

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis lenvatinibiiga kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomi ravis, kellel haigus progresseerub ravi ajal või pärast ravi mis tahes plaatinat sisaldava raviskeemiga ning kellele ei sobi kuratiivne kirurgiline ravi ega kiiritusravi
Taotluse number	1499
Kuupäev	08.2022, täiendatud 05.2023

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb pembrolizumabi hüvitamist kombinatsioonis suukaudse lenvatinibiiga **emakakeha ehk endomeetriumi vähi näidustusel (RHK-10 järgi C54, edaspidi EC)**. Ravi oleks ette nähtud **MSI-H/dMMR** või **pMMR** (ehk MitteMSI-H/dMMR) molekulaarse alatüübiga patsiendile, kelle haigus on kaugelearenenud (III või IV staadium) või retsidiveerunud I rea süsteemravi foonil (mis tahes plaatinat sisaldavalt raviskeemilt), eeldusel, et seejuures pole patsiendile kuratiivne kirurgiline või kiiritusravi sobilik. Ravimkomponenti pembrolizumab soovitakse lisada keemiaravi teenusesse 327R ning lenvatinibi soovitakse kasutada ravimite loetelu kaudu (eeldab rakendustingimuste muudatust).

EC on emaka limaskestast alguse saanud pahaloomuline kasvaja, mis on kõige sagedasem ginekoloogiline kasvaja Eestis (esmajuhte aastas ~237¹). Eristatakse kahte tüüpi EC:

- I tüüp – hormoonsõltuv, endometroidne, tekib menopausi järgselt (ca 80% juhtudest).
- II tüüp - hormoonsõltumatu, agressiivne, tekib enamasti noorematel.

Taotletav kombinatsioonravi on kasutatav mõlema eeltoodud tüübi puhul.

EC on heterogeene haigus, mille molekulaarse profiili alusel jagatakse kasvaja erinevateks alatüüpideks²:

- POLE_{mut} kasvajakasvaja;
- MSI-H/dMMR - kõrge mikrosatelliitide ebastabiilsusega kasvajakasvaja (ca 16-30% juhtudest);
- mitteMSI-H/dMMR ehk pMMR - valepaardumisreparatsiooni geeni defektsusega kasvajakasvaja;
- madalate koopiate arvuga kasvajakasvaja (CN_{low} , nt $\text{p53}_{\text{wild-type}}$)
- kõrgete koopiate arvuga kasvajakasvaja (CN_{high} , nt $\text{p53}_{\text{mutant}}$)

EC leviku ulatust hinnatakse FIGO klassifikatsiooni alusel. Mida varasemalt kasvaja avastatakse, seda paremad on ravi tulemused. Enamasti (~80% juhtudest) avastatakse haigus I staadiumis (5-aasta elulemus ~95%), kuid kaugelearenenud haiguse korral on sama näitaja ~17%. Üle 90% endomeetriumi vähi juhtudest tekivad üle 50a patsientidel. Tõhusaimaks raviviisiks EC korral on kirurgiline ravi (adjuvantravina on kasutusel kiiritusravi või selle kombinatsioon keemiaraviga). Retsidiveerunud või kaugelearenenud kasvaja korral on näidustatud palliatiivne ravi karboplatiini ja paklitakseliga. Selle järgselt (2-RL) puudub ravistandard, kasutusel on doksorubiitsiin

¹ Eesti Vähiregister. PK10: Pahaloomuliste kasvajakasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi (aastad 2015-2019)

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5154099/>

monoteraapia või paklitakseel, kuid taotleja selgituste kohaselt on neil olulised kõrvaltoimed (alopeesia, perifeerne polüneuropaatia ja hematoloogiline toksilisus).

NCCN ravijuhend (v2.2023)³ toob taastekkinud või metastaatilise haiguse korral 2-RL soovitusena välja pMMR korral lenvatiniibi kombinatsiooni pembrolizumabiga (kategooria 1) ning MSI-H/dMMR korral monoteraapia pembrolizumabiga (soovitus 2A). Alternatiivselt nimetatakse mõlema molekulaarse alatüübi korral ka bevatsizumabi (soovitus 2A).

ESGO (*European Society of Gynaecological Oncology*) ravijuhend (2021)⁴ toob välja, et 2-RL on kasutatav doksorubitsiin/paklitakseel, kuid võib kaaluda ka platinapõhise skeemi kordamist. MSI-H/dMMR korral soovitatakse pembrolizumabi monoteraapiat ning pMMR korral pembrolizumabi kombinatsiooni lenvatiniibiga.

BGCS (*British Gynaecological Cancer Society*) ravijuhendi (2021)⁵ kohaselt tuleks 2-RL kaaluda patsientide puhul, kes on retsidiiveerunud ≥ 6 kuud pärast karboplatiin/paklitakseeli ravi, uuesti platinapõhise skeemi kordamist (Grade C). Patsientidele, kelle haigus on dMMR või kannab POLE_{mut} peaks pakkuma PD-1 inhibiitoreid (Grade B).

Eestis on endomeetriumivähi näidustusel kättesaadavad:

- teenus 327R - keemiaraviskeemid:
 - tsisplatiin+doksorubitsiin (metastaatilise endomeetriumikartsinoomi ravi);
 - paklitakseel+platinapreparaat (metastaatilise endomeetriumikartsinoomi ravi, kui antratsükliin on vastunäidustatud);
 - tsisplatiin+ifosfamiid (levinud endomeetriumisarkoomi ravi).
- teenus 297R – bevatsizumab;
- ravimite loetelu kaudu hormoonravi medroksüprogesterooniga;
- etoposiid – erandkorras.

Taotletava kombinatsioonravi (PEM+LEN) efektiivsust on uuritud III-faasi randomiseeritud avatud disainiga mitmekeskuselises aktiivse võrdlusrühma kontrolliga uuringus **KEYNOTE-775**⁶ täiskasvanud patsientidel (mediaanvanus 65a, ECOG 0-1), kes olid varasemalt ravi saanud vähemalt ühe platinat sisaldava raviskeemi järgi (sh neoadjuvant/adjuvant). Uuringusse kaasati 827 patsienti, kelle haigus oli kaugelearenenud või taastekkinud (uuringus osalesid patsiendid sellest johtuvalt kõikidest staadiumitest, enim IVB staadiumiga ca 28%). Patsiendid stratifitseeriti MMR staatuse (dMMR n=16% või pMMR n=84%) järgi ning suhtes 1:1 saama kas PEM+LEN kombinatsiooni (n=411) või arsti valitud keemiaravi (doksorubitsiin n=416/paklitakseel n=110). Pembrolizumabi manustati patsientidele i.v 200mg iga 3 nädala järel koos suukaudse 20mg lenvatiniibiga (igapäevaselt). Ravi pembrolizumabiga teostati kuni RECIST haiguse progressioonini, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või max 24-kuud. Esmased efektiivsusnäitajad uuringus olid OS ja PFS⁷. Esimese vaheanalüüsi käigus (IA1, lõplik PFS jaoks,

³ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf

⁴ Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. International Journal of Gynecologic Cancer 2021;31:12-39.

⁵ British Gynaecological Cancer Society (BGCS) Uterine Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2021/11/British-Gynaecological-Cancer-Society-v13-for-website-with-figure1.pdf>

⁶ Makke, V. et al (2022) Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med 2022; 386:437-448.

⁷ hinnatuna BICR käigus RECIST 1.1 alusel

ajutine OS jaoks) jälgimisaja mediaanil kombinatsioonravi rühmas 12,2 kuud (keemiaravirühmas 10,7 kuud) leiti:

- PFS_{mediaan} (pMMR+dMMR) kombinatsioonravi rühmas 7,2 kuud (95% CI:5,7-7,6) ning keemiaravi rühmas 3,8 kuud (95% CI: 3,6-4,2), HR=0,56 (95% CI:0,47-0,66 p<0,001).
 - pMMR harus PFS_{mediaan} kombinatsioonravi saanutel 6,6 kuud (95% CI: 5,6-7,4) ning keemiaravi saanutel 3,8 kuud (95% CI: 3,6-5,0), HR=0,60 (95% CI: 0,50-0,72; p<0,001).
- OS_{mediaan} leiti (pMMR+dMMR) kombinatsioonravi saanutel 18,3 kuud (95% CI:15,2-20,5) võrrelduna 11,4 kuud (95% CI: 10,5-12,9) kemoterapia rühmas, HR 0,62 (95% CI: 0,51-0,75 p<0,001).
 - pMMR harus oli see näitaja kombinatsioonravi saanutel 17,4 kuud (95% CI: 14,2-19,9) võrreldes 12,0 kuuga (95% CI: 10,8-13,3) kemoterapia rühmas, HR=0,68 (95% CI:0,56-0,84; p<0,001).

Kuigi dMMR haru (n=130) patsientidel ametlikku hüpoteesi testimist läbi ei viidud, siis Euroopa Ravimiamet (EMA) on nentunud, et PFS-i ja OS-i kasu võib selles harus olla isegi suurem. Keynote-775 jälgimisaeg on olnud äärmiselt lühikene, eeltoodud efektiivsusandmete analüüsi ajal oli 30,5% kombinatsioonravi rühma patsientidest jätkuvalt ravil (kemoterapia rühmas 2,6%). Jätakuvalt ravil olnud patsientidest moodustasid enamiku dMMR patsiendid (ca 45,3% vs pMMR 27,9%). Ohutus ja efektiivsusnäitajate hindamine on jätkuv, elulemuse andmed pole veel küpsed. EMA hinnanguaruande kohaselt⁸ esitab müügiloa hoidja OS lõplikud andmed eelduslikult 2022 IV kvartalis (biomarkerite järgi).

