

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	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 ≥ 10
Taotluse number	1618
Kuupäev	juuni 2024

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia 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 ≥ 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 esmasjuhtu¹. 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%².

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 ≥ 10 , mille osakaal mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga haigete hulgas on 35%³, eesmärgiga teha piiratud vahendite tingimustes ravi kättesaadavaks vähemalt patsientidele, kellel on ravist kõige suurem kasu.

1.2. Taotletav teenus

Pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava kemoterapiaga on hinnatud randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga uuringus KEYNOTE-859³. 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

¹https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas_02Haigestumus_04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/

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

³ 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.

vähemalt 6 kuud enne randomiseerimist. Kogu populatsioonist 279 patsiendil oli pembrolizumabi ja 272 patsiendil kemoterapia rühmas kasvajakasvaja, mis ekspresseerisid PDL1 CPS ≥ 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 (fluorouratsiil i.v 800 mg/m² päevadel 1-5 + tsisplatiin i.v 80 mg/m² 1. päeval (108 patsienti) või
 - o CAPOX (kabetsitabiin p.o 1000 mg/m² 2x päevas päevadel 1–14+ oksaliplatiin 1.päeval 130 mg/m²,) (682 patsienti)
- platseebo+kemoterapiat (FUP või CAPOX) (**789** patsienti).

Oksaliplatiini või tsisplatiini ravi kestus võis olla piiratud 6 tsükliga vastavalt kohaliku riigi ravijuhistele. Platseebo 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). Kasvajastatust hinnati iga 6 nädala järel. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS) kogu populatsioonis (ITT), PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (CPS) ≥ 1 ja (CPS) ≥ 10 patsientidel.

Uuringu mediaan jälgimisaja, **31 kuu** andmetel (*data cutoff* 03.10.2022):

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 ≥ 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 ≥ 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% UI 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 ≥ 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 ≥ 10 populatsioonis oli **8,1 kuud** (95% UI 6,8–8,5) pembrolizumabi rühmas võrreldes **5,6 kuuga** (95% UI 5,4–6,7) platseeborühma rühmaga, 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 ≥ 1 populatsioonis vastavalt 30% ja 18% patsientidest, PD-L1 CPS ≥ 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 kemoterapiaga 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 ≥ 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. Tõsisemaid raviga seostatud kõrvaltoimeid oli pembrolizumab kombinatsioonravi grupis 23% ja platseebo grupis 19%.

1.1. 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 paklitakseliga 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 monoteraapia: maovähi 2. rea palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel plaatinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi järel;
- 9) dotsetakseeli monoteraapia: maovähi 2. rea palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel plaatinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi.

ESMO ravijuhend (2022, täiendatud 2023)^{4,5} soovib kaugelearenenud HER2-negatiivse mitteresetseeritava või metastaatilise mao ja söögitoru kasvaja esimese rea raviks:

- fluoropürimidiini ja plaatina kombinatsiooni (soovituse tase I, A);
- pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsiooni patsientidele, kelle PD-L1 CPS ≥ 1 (soovituse tase I, B; ESMO-MCBS skoor 3);
- nivolumabi ja kemoteraapia kombinatsiooni patsientidele, kelle PD-L1 CPS ≥ 5 (soovituse tase I, A; ESMO-MCBS skoor 4);
- pembrolizumabi ja kemoteraapia kombinatsiooni patsientidele, kelle PD-L1 CPS ≥ 10 (soovituse tase II, C; ESMO-MCBS skoor 4) või nivolumabi ja kemoteraapia kombinatsiooni (soovituse tase I, A; ESMO-MCBS skoor 4).

