

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	„Dostarlimabi ravi kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga patsientidele, kellel on dMMR/MSI-H retsidiveerunud või kaugelearenenud endomeetriumi vähk, ja kes on kandidaadid süsteemsele ravile, 3-nädalane ravikuur”
Taotluse number	1623
Kuupäev	mai 2024

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

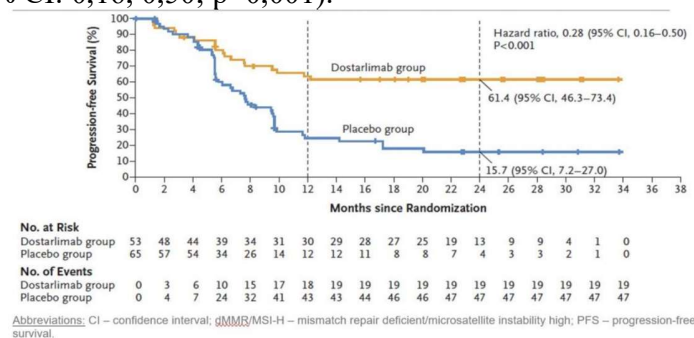
Tamro Eesti OÜ (MLH GlaxoSmithKline (Ireland) Limited) taotleb uue ravimteenuse „Dostarlimabi ravi kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga patsientidele, kellel on valepaardumisreparatsiooni geenide defektiga (*mismatch repair deficient*, dMMR)/ mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (*microsatellite instability-high*, MSI-H) retsidiveerunud või kaugelearenenud endomeetriumi vähk (diagnoosikood C54), ja kes on kandidaadid süsteemsele ravile, 3-nädalane ravikuur” lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu. Endomeetriumi vähk on endomeetriumi pahaloomuline kasvaja, mis tavaliselt avaldub ebanormaalse tupeverejooksuga.¹ Muudeks sümptomiteks võivad olla vaagna - ja seljavalu, koldeleiu olemasolu või seletamatu kaalulangus.² Endomeetriumi vähk on kõige sagedasem günekoloogiline kasvaja Eestis. 2020. aastal haigestus Eestis emakakeha vähi 251 naist (Eesti Vähiregister, Tallinn 2023). 90% emakakehavähi juhtumitest moodustab emaka limaskesta ehk endomeetriumi vähk. Enamik endomeetriumi vähi juhtudest diagnoositakse varakult (~ 80% I staadiumis), kui vähk paikneb endiselt emakas. Ligi 20% endomeetriumi kasvajatest avastatakse kaugelearenenud staadiumis (III/IV staadium), kus vähk on levinud piirkondlikult või teistesse kaugematesse kehapiirkondadesse ning on seotud oluliselt halvema prognoosiga.³

1.2. Taotletav teenus

Ravimiomaduste kokkuvõtte järgi on dostarlimab programmeeritud rakusurma valgu-1 (PD-1) vastane humaniseeritud immunoglobuliin G4 (IgG4) monoklonaalne antikeha (mAb), mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes. Dostarlimab on näidustatud kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga täiskasvanud patsientidele, kellel on valepaardumisreparatsiooni geenide defektiga (*mismatch repair deficient*, dMMR)/ mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (*microsatellite instability-high*, MSI-H) retsidiveerunud või kaugelearenenud endomeetriumi vähk, ja kes on kandidaadid süsteemsele ravile. Soovitav annus on 500 mg dostarlimabi iga 3 nädala järel kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga iga 3 nädala järel 6 tsükli vältel, millele järgneb 1000 mg dostarlimabi manustamine monoterapiiana iga 6 nädala järel kõigi järgnevate tsüklite puhul. Dostarlimabi manustamine soovitatud skeemi järgi peab jätkuma kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või kuni 3 aasta jooksul. Arst manustab dostarlimabi veenisiseselt (intravenoosse infusioonina) umbes 30 minuti jooksul.⁴ Teenust pole patsientidele Eestis varem osutatud.

