinoom) või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 . Nivolumabi sisaldava raviskeemi hüvitamist taotletakse esimese rea raviks lamerakulise mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 1\%$. Hetkel on neile patsientidele alternatiiviks fluoropürimidiini ja platinat kombinatsioon. Pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsioonravi parandas võrreldes ainult kemoteraapiaga üldist elulemust 4,1 kuu võrra (13,5 vs 9,4 kuud, $p < 0.0001$) patsientidel, kelle kasvajat ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 10 . Nivolumabi ja kemoteraapia kombinatsioonravi parandas võrreldes ainult kemoteraapiaga

üldist elulemust 6,3 kuu võrra (15,4 vs 9,1 kuud, $p < 0,001$) lamerakulise kartsinoomiga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 $\geq 1\%$.

Pembrolizumabi hüvitamisega taotletud näidustusel kaasneks lisakulu ca ■ miljonit eurot aastas ning nivolumabi hüvitamisega ca ■ miljonit eurot aastas. Taotletava hinnaga ei saa pembrolizumabi võrreldes käesolevalt hüvitatava alternatiiviga kulutõhusaks pidada, selle saavutamiseks on vajalik hinnalangus -■% ning ka nivolumabi ei saa võrreldes käesolevalt hüvitatava alternatiiviga kulutõhusaks pidada, selle saavutamiseks on vajalik hinnalangus -■%.