NCCN-i ravijuhend (2024)⁶ soovib kaugelearenenud 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 ≥ 5 korral on soovitusel kategooria 1 tase;
- pembrolizumabi, fluoropürimidiini ja oksaliplatiini kombinatsiooni, PD-L1 CPS-iga ≥ 1 (PD-L1 CPS-iga 1 kuni < 10 kategooria tase 2B, PD-L1 CPS ≥ 10 korral on soovitusel kategooria tase 1);

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

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

⁶ NCCN (2024). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 3.2022

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf

- pembrolizumabi, fluoropürimidiini ja tsisplatiini kombinatsiooni, PD-L1 CPS-iga ≥ 1 (PD-L1 CPS-iga 1 kuni <10 kategooria tase 2B, PD-L1 CPS ≥ 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 ravitsükli). Pembrolizumabi konfidentsiaalne hind on Tervisekassale ■■■ eurot (Keytruda 200 mg, 2 viaali hind), seega on ravi hinnanguline maksumus **1 patsiendi kohta** ■■■ eurot, millele lisanduvad kulud kemoteeraapiale.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Šotimaa (SMC) kulutõhususe hinnangut on oodata 2024. aasta juunis, **Ühendkuningriigi** (NICE) hinnang 2024. aasta augustis ning **Kanada** hinnangut (CADTH) 2024. aasta sügisel.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloo hoidja esindaja on esitanud Tervisekassale farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud pembrolizumabi (Keytruda) ja kemoteeraapia kombinatsioonravi kuluefektiivsust võrreldes kemoteeraapiaga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao ja söögitoru (GC/GEJ) adenokartsinoomi esimese rea ravis. Mudel tugineb uuringu KEYNOTE-859 andmetele. Mudelis on patsiendi populatsiooniks kaks valikut: PD-L1 kombineeritud positiivne skoor (CPS) ≥ 1 ja ≥ 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 ajahorisont. 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 ≥ 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 44 215** 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%³) arvestades olla liialt pikk. Tervisekassa lühendas kordusanalüüsil ajahorisonti 10-le aastale.
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 **56 566** eurot/QALY.

Taotletava hinna juures ei saa pembrolizumabi ja kemoteeraapia 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 ≥ 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 lisakuluks 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 platiina 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 ≥ 10 . Ravi tohib kesta haiguse progressioonini või selle puudumisel maksimaalselt 24 kuud ehk 35 tsükli.

Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Onkoterapia Ühingu.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platiina 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 ≥ 10	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	

Teenuse alternatiivid	Jah: plaatina ja fluoropürimidiini kombinatsioon teenuse 323R raames	
Kulutõhusus	Tervisekassa kordusanalüüsil: 10 a ajahorisondi korral $ICER_{QALY}$ 56 566 eurot/QALY eurot	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	Taotleja prognoosib ~31 patsienti aastas, aastatega jääb patsientide arv samaks Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 300 (31patsienti x 9,7 kolmenädalast ravitsükliit)	Kuna patsientide prognoos ja ravi pikkus on küllaltki ebakindel, tuleks Tervisekassa hinnangul seada lepinguline eelarvelagi. 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.
Teenuse piirhind	1 ravikuuri maksumus: ühe patsiendi kohta minimaalselt ■■■ eurot	
Kohaldamise tingimused	• Lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline HER2-negatiivne • mao ja/või söögitoru adenokartsinoom; • varasemalt ei ole palliatiivset süsteemravi saanud (esimese rea ravi); • patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1; • kasvajakoe ekspressioon PD-L1 CPS-iga ≥ 10; • ravi kuni haiguse progressioonini või maksimaalselt 2 aastat. Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Onkoterapia Ühinguga.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Pembrolizumabi kasutuselevõttust tulenev lisakulu hinnanguliselt 1 patsiendi kohta ■■■ eurot ning 31 patsiendi korral ■■■ eurot.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Okoterapia 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 ≥ 10“. Taotletakse uutset täiendavat teenust- standardsele palliatiivsele 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 ≥ 10 alagrupis üldise elulemuse paranemine (mediaan) 3,9 kuu võrra võrreldes ainult paltseebo+keemiaraviga: vastavalt 15,7 kuud vs 11,8 kuud (HR 0,65; $p<0,001$). 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; $p<0,001$). 24 kuu pärast oli elus PD-L1 CPS ≥ 10 alagrupis 38% pembrolizumabi ja 21% platseebogrupi patsientidest. Taotletav teenus on rahvusvahelistes ravijuhistes nimetatud näidustusel ja kõrgeima kategooria soovitusena. Tervisekassa hinnangul on 10 ajahorisondi korral $ICER_{QALY}$ 56 566 eurot. Pembrolizumabi kasutuselevõttust tulenev lisakulu oleks hinnanguliselt 1 patsiendi kohta ■■■ eurot ning 31 patsiendi korral ■■■ eurot. Taotletava hinna juures ei saa pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi kulutõhusaks pidada, vajalik hinnalangus peaks olema ca ■■■%.	