RUBY (NCT03981796): käimasolev globaalne 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline platseebokontrolliga uuring, milles hinnatakse dostarlimabi ja karboplatiin + paklitakseel (CP) ohutust ja efektiivsust, millele järgneb dostarlimabi monoterapia (1. osa) või dostarlimabi pluss niraparibi (2. osa) primaarse kaugelearenenud või esmakordse retsidiveeruva endomeetriumi vähiga patsientidel. Esimese osa tulemused on avalikustatud 2023 ning kirjeldab taotletavat teenust. Kokku randomiseeriti ravile 494 primaarse kaugelearenenud (III ja IV staadium) või esmakordse retsidiveeruva endomeetriumi vähiga täiskasvanud patsienti vanuses ≥ 18 aastat. Patsientide demograafia ja algnäitajad olid ravirühmades sarnased. 52 dostarlimabi ja 36 platseebo rühma patsienti jätkasid ravi saamist pärast avaldatud andmete lõppkuupäeva (*data cut-off date*). Positiivse dMMR/MSI-H staatusega patsientide osakaal oli 22% dostarlimabi rühmas ja 26% platseebo rühmas (n=118). Ravimit kasutati dostarlimabi grupis SPC alusel ning samuti võrdlusrühmas (platseebo dostarlimabi asemel).⁵

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS) (uurija poolt hinnatud). Tervisekassa toob välja dMMR/MSI-H populatsiooni tulemused. Jälgimisperioodi mediaan kestus oli 24,8 kuud (vahemik: 19,2, 36,9). Dostarlimab ja platseebo rühmades oli progressioonivaba elulemuse (progression-free survival; PFS) hinnanguline tõenäosus 12 kuu pärast vastavalt 63,5% (95% CI: 48,5, 75,3) ja 24,4% (95% CI: 13,9, 36,4). Võrreldes platseebo rühmaga vähenes dostarlimabi rühma patsientide haiguse progresseerumise või suremuse risk statistiliselt oluliselt 72% võrra. (HR: 0,28; 95% CI: 0,16, 0,50; $p < 0,001$).⁵



Võrreldes platseebo pluss CP rühmaga vähenes dostarlimabi pluss CP rühma patsientidel suremuse risk 70% (HR 0,30; 95% CI: 0,13, 0,70; nominaalne $p = 0,0016$). Hinnanguline elulemus 12 ja 24 kuu pärast oli vastavalt 90,1% (95% CI: 77,8, 95,7) ja 83,3% (95% CI: 66,8, 92,0) dostarlimabi rühmas ja 79,6% (95% CI: 67,5, 87,5) ja 58,7% (95% CI: 43,4, 71,2) platseebo rühmas. Ligikaudu 2-aastase keskmise jälgimisajaga täheldati platseebo rühmas 24 surmajuhtu, võrreldes 7 juhuga dostarlimabi ja CP rühmas.⁵

Sekundaarne tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemuse määr pimendatud tsentraalse radioloogilise ülevaatus (BICR) põhjal. Dostarlimabi rühma patsientidel vähenes suremuse risk 71% võrreldes platseebo rühmaga (HR: 0,29; 95% CI: 0,16, 0,54; nominaalne $p < 0,0001$). Dostarlimabi rühma patsientidel oli uurija hinnangul kõrgem üldine ravivastuse määr (ORR) kui platseebo rühmas (vastavalt 77,6% [95% CI: 63,4, 88,2] vs 69,0% [95% CI: 55,5, 80,5]). Samamoodi oli täieliku ravivastuse (CR) määr kõrgem dostarlimabi rühmas võrreldes platseebo rühmaga (vastavalt 30,6% vs 20,7%). Uurija hinnangul ei saavutatud 12 kuul ravivastuse mediaankestust dostarlimabi ja CP rühma patsientidel (95% CI: 10,1, ei ole hinnatav [NE]) samas kui platseebo pluss CP rühmas oli see 5,4 kuud (95% CI: 3,9, 8,1). Dostarlimabi pluss CP rühma patsientidel oli ravivastuse kestuse tõenäosus 12 kuu jooksul suurem kui platseebo pluss CP

rühmas (vastavalt 62,1% [95% CI: 44,4, 75,5] vs 19,2% [95% CI: 8,6, 33,1]). Seda erinevust täheldati ka 24-kuulise hinnangulise ravivastuse säilimise tõenäosuse puhul (62,1% [95% CI: 44,4, 75,5] dostarlimabi rühmas vs 13,2% [95% CI: 4,6, 26,3] platseebo rühmas).⁵