Täiendatud mai 2023. a:

Taotleja esitas 03.01.2023 Tervisekassale täiendavad andmed uuringu KEYNOTE-775 tulemuste osas (mediaan jälgimisaeg 14,7 kuud, >16-kuulise täiendava jälgimisajaga pärast vaheanalüüsi), mis avaldati 2022. a oktoobris ESMO⁹ (tulemused üldpopulatsiooni ja pMMR populatsiooni osas) ja ESGO¹⁰ (lõppanalüüsi andmed alagrupiti, sh. dMMR populatsiooni osas) erialakonverentsidel.

Lõppanalüüsi andmed kinnitavad lenvatiniibi ja pembrolizumabi kombinatsioonravi efektiivsust taotletud patsientide populatsioonil:

- **PFS_{mediaan}** (pMMR+dMMR) kombinatsioonravi rühmas **7,2 kuud** (95% CI:5,7-7,6) ning keemiaravi rühmas **3,8 kuud** (95% CI: 3,6-4,2), **HR=0,56** (95% CI:0,47-0,66).
 - **pMMR** harus PFS_{mediaan} kombinatsioonravi saanutel **6,7 kuud** (95% CI: 5,6-7,4) ning keemiaravi saanutel **3,8 kuud** (95% CI: 3,6-5,0), **HR=0,60** (95% CI: 0,50-0,72);
 - **dMMR** harus PFS_{mediaan} kombinatsioonravi saanutel **10,7 kuud** (95% CI: 5,6-20,3) ning keemiaravi saanutel **3,7 kuud** (95% CI: 3,1-4,4), **HR=0,39** (95% CI: 0,25-0,60).

⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0105-epar-assessment-report-variation_en.pdf

⁹ Makker V. et al. (2022). 525MO - Updated efficacy and safety of lenvatinib (LEN) + pembrolizumab (pembro) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with advanced endometrial cancer (aEC): Study 309/KEYNOTE-775. Annals of Oncology, 33(7): 235-282. 10.1016/annonc/annonc1054

<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/updated-efficacy-and-safety-of-lenvatinib-len-pembrolizumab-pembro-vs-treatment-of-physician-s-choice-tpc-in-patients-pts-with-advanced-e>

¹⁰ Loruso D. et al (2022). 2022-RA-653-ESGO The impact of histology, prior therapy, and dMMR status on lenvatinib + pembrolizumab outcomes in patients with advanced endometrial cancer: A subgroup analysis of Study 309/KEYNOTE-775. International Journal of Gynecological Cancer, 32(2). https://ijgc.bmj.com/content/32/Suppl_2/A102.1

- **OS_{mediaan}** (pMMR+dMMR) kombinatsioonravi rühmas **18,7 kuud** (95% CI:15,6-21,3) ning keemiaravi rühmas **11,9 kuud** (95% CI: 10,5-12,9), **HR 0,65** (95% CI: 0,51-0,77).
 - **pMMR** harus OS_{mediaan} kombinatsioonravi saanutel **18,0 kuud** (95% CI: 14,9-20,5) ning keemiaravi saanutel **12,2 kuud** (95% CI: 11,0-14,1), **HR=0,70** (95% CI: 0,58-0,83);
 - **dMMR** harus OS_{mediaan} kombinatsioonravi saanutel **31,9 kuud** (95% CI: 15,6-NR) ning keemiaravi saanutel **8,6 kuud** (95% CI: 5,5-13,4), **HR=0,43** (95% CI: 0,28-0,68).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

❖ Lenvatiniib:

Soovitav annus on 20 mg suukaudselt kord ööpäevas. Lenvima 10 mg N30 kõvakapsel maksab müügiloo hoidja andmete kohaselt jaeapteegis ■■■ EUR originaali kohta (s.o. ■■■ EUR 10 mg kapsli kohta). Lenvima 4 mg N30 kõvakapsel maksab raviminfo järgi ■■■ EUR originaali kohta (s.o. ■■■ EUR kapsli kohta). Seega maksab üks ravipäev lenvatiniibiga ■■■ EUR (ravikuu ■■■ ning raviaasta ■■■ EUR). Ravi teostatakse kuni haiguse progressioonini.