Kuupäev	26.08.2026
---------	------------

1. Lühikokkuvõte taotlusest ja senisest menetlusest

Taotluse eesmärgiks on lisada Tervisekassa poolt rahastatavate ravimite hulka pembrolizumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinat 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 ≥ 10 .

19.09.2024: Haiglaravimite komisjon⁷ arutas ravimi vajadust ja efektiivsust patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 tasemel CPS ≥ 10 (ligikaudu 35% patsientidest). Uuringutulemuste põhjal saavad just selle alarühma patsiendid ravist kõige enam kasu. Alternatiiviks on keemiaravi, mille korral on keskmine üldine elulemus alla ühe aasta, mistõttu on elu pikendava ravi vajadus olemas. Pikema, 41,6-kuulise jälgimisaja andmetel pikenes pembrolizumabi saanud patsientide elulemus taotletavas populatsioonis keskmiselt 4 kuu võrra. Komisjon hindas saadud kasu oluliseks, kuid märkis, et raviga kaasneb arvestatav hulk kõrvaltoimeid.

Majandusliku põhjendatuse hindamisel peeti sarnaselt varasematele aruteludele põhjendatuks 10-aastast ajahorisonti, arvestades Vähiregistri viie ja kümne aasta elulemuse andmeid. Samas lähtuti ravimi omaduste kokkuvõttest, mille järgi kestab ravi kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Lühema ajahorisondiga mudelis, ilma ravi kestust piiramata, kujunes kulutõhususe määraks 58 624 eurot QALY kohta ning võideti 0,77 kvaliteedile kohandatud eluaastat. Komisjon leidis, et ravimi hüvitamine tooks kaasa märkimisväärse lisakulu eelarvele, kuid uuringus näidatud elulemuskasu arvestades on taotluse rahuldamine põhjendatud tingimusel, et kulutõhususe määr ei ületa 40 000 eurot QALY kohta.

Paralleelselt arutas komisjon ka taotlust nr 1604, mille puhul taotleti nivolumabi lisamist patsientidele samal näidustusel, kuid kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 5 .

Lähtudes komisjoni otsusest oleks Keytruda 200 mg kulutõhus hind 40 000 euro piirmääraga ■■■ eurot ning vajalik hinnalangus ■■■%.

01.10.2024, 07.10.2024 ja 09.10.2024: Müügiloo hoidja leidis, et komisjoni otsuses kasutatud 10-aastane ajahorisont ei ole põhjendatud ning analüüs peaks olema eluaegne, et hõlmata kogu taotletud ravi kasu; lisaks soovis tootja piirata ravi kestust 24 kuuga ehk kuni 35 ravitsükli (sarnaselt taotlusele 1604), kuid hinnas kokkulepet ei saavutatud.

12.02.2024: Müügiloo hoidja esindaja esitas Tervisekassale uuendatud uuringuandmed, uue hinnapakumuse ning muudetud sisenditega kulutõhususe mudeli (hind, diskonteerimismäär ja ajahorisont).

Lühiülevaade uuringu KEYNOTE-859 tulemustest (jälgimisaeg 41,6 ja 54,8 kuud)^{8,9}:

KEYNOTE-859 uuringu tulemuste võrdlus kahe *data cut-off*i (22.08.2023 ja 27.09.2024) põhjal näitab, et pembrolizumabi lisamisega keemiaravile saavutatud raviefekt on ajas stabiilne ja

⁷ https://tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/haiglaravimite_komisjon_19.09.24_avalik.pdf

⁸ SY Rha, et al. (2024). Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Updated results from the KEYNOTE-859 study. Journal of Clinical Oncology, Volume 42, Number 16_suppl, https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4045
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4045