Väga sagedasteks kõrvaltoimeteks olid vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), kilpnäärme alatalitus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, lööve ja liigesvalu. Kõige sagedamini teatatud ≥ 3 astme TEAE-d olid aneemia (11,5% dostarlimab vs 20,0% platseebo), neutropeenia (17,3% dostarlimab vs 12,3% platseebo), neutrofiilide arvu vähenemine arv (7,7% dostarlimab vs 18,5% platseebo) ja valgete vereliblede arvu vähenemine (3,8% dostarlimab vs 12,3% platseebo).⁵

Ravijuhendites soovitatakse immuunoteraapiat esimese rea standardraviks järgmiselt:

- ESMO (2021) - Immuunoteraapiat soovitatakse kasutada kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga patsientidel, kes on pärast eelnevat süsteemset ravi progresseerunud, lähtudes molekulaarsest klassifikatsioonist.³
- NCCN (2023) - Arvestades uuringute RUBY-1 ja NRGGY018 paljulubavaid andmeid, mis näitasid immuunsüsteemi inhibiitorite pluss keemiaravi kliinilist kasu kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga korral, uuendas NCCN 2023. aasta aprillis oma ravijuhiseid, et lisada dostarlimab või pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiiniga + paklitakseel eelistatud esmavaliku ravina nendele patsientidele.⁶

Tervisekassa toob välja Eskander et al. uuringu, mis on 3. faasi randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, milles hinnatakse pembrolizumabi ja karboplatiin + paklitakseel kombinatsiooni võrreldes platseebo + CP. Patsiendid (n=884, dMMR kohort n=220) olid kaugelearenenud (staadiumis III või IVA ja IVB staadiumis) või korduva endomeetriumi vähiga. Pembrolizumabi/platseebo + CP manustati patsientidele 6 tsükli ning sellele järgnes 14 tsükli pembrolizumabi/platseebo monoterapia (kokku maksimaalselt 20 tsükli, 3-nädalane ravikuur). Keskmine jälgimisperiood oli dMMR-i kohordis 12 kuud. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus. Keskmine PFS oli pembrolizumabi grupis 13,1 kuud ja võrdlusgrupis 8,7 kuud (HR=0,54; 95% CI, 0,41 to 0,71; p<0,001). Patsientide haiguse progresseerumise või suremuse risk vähenes pembrolizumabi grupis 74% ja platseebo grupis 38% võrra, (HR: 0,30; 95% CI: 0,19, 0,48; p<0,001). Teised tulemusnäitajad olid ohutus, üldine elulemus ja elukvaliteet, kuid nende andmeid ei ole veel avaldatud.⁷