❖ Pembrolizumab:

i.v. pembrolizumabi kolmenädalase ravi konfidentsiaalne hind haiglaapteegile on ■■■ eurot (200 mg kohta). Ravi teostatakse kuni haiguse progresseerumiseni või max 24 kuud. Keynote-775 uuringus oli ravi max ravidooside arv 35 doosi (mediaandooside arv 10). Sellest lähtudes maksaks ravi pembrolizumabiga haigekassale ■■■ eurot (mediaandooside arv-max dooside arv)

Kombinatsioonravi maksaks haigekassale 3-nädalase ravitsükli kohta seega ■■■ eurot (patsiendi raviaasta mõlema eeltoodud preparaadiga kokku ■■■ eurot).

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Täiendatud mai 2023. a:

Inglismaal (NICE)¹¹ on taotlus hindamisel, eeldatav avalikustamise aeg 21. juuni 2023.

Kanada (CADTH)¹² toetab pembrolizumabi ja lenvatiniibi kombinatsioonravi mitteMSI-H/dMMR ehk pMMR molekulaarse alatüübiga kaugelearenenud EC-ga täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud peale plaatinat sisaldava raviskeemi, eeldusel, et patsiendile pole kuratiivne kirurgiline või kiiritusravi sobilik ja ainult juhul, kui ravimi hind langeb soovitud tasemeni. ICER QALY väärtuseks võrreldes keemiaraviga saadi 366 399\$. Suurimat mõju avaldas üldise elulemuse ekstrapoleerimise meetodi valik. Leiti, et pembrolizumabi 100% hinnalangusel ületatakse ikka sobivat kulutõhususe määra 50 000\$. Juhul kui jäädi taotleja baasanalüüsi juurde, leiti, et pembrolizumabi hind peaks langema vähemalt 76%, et pidada selle kasutamist kulutõhusaks.

Šotimaa (SMC)¹³ toetab pembrolizumabi ja lenvatiniibi kombinatsioonravi kasutamist kõikidel kaugelearenenud EC-ga täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud peale plaatinat

¹¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10692>

¹² <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-and-lenvatinib-0>

¹³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-ec-full-smc2474/>

sisaldava raviskeemi, eeldusel, et patsiendile pole kuratiivne kirurgiline või kiiritusravi sobilik. Pembrolizumabi ravi toetatakse kuni 2 aastat ning ravimile kehtib konfidentsiaalne allahindlus. Kõige rohkem mõjutas kombinatsioonravi ICER QALY üldise elulemuse ekstrapoleerimise meetodi valik – ICER QALY 65 874£ → 215 888£ (kasv 230%). ICER QALY muutis ebakindlaks ka teadmatus, kaua pembrolizumabi ja lenvatiniibi ravist saadav kasu püsib (*treatment waning*). Siiski otsustati, et ebakindel kulutõhusus on aktsepteeritav, kuna seda ravi kasutatakse harva esineva haiguse elulõpu raviks.

Austraalia (PBAC)¹⁴ toetab samuti pembrolizumabi ja lenvatiniibi kombinatsioonravi kasutamist kõikidel kaugelearenenud EC-ga täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud peale plaatinat sisaldava raviskeemi (sõltumata molekulaarsest alatüübist). Taotleja taotles esialgu kombinatsioonravi hüvitamist pMMR alatüübi korral ning pembrolizumabi monoravi dMMR alatüübi korral, kuid tulenevalt KEYNOTE-775 uuringu tulemustest ning monoravi kehvast tõenduspõhisusest (võrdlusrühmata uuring KEYNOTE-158), otsustati kombinatsioonravi toetada kõikide EC alatüüpide korral, keda KEYNOTE-775 uuringusse kaasati. Kulutõhusust mõjutas enim ajahorisondi valik ja OS andmete ekstrapoleerimine. Leiti, et pembrolizumabi ja lenvatiniibi kombinatsioonravi saab pidada kulutõhusaks, kui 5-aastase ajahorisondi ja sobivaima OS ekstrapoleerimismeetodi valikul (*best-fitting parametric curve*) on ICER QALY 75 000\$ <95 000\$.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Haigekassale on esitatud jaotatud-elulemuse mudelil põhinev kulutõhususe analüüs, mis tugineb KN775 esimese vaheanalüüsi efektiivsusandmetele ning koosneb kolmest tervisestaadiumist. Analüüsis võrreldakse kombinatsioonravi SOC raviga (paklitakseel 25,5%; doksorubitsiin 74,5%). Analüüsi on kaasatud ITT populatsioon (pMMR+dMMR), kuid võimalik on vaadelda kulutõhusust ka molekulaarsete alatüüpide lõikes. OS saamiseks kasutab mudel 26 nädala PEM+LEN ja TPC KN775 andmeid, seejärel ekstrapoleerib log-logistilise funktsiooni abil üle ajahorisondi. PFS-i saamiseks kasutab mudel 10 nädala PEM+LEN ja TPC KN775 andmeid, seejärel ekstrapoleerib log-logistilise funktsiooni abil üle ajahorisondi. TTD saamiseks kasutab mudel PEM, LEN ja TPC KN775 andmete ekstrapoleerimiseks üldistatud gamma mudelit. Andmed PD tervisestaadiumi jaoks saadaks PFS-OS vahest. Taustal kasutatakse Rootsi rahvastiku üldsuse andmeid. Müügiloahoidja esitatud baasstsenaariumi kohaselt (ajahorisont 40a, 5% diskonteerimismäär) on kombinatsioonravi täiendkulu tõhususe määr (võrdluses SOC raviga):