⁹ Rha S. J. et al. (2025). KEYNOTE-859: 4.5-year median follow-up of pembrolizumab plus chemotherapy for previously untreated advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. J Clin Oncol 43, 4036(2025), Volume 43, Number 16_suppl DOI: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4036

püsiv. PD-L1 ≥ 10 alarühmas vähendas pembrolizumabi lisamine nii surmariski (OS HR 0,64) kui ka haiguse progresseerumise või surma riski (PFS HR $\sim 0,62-0,63$) ligikaudu kolmandiku võrra ning hazard ratio püsimine ka pikema, 54,8-kuulise jälgimisaja jooksul kinnitab raviefekti stabiilsust. Mediaanne üldine elulemus oli 15,8 kuud võrreldes 11,8 kuuga kontrollrühmas, mis tähendab umbes 4-kuulist elulemuse võitu ning pikaajaline kasu avaldub ka viie aasta elulemuses, mis on ligikaudu 19% pembrolizumabi rühmas võrreldes 10–12%-ga kontrollrühmas.

Ka progressioonivaba elulemuse osas on PD-L1 ≥ 10 rühmas efekt kõige tugevam. Mediaanne PFS on 7,6 kuud võrreldes 5,6 kuuga kontrollrühmas ning *hazard ratio* 0,62–0,63 viitab ligikaudu 37–38% progresseerumise või surma riski vähenemisele. 24 kuu PFS on 25% versus 8%, mis näitab rohkem kui kolmekordset pikaajalise haiguskontrolli määra võrreldes kontrollraviga.

Lisaks säilib statistiliselt oluline kasu kogu uuringupopulatsioonis (ITT) nii OS-i kui PFS-i osas. OS *hazard ratio* muutus minimaalselt (0,79 $\rightarrow$ 0,78), mis kinnitab, et surmariski vähenemine püsib pikema jälgimise jooksul. Sarnane stabiilsus ilmneb ka PD-L1 ≥ 1 alarühmas.

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 uus 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

NICE'i juhendi (2024 august)¹⁰ kohaselt soovitatakse pembrolizumabi kombinatsioonis platiini- ja fluoropürimidiinipõhise keemiaraviga esmavaliku ravina täiskasvanutele, kellel on lokaalselt kaugelearenenud mitteresekteeritav või metastaatiline HER2-negatiivne mao või gastroösofageaalse ühenduse adenokartsinoom ning kelle kasvaja esineb PD-L1 ekspressioon (CPS ≥ 1). Otsus tugineb eeskätt uuringule KEYNOTE-859. Uuring näitas, et pembrolizumabi lisamine parandas statistiliselt oluliselt nii progressioonivaba elulemust (HR 0,72) kui ka üldist elulemust (HR 0,74) ning suurendas ravivastuse määra patsientidel, kelle CPS oli ≥ 1 . Kuna otsest võrdlust nivolumabiga ei olnud, kasutati CPS ≥ 5 alarühmas kaudset võrgustikmetaanalüüsi (võrreldes KEYNOTE-859 ja CHECKMATE-649 uuringute andmeid), mille põhjal leiti, et pembrolizumab ja nivolumab on kliiniliselt sarnase efektiivsuse ja talutavusega. NICE leidis, et kasutada tuleb eluaegset ajahorisonti (kuni 30 aastat), kuid kuna kliiniline jälgimisaeg oli alla 5 aasta, modelleeriti ravi toime vähenemine alates 5., 6. või 7. ravivastusest, mõju võrdsustati võrdlusraviga järgneva 2 aasta jooksul.

Majandusanalüüsi põhjal jäi kulutõhususe näitaja (ICER) CPS ≥ 1 rühmas vahemikku, mida NICE peab vastuvõetavaks NHS-i ressursside kasutuseks (£20 000–£30 000 QALY kohta), ning CPS ≥ 5 rühmas näitas kulumineerimise analüüs, et pembrolizumabi kogukulud on samad või madalamad kui nivolumabil. Seetõttu järeldas hindamiskomisjon, et pembrolizumab koos keemiaraviga on kulutõhus ja tuleks NHS-is hüvitada patsientidele, kelle PD-L1 CPS on ≥ 1 , tingimusel et ravim on kättesaadav kokkulepitud soodustusega.

Šotimaa (SMC, 2024 juuni)¹¹ hinnangus otsustati, et pembrolizumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platiinat sisaldava keemiaraviga võetakse kasutusele esmavaliku ravina täiskasvanutele, kellel on lokaalselt kaugelearenenud mitteresekteeritav või metastaatiline

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta997/resources/pembrolizumab-with-platinum-and-fluoropyrimidinebased-chemotherapy-for-untreated-advanced-her2negative-gastric-or-gastroesophageal-junction-adenocarcinoma-pdf-82615975905733>

¹¹ <https://scottishmedicines.org.uk/media/8461/pembrolizumab-keytruda-final-june-2024-for-website.pdf>

HER2-negatiivne mao või gastroösofageaalse ühenduse adenokartsinoom ning kelle kasvaja on PD-L1 ekspressioon CPS ≥ 1 . Otsus tugines peamiselt KEYNOTE-859 uuringule. SMC hindas ka kaudset võrgustikmetaanalüüsi (KEYNOTE-859 ja CheckMate-649), mille põhjal on pembrolizumabi ja nivolumabi efektiivsus CPS ≥ 5 patsientidel sarnane. Stsenaariumanalüüsis võrreldes baasstenaariumiga kasutati lühemat ajahorisonti (10 vs 30 aastat) ning lihtsustatud ekstrapolatsioonimeetodeid nii OS-i kui PFS-i jaoks. Pembrolizumabi ravi kestus piirati 2 aastaga ning mudelisse lisati ravi efekti vähenemine aastatel 7–9, et veenduda, et kulutõhususe järglus ei sõltu liiga optimistlikest pikaajalistest eeldustest. Samas baasstenaariumis ravi kestuse piirangut ei rakendatud. Majandusanalüüs põhines kulutõhususe mudelil (*cost-utility analysis*) ning arvesse võeti ka konfidentsiaalset *Patient Access Scheme* (PAS) hinnasoodustust. Kuigi täpseid ICER-tulemusi ei avaldatud ärisaladuse tõttu, leidis komitee, et esitatud tõendusmaterjal koos PAS-kokkuleppega tagab vastuvõetava kulutõhususe. Seetõttu otsustas SMC pembrolizumabi kasutamise heaks kiita tingimusel, et see toimub kokkulepitud PAS-hinnastamise raames.

Kanada (CADTH, 2024 oktoober)¹² soovitusel kohaselt hüvitatakse pembrolizumabi kombinatsioonis fluoropürimidiini- ja platinapõhise keemiaraviga esmavaliku ravina täiskasvanutele, kellel on lokaalselt kaugelearenenud mitteresekteeritav või metastaatiline HER2-negatiivne mao või gastroösofageaalse ühenduse adenokartsinoom, kuid seda tingimusel, et on täidetud kindlad kliinilised ja hinnastamisega seotud nõuded. Otsus põhineb uuringul KEYNOTE-859. Tulemused põhinesid planeeritud vaheanalüüsil, mille *data cut-off* kuupäev oli 3. oktoober 2022. Majandusanalüüsi põhjal oli pembrolizumabi kombinatsiooni ICER 153 779 CAD/QALY võrreldes ainult keemiaraviga, mis ei ole kulutõhus Kanada tavapärase 50 000 CAD/QALY lävendi juures. Kaudse võrdluse põhjal oli pembrolizumabi ja nivolumabi efektiivsus sarnane, mistõttu komitee leidis, et puudub piisav põhjendus pembrolizumabi kõrgemaks hinnaks võrreldes nivolumabiga. Seetõttu soovitati ravim hüvitada tingimusel, et selle kogukulu ei ületa nivolumabi kombinatsioonravi maksumust ning hinnas saavutatakse kokkulepe.

3.2 Kulutõhusus Eestis

Kasutades Tervisekassa poolt juba üle vaadatud kulutõhususe mudelit ning rakendades käesolevas analüüsis toodud eeldusi (3,5% diskontomäär, 20-aastane ajahorisont, ravi maksimaalne kestus 2 aastat ning uuendatud ravimi hind), on pembrolizumabi lisamisega raviskeemi hinnanguline kulutõhusus ligikaudu **38 696 eurot/QALY** (ravi piiranguta 40 123 eurot/QALY). Analüüsis leiti, et pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga parandab oluliselt PD-L1 CPS-iga ≥ 10 patsientide elukvaliteeti, saavutades 1,06 lisanduvat QALY-t ning 1,59 lisanduvat eluaastat.

