

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Pembrolizumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga $\geq 10$
<b>Taotluse number</b>	1618
<b>Kuupäev</b>	juuni 2024

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue teenuse „Pembrolizumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga  $\geq 10$ “ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Taotleja kirjelduse järgi on maovähk, sealhulgas mao-söögitoru ühenduskoha (GEJ) vähk (RHK-10 järgi C15, C16) neljas peamine vähisurma põhjus maailmas. Adenokartsinoom on söögitoru ja mao-söögitoru ühenduskoha vähi kõige levinum vorm (üle 90%) ning hõlmab ligikaudu 65% ja 40% söögitoru vähkidest vastavalt Põhja-Ameerikas ja Euroopas. Eestis diagnoositakse Vähiregistri andmetel aastas umbes 370 maovähi esmasjuhtu<sup>1</sup>. Vähiregistri 2020.a. statistika andmetel on 39,6% meestel ja 26,8% naistel esmasdiagnoosil kaugmetastaasidega vähk. Kaugmetastaasidega patsientide elulemus on äärmiselt madal. Patsientide viie aasta suhteline vähielulemus on Eestis 2016–2020 statistika alusel ainult 3%, kümne aasta alusel 2%<sup>2</sup>.

Fluoropürimidiinide ja plaatina baasil põhinev keemiaravi on standardne esimese rea ravi mitteresetseeritavate kaugelearenenud või metastaatiliste inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivsete maovähi ja GEJ adenokartsinoomiga patsientidel, kuid vaatamata keemiaravile on haigete keskmine üldine elulemus alla ühe aasta. Taotletud näidustus on piiratud PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ , mille osakaal mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga haigete hulgas on 35%<sup>3</sup>, eesmärgiga teha piiratud vahendite tingimustes ravi kättesaadavaks vähemalt patsientidele, kellel on ravist kõige suurem kasu.

#### 1.2. Taotletav teenus

<sup>1</sup>[https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_02Haigestumus\\_04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas_02Haigestumus_04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/)

<sup>2</sup><https://tai.ee/et/valjaanded/vahk-eestis-haigestumus-2020-elulemus-2016-2020-ja-hematoloogilised-kasvajad-2011-2020>

<sup>3</sup> Rha SY, et al. (2023). Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Nov;24(11):1181-1195. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6.

Pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava kemoterapiaga on hinnatud randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga uuringus KEYNOTE-859<sup>3</sup>. Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid (18-aastased või vanemad), kellel oli varasemalt ravimata, mitteopereeritav, mitte-HER2-positiivne mao/GEJ/söögitoru adenokartsinoom, olenemata PD-L1 ekspressiooni tasemest (ECOG 0-1). Eelnev neoadjuvantne ja/või adjuvantne ravi oli lubatud, kui see oli lõppenud vähemalt 6 kuud enne randomiseerimist. Kogu populatsioonist 279 patsiendil oli pembrolizumabi ja 272 patsiendil kemoterapia rühmas kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PDL1 CPS  $\geq$  10.

**1579** patsienti randomiseeriti suhtega 1:1 saamaks:

- pembrolizumabi i.v 200 mg tsükli 1.päeval, iga 3 nädala järel (kuni 35 tsükli) kombinatsioonis kemoterapiaga (**790** patsienti), milleks oli:
  - o FP (fluourouratsiil i.v 800 mg/m<sup>2</sup> päevadel 1-5 + tsisplatiin i.v 80 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval (108 patsienti) või
  - o CAPOX (kabetsitabiin p.o 1000 mg/m<sup>2</sup> 2x päevas päevadel 1–14+ oksaliplatiin 1.päeval 130 mg/m<sup>2</sup>,) (682 patsienti)
- platseebot+kemoterapiat (FUP või CAPOX) (**789** patsienti).

Oksaliplatiini või tsisplatiini ravi kestus võis olla piiratud 6 tsükliga vastavalt kohaliku riigi ravijuhistele. Platseebot manustati enne kemoterapiat iga tsükli 1. päeval.

Ravi pembrolizumabi ja kemoterapiaga või platseebo ja kemoterapiaga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini, mis oli kinnitatud BICR käigus, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 24 kuud (35 tsükli). Kasvajastaatust hinnati iga 6 nädala järel. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS) kogu populatsioonis (ITT), PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (CPS)  $\geq$  1 ja (CPS)  $\geq$  10 patsientidel.

Uuringu mediaan jälgimisaja, **31 kuu** andmetel (*data cutoff* 03.10.2023):

**OS** mediaan:

- kogu populatsioonis (ITT) oli 12,9 kuud (95% UI 11,9-14,0) pembrolizumabi rühmas, 11,5 kuud platseeborühmas (95% UI 10,6-12,1), HR 0,78 (95% UI 0,70–0,87; p<0,0001);
- PD-L1 CPS  $\geq$  1 populatsioonis oli 13 kuud (95% CI 11,6–14,2) pembrolizumabi rühmas, 11,4 kuud platseeborühmas (95% UI 10,5–12,0), HR 0,74 (95% UI 0,65–0,84; p<0,0001);
- taotletud patsiendipopulatsioonis (PD-L1 CPS  $\geq$  10) oli pembrolizumabi kombinatsioonravi grupis **15,7** (95% UI 13,8–19,3) **kuud** ja platseebo grupis **11,8 kuud** (95% UI 10,3–12,7), **HR 0,65** (95% UV 0,53; 0,79, p<0,0001).

**PFS** mediaan:

- kogu populatsioonis oli 6,9 kuud pembrolizumabi rühmas (95% UI 6,3–7,2) ja 5,6 kuud platseeborühmas (95% UI 5,5–5,7), HR 0,76 (95% UI 0,67–0,85); p<0,0001;
- PD-L1 CPS  $\geq$  1 populatsioonis oli pembrolizumabi grupis 6,9 kuud (95% UI 6,0–7,2) võrreldes 5,6 kuuga (95% UI 5,4–5,7) platseeborühmas, HR 0,72 (95% UI 0,63–0,82); p<0,0001;
- PD-L1 CPS  $\geq$  10 populatsioonis oli **8,1 kuud** (95% UI 6,8–8,5) pembrolizumabi rühmas võrreldes **5,6 kuuga** (95% UI 5,4–6,7) platseeborühmaga, HR **0,62** (95% UI 0,51–0,76); p<0,0001.

24 kuu pärast oli elus kogu populatsioonist pembrolizumabi rühmas 28% ja platseeborühmast 19% patsientidest, PD-L1 CPS  $\geq$  1 populatsioonis vastavalt 30% ja 18% patsientidest, PD-L1 CPS  $\geq$  10 alagrupis aga vastavalt 38% ja 21% patsientidest.

Parim objektiivne ravivastus pembrolizumab kombinatsioonravi grupis oli 61-l% ja kemoterapia grupis 43-l %. Kõigi ravitud patsientide seas oli ravi keskmine kestvus 6,7 kuud pembrolizumab koos kemoterapia grupis ja 5,6 kuud platseebo grupis. Keskmise ravivastuse kestus oli rühmades vastavalt 8,0 kuud (95% UI 7,0–9,7) vs 5,7 kuud (95% UI 5,5–6,9). PD-L1 CPS  $\geq$  10 populatsioonis oli keskmise ravivastuse kestvus 10,9 kuud (95% UI 8,0–13,8) vs 5,8 kuud platseebo grupis (95% UI 5,3–7,0).

Raviga seotud kõrvaltoimeid (3. aste või rohkem) esines pembrolizumab kombinatsioonravi grupis 59%-l ja platseebo grupis 51%-l patsientidest. Tõsiseid raviga seostatud kõrvaltoimeid oli pembrolizumab kombinatsioonravi grupis 23% ja platseebo grupis 19%.

### 1.3. Alternatiiv

Teenuse **323R „Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur“** 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 kasvaja 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.