1.3. Alternatiiv

Endomeetriumi vähiga ravi on patsiendi jaoks individuaalne, lähtudes tavaliselt staadiumist ja riskitasemest ning mis tahes varasemast ravist. Taotletav teenus asendaks otseselt tervishoiuteenust 327R - „Endomeetriumi kasvaja kemoteraapiakuur”. Esmaliini standardraviks on karboplatiin + paklitakseel patsientidel, kellel on äsja diagnoositud primaarne kaugelearenenud endomeetriumi vähik või esmakordne retsidiiv mistahes staadiumis ja kes on rahvusvaheliste juhiste kohaselt kandidaadid süsteemsele ravile. See hõlmab patsiente, kelle eeldatav raviefekt ainult operatsiooni või kiiritusraviga või nende kombinatsiooniga on vähene. Kirurgia (nt täielik hüsterektoomia koos kahepoolse salpingo-ooforektoomiaga) emaka, emakakaela, munajuhade ja munasarjade eemaldamiseks on tüüpiline ravimeetod äsja diagnoositud varajases staadiumis (I/II) endomeetriumi vähiga patsientidele. Adjuvantravi kaalutakse operatsioonijärgselt, sõltuvalt patsiendi haiguse kordumise või progresseerumise riskist. Esmase retsidiivi korral patsientidel, kes ei ole varem kiiritusravi saanud ja kellel esineb lokoregionaalne retsidiiv, eelistatakse sageli

kiiritusravi. Teises ravireas saab Eestis kasutada teenust 254R - „Pembrolizumabi monoravi”, kui haigus on progresseerunud eelneva plaatinat sisaldava ravi ajal või järel ning kes ei sobi kuratiivseks kirurgiliseks ega kiiritusraviks.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Dostarlimabi avalik hulгимüügi ostuhind on ■€. Tootja pakub Tervisekassale allahindlust, mille korral hulгимüügi ostuhind on ■€. Kombinatsioonis sisalduvate ravimite hinnad on järgmised:

Ravim	Viaali suurus	Hulгимüügi ostuhind	Kulu Tervisekassale
Dostarlimab	500 mg	4685,00 €	5113,62 €
Karboplatiin	600 mg		46,34 €
Paklitakseel	315 mg		22,72 €

Järgmine tabel esitab dostarlimabi + CP ravikuuri kulu tsüklis. Manustamiskuludeks on arvestatud tervishoiuteenuse kood 7419 (Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine):

	Ravimikulu, dostarlimab	Ravimikulu, CP	Manustamiskulu	Kulu ühe tsükli kohta
Tsüklid 1-18	■€	59,10 €	75,34 €	■€
Tsüklid 19-156	■€	0 €	75,34 €	■€

Ravimiomaduste kokkuvõtte järgi manustatakse dostarlimabi 500mg annuses + CP 3 nädala tagant 6 tsükli vältel (mudelid 18) ning edaspidi 1000mg monoterapiana iga 6 nädala tagant haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või kuni 3 aasta jooksul. Soovitatav annus on karboplatiini puhul AUC 5 mg/ml/min ja paklitakseelil 175 mg/m². Tabelis on arvatud ravimite kulu kehapindalaga 1,96m².

Terve raviskeemi maksimaalne maksumus Tervisekaasale ühe patsiendi kohta oleks ■€. Esimese ravivaasta maksumus ■€, teise ja kolmanda ravivaasta maksumus aastas ■€.

Vastavalt NICE-i diagnostika juhisele soovitatakse kõiki endomeetriumi vähiga patsiente testida immuunohistokeemilise (IHC) uuringuga tuvastamiseks kasvajates dMMR mutatsioone. See on ühekordne kulu patsiendi kohta 43,34 € (TTL 66804).

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE (Inglismaa)⁸: Soovitatakse dostarlimabi kasutada kombinatsioonis CP-ga eelnevalt nimetatud tingimustel. Eksperdid tõdesid, et kliiniline uuring RUBY-1 näitas dostarlimabi grupis head efektiivsust, kuid tõid välja asjaolu, et uuringus oli dMMR/MSI-H populatsioon liiga väike (n=118). Lisaks oli dMMR/MSI-H platseebo rühmas rohkem >65 aastaseid ja ülekaalulisi patsiente, mis võiks tulemusi mõjutada. Taotleja esitas lisaanalüüsi hindamiseks võimalikku mõju, kuid nähti, et riskisuhe (HR) jäi ikkagi samaks. Hindajad kahtlesid ka ravist saadava kasu (*treatment waning*) kestvuses, sest RUBY-1 uuring ei sisaldanud piisavalt andmeid selle kohta, millal hakkab see kahanema. EAG märkas kasu vähenemist 80 nädalal. Ühtlasi täheldati, et PFS ekstrapoleerimiseks on kasutatud *piecewise* lähenemist, kuid EAG pidas täpsemaks *Weibull* jaotust, mille puhul HR väärtused dostarlimabi ja platseebo + CP puhul ristusid 5 aasta pärast.

