

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis lenvatiniibiga 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

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb pembrolizumabi hüvitamist kombinatsioonis suukaudse lenvatiniibiga **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 lenvatiniibi soovitakse kasutada ravimite loetelu kaudu (eeldab rakendustingimuste muudatust).

EC on emaka limaskestast alguse saanud pahaloomuline kasvaja, mis on kõige sagedasem günekoloogiline kasvaja Eestis (esmajuhete 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 p53_{wild-type}**)
- kõrgete koopiate arvuga kasvajakasvaja (**CN_{high}, nt p53_{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 palliativne ravi karboplatiini ja paklitakseeliga. Selle järgselt (2-RL) puudub ravistandard, kasutusel on doksorubiin

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 (v1.2022)³ toob taastekinud 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 bevatsisumabi (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 endomeetriumi vähi näidustusel kättesaadavad:

- teenus 327R - keemiaraviskeemid:
 - tsisplatiin+doksorubitsiin (metastaatilise endomeetriumi kartsinoomi ravi);
 - paklitakseel+platinapreparaat (metastaatilise endomeetriumi kartsinoomi ravi, kui antratsükliin on vastunäidustatud);
 - tsisplatiin+ifosfamiid (levinud endomeetriumi sarkoomi ravi).
- teenus 297R – bevatsisumab;
- 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 taastekinud (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 Raviamet (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%). 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 kohaselt⁸ esitab müügiloa hoidja OS lõplikud andmed eelduslikult 2022 IV kvartalis (biomarkerite järgi).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

- Lenvatiniib:

Soovitav annus on 20mg suukaudselt kord ööpäevas. Lenvima 10mgN30 kõvakapsel maksab müügiloa hoidja andmete kohaselt jaeapteegis [redacted] EUR originaali kohta (s.o. [redacted] EUR 10mg kapsli kohta). Lenvima 4mgN30 kõvakapsel maksab raviminfo järgi [redacted] EUR originaali kohta (s.o. [redacted] EUR kapsli kohta). Seega maksab üks ravipäev lenvatiniibiga [redacted] EUR (ravikuu [redacted] ning raviaasta [redacted] EUR). Ravi teostatakse kuni haiguse progressioonini.

- Pembrolizumab:

i.v. pembrolizumabi kolmenädalase ravi konfidentsiaalne hind haiglaapteegile on [redacted] eurot (200mg 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 [redacted] eurot (mediaandooside arv- max dooside arv)

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

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)⁹ taotlus on hindamisel, eeldatav avalikustamise aeg jaanuar 2023.

Kanada (CADTH)¹⁰ – taotlus on hindamisel

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

⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10692>

¹⁰ <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-and-lenvatinib>

3.2. Kulutõhusus Eestis

Haigekassale on esitatud jaotatud-elulemuse mudelil põhinev kulutõhusususe analüüs, mis tugineb KN775 esimese vaheanalüüsi efektiivsusandmetele ning koosneb kolmest tervisestaadiumist. Analüüsis võrreldakse kombinatsioonravi SOC raviga (paklitakseel 25,5%; doksorubiin 74,5%). Analüüsi on kaasatud ITT populatsioon (pMMR+dMMR), kuid võimalik on vaadelda kulutõhususust 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 üldsuremuse andmeid. Müügilohoidja esitatud baasstsenaariumi kohaselt (ajahorisont 40a, 5% diskonteerimismäär) on kombinatsioonravi täiendkulu tõhusususe 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 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 Eestis oludes ebasoodne ning tulenevalt A2 analüüsi puudumisest ka ebakindel.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Taotleja hinnangul vajab Eestis kombinatsiooniravi 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 kaugelearenenud 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 palliativset 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 levimusmäära (~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 lenvatiinibiga 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	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Teenus 327R	Endomeetriumi kasvajate kemoterapiakuur
Kulutõhusus	HK kordusanalüüsil 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).
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 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.	Ravimkomponent pembrolizumab oleks kättesaadav eraldiseiva tervishoiuteenusena, lenvatiini saab kasutada ravimite loetelu kaudu (eeldab rakendustingimuste muutust). Pembrolizumabi kasutust tulenevalt Keynote-775 uuringust max 24-kuud.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku		
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoterapia Ühing taotleb kombinatsioonravi (PEM+LEN), mis oleks kasutatav emakavähi (endomeetriumiivähi) korral MSI-H/dMMR või pMMR 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 lenvatiini soovitakