

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Mao- või mao-söögitoru ühenduskoha vähi perioperatiivne ravi durvalumabiga, neljanädalane ravikuur
Taotluse number	1769
Kuupäev	August 2026

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

AstraZeneca Eesti OÜ taotleb uue ravimiteenuse „Mao- või mao-söögitoru ühenduskoha vähi perioperatiivne ravi durvalumabiga, neljanädalane ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Teenus hõlmab durvalumabi manustamist kombinatsioonis FLOT-keemiaraviga kahe kuuri ulatuses enne operatsiooni (neoadjuvantne ravi) ja kahe kuuri ulatuses pärast operatsiooni (adjuvantne ravi), millele järgneb 10 kuuri durvalumabi monoterapiat resektsiooniks sobivate mao- või mao-söögitoru ühenduskoha vähi (GC/GEJC) patsientide raviks.

GLOBOCANi (2022) ülemaailmse statistika andmetel on maovähk (RHK kood C16) üks levinumaid pahaloomulisi kasvajaid, mis paikneb 5. kohal uute haigusjuhtude arvu poolest ning kuulub agressiivsemate kasvaja hulka, olles 5. kohal ka vähisurmade arvestuses¹. Ligikaudu 90-95% maovähkidest on adenokartsinoomid, mida käesolev hinnang ka käsitleb. Ülejäänud osa moodustavad muud harvemad histoloogilised alatüübid². Mao ja söögitoru ühenduskoha vähk (oesophagogastric junction cancer, RHK kood C16.0) on samuti enamasti adenokartsinoom³, vastandina söögitoruvähile (RHK kood C15), mis on enamasti lamerakuline kartsinoom.

Eestis registreeriti 2022. aastal kokku 9 196 uut vähijuhtu, millest (C16) maovähi ning mao ja söögitoru ühenduskoha vähi juhtumeid oli 347 ehk 3,8% kõigist juhtudest. Neist 188 olid mehed ja 159 naised. Enamik juhtudest (n=196) diagnoositi vanuserühmas 70+ aastat⁴. Käesoleva taotluse seisukohalt olulise lokaalse ja regionaalse levikuga diagnoositakse umbes 36% maovähi juhtudest (22% lokaalse levikuga, 14% piirkondlike lümfisõlmede haaratusega).

Varajases staadiumis on maovähi sümptomid sageli kerged ja mittespetsiifilised (nt iiveldus, isutus ja kõrvetised), mistõttu diagnoositakse haigus tihti alles kaugelearenenud staadiumis. Varajastes staadiumites on ravi eesmärgiks kasvaja täielik eemaldamine või hävitamine, et vältida haiguse taasteket või levikut. Alates IB staadiumist on näidustatud standardravina perioperatiivne keemiaravi, ESMO 2024⁵ ravijuhise järgi eelistatakse ravivalikul kolmikravi skeemi, mis sisaldab

¹ Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74: 229–263.

² Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Mitchell HM. Pattern-recognition receptors and gastric cancer. Front Immunol. 2014;5: 336.

³ Lin D, Khan U, Goetze TO et al. Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Is There an Optimal Management? Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019 Jan;39:e88-e95

⁴ PK10: Pahaloomuliste kasvaja esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. Saadaval veebilehel

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

Külastatud mai 2026

⁵ ESMO Living Guideline: Gastric Cancer. Saadaval veebilehel <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer>. Külastatud mai 2026

fluoropürimidiini, platinapreparaati ja dotsetakseeli (FLOT). Soovitatav ravi kestus on 2–3 kuud enne ja pärast operatsiooni (I,A). NCCN 2026⁶ ravijuhise esmavalikuks on samuti FLOT skeem, patsientidele, kellele kolmikravi ei sobi, soovatakse fluoropürimidiini kombinatsioonis tsisplatiini või oksaliplatiiniga (FLO). Durvalumabi ja FLOT skeemi kombinatsiooni soovatakse eelkõige patsientidele, kellel on PD-L1 CPS $\geq$ 1 või TAP $\geq$ 1%.

Teised PD-L1 immunoteraapiad (nivolumab, pembrolizumab) on soovitatud ainult teatud juhtudel - MSI-H/dMMR vormide puhul.

Joonis 1. NCCN 2026 ravijuhis

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY	
Perioperative Systemic Therapy Preferred - Fluorouracil,^a leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) (category 1)¹ - FLOT^a + durvalumab^{c,2,*} - For PD-L1 CPS $\geq$1 or TAP $\geq$1%^b (category 1) - For clinical node negative tumor (category 2A) - For PD-L1 CPS <1 or TAP <1%^b (category 2B) - For diffuse type (category 2B)^d - Fluoropyrimidine and oxaliplatin^{a,e} Other Recommended - Fluorouracil and cisplatin (category 1)³	Postoperative Chemoradiation (For patients who received less than a D2 lymph node dissection [Principles of Surgery (GAST-C)]) Fluoropyrimidine (infusional fluorouracil^a or capecitabine) before and after fluoropyrimidine-based chemoradiation¹⁰⁻¹³
Neoadjuvant or Perioperative Immunotherapy Useful in Certain Circumstances - MSI-H/dMMR tumors^b - Dostarlimab-gxly for neoadjuvant therapy only^{c,4} - Nivolumab and ipilimumab followed by nivolumab^{c,5} - Pembrolizumab^{c,6,7} - Tremelimumab and durvalumab for neoadjuvant therapy only^{c,8,9}	Postoperative Chemotherapy (For patients who have undergone primary D2 lymph node dissection [Principles of Surgery (GAST-C)]) Preferred - Capecitabine and oxaliplatin (category 1)¹⁴ - Fluorouracil^a and oxaliplatin
	Chemoradiation for Unresectable Disease (Infusional fluorouracil ^a can be replaced with capecitabine) Preferred - Fluoropyrimidine¹⁵ - Fluorouracil^a and oxaliplatin¹⁶⁻¹⁸ - Fluorouracil and cisplatin¹⁹⁻²² Other Recommended - Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine) and paclitaxel (category 2B)²³

Eestis on FLOT või FLO skeemid saadaval mao ja söögitorukasvajate perioperatiivseks raviks teenuse „323R Mao- ja söögitorukasvajate kemoteraapiakuur“ kaudu.

1.2. Taotletav teenus

Durvalumab on monoklonaalne antikeha ja PD-L1 inhibiitor, mis on näidustatud kombinatsioonis FLOT-keemiaraviga neoadjuvant- ja adjuvantravina, millele järgneb adjuvantne durvalumabi monoteraapia resetseeritava mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel⁷.

Durvalumabi efektiivsust ja ohutust taotletud näidustusel hinnati mitmekeskeskuses, topeltpimedas, platseebo-kontrolliga, randomiseeritud 3. faasi kliinilises uuringus MATTERHORN⁸. Uuringusse kaasati 948, histoloogiliselt kinnitatud resetseeritava mao- või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga (staadium II–IVA) täiskasvanut patsienti, kelle ECOG oli 0–1. Patsientide vanuse mediaan oli 62 aastat; maovähk oli 68%-l ja mao-söögitoru

⁶ NCCN Gastric Cancer 3.2026. Kättesaadaval veebilehel https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf Külastatud juuni 2026

⁷ EMA Imfinzi. Kättesaadaval veebilehel https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_et.pdf Külastatud juuni 2026

⁸ Janjigian YY, Al-Batran S-E, Wainberg ZA, Muro K, Molena D, Van Cutsem E, et al. Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2025;393: 217–230. doi:10.1056/NEJMoa2503701

ühenduskoha vähk 33%-l; 75% patsientidest olid staadiumis T0-T3 ja 25% staadiumis T4; PD-L1 ekspressioon oli $\geq 1\%$ 90%-l patsientidest.

Patsiendid said durvalumabi + FLOT keemiaravi (n=474) või platseebot + FLOT-i (n=474). Neoadjuvantse raviperioodi jooksul manustati 2 kuuri durvalumabi või platseebot iga 4 nädala tagant (kokku 8 nädalat) ja FLOT-i iga 2 nädala tagant, millele järgnes kasvaja kirurgiline resektsoon 4–8 nädala jooksul pärast viimast neoadjuvantse ravi annust. Patsiendid alustasid adjuvantset ravi 4–12 nädalat pärast operatsiooni, mille käigus said nad kaks kuuri durvalumabi või platseebot kombinatsioonis FLOT-keemiaraviga, millele järgnes 10 kuuri durvalumabi või platseebo monoterapiat.