- **ITT kohordis ICER_{QALY} 50 807 eurot (võidetakse 1,31 QALY);**
 - pMMR harus 60,569 eurot (võidetakse 1,09 QALY);
 - dMMR harus 63 850 eurot (võidetakse 1,04 QALY).
- Lühemaid ajahorisonte kasutades (teisi sisendeid korrigeerimata) annab mudel tulemuseks:
- **10-aastat: ITT kohordis ICER_{QALY} 67 760 eurot (võidetakse 0,96 QALY);**
 - pMMR patsientide harus 81 201 eurot (võidetakse 0,80 QALY);
 - dMMR harus 63 850 eurot (võidetakse 1,04 QALY).
 - **5-aastat: ITT kohordis ICER_{QALY} 105 250 eurot (võidetakse 0,60 QALY);**
 - pMMR patsientide harus 126 855 eurot (võidetakse 0,50 QALY);
 - dMMR harus 169 020 eurot (võidetakse 0,38 QALY).

Tuginedes esitatud majandusanalüüsile on tootja on teinud järelduse, et Eesti oludes ei ole tegemist kulutõhusa raviga. Kuigi tootja on teinud sellise järelduse, teostas haigekassa esitatud mudeliga kordusanalüüsi korrigeerides mudeli sisendeid. Arvestades, et OS lõplik kasu pole veel uuringus

¹⁴ Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting

selgunud (A2 analüüsi pole veel teostatud) ning arvestades patsientide keskmist vanust (KN775 andmestikul 63,5a), ei ole põhjendatud 40-aastase ajahorisondi kasutamine. Haigekassa annab tulemuse lühemate ajahorisontide kaupa. Lisaks muutis haigekassa mudelis bevatsizumabi hinda (lähtuvalt teenusest 297R) ning lisas molekulaarsest testimisest tulenevad kulud (põhinedes teenuste 66618 ning 66844 hindadele). Järgmise ravirea proportsioonidena pani haigekassa arvestama mudelis esitatud kliinilise eksperdi soovitatud osakaale ning muutis lenvatiniibi doosi intensiivsust ja pani mudeli arvestama *treatment waningut*. Eeltoodust johtuvalt kujunes ICER-i väärtuseks ajahorisonditi:

10-aastat: **ITT kohordis ICER_{QALY} 71 324 eurot (võidetakse 0,93 QALY);**

- pMMR harus ICER_{QALY} 81 817 eurot (võidetakse 0,77 QALY);
- dMMR harus ICER_{QALY} 131 973 eurot (võidetakse 0,65 QALY).

5-aastat: **ITT kohordis ICER_{QALY} 106 799 eurot (võidetakse 0,60 QALY)**

- pMMR harus ICER_{QALY} 123 589 (võidetakse 0,5 QALY);
- dMMR harus ICER_{QALY} 224 793 (võidetakse 0,38 QALY).

Ka haigekassa kordusanalüüsi tulemusel on taotletava kombinatsioonravi kulutõhusus Eesti oludes ebasoodne ning tulenevalt A2 analüüsi puudumisest ka ebakindel.

Täiendatud mai 2023. a:

Taotleja esitas Tervisekassale uuendatud kulutõhususe mudeli, mis kasutas KEYNOTE-775 lõppanalüüsi efektiivsusandmeid. Andmete mediaan jälgimisaeg randomiseerimisest jälgimisaja lõpuni (*median time from randomization to database cut-off*) oli 32,9 kuud (ca 2,7 aastat). 20 aastast ajahorisonti kasutades leidis taotleja, et pembrolizumabi ja lenvatiniibi kombinatsioonravi annab järgmised kulutõhususe väärtused:

❖ **ITT kohordis ICER QALY 61 415 eurot (võidetakse 1,05 QALY);**

- **dMMR kohordis ICER QALY 33 505 eurot (võidetakse 2,03 QALY);**
- **pMMR kohordis ICER QALY 73 715 eurot (võidetakse 0,869 QALY).**

Tervisekassal on mudeli osas mõned tähelepanekud:

- Ajahorisondi pikkus 20 aastat: Tervisekassa hinnangul on 20-aastase ajahorisondi kasutamine ülehinnatud ning mudelis oleks korrektsem kasutada lühemat ajahorisonti. Uuringu KEYNOTE-775 mediaanne jälgimisaeg oli ca 2,7 aastat, mistõttu puudub tegelikult teadmine, milline on kombinatsioonravi pikaajaline efekt ja kas see püsib muutumatuna. Seega lisab tulemuste kaugesse tulevikku ekstrapoleerimine majandusanalüüsi tulemustesse ebakindlust. Austraaliale esitatud mudelis kasutas taotleja näiteks 10 aastast ajahorisonti, kuid kohaseks peeti koguni 5-aastase ajahorisondi kasutamist.
- OS andmete ekstrapoleerimine: taotleja kasutas kulutõhususe analüüsis OS andmete ekstrapoleerimiseks mõlemas rühmas *log-logistic* mudeldamist. Selle järgi oleks OS kombinatsioonravi rühmas ja võrdlusravi rühmas vastavalt 17,71 kuud ja 10,35 kuud (vahe 7,36 kuud). Uuringu KEYNOTE-775 järgi olid OS väärtused vastavalt 18,7 kuud ja 11,9 kuud (vahe 6,8 kuud). Seega võib taotleja valitud mudeldamine kombinatsioonravist saadavat kasu ülehinnata. Tervisekassa hinnangul oleks kombinatsioonravi ja võrdlusravi OS tulemuste ekstrapoleerimiseks õigem kasutada vastavalt Weibulli ja Gompertzi mudeldamist (AIC alusel kõige paremini sobituvad), mille korral on mudeldatud OS

väärtused lähemal KEYNOTE-775 tulemustele, vastavalt 18,40 kuud ja 11,50 kuud (vahe 6,9 kuud).

- Treatment waning: taotleja eeldas, et kombinatsioonravist saadav PFS ja OS kasu on eluaegne. Tervisekassa hinnangul tuleks mudelis arvestada *treatment waning* efektiga, sest kuigi taotleja esitas Tervisekassale küpsemad kombinatsioonravi efektiivsusandmed, mis kinnitavad, et kombinatsioonravi efektiivsus keemiaravi ees püsib ka peale 2,7 aastat, jääb ebakindlaks kombinatsioonravi pikaajalisem kasu.
- Molekulaarsest testimisest tulenevad kulud: Tervisekassas lisas kulud põhinedes erialaekspertide sisendile ja teenuste 66618 ning 66804 hindadele.

Arvestades eeltoodud tähelepanekuid, viis Tervisekassa läbi kordusanalüüsi ja sai järgmised tulemused:

- Ajahorisont 5 aastat:
 - ITT kohordis ICER QALY 145 880 eurot (võidetakse 0,437 QALY);
 - dMMR kohordis ICER QALY 89 732 eurot (võidetakse 0,775 QALY);
 - pMMR kohordis ICER QALY 171 588 eurot (võidetakse 0,372 QALY).
- Ajahorisont 10 aastat:
 - ITT kohordis ICER QALY 120 937 eurot (võidetakse 0,53 QALY);
 - dMMR kohordis ICER QALY 88 275 eurot (võidetakse 0,788 QALY);
 - pMMR kohordis ICER QALY 139 951 eurot (võidetakse 0,46 QALY).
- Ajahorisont 20 aastat:
 - ITT kohordis ICER QALY 121 785 eurot (võidetakse 0,53 QALY);
 - dMMR kohordis ICER QALY 110 087 eurot (võidetakse 0,635 QALY);
 - pMMR kohordis ICER QALY 137 568 eurot (võidetakse 0,469 QALY).

Tulemused näitavad, et pembrolizumabi ja lenvatiniibi kombinatsioonravi ei ole praeguste hindade juures kuluõhus. Kui pembrolizumabi hind langeks 100%, oleks kombinatsioonravi ICER QALY isegi 20 aastase ajahorisondi juures jätkuvalt > 40 000 euro ehk 47 884 eurot. Seega, et pidada kombinatsioonravi kulutõhusaks (ICER QALY ≤ 40 000 eurot), peaks langema oluliselt nii pembrolizumabi kui ka lenvatiniibi hind.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Taotleja hinnangul vajab Eestis kombinatsioonravi EC korral esimesel kompenseerimisaastal 10 patsienti, teisel kompenseerimisaastal 20 patsienti ning edaspidi hinnanguliselt 15 patsienti aastas. Taotleja selgitab, et on patsientide prognoosil lähtunud asjaolust, et ca 8% esmasjuhtudest (n=212) diagnoositakse kaugelarenenud staadiumis (s.o. n=17). Sellele lisanduvad patsiendid, kes on retsidiiveerunud või metastaseerunud varasemalt ravilt (ca 50 patsienti). Taotleja tugineb eeldusele, et eeltoodud patsientidest ca 20% vajab kombinatsioonravi (st II rea palliatiivset ravi), viidates seejuures, et palju patsiendid selleni ei jõua. Meditsiiniline hindaja toob välja, et aastane patsientide arv võiks taotluse kontekstis olla ka kuni 20 uut patsient aastas ning dMMR patsientide arv sellest, arvestades selle molekulaarse tüübi levimusemäära (~15%), võiks olla ca 5-6 patsienti.