Kliiniliste ekspertide sõnul oleks õigem eeldada, et dostarlimabi grupis püsib efekt kauem ning nende hinnangul ei saa aktsepteerida, et dostarlimabi ja platseebo rühma HR väärtused 5 aasta pärast on võrdväärsed. NHS *Cancer Drugs Fund* esindaja tõdes, et enamik ägenemisi dMMR/MSH-i mutatsioonidega patsientidel esineb 2 aasta jooksul ning 2. kuni 3. aastani esineb selge platoo, kui patsiendid kasutavad suhteliselt varajaselt immuunravi. Seetõttu aktsepteeriti taotleja poolt esitatud mudelis kasutatud jaotust. Komitee hindas, et kõige tõenäolisem oleks kasutada ICER määra 20 000£, kui taotleja esitab lisaandmed, siis maksimaalne vastuvõetav piirmäär oleks ICER/QALY 25 000£.

PBAC (Austraalia)⁹: Soovitatakse dostarlimabi kasutada kombinatsioonis CP-ga eelnevalt nimetatud tingimustel. Hindajad tõdesid, et D+CP kombinatsioon annab hea kliinilise kasu esimese rea ravis võrreldes ainult keemiaraviga. PBAC leidis, et dMMR populatsioonis oleks dostarlimab kulutõhus, kui tootja langetaks hinda. Seda seetõttu, et pikemaajalised üldise elulemuse andmed olid ebakindlad ning dMMR populatsioon RUBY-1 kliinilises uuringus oli suhteliselt väike. PBAC-le esitatud mudelis kasutati baasjuhtumist 10-aastasest ajahorisontist. Hindajate jaoks oli ebakindel elukvaliteedi määr, mida kasutati mudelis (dMMR PFS=0,7747 ja PD=0,7402), kuigi RUBY-1 uuringus oli väärtus 0,73. Korrigeeritud baasjuhtumist lisandunud QALY oli 1,2116.

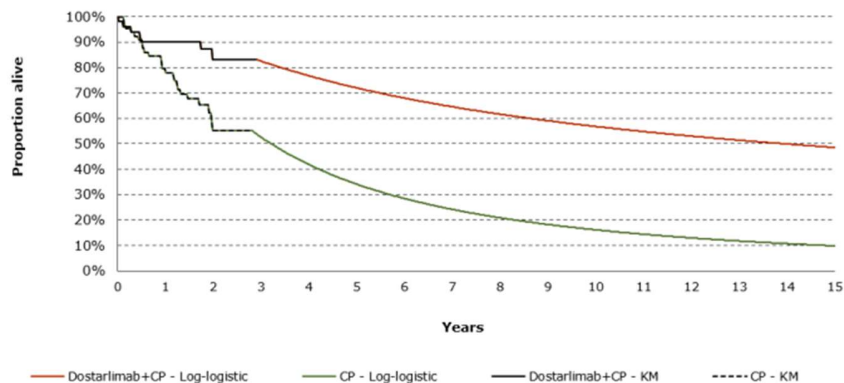
SMC (Šotimaa)¹⁰: Soovitatakse dostarlimabi + CP eelnevalt mainitud tingimustel. SMC-le esitatud majandusanalüüsi baasjuhtumist oli kasutatud PFS ekstrapoleerimiseks paindlikku jaotust, mille puhul peeti kõige tõenäolisemaks kõveraks dostarlimabi rühmas Odds k=1 ning platseebo rühmas k=2. OS ekstrapoleeriti kasutades otseselt kahe grupi HR väärtusi (*unstratified HR*) ning *log-logistic* jaotust. Lisandunud QALY oli 4,18 aastat ning LY oli 5,85 aastat.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja on edastanud Tervisekassale kulutõhususanalüüsi hindamiseks dostarlimabi (Jemperli) + karboplatiin-paklitakseel (CP) kombinatsioonravi CP raviga endomeetriumi vähiga täiskasvanud patsientidel. Analüüsi populatsiooniks on täiskasvanud patsiendid, kellel on dMMR/MSI-H primaarne kaugelearenenud või retsidiiveerunud endomeetriumi vähk ning kes vajavad süsteemset ravi. Patsientide algandmed põhinevad RUBY uuringul (keskmine vanus 63 aastat, kehakaal 89,17kg, kehapindala 1,96m²). Ravimit manustatakse vastavalt eelnevalt väljatoodule. Analüüs kasutab kohordi-põhist jaotatud elulemusmudelit kolme üksteist välistava tervisestaadiumiga: progressiooni-vaba haigus (PFD), progresseerunud haigus (PD) ja surm. Mudelis kasutatakse eluaegset (37 aastat) ajahorisontist. Mudeli tsükli pikkus on 7 päeva ja kulused ja tulused diskonteeritakse määraga 5% aastas. Mõlema ravirühma PFS-i ekstrapoleerimiseks kasutati 12 paindlikku (*flexible*) elulemusmudelit, mille puhul taotleja eelistas odds k=2 jaotust mõlema ravirühma jaoks (SMC mudelis kasutati baasjuhtumist dostarlimabi rühmas odds k=1 jaotust). Tervisekassa hinnangul on odds k=2 kõige paremate tulemustega mõlemas rühmas. Üldiselt võib jaotuse eelistust aktsepteerida, kuid Tervisekassa sooviks näha ka tulemusi dostarlimabi rühmas jaotusega odds k=1. Hetkel esitatud mudeliga pole võimalik selliseid parameetreid muuta.

Jaotus	Sõlmed (knots)	Ravi	Aastad			
			1	2	5	10
Odds	1	Dostarlimab + CP	68%	61%	51%	44%
		CP	32%	14%	4%	2%
	2	Dostarlimab + CP	67%	62%	55%	49%
		CP	28%	17%	9%	5%
	3	Dostarlimab + CP	65%	61%	56%	52%
		CP	28%	17%	9%	5%

Mediaanse jälgimisajaga 25,38 kuud ei olnud RUBY uuringu kummaski ravirühmas mediaan OS saavutatud. OS sündmus oli esinenud dostarlimabi rühmas 13,2% patsientidel ja CP rühmas 36,9% patsientidel. Baasjuhtumi jaoks valiti *log-normal* mudel, kuna see on mitte-monotoonse riskiga ja kajastab seega paremini CP OS-i. Modelleerimaks aega ravi katkestamiseni kasutati mudelis *Weibull* jaotust. Tervisekassale esitatud mudelis pole võimalik näha ka erinevate stsenaariumite analüüsi tulemusi.



Mudelisse on kaasatud ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimed, mis esinesid RUBY ravikavatsuslikus (*intention-to-treat*, ITT) populatsioonis $\geq 5\%$ patsientidel ükskõik millises võrreldavas ravirühmas. Tervisestaadiumite kasulikkuse (*utility*) väärtused põhinevad RUBY uuringus ITT populatsioonis kogutud EQ-5D-5L elukvaliteedi küsimustiku andmetele (PFD=0,7631 ja PD=0,7070). Samuti arvestati kasulikkuse vähenemisega kõrvaltoimete esinemisel.

Mudelis oli arvestatud ka järgneva ravi kuludega:

Järgnev ravi	Dostarlimab + CP	CP
Karboplatiin-paklitaksel	33,3%	5,6%
Doksorubiin	33,3%	16,7%
Letrosool	11,1%	27,8%
Medroksüprogesteroonatsetaat	11,1%	11,1%
Kiiritusravi	11,1%	38,9%

Tervisekassa hinnangul oleks pidanud võtma arvesse ka pembrolizumabi monoterapia võimaluse endomeetriumi vähiga patsientidel II ravireas. Järgneva ravi kulu dostarlimabi rühmas kokku arvestati maksumusega 532,16€ ja CP rühmas 684,05€.