Esitatud analüüsi osas on Tervisekassal järgmised tähelepanekud:

1. Tervisekassa kaasajastas keemiaravi ühikhindu.
2. Ravimi SPC¹³ kohaselt kestab kaugelearenenud mitteresekteeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga patsientidel (PD-L1 CPS-iga ≥ 1) ravi kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Ajaliselt on ravi kestus piiratud näiteks adjuvantravis melanoomi, mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) ja neerurakk-kartsinoomi (RCC) korral, kus ravi kestab kuni retsidiivini või talumatuseeni, kuid maksimaalselt ühe aasta. Samuti on lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähi korral ravi kestus piiratud kuni 24 kuuga. Oluline on rõhutada, et 24 kuu piirang kehtis uuringus. Ravimi omaduste kokkuvõttes metastaatilise mao/GEJ adenokartsinoomi näidustuse puhul kindlat 24 kuu maksimaalset kestust ette nähtud ei ole – seal kestab ravi kuni progresseerumiseni või talumatuseeni. Kuna SPC ei piira ravi pikkust, siis ole

¹² <https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-12>

¹³ https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf

vajadus ka pembrolizumabi ravi kahe aastaga piirata. Nivolumabi SPC¹⁴ järgi on ravi nivolumabiga soovitatav jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või kuni 24 kuud ilma haiguse progressioonita patsientidel.

3. KEYNOTE-859 uuringu CPS ≥ 10 alarühma üldelulemuse ekstrapolatsioon näitab, et pembrolizumabi ja keemiaravi kombinatsiooniga ravitud patsientidel püsib pikaajaline elulemus parem kui üksnes keemiaravi saanud patsientidel. Mudelprognoosi järgi on 10 aasta (120 kuu) elulemus pembrolizumabi kombinatsioonravi korral ligikaudu 8–10%, võrreldes umbes 2–3%-ga keemiaravi rühmas. Tegemist on statistilise ekstrapolatsiooniga, mitte tegeliku 10-aastase jälgimisandmestikuga, tegelik jälgimisaeg oli alla 5 aasta, mistõttu pikaajaline ekstrapolatsioon suurendab ebakindlust.

Lisaks hindas Tervisekassa üle nivolumabi taotluse 2025.a oktoobris¹⁵. Komisjon leidis, et kuigi esitatud 4- ja 6-aastase jälgimisperioodi andmed näitavad osadel patsientidest pikaajalist elulemust, ei ole nende põhjal põhjendatud ajahorisondi pikendamine üle 10 aasta. Komisjon rõhutas, et varasemate sarnase oodatava elulemusega näidustuste puhul on järjepidevalt lähtutud 10-aastasest ajahorisondist ning võrdse kohtlemise põhimõttest ei ole põhjendatud antud taotluse puhul erandi tegemine. Arvestades, et uuringutes on elulemuse mediaan ligikaudu 14–15 kuud ning progresseerumisvaba periood jääb alla ühe aasta, peeti nii nivolumabi kui ka pembrolizumabi puhul 10-aastast ajahorisonti proportsionaalseks.

Tervisekassa hinnangul on tõenäoline pembrolizumabi kulutõhusus **ravi kestvusega 24 kuud:**

- **20a** ajahorisondi korral **38 690 €/QALY** kohta, võidetakse 1,59 eluaastat ja 1,06 kvaliteedile kohandatud eluaastat.
- **10a** ajahorisondi korral **49 921 €/QALY** kohta, võidetakse 1,11 eluaastat ja 0,8 kvaliteedile kohandatud eluaastat.