EHK hinnangul, arvestades, et taotleja kirjelduse järgi diagnoositakse ca 8% kaugelearenenud staadiumis (s.o. ~ 17 patsienti), mis esindab Keynote-775 uuringu ~63% patsientidest ning arvestades, et Keynote-775 uuringus olid kombinatsioonravi saanud patsientidest ~37% I ja II staadiumiga, siis võiks patsientide arv Eestis olla lähtudes uuringu osakaaludest ~24 patsienti (ca 6-7 patsienti saaks kombinatsioonravi I-II staadiumiga). Seega meditsiinilise hindaja toodud patsientide prognoosi võib pidada taotleja omast usaldusväärsemaks.

Haigekassa viitab, et ravijuhistes puudub soovitus kombinatsioonravi kasutamiseks dMMR patsientidel. Tuginedes II-faasi uuringu Keynote-158 efektiivsusandmetele soovitatakse neil patsientidel kasutada monoterapiat pembrolizumabiga. Kuigi dMMR patsiendid olid kaasatud käesoleva taotluse alusel kirjeldatud Keynote-775 kombinatsioonravi uuringusse, siis selged efektiivsusandmed dMMR harus selguvad EMA nõudmisel järgmise OS hindamise käigus (s.o. eelduslikult 2022 IV kvartal). Lisaks selgitab taotleja, et ravimikuludele lisandub molekulaarse testimisega seonduv kulu.

Kombinatsioonravi rahastamisest tulenev kulu on välja toodud alljärgnevas tabelis:

Tabel 1	Kombinatsioonravi	
	Pembrolizumab**	Lenvatiniib*
skeem	200 mg iga 3 nädala järel	14mg ö/p
Tsükleid aastas	18	365
3 nädala ravi hind	■	■
Ühe patsiendi raviaasta, EUR	■	
Patsientide arv	20	
Ravi kulu mediaanravikestusel (231 päeva), EUR	■	
Ravi kulu max ravi kestusel (24-kuud), EUR	■	

** mediaandooside arv 10; * mediaandoosi suurus 14mg ja mediaandooside arv 231 päeva

4.1. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

4.2. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

4.3. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks. Teenuse kasutamisele peaksid kehtima järgnevad rakendustingimused:

Tuleks kokku leppida taotluse esitanud erialaseltsiga.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis lenvatiniibiga kaugelearenenud või retsiveerunud endomeetriumi kartsinoomi ravis, kellel haigus progresseerub ravi ajal või pärast ravi mis tahes plaahtinat sisaldava raviskeemiga ning kellele ei sobi kuratiivne kirurgiline ravi ega kiiritusravi	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	