**ESMO** ravijuhend (2022, täiendatud 2023)<sup>4,5</sup> soovib kaugelearenenud HER2-negatiivse mitteresetseeritava või metastaatilise mao ja söögitoru kasvaja esimese rea raviks:

- fluoropürimidiini ja platiini kombinatsiooni (soovituse tase I, A);
- pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooni patsientidele, kelle PD-L1 CPS  $\geq$  1 (soovituse tase I, B; ESMO-MCBS skoor 3);
- nivolumabi ja kemoterapia kombinatsiooni patsientidele, kelle PD-L1 CPS  $\geq$  5 (soovituse tase I, A; ESMO-MCBS skoor 4);

<sup>4</sup> Obermannová R et al. (2022). Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology.

<sup>5</sup> <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-gastric-cancer-living-guideline/metastatic-disease/metastatic-disease>

- pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsiooni patsientidele, kelle PD-L1 CPS  $\geq 10$  (soovituse tase II, C; ESMO-MCBS skoor 4) või nivolumabi ja kemoterapia kombinatsiooni (soovituse tase I, A; ESMO-MCBS skoor 4).

NCCN-i ravijuhend (2024)<sup>6</sup> soovib kauglearenenud HER2-negatiivse mitteresetseeritava või metastaatilise mao söögitoru kasvaja esimese rea raviks kasutada:

- fluoropürimidiini ja oksaliplatiini kombinatsiooni, soovitusel on kategooria 2A tase;
- fluoropürimidiini ja tsisplatiini kombinatsiooni, soovitusel on kategooria 2A tase;
- nivolumabi, fluoropürimidiini ja oksaliplatiini kombinatsiooni adenokartsinoomi korral, PD-L1 CPS-iga  $\geq 5$  korral on soovitusel kategooria 1 tase;
- pembrolizumabi, fluoropürimidiini ja oksaliplatiini kombinatsiooni, PD-L1 CPS-iga  $\geq 1$  (PD-L1 CPS-iga 1 kuni  $< 10$  kategooria tase 2B, PD-L1 CPS  $\geq 10$  korral on soovitusel kategooria tase 1);
- pembrolizumabi, fluoropürimidiini ja tsisplatiini kombinatsiooni, PD-L1 CPS-iga  $\geq 1$  (PD-L1 CPS-iga 1 kuni  $< 10$  kategooria tase 2B, PD-L1 CPS  $\geq 10$  korral on soovitusel kategooria tase 1).

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Pembrolizumabi manustatakse kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Teenuskood oleks defineeritud kolmenädalase ravitsükli jaoks (kuuenädalase ravitsükli kasutamisel kasutatakse kahte kolme nädala teenuse koodi). Uuringu KEYNOTE-859 andmetel oli mediaan ravi kestus pembrolizumab grupis 6,7 kuud (9,7 kolmenädalast ravitsüklit). Pembrolizumabi konfidentsiaalne hind on Tervisekassale ■■■■■ eurot (Keytruda 200 mg, 2 viaali hind), seega on ravi hinnanguline maksumus **1 patsiendi kohta** ■■■■■ eurot, millele lisanduvad kulud kemoterapiale.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

**Ühendkuningriik** (NICE, 2021, uuendatud hinnang valmib 2024.a augustis)<sup>7</sup> soovib pembrolizumabi kasutamist kombinatsioonis plaaatinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga esimese rea raviks lokaalselt kauglearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ . Ravim on soodustatud ainult tingimusel, et firma tagab seda vastavalt kokkuleppele. Hinnangu kliiniline tõendus põhineb tugineb uuringu KEYNOTE-590 andmetele. 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£.

**Šotimaa** (SMC, 2022)<sup>8</sup> soovib pembrolizumabi kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaaatina sisaldava keemiaraviga soovitata kasutada HER2-negatiivse, kauglearenenud või metastaatilise GC/GEJ adenokartsinoomi korral täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerivad PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ . Soovitus rakendub, kui ettevõtte pakub nivolumabi vastavalt heakskiidetud *Patient Access Scheme* kokkuleppele. Esitatud hinnang ja majandusmudel põhineb uuringul KEYNOTE-590 ning selle baasstsenaariumi põhjal, mis kasutas 30 aastast

<sup>6</sup> NCCN (2024). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, versioon 3.2022

<sup>7</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf)

<sup>7</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta737>

<sup>8</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2420/>

ajahorisonti, oli kulutõhususe näitaja ICERqaly 32,051£. Stsenaariumanalüüsidest varieerus ICER/QALY 31,706£- 46,680£.