Taotleja poolt esitatud baasjuhtumi tulemused eluaegse ajahorisondiga (37 aastat, eeldatakse max 100 aastat) on järgmised: dostarlimab+CP rühmas saavutati 4,976 täiendavat eluaastat (LY) ja 3,599 täiendavat QALY-t võrreldes CP-ga. Täiendkulu oli ■ € ning täiendkulu tõhususmäär (ICER) oli ■ € QALY kohta.

20-aastase ajahorisondiga oleksid tulemused järgmised: dostarlimab+CP rühmas saavutati 4,266 täiendavat täiendavat eluaastat (LY) ja 3,140 täiendavat QALY-t võrreldes CP-ga. Täiendkulu oli ■ € ning täiendkulu tõhususmäär (ICER) oli ■ € QALY kohta.

10-aastase aastase ajahorisondiga oleksid tulemused järgmised: dostarlimab+CP rühmas saavutati 2,417 täiendavat täiendavat eluaastat (LY) ja 1,839 täiendavat QALY-t võrreldes CP-ga. Täiendkulu oli ■ € ning täiendkulu tõhususmäär (ICER) oli ■ € QALY kohta.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja poolt on edastatud patsientide prognoos järgmiseks 4 aastaks. Eesti Vähiregistri andmetel perioodil 2015-2020 diagnoositi keskmiselt 240 emakakehvahi (C54) esmasjuhtu aastas. Nendest eeldatavalt ligi 90% on endomeetriumivahi patsiendid ehk 216 patsienti.

Nendest:

- FIGO I ja II 80% - 173 patsienti
- Kaugelearenenud diagnoosimisel 20% - 43 patsienti
- Taasteke I ja II staadiumis 20% - 35 patsienti

Kokku on 78 patsienti ning nendest dMMR/MSI-H 30% ehk 23 patsienti – Jempreli raviks sobilikud patsiendid. Meditsiinilise eksperdi hinnangul on patsientide prognoos aktsepteeritav.

Aasta	Isikute arv	Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	12	17,38	209
2. aasta	23 uut + 7 jätkab	17,38	521
3. aasta	23 uut + 21 jätkab	17,38	765
4. aasta	23 uut + 28 jätkab	17,38	886

Täiendav lisakulu esimesel aastal oleks ■€ ning nelja aasta peale kokku ■€.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Tervishoiuteenuse liigkasutamine on väga ebatõenäoline, sest ravi osutatakse vaid konkreetsele sihtgrupile vastaval näidustusel. Samuti osutavad teenust ainult erialase väljaõppe saanud onkoloogid vastavalt näidustusele osakonnas, kus on tagatud ravi manustamise kvaliteedikontroll.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Dostarlimabi ravi kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga võib välja kirjutada ainult vastava onkoloogia eriala spetsialist patsientidele, kellel on valepaardumisreparaatsiooni geenide defektiga (*mismatch repair deficient*, dMMR)/ mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (*microsatellite instability-high*, MSI-H) retsidiveerunud või kaugelearenenud endomeetriumivähk (diagnoosikood C54), ja kes on kandidaadid süsteemsele ravile. Teenust võib kasutada ainult SPC alusel ning jätkuda kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või kuni 3 aastani.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus
Teenuse nimetus	„Dostarlimabi ravi kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga patsientidele, kellel on dMMR/MSI-H retsidiveerunud või kaugelearenenud endomeetriumivähk, ja kes on kandidaadid süsteemsele ravile, 3-nädalane ravikuur”
Ettepaneku esitaja	Tamro Eesti OÜ
Teenuse alternatiivid	327R - „Endomeetriumikasvajate kemoteeraapiakuur”