Teenuse alternatiivid	Teenus 327R	Endomeetriumi kasvajate kemoteraapiakuur
Kulutõhusus (täiendatud mai 2023. a)	Tervisekassa kordusanalüüsil ITT kohordis ICER QALY 121 785 eurot kuni 145 880 eurot.	pMMR harus ICER QALY 137 568 eurot kuni 171 588 eurot. dMMR harus ICER QALY 110 087 eurot kuni 89 732 eurot.
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	taotleja hinnangul 15 pt aastas:	Meditsiinilise hindaja hinnangul 20
Teenuse piirhind	Hetkel ei hinnata	
Kohaldamise tingimused	Teenus oleks näidustatud emakavähi (endomeetriumiivähi) korral MSI-H/dMMR või pMMR molekulaarse alatüübiga patsiendile, kelle haigus on kaugelarenenud (III või IV staadium) või retsidiveerunud I rea süsteemravi foonil (mis tahes plaaht sisaldavalt raviskeemilt), eeldusel, et seejuures pole patsiendile kuratiivne kirurgiline või kiiritusravi sobilik.	Ravimkomponent pembrolizumab oleks kättesaadav eraldiseiva tervishoiuteenusena, lenvatiniibi saab kasutada ravimite loetelu kaudu (eeldab rakendustingimuste muudatust). Pembrolizumabi kasutust tulenevalt Keynote-775 uuringust max 24-kuud.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Lisakulu ■■■ mlj (arvestatuna mediaanravikestusel)	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb kombinatsioonravi (PEM+LEN), mis oleks kasutatav emakavähi (endomeetriumiivähi) korral MSI-H/dMMR või pMMR molekulaarse alatüübiga patsiendile, kelle haigus on kaugelarenenud (III või IV staadium) või retsidiveerunud I rea süsteemravi foonil (mis tahes plaaht sisaldavalt raviskeemilt), eeldusel, et seejuures pole patsiendile kuratiivne kirurgiline või kiiritusravi sobilik. Ravimkomponenti pembrolizumab soovitakse lisada keemiaravi teenusesse 327R ning lenvatiniibi soovitakse kasutada ravimite loetelu kaudu (eeldab rakendustingimuste muudatust). ESGO ravijuhend toob välja, et 2-RL on kasutatav doksorubiin/paklitakseel, kuid võib kaaluda ka plaahtipõhise skeemi kordamist. MSI-H/dMMR korral soovitatakse pembrolizumabi monoterapiat ning pMMR korral pembrolizumabi kombinatsiooni lenvatiniibiga. Kombinatsioonravi tõendus põhinevad III-faasi randomiseeritud avatud disainiga mitmekeskuselises aktiivse võrdlusrühma kontrolliga uuringus KEYNOTE-775 täiskasvanud patsientidel (mediaanvanus 65a), kes olid varasemalt ravi saanud vähemalt ühe plaaht sisaldava raviskeemi järgi, võrdluses SOC keemiaraviga (doksorubiin ja paklitakseel). Esimese vaheanalüüsi käigus (IA1, lõplik PFS jaoks, ajutine OS jaoks) jälgimisaja mediaanil kombinatsioonravi rühmas 12,2 kuud (keemiaravirühmas 10,7 kuud) leiti PFS_{mediaan} (pMMR+dMMR) kombinatsioonravi rühmas 7,2 kuud (95% CI:5,7-7,6) ning keemiaravi rühmas 3,8 kuud (95% CI: 3,6-4,2), HR=0,56 (95% CI:0,47-0,66 p<0,001). pMMR harus PFS_{mediaan} kombinatsioonravi saanutele 6,6 kuud (95% CI: 5,6-7,4) ning keemiaravi saanutele 3,8 kuud (95% CI: 3,6-5,0), HR=0,60 (95% CI: 0,50-0,72; p<0,001). Kuigi dMMR haru (n=130) patsientidel ametlikku hüpoteesi testimist läbi ei viidud, siis Euroopa Ravimiamet (EMA) on nentunud, et PFS-i ja OS-i kasu võib selles harus olla isegi suurem. Keynote-775 jälgimisaeg on olnud äärmiselt lühikene, eeltoodud efektiivsusandmete analüüsi ajal oli 30,5% kombinatsioonravi rühma patsientidest jätkuvalt ravil (kemoteraapia rühmas 2,6%). Jätkuvalt ravil olnud patsientidest moodustasid enamiku dMMR patsiendid (ca 45,3% vs pMMR 27,9%). Ohutus ja efektiivsusnäitajate hindamine on jätkuv, elulemuse andmed pole veel küpsed. EMA hinnanguaruande kohasel esitab müügiloa hoidja OS lõplikud andmed eelduslikult 2022 IV kvartalis (biomarkerite järgi). Kombinatsioonravi kulutõhusus on äärmiselt ebasoodne ja lisakulu suur (ca kuni ■■■ miljonit).</p> <p>Täiendatud mai 2023. a: Taotleja esitas 03.01.2023 Tervisekassale täiendavad andmed uuringu KEYNOTE-775 tulemuste osas, mis kinnitasid lenvatiniibi ja pembrolizumabi kombinatsioonravi efektiivsust taotletud patsientide populatsioonis: OSmediaan (pMMR+dMMR) kombinatsioonravi rühmas 18,7 kuud (95% CI:15,6-21,3) ning keemiaravi rühmas 11,9 kuud (95% CI: 10,5-12,9), HR 0,65 (95% CI: 0,51-0,77). Uuemate andmete tõttu esitati Tervisekassale ka uus kulutõhususe mudel. Tulemused näitasid, et pembrolizumabi ja lenvatiniibi kombinatsioonravi ei ole praeguste hindade juures kuluõhus. Kui pembrolizumabi hind langeks 100%, oleks kombinatsioonravi ICER QALY isegi 20 aastase ajahorisondi juures jätkuvalt > 40 000 euro ehk 47 884 eurot. Seega, et pidada kombinatsioonravi kulutõhusaks (ICER QALY ≤ 40 000 eurot), peaks langema oluliselt nii pembrolizumabi kui ka lenvatiniibi hind.</p>	