Tõenäoline pembrolizumabi kulutõhusus **ravi pikkust piiramata:**

- **20a** ajahorisondi korral **40 114 €/QALY** kohta, võidetakse 1,59 eluaastat ja 1,06 kvaliteedile kohandatud eluaastat.
- **10a** ajahorisondi korral **51 779 €/QALY** kohta, võidetakse 1,11 eluaastat ja 0,8 kvaliteedile kohandatud eluaastat.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Taotleja hinnangul vajaks Eestis ravi aastas ca 31 patsienti. Arvestades asjaolu, et patsiendid saaksid ravi pembrolizumabiga kombinatsioonis kemoteeraapiaga, mida nad muidu saaksid asendatava teenuse 323R raames, siis võib seda kulu täies mahus lisakuluks lugeda. Lähtudes taotleja esitatud patsientide arvu prognoosist ja punktis 2 arvatud ühe patsiendi ravi maksumusest, kaasneks pembrolizumabi hüvitamisega ravikindlustuse eelarvele lisakulu **███ eurot (31 patsienti, ravi pikkus 6,7 kuud).**

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 ≥ 10 . Ravi tohib kesta haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Onkoteeraapia Ühingu.

5. Kokkuvõte

¹⁴ https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_et.pdf

¹⁵ https://tervisekassa.ee/sites/default/files/haiglaravimite_komisjon_20.10.2025_avalik.pdf

	Vastus	Selgitused	
Teenuse nimetus	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 ≥ 10		
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing		
Teenuse alternatiivid	Jah: plaatina ja fluoropürimidiini kombinatsioon teenuse 323R raames		
Kulutõhusus	Tervisekassa kordusanalüüsil: 10 a ajahorisondi korral ICER_{QALY} 56 566 eurot/QALY eurot		Täiendatud 2026: Tervisekassa kordusanalüüsil: 20-aastase ajahorisondi korral ligikaudu 38 700–40 100 €/QALY ning 10-aastase ajahorisondi korral 49 900–51 800 €/QALY.
Omaosalus	Ei		
Vajadus	Taotleja prognoosib ~31 patsienti aastas, aastatega jääb patsientide arv samaks	Kuna patsientide prognoos ja ravi pikkus on küllaltki ebakindel, tuleks Tervisekassa hinnangul seada lepinguline eelarvelagi.	
	Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 300 (31patsienti x 9,7 kolmenädalast ravitsükli)	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.	
Teenuse piirhind	1 ravikuuri maksumus: ühe patsiendi kohta minimaalselt ■■■ eurot		Täiendatud 2026: 1 ravikuuri maksumus: ühe patsiendi kohta minimaalselt ■■■ €
Kohaldamise tingimused	• Lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline HER2-negatiivne • mao ja/või söögitoru adenokartsinoom; • varasemalt ei ole palliatiivset süsteemravi saanud (esimese rea ravi); • patsiendi sooritusvõime ECOG skaalal 0-1; • kasvajakoe ekspressioon PD-L1 CPS-iga ≥ 10; • ravi kuni haiguse progressioonini või maksimaalselt 2 aastat. Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Onkoterapia Ühingu.		
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustus	Pembrolizumabi kasutuselevõtt tulenev lisakulu hinnanguliselt 1 patsiendi kohta ■■■ eurot ning 31 patsiendi korral ■■■ eurot.		Täiendatud 2026: Pembrolizumabi kasutuselevõtt tulenev lisakulu hinnanguliselt 1

e eelarvele aastas kokku			patsiendi kohta eurot ning 31 patsiendi korral eurot.
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Okoteraapia Ühing taotleb uue teenuse „Pembrolizumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelarenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 10“. Taotletakse uudset täiendavat teenust standardsele palliatiivsele 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 ≥ 10 alagrupis üldise elulemuse paranemine (mediaan) 3,9 kuu võrra võrreldes ainult paltseebo+keemiaraviga: vastavalt 15,7 kuud vs 11,8 kuud (HR HR 0,65; $p < 0,001$). 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; $p < 0,001$). 24 kuu pärast oli elus PD-L1 CPS ≥ 10 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_{QALY} 56 566 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 -27,8%.		Täiendus 2026: KEYNOTE-859 pikaajalised tulemused kinnitavad, et pembrolizumabi lisamine keemiaravile annab püsiva ja ajas stabiilse raviefekti. Kõige väljendunud ja kliiniliselt tähenduslikum raviefekt ilmneb PD- L1 CPS ≥ 10 alarühmas. Mediaanne üldise elulemuse vahe 15,8 kuu versus 11,8 kuu kasuks, mis tähendab 4-kuulist elulemuse võitu. Kasutuselevõttust tulenev lisakulu hinnanguliselt 1 patsiendi kohta eurot ning 31 patsiendi korral eurot.