**Kanada** (CADTH, 2021, uuendatud hinnang valmib 2024 september)<sup>9</sup> soovib pembrolizumabi kasutamist sobiva hinnalanguse korral kombinatsioonis plaatinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga esimese rea raviks lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele. Esitatud hinnang ja majandusmudel põhineb uuringul KEYNOTE-590. Leiti, et pembrolizumab parandab patsientide OS-i ja PFS-i lamerakulise kartsinoomi ja PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$  gruppides enam kui kogu populatsioonis, kuid kuna kliiniline kasu oli oluline ka kogu populatsioonis, siis järeldati, et rahastama peaks kogu populatsioonile. Baasstsenaariumi põhjal, mis kasutas 20 aastast ajahorisonti, oli kulutõhususe näitaja ICERqaly 170 819\$, aktsepteeritava kulutõhususe (50 000\$) saavutamiseks peaks CADTH hinnangul hind langema 75%.

**Austraalia** (PBAC, 2021)<sup>10</sup> ei soovita pembrolizumabi kasutamist kombinatsioonis kemoterapiaga (5FU 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. Baasstsenaariumi põhjal aktsepteeriti ajahorisonti 7,5 aastat.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud Tervisekassale farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud pembrolizumabi (Keytruda) ja kemoterapia kombinatsioonravi kuluefektiivsust võrreldes kemoterapiaga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao ja söögitoru (GC/GEJ) adenokartsinoomi esimese rea ravimis. Mudel tugineb uuringu KEYNOTE-859 andmetele. Mudelis on patsiendi populatsiooniks kaks valikut: PD-L1 kombineeritud positiivne skoor (CPS)  $\geq 1$  ja  $\geq 10$ . Keemiaravina sisalduvad mudelis KEYNOTE-859 uuringus kasutatud skeemid CAPOX (kapetsitabiin, oksaliplatiin) ja FP (fluorouratsiil, tsisplatiin). Analüüsi aluseks on jaotatud elulemusmudel, mis koosneb kolmest tervisestaadiumist: progressioonivaba ja progresseerunud haigus ning surm. Kasutatud on 30-aastast ajahorisonti. Mudel on koostatud Eesti Tervisekassa kuluperspektiivist lähtuvalt, kulusid ja kasusid diskonteeritakse 5% määraga aastas. Lisaks ravimikuludele on mudelis arvestatud ka ravimite manustamise, ravi ja haiguse jälgimise, järgnevate raviridade ning kõrvaltoimetest tingitud ravikuludega. Analüüsis leiti, et pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga parandab oluliselt PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$  patsientide elukvaliteeti, saavutades **1,03** lisanduvat **QALY-t** ning **1,82** lisanduvat eluaastat (**LY**) võrreldes ainult keemiaraviga, **30-aastase ajahorisondi** korral on **ICER/QALY** [REDACTED] eurot.

Tervisekassal on esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

1. Mudeli ajahorisont (30 aastat) võib antud sihtgrupi elulemust (24 kuu üldise elulemuse tase oli pembrolizumabi grupis 38%<sup>3</sup>) arvestades olla liialt pikk. Tervisekassa lühendas kordusanalüüsil ajahorisonti 10-le aastale.

<sup>9</sup> <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0250%20Keytruda%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>

<sup>10</sup> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/pembrolizumab-oac-psd-nov-2021.pdf>

2. Mudelis ei ole pembrolizumabi ravi kestvus piiratud. Tervisekassa leiab, et kuna ravi kestab maksimaalselt 24 kuud ehk 35 tsükli, tuleks mudelis maksimaalset ravi kestust piirata 24 kuuga.