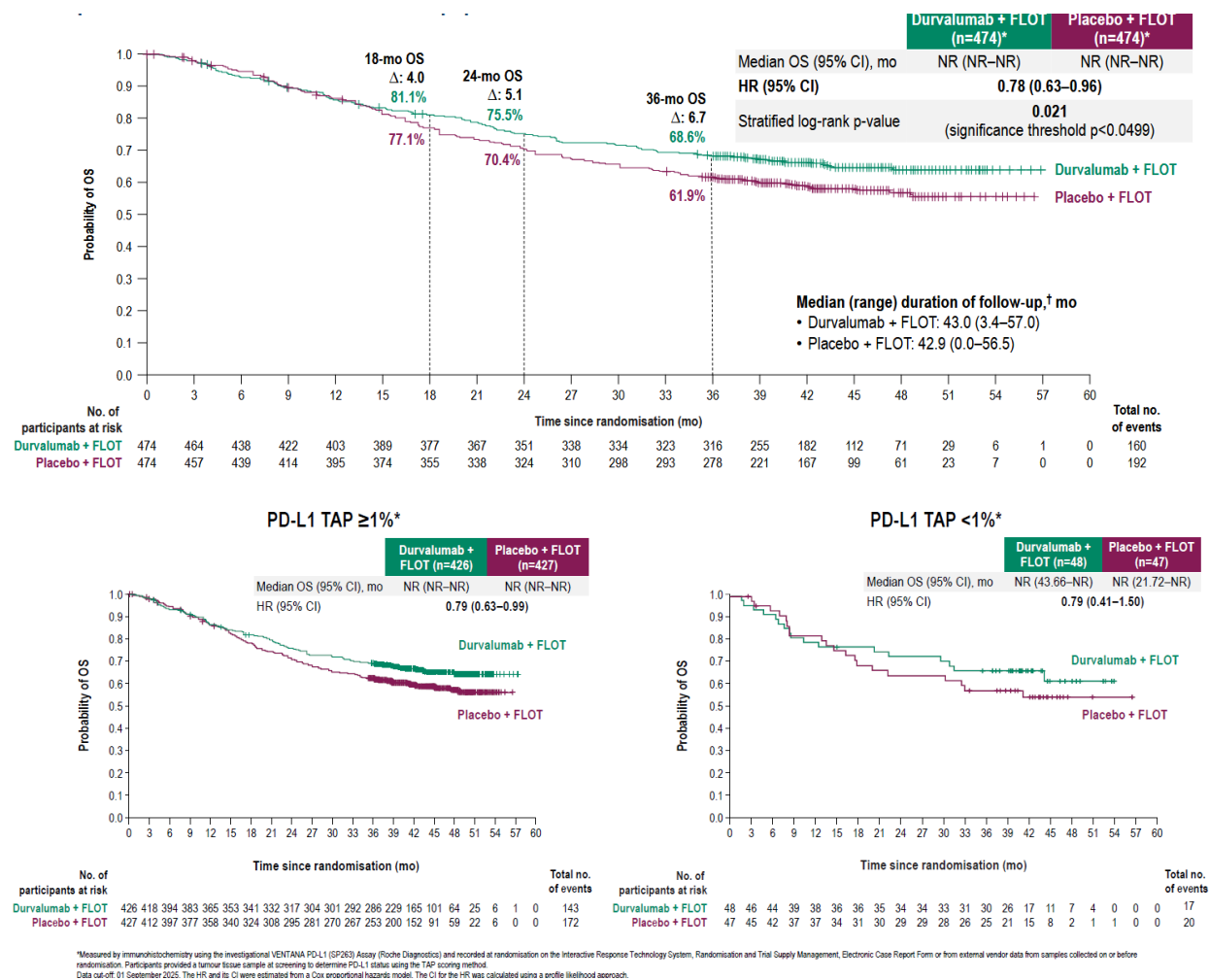
Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli sündmustevaba elulemus (EFS), teisesteks tulemusnäitajateks olid üldine elulemus (OS), täielik patoloogiline ravivastus ja ohutus.

Tabel 1. MATTERHORN uuringu tulemused

	Durvalumab-FLOT (n=474)	Platseebo-FLOT (n=474)
Sündmuste vaba periood (EFS), mediaan (kuud), esmane tulemusnäitaja, vaheanalüüs: mediaanne jälgimiseaeg 31,5 kuud	NR	32,8
	HR 0,71, 95% UI: 0,58–0,86; p<0,001	
Teisesed tulemusnäitajad		
Täieliku ravivastuse määr, CR, mediaanne jälgimiseaeg 31,5 kuud	19%	7%
Masked (≥3. astme) ravimiga seotud kõrvaltoimed, mediaanne jälgimiseaeg 31,5 kuud	60%	59%
Üldine elulemus (OS), mediaan (kuud), viimane analüüs: mediaanne jälgimiseaeg 43 kuud	NR	NR
	HR 0,78, 95% UI: 0,63–0,96; p=0,021	
Üldine elulemus (OS) PD-L1 TAP≥1%, mediaanne jälgimiseaeg 43 kuud	HR 0,79, 95% UI: 0,63–0,99	

Viimase analüüsi ajaks (mediaanse jälgimisajaga 43 kuud) oli durvalumabi rühmas registreeritud 145 surma (31% patsientidest) ja platseebo rühmas 176 surma (37% patsientidest) ehk tulemused olid ebaküpsed. Alampopulatsioonis, kelle PD-L1 TAP $\geq 1\%$ oli erinevus platseebost statistiliselt oluline, alampopulatsioonis, kelle PD-L1 TAP $< 1\%$, aga mitte. Uuringu prognoositav lõpp on 2027.aastal.

Joonis 2. Üldine elulemus (mediaanne jälgimisaeg 43 kuud)⁹



1.3. Alternatiiv

Eestis on mao- või mao-söögitoru ühenduskoha vähi perioperatiivsed ravivalikud piiratud. Ravistandardiks on perioperatiivne FLOT. FLO-d kasutatakse nendel patsientidel, kel kaasuvad haigused või üldseisund piirab FLOTi kasutamist. Väga üksikutel patsientidel kasutatakse ka CAPOX-keemiaravi. Nimetatud skeemid on saadaval teenusega 323R “Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur”. Lisaks on Eestis kättesaadav nivolumabi adjuvantravi teenusega 435R “Söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi adjuvantravi nivolumabiga, kahenädalane ravikuur”.

Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuuri (kood **323R**) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

1) 5 FU kombinatsioon tsisplatiiniga: mao- ja söögitoruvähi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on vastunäidustus oksaliplatiinile ja suukaudsele ravile;

⁹ Tabernero et al. Final overall survival and the association of pathological outcomes with event-free survival in MATTERHORN: a randomised, Phase 3 study of durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel in resectable gastric / gastroesophageal junction adenocarcinoma. ESMO 2025

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 kaugele arenenud kasvajaga haigel;

4) karboplatiin kombinatsioonis paklitakseeliga preoperatiivseks samaaegseks kiiritus- ja keemiaraviks patsiendil, kellel esineb lokaalselt ja/või regionaalselt levinud söögitoruvähk või mao ja söögitoru ühenduskoha vähk;

5) dotsetakseeli, oksaliplatiini, fluorouratsiili ja foliinhappe kombinatsioonravi: maovähi, söögitoru adenokartsinoomi või mao ja söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi perioperatiivne ravi agressiivset keemiaravi taluval haigel, maovähi või söögitoru adenokartsinoomi palliatiivne ravi;

6) oksaliplatiini, fluorouratsiili ja foliinhappe kombinatsioonravi: maovähi, söögitoru adenokartsinoomi või mao ja söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi palliatiivne ja perioperatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on vastunäidustus suukaudsele ravile;

7) oksaliplatiini kombinatsioon kapetsitabiiniga: maovähi, söögitoru adenokartsinoomi või mao ja söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi palliatiivne ja perioperatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on vastunäidustus dotsetakseelile;

8) irinotekaani monoterapia: mao- või söögitoruvähi või mao ja söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi 2. rea palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel plaatinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi järel;

9) dotsetakseeli monoterapia: mao- või söögitoruvähi või mao ja söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi 2. rea palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel plaatinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi järel.

Söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi adjuvantravi nivolumabiga (kood **435R**) teenus on kättesaadaval järgmistel tingimustel:

- 1) Tervisekassa võtab koodiga 435R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi korral heas üldseisundis (ECOG 0–1) patsiendilt, kellel esineb jääkhaigus vähemalt ypN1 või ypT1 pärast radiokemoteraapiat ja täielikku kirurgilist resektsiooni.
- 2) Koodiga 435R tähistatud ravimiteenust võib kasutada kuni haiguse progresseerumiseni ja/või vastuvõetamatute kõrvaltoimete tekkimiseni, kuid maksimaalselt üks aasta.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Durvalumabi manustatakse intravenoosselt annuses 1500 mg iga 4 nädala järel kombinatsioonis FLOT keemiaraviga, patsiendid saavad 2 kuuri enne operatsiooni, 2 kuuri pärast operatsiooni ning seejärel monoterapiat kuni 10 kuuri (kokku kuni 14 kuuri). MATTERHORN uuringu põhjal oli durvalumabi ravi mediaanne kestus 12,7 kuud (55 nädalat). Keskmiselt said patsiendid 9,6 ravikuuri durvalumabiga.

Durvalumabi ühe viaali 500mg/10ml hinnaks on ■ eurot hulгимүүгihinnas käibemaksuga (■ hulгимүүгистuhinnas km-ta). Ühe patsiendi 9,6 kuuri perioperatiivset ravi durvalumabiga maksab

■ eurot ning 14 kuuri - ■ eurot (42 viaali). Sellele lisandub 4 kuuri FLOT keemiaravi maksumusega 1 602 eurot patsiendi kohta, kasutades uuringu manustamise skeemi ja komponentide ühiku hindasid Tervisekassa Tervishoiuteenuste loetelu lisas 15 (01.07.2026) või 1 036 eurot, kasutades kalkultatsioonis teenuse 323R piirhinda (258,96 x 4).

Durvalumabi hulгимүүgi ostuhinnad km-ta on saadaval 13 Euroopa riigi kohta ning on 500mg viaali kohta vahemikus 1 731 kuni 2 700 eurot. Tuleb arvestada ka sellega, et eelmainitud hindade osas võib olla rakendatud peidetud allahindluse mehhanisme.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Kanada CDA-AMC 2026¹⁰ soovitas durvalumabi hüvitamist kombinatsioonis FLOT-iga resetseeritava mao- või mao-söögitoru ühenduskoha vähi (GC/GEJC) perioperatiivseks raviks (II–IVA staadium) tingimusel, et ravimi hind langeb ning praktilised kasutustingimused on täidetud. CDA-AMC järeltas uuringu MATTERHORN põhjal, et durvalumab + FLOT pakub aktsepteeritavat kliinilist väärtust võrreldes perioperatiivse FLOT + platseeboga. Samas tõi CDA-AMC esile mitmeid ebakindlusi.

Esiteks ei kajastanud esitatud mudel piisavalt Kanada tegelikku kliinilist praktikat järgneva ravi kasutamisel pärast haiguse retsidiivi. Taotleja eeldas, et süsteemset järgnevat ravi saab 27,6% patsientidest, kuid kliiniliste ekspertide hinnangul oleks realistlik osakaal ligikaudu 42%. Lisaks ei olnud mudelis täielikult esindatud tänapäevased ravivõimalused, Kanada praktikas kasutatakse ka alternatiivseid ravistrateegiaid nagu näiteks neoadjuvantne kemoradioterapia, millele järgneb kirurgia ja adjuvantne nivolumab; erinevad keemiaravi skeemid; trastuzumab derukstekaan. CDA-AMC küll korrigeeris järgneva ravi saajate osakaalu ülespoole, kuid järgnevate ravide kulude ja nende mõju hinnangusse jäi siiski märkimisväärne ebakindlus.

Teiseks peeti ebakindlaks haiguse loomuliku kulu pikaajalist modelleerimist, sh retsidiivi riski, retsidiivijärgset elulemust ja sündmustevabas seisundis suremust. Taotleja prognoosis, et 5 aasta möödudes on haigusvabad 69% durvalumabi + FLOT ravi saanud patsientidest võrreldes 55,9%-ga ainult FLOT-ravi saanutest. Kliiniliste ekspertide hinnangul võis selline ekstrapolatsioon üle hinnata pikaajalist haigusvaba elulemust ning ei pruukinud kajastada tegelikku kliinilist praktikat. Tulenevalt eelnevast kasutas CDA-AMC konservatiivsemat lähenemist, tuginedes uuringus vaadeldud Kaplan–Meieri andmetele ning piirates statistilist ekstrapolatsiooni ainult jälgimisperioodist väljapoole jäävale ajale.

Kolmandaks peeti liiga optimistlikuks retsidiivse haiguse kasulikkuse (utility) väärtust. Taotleja kasutas väärtust 0,794 retsidiivi korral, kuid ekspertide hinnangul alahindas see sümptomite koormust, ravi kõrvaltoimeid ja funktsionaalse seisundi halvenemist. CDA-AMC kasutas konservatiivsemat väärtust 0,730, mis oli paremini kooskõlas kirjanduse ja NICE varasemate hinnangutega.

Kokkuvõttes leidis CDA-AMC, et durvalumab + FLOT annab tõenäoliselt kliinilist kasu resetseeritava GC/GEJC ravis, kuid kulutõhususe hinnang on seotud märkimisväärse

¹⁰ CADTH Durvalumab Apr 2026. Kättesaadaval veebilehel <https://www.cda-amc.ca/durvalumab-4> Külastatud juuli 2026

ebakindlusega. Majandusanalüüsi tulemuste kohaselt andis durvalumab + FLOT võrreldes ainult FLOT-iga +1,44 QALYt ja +1,63 eluaastat. Baasstsenaariumis oli kulutõhususe määr ICER 67 176 Kanada dollarit QALY kohta, mis vastab ligikaudu 44 000 eurole QALY kohta.

Joonis 3. Kanada CDA-AMC baasstsenaarium

Stepped analysis	Sponsor's value or assumption	CDA-AMC value or assumption
1. Proportion of patients receiving first subsequent therapy	• 26.7% • The proportion of patients receiving first subsequent therapy was not explicitly applied to first subsequent therapy costs.	• 42.0% • The proportion of patients receiving first subsequent therapy was explicitly applied to first subsequent therapy costs.
2. Uncertainty around the long-term time-to-first recurrence	Durvalumab + FLOT: generalized gamma FLOT: generalized gamma	Durvalumab + FLOT: KM + generalized gamma FLOT: KM + generalized gamma
3. Uncertainty around the long-term time-to-death	Durvalumab + FLOT: generalized gamma FLOT: generalized gamma	Durvalumab + FLOT: KM + generalized gamma FLOT: KM + generalized gamma
4. Uncertainty around the long-term post recurrence survival	Durvalumab + FLOT: log-logistic FLOT: log-logistic	Durvalumab + FLOT: KM + log-logistic FLOT: KM + log-logistic
5. Lack of face validity of health-state utility value (recurred disease)	Utility decrement method Event free: 0.832 Recurred disease: 0.794	Modified literature-based recurrent disease Event free: 0.832 Recurred disease: 0.730
CDA-AMC base case (health care payer perspective)	—	1 + 2 + 3 + 4 + 5

CDA-AMC = Canada's Drug Agency; FLOT = fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel; KM = Kaplan-Meier.

CDA-AMC was unable to resolve the issues with expert concerns related to the types and distributions of subsequent therapies because of structural limitations in the submitted model and insufficient data on the real-world use, combination patterns, and treatment duration of immunotherapy-based regimens and trastuzumab deruxtecan.

Ühendkuningriik NICE 2026¹¹ soovitas durvalumabi hüvitamist kombinatsioonis FLOT-iga resetseeritava mao- või mao-söögitoru ühenduskoha vähi (GC/GEJC) perioperatiivseks raviks tingimusel, et ravimit tarnitakse vastavalt hinnakokkuleppele. NICE leidis, et kliinilise uuringu tulemused näitavad, et durvalumab koos FLOT-iga pikendab sündmustevaba perioodi ja elulemust võrreldes platseebo ja FLOT-iga. Otsuse tegemisel tunnistas NICE, et kliinilises efektiivsuses ja majandusmudelil esineb teatud ebakindlust, kuid kõige tõenäolisemad kulutõhususe hinnangud jäävad vahemikku, mida NICE peab NHS-i ressursside aktsepteeritavaks kasutuseks.

Sõltumatu hindamisrühm EAG pidas majandusmudeli struktuuri kõige suuremaks ebakindluse allikaks. Tootja oli esitanud de novo semi-Markovi mudeli kolme tervise seisundiga (sündmusvaba, retsidiveerunud haigus, surm), kus üldist elulemust modelleeriti kaudselt asendustulemusnäitajate kaudu. EAG leidis, et see lähenemine viis elulemuse ülehindamiseni durvalumabi kasuks võrreldes MATTERHORN uuringu tegelike andmetega ning mudeli struktuur ei võimaldanud seda parandada, ilma et see tekitaks moonutusi teistes tulemusnäitajates. EAG soovitas selle asemel jaotatud elulemusmudelit (partitioned survival model, PSM), mis oleks võimaldanud elulemuse otsest ekstrapoleerimist ja oleks olnud kooskõlas MATTERHORN andmetega. EAG ei viinud läbi omapoolseid alternatiivseid stsenaariume, kuna mudeli struktuuri tõttu oleks selliste analüüside suund ja ulatus võinud olla eksitav. EAG eelistaks eemaldada mudelist eelduse "paranemisest" viie aasta möödudes, kuid ei esitanud selle kohta enda analüüsi.

3.2. Kulutõhusus Eestis

¹¹ NICE TA1160 Durvalumab Jun 2026. Kättesaadaval veebilehel <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1160/chapter/1-Recommendation> Külastatud juuli 2026

Durvalumabi kulutõhususe hindamiseks resetteeritava mao- või mao-söögitoru ühenduskoha vähi (GC/GEJC, gastric/gastro-oesophageal junction cancer) perioperatiivses ravis Eesti oludes on esitatud semi-Markovi mudel (mida esitati ka Ühendkuningriikides hindamiseks), mis tugineb MATTERHORN uuringu tulemustele üldpopulatsioonis. Mudelis võrreldakse durvalumabi kombinatsiooni FLOT keemiaraviga standardse keemiaravi põhineva perioperatiivse raviga. Analüüs on teostatud Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt. Mudeli ajahorisont on 39 aastat, kulusid ja tervisetulemusi on diskonteeritud 3,5% aastas ning mudeli tsükli pikkus on 1 kuu.

Taotleja analüüsis leiti, et durvalumab ravi parandab oluliselt elulemust, andes patsientidele juurde 1,75 eluaastat (LY) ning 1,41 QALY-t. Durvalumabi täiendkulu võrreldes standardse FLOT perioperatiivse raviga oli ■ €, mis omakorda andis ICER tulemuseks 35 204 € QALY kohta. Mudel on tundlik diskonteerimismäära ning kasulikkuse väärtuste suhtes.

Tabel 2. Taotleja baasjuhtumi diskonteeritud tulemused

	Durvalumab-FLOT	Platseebo-FLOT	Täiendav
Kulud	■ €	■ €	■ €
LY	8,69	6,94	1,75
QALY	7,00	5,59	1,41
ICER/QALY			35 204 €

*Taotleja kasutas analüüsis durvalumabi konfidentsiaalse allahindlusega hinda

Tervisekassa tegi mudelis järgmised muudatused

- A. Tervisekassa statistika andmetel oli maovähiga teenuste 323R ja 435R kasutajate keskmine vanus 66,6 aastat ning seda kasutati ka modelleerimisel (taotleja analüüsis oli keskmine vanus 61).
- B. C. ja D. Tervisekassa leidis, et 39-aastane ajahorisont on mudeli jaoks liiga pikk, arvestades, et ravi vajavate patsientide keskmine vanus Eestis on 67 aastat ning uuringu elulemuse andmed on kättesaadavad ainult 43-kuulise jälgimisperioodi kohta. Tervisekassa testis kolme stsenaariumi, mille puhul oli mudeli ajahorisont vastavalt 10, 15 ja 20 aastat (B, C ja D vastavalt).
- E. Taotleja poolt sündmustevaba perioodi (event-free state) jaoks kasutatud kasulikkuse (utility) väärtus 0,84 on väga kõrge ning põhineb MATTERHORN uuringu tulemustel. Võrdluseks, Euroopa vanemaealise üldpopulatsiooni keskmine kasulikkuse (utility) väärtus on ligikaudu 0,79¹². Tervisekassa kasutas samu väärtusi nagu Kanada oma hinnangus: 0,832 „event-free“ seisundi ning 0,730 „recurred disease“ seisundite jaoks. Taotleja vastavad väärtused olid kõrgemad: 0,840 „event-free“, 0,780 „recurred disease“ seisundite puhul.
- F. Taotleja eeldas, et patsiendid, kes on olnud haigusvabad 60 kuud (5 aastat), loetakse tervenenuks. Käesoleval hetkel puuduvad seda eeldust kinnitavad andmed. Tulenevalt eelnevast lähtus Tervisekassa konservatiivsest lähenemisest ning eeldas mudelis, et tervenemispunkti ei ole. Üllatuslikult näitas mudel selle eelduse muutmisel täiendavate

¹² Buchholz et al. EQ-5D-3L Norms for the European Older Population: Country-Specific Norms for 15 European Countries Based on the Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe. Value Health. 2023 May;26(5):721-732.

QALY-de kasvu 1,41-lt 1,83-ni. Tervisekassal tekkisid seetõttu küsimused mudeli usaldusväärsuse kohta.

Uuringu elulemuse andmed on kättesaadavad ainult 43-kuuse jälgimisperioodi kohta ning suurem osa durvalumabiga seotud mudelis saadud kasust põhineb tulemuste ekstrapoleerimisel. Tootja kasutas kogu mudeli ajahorisondi ulatuses parameetrilist lähenemist, mis suure tõenäosusega ülehindas durvalumabi kasu. Tervisekassa arvates tuleks durvalumabi hindamisel lähtuda konservatiivsematest stsenaariumitest ja ICER ländendist 20 000 EUR QALY kohta.

Tabel 3. Tervisekassa tulemused

Stsenaarium	Durvalumab-FLOT vs. platseebo-FLOT	
	Täiendavaid QALYsid	ICER €/ QALY
A: Keskmise vanus 66,6 aastat (mitte 61)	1,15	43 348
B: Ajahorisont 10 aastat (mitte 39)	0,69	71 454
C: Ajahorisont 15 aastat (mitte 39)	1,02	48 612
D: Ajahorisont 20 aastat (mitte 39)	1,23	40 305
E: Kasulikkuse määrad 0,832 „event free“ ja 0,730 „recurred disease“	1,42	34 871
F: Pole tervenemispunkti	1,83	28 297
A+B+E+F	0,72	69 330

Tulenevalt asjaolust, et adjuvantravi osas on durvalumabile osaliselt alternatiiviks ka nivolumabi adjuvantravi, teostas Tervisekassa lihtsustatud kuluvõrdluse, mille põhjal on durvalumabi adjuvantravi nivolumabist ■ kallim (maksimaalse ravitsükli arvu korral aastas). Kliinilise efektiivsuse otsese võrdluse andmed puuduvad ning ravimite terapeutilised näidustused ja sihtpatsientide populatsioonid kattuvad vaid osaliselt.

Tabel 4. Lihtsustatud kulude võrdlus nivolumabi ja durvalumabi adjuvantravi kohta

Toimeaine	Nivolumab	Durvalumab
Näidustus	Söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi adjuvantravi nivolumabiga (kood 435R)	Mao- või mao-söögitoru ühenduskoha vähi perioperatiivne ravi durvalumabiga (taotletav teenus)
Manustamine tsüklis adjuvantravis	240mg	1500mg
Maksimaalne tsükli arvu adjuvantravis	26	12
Tsükli kestus nädalates	2	4
Tervisekassa kulu tsüklis adjuvantravis	■ €	■ €
Tervisekassa kulu maks.tsükli arvu puhul adjuvantravis	■ €	■ €

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul vajaks Eestis taotletud näidustusel perioperatiivseks raviks durvalumabi keskmiselt 82 uut patsienti aastas. Arvutuskäik on järgmine: Eestis diagnoositakse keskmiselt 352 maovähi esmasjuhtu aastas; ligi 36% ehk 125 esmaselt diagnoositud juhtudest on lokoregionaalses staadiumis; ekspertide hinnangul teostatakse 40%-le patsientidest Eestis radikaalset gastrektomiat (141 juhtu) ning süsteemisele ravile on sobilikud umbes 85% patsientidest (120 patsienti), kellest perioperatiivset ravi saab umbes 90% (108 patsienti). Perioperatiivset FLOT-skeemi kasutab arstide hinnangul 85% ehk 92 patsienti. Prognoosis on eeldatud, et umbes 10% patsientidest võivad vajada perioperatiivse immuunravi + FLOT skeemi asemel perioperatiivset FLO-keemiaravi (ehk teisisõnu 82 saaks durvalumabi perioperatiivset ravi).