Kulutõhusus	Baasuhtumis ICER = ■ € QALY = 3,599 ja LY = 4,976
Omaosalus	Ei kohaldu.
Vajadus	Esimesel raviaastal 12 uut patsienti, teisel raviaastal 23 uut ja 7 patsienti jätkavad, kolmandal raviaastal 23 uut ja 21 jätkavad ning 4 raviaastal 23 uut ja 28 jätkavad
Teenuse piirhind	■ €
Kohaldamise tingimused	Dostarlimabi ravi kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga võib välja kirjutada ainult vastama onkoloogia eriala spetsialist patsientidele, kellel on valepaardumisreparatsiooni geenide defektiga (<i>mismatch repair deficient</i> , dMMR)/ mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (<i>microsatellite instability-high</i> , MSI-H) retsidiveerunud või kaugelearenenud endomeetriumi vähk (diagnoosikood C54), ja kes on kandidaadid süsteemsele ravile. Teenust võib kasutada ainult SPC alusel ning jätkuda kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või kuni 3 aastani.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	1. aasta - ■ € 2. aasta - ■ € 3. aasta - ■ € 4. aasta - ■ €
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Tamro Eesti OÜ (MLH GlaxoSmithKline (Ireland) Limited) taotleb uue ravimteenuse „Dostarlimabi ravi kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga patsientidele, kellel dMMR)/ MSI-H retsidiveerunud või kaugelearenenud endomeetriumi vähk ja kes on kandidaadid süsteemsele ravile, 3-nädalane ravikuur” lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu. Kombinatsiooni efektiivsust on tõestatud RUBY1 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline platseebokontrolliga uuringus. Tervisekassale esitatud majandusanalüüs on aktsepteeritav, kuid puudusid stsenaariumianalüüsid. Taotleja poolt esitatud baajuhtumi tulemused eluaegse ajahorisondiga: dostarlimab+CP rühmas saavutati 4,976 täiendavat eluaastat (LY) ja 3,599 täiendavat QALY-t võrreldes CP-ga. Täiendkulu oli ■ € ning täiendkulu tõhususmäär (ICER) oli ■ € QALY kohta.

6. Kasutatud kirjandus

¹ T. Dörk, P. Hillemanns, C. Tempfer, J. Breu, and M. C. Fleisch, “Genetic Susceptibility to Endometrial Cancer: Risk Factors and Clinical Management,” *Cancers (Basel)*, vol. 12, no. 9, p. 2407, Aug. 2020, doi: 10.3390/cancers12092407.

² V. Seebacher et al., “The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study,” *BMC Cancer*, vol. 9, p. 460, Dec. 2009, doi: 10.1186/1471-2407-9-460.

³ A. Oaknin et al., “Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up,” *Annals of Oncology*, vol. 33, no. 9, pp. 860–877, Sep. 2022, doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.

⁴ EMA, “KEYTRUDA - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.” 2022. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytrudaepar-product-information_en.pdf

⁵ “Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer | NEJM.” Accessed: Nov. 22, 2023. [Online]. Available: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2216334?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

⁶ NCCN, “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Uterine Neoplasms. V2.,” 2023. [Online]. Available: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelinesprocess/transparency-process-andrecommendations/GetFileFromFileManagerGuid?FileManagerGuidId=aa61a6ec-b8b5-4f8cb4f7-7cc386287811>

⁷ Eskander RN et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Jun 8;388(23):2159-2170. doi: 10.1056/NEJMoa2302312. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972022; PMCID: PMC10351614.

⁸ NICE: Dostarlimab with platinum-based chemotherapy for treating advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. Technology appraisal guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta963> 03.04.2024

⁹ PBAC: DOSTARLIMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 500 mg in 10 mL, Jemperli® , GLAXOSMITHKLINE AUSTRALIA PTY LTD. Public Summary Document – November 2023 PBAC Meeting

¹⁰ SMC: dostarlimab concentrate for solution for infusion (Jemperli®) GlaxoSmithKline. SMC2635