Kui lühendada mudeli ajahorisonti 10 aastale ja piirata pembrolizumabi ravi 24 kuuga, langeb võidetud QALY-de arv **0,77**-ni, lisanduvaid eluaastad **1,11** ja kulutõhususe näitaja on ■■■■■ **eurot/QALY**.

Taotletava hinna juures ei saa pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi kulutõhusaks pidada, kolmenädalase ravikuuri kulutõhus hinnatase sel näidustusel on ■■■■■ eurot, milleks on vajalik hinnalangus ca ■■■■■%.

Tervisekassas on hetkel menetluses sarnases kliinilises situatsioonis ja näidustusel nivolumab, mistõttu võib sellest sõltuda ka soovitud hinnataseme saavutamine.

#### **4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos**

##### **4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele**

Taotleja hinnangul vajaks Eestis ravi aastas ca 31 patsienti. TAI avaldatud andmetele saab Eestis esmasdiagnoosi umbes 370 maovähi patsienti, kellest 37% on metastaatilised (137 patsienti). Umbes 30% söögitoru ühenduskoha ja 15% mao vähkidest on HER2 positiivsed (hinnanguline keskmine 20%), (110 patsienti). Hinnanguliselt on 80% kaugelearenenud maovähiga patsientidest esimeses raviliinis ECOG staadiumitega 0-1 (88 patsienti). PD-L1 CPS  $\geq 10$  osakaal mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga haigete hulgas on 35%, seega oleks ravi vajavate patsientide hulgaks 31. Täpsemate andmete puudumise tõttu tugineb Tervisekassa taotleja poolt esitatud prognoosile. Meditsiiniline ekspert lisab, et taotletavas tervishoiuteenus on nimetatud ka mao-söögitoru ühenduskoha kasvaja ja arvestades antud paikme anatoomiat ja diagnoosi paneku keerukust, võivad olla osa potentsiaalseid ravikandidaate ka liigitatud varasemalt diagnoosikoodide (C15.2 - söögitoru kõhuosa ja C15.5 - söögitoru alumine kolmandik) alla.

Arvestades asjaolu, et patsiendid saaksid ravi pembrolizumabiga kombinatsioonis kemoterapiaga, mida nad muidu saaksid asendatava teenuse 323R raames, siis võib seda kulu täies mahus lisakulaks lugeda. Lähtudes taotleja esitatud patsientide arvu prognoosist ja punktis 2 arvatud ühe patsiendi ravi maksumusest, kaasneks pembrolizumabiga hüvitamisega ravikindlustuse eelarvele lisakulu ■■■■■ eurot (**31 patsienti, ravi pikkus 6,7 kuud**). Tegelikuses võib ravi teha kuni 24 kuud ning seetõttu võivad ka taotleja poolt esitatud patsiendid aastatega summeeruda, ent kõikide patsientide ravivajadus ei pruugi olla 24 kuud. Arvestades taotleja poolt esitatud prognoosi (31 patsienti) ning maksimum 24 kuulist ravi pikkust, oleks lisakulu Tervisekassale maksimaalselt ühe patsiendi korral ■■■■■ eurot, 31 patsiendi korral ■■■■■ eurot. Taotleja on välja toonud, et lihtsustatud eelarvemõju arvutamisel alustaksid kõik patsiendid (31) ravi 1.jaanuaril, kuid tegelikult alustavad patsiendid üle kuude ja taotleja hinnangul oleksid esimesel aastal eeldatavad kulud umbes poole väiksemad. Kuna patsientide prognoos ja ravi pikkus on küllaltki ebakindel, tuleks Tervisekassa hinnangul seada lepinguline eelarvelagi.

##### **4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane**

- 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline, kuna teenust saavad ordineerida ainult erialase väljaõppe saanud onkoloogid vastavalt registreeritud näidustusele. Teoreetilist liigkasutamist aitab vältida regulaarsete raviefekti hindavate uuringute ning haiguse progressioonile viitavate tunnuste korrektne dokumenteerimine.

#### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse kasutamisele peaksid kehtima järgnevad rakendustingimused:

Pembrolizumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele (ECOG skaalal 0-1), kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga  $\geq 10$ . Ravi tohib kesta haiguse progressioonini või selle puudumisel maksimaalselt 24 kuud ehk 35 tsüklit.

Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Onkoterapia Ühinguga.

### 5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Pembrolizumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga $\geq 10$	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoterapia Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Jah: plaatina ja fluoropürimidiini kombinatsioon teenuse 323R raames	
<b>Kulutõhusus</b>	Tervisekassa kordusanalüüsil: 10 a ajahorisondi korral ICER <sub>QALY</sub> ■■■■ eurot/QALY eurot	
<b>Omaosalus</b>	Ei	
<b>Vajadus</b>	Taotleja prognoosib ~31 patsienti aastas, aastatega jääb patsientide arv samaks  Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 300 (31patsienti x 9,7 kolmenädalast ravitsüklit)	Kuna patsientide prognoos ja ravi pikkus on küllaltki ebakindel, tuleks Tervisekassa hinnangul seada lepinguline eelarvelagi.  Taotleja on välja toonud, et lihtsustatud eelarvemõju arutamisel alustaksid kõik patsiendid (31) ravi 1.jaanuaril, kuid tegelikult alustavad patsiendid üle kuude ja taotleja hinnangul oleksid esimesel aastal eeldatavad kulud umbes poole väiksemad.
<b>Teenuse piirhind</b>	1 ravikuuri maksumus: ühe patsiendi kohta minimaalselt ■■■■ eurot	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline HER2-negatiivne</li> <li>• mao ja/või söögitoru adenokartsinoom;</li> <li>• varasemalt ei ole palliatiivset süsteemravi saanud (esimese rea ravi);</li> <li>• patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1;</li> <li>• kasvajakoe ekspressioon PD-L1 CPS-iga <math>\geq 10</math>;</li> <li>• ravi kuni haiguse progressioonini või maksimaalselt 2 aastat.</li> </ul>	

	Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Onkoteraapia Ühinguga.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Pembrolizumabi kasutuselevõttust tulenev lisakulu hinnanguliselt 1 patsiendi kohta ■■■■ eurot ning 31 patsiendi korral ■■■■ eurot.	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	<p>Eesti Okoteraapia Ühing taotleb uue teenuse „Pembrolizumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga <math>\geq 10</math>“. Taotletakse uutset täiendavat teenust- standardsele palliativsele esimese valiku keemiaravile lisanduvat immuunravi komponenti pembrolizumabiga maksimaalselt 2 aastat heas seisundis levinud mao ja söögitoru adenokartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1-te vähemalt CPS 10. Nimetatud raviga KEYNOTE-859 uuringu tulemustele tuginedes saavutati PD-L1 CPS <math>\geq 10</math> alagrupis üldise elulemuse paranemine (mediaan) 3,9 kuu võrra võrreldes ainult paltseebo+keemiaraviga: vastavalt 15,7 kuud vs 11,8 kuud (HR 0,65; <math>p &lt; 0,001</math>). Lisaks 2,5-kuuline progressioonivaba elulemuse (PFS) paranemine võrreldes paltseebo+keemiaraviga (senine standard): mediaan-PFS oli vastavalt 8,1 kuud ja 2,6 kuud (HR 0,62; <math>p &lt; 0,001</math>). 24 kuu pärast oli elus PD-L1 CPS <math>\geq 10</math> alagrupis 38% pembrolizumabi ja 21% platseebogrupi patsientidest. Taotletav teenus on rahvusvahelistes ravijuhistes nimetatud näidustusel ja kõrgeima kategooria soovitusena. Tervisekassa hinnangul on 10 ajahorisondi korral ICER<sub>QALY</sub> ■■■■ eurot. Pembrolizumabi kasutuselevõttust tulenev lisakulu oleks hinnanguliselt 1 patsiendi kohta ■■■■ eurot ning 31 patsiendi korral ■■■■ eurot. Taotletava hinna juures ei saa pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsioonravi kulutõhusaks pidada, vajalik hinnalangus peaks olema ca ■■■■ %.</p>	