Taotleja esitatud oletusi on raske kontrollida. Tervisekassa andmetel hüvitati 2025. aastal teenust 323R „Mao- ja söögitorukasvajate kemoteeraapiakuur“ 405 isikule, mis hõlmas perioperatiivset ravi, aga ka palliatiivset ravi ja esimese ja teise raviliini ravi. Nivolumabi adjuvantravi (435R) hüvitati 2025. aastal kolmele patsiendile.

Arvestades, et patsient vajab keskmiselt 9,6 kuuri durvalumabravi, mida kasutatakse lisaks keemiaravile, oleks 82 patsiendi eeldatav lisakulu ■ eurot. Maksimaalse 14 kuuri pikkuse ravikestuse juures oleks lisakulu ■ eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Patsiendi poolt tehtavad kulud transpordile ravimi manustamiseks keskustes.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline. Teenuse liigkasutamine tuleks rakendustingimustega välistada.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Vastavalt uuringu tingimustele, müügiloajärgsele näidustusele ja NCCN ravijuhisele peaks durvalumabi ravile kehtima järgmised rakendustingimused:

- resetseeritava mao- või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi (staadium II–IVA) raviks täiskasvanud patsientidel
- kellel on PD-L1 CPS $\geq$ 1 või TAP $\geq$ 1%.
- kombinatsioonis FLOT keemiaraviga perioperatiivse ravina,
- millele järgneb durvalumabi monoteeraapia adjuvantravina progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni või maksimaalselt 14 kuuri.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Mao- või mao-söögitoru ühenduskoha vähi perioperatiivne ravi durvalumabiga, neljanädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	AstraZeneca Eesti OÜ	
Teenuse alternatiivid	323R keemiaravi	
Kulutõhusus	Tervisekassa 10-aastase ajahorisondiga analüüsis leiti, et durvalumab ja FLOT perioperatiivne ravi annab võrreldes FLOT perioperatiivse raviga juurde 0,72 QALY-t ning ICER on 69 330 € QALY kohta	Taotleja 39-aastase ajahorisondiga analüüsis leiti, et durvalumab ja FLOT perioperatiivne ravi annab võrreldes FLOT perioperatiivse raviga juurde 1,41 QALY-t ning ICER on taotluses esitatud konfidentsiaalse hinnaga 35 204 € QALY kohta
Omaosalus	Ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis	82 uut patsienti aastas
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku	Maksimaalselt 14 kuuri patsiendi kohta
Teenuse piirhind	Durvalumabi 1500mg (ühe kuuri) hinnaks on ■€; Sellele lisanduvad FLOT-keemiaravi kulud ja manustamiskulud	
Kohaldamise tingimused	Resetseeritava mao- või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi (staadium II–IVA) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on PD-L1 CPS≥1 või TAP ≥1%, kombinatsioonis FLOT keemiaraviga perioperatiivse ravina, millele järgneb durvalumabi monoteraapia adjuvantravina progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni või maksimaalselt 14 kuuri	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	■€ aastas	Arvestades, et patsiendid vajavad keskmiselt 9,6 kuuri durvalumabi ning prognoositakse 82 patsienti aastas
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	AstraZeneca Eesti OÜ taotleb durvalumabi perioperatiivse ravi lisamist tervishoiuteenuste loetellu mao- või mao-söögitoru ühenduskoha vähi raviks täiskasvanud patsientidel. Hetkel on durvalumabile alternatiiviks FLOT keemiaravi teenuse 323R raames. Durvalumabi perioperatiivset ravi uuriti randomiseeritud avatud mitmekeskuselises III faasi uuringus MATTERHORN (N=948). Uuringus saavutasid durvalumab-FLOT perioperatiivset ravi saanud patsiendid statistiliselt oluliselt pikem sündmustevaba elulemuse võrreldes FLOT perioperatiivset ravi saanutega (HR 0,71, 95% UI: 0,58–0,86; p<0,001). Durvalumabi rühmas ei olnud mediaanset sündmustevaba elulemust 31,5-kuulise jälgimisaja jooksul veel saavutatud. Patoloogilise täieliku ravivastuse (pCR) määr oli durvalumabi rühmas kõrgem kui kontrollrühmas (19% vs 7%). Üldise elulemuse tulemused olid viimase analüüsi hetkel veel ebaküpsed (mediaanne jälgimiseaeg 43 kuud), kuid täheldati positiivset trendi durvalumabi kasuks (HR 0,78). Kulutõhususe analüüs (Tervisekassa stsenaarium) näitas, et durvalumabi ja FLOT skeemi kombineeritud perioperatiivne ravi annab võrreldes FLOT perioperatiivse raviga juurde 0,72 QALY-t ning ICER on	

	taotluses esitatud hinnaga kuni 69 330 € QALY kohta. Taotleja hinnangul vajaks durvalumabi keskmiselt 82 uut patsienti aastas. Arvestades, et patsient vajab keskmiselt 9,6 kuuri durvalumabi, mida kasutatakse lisaks keemiaravile, oleks 82 patsiendi eeldatav lisakulu aastas ■ eurot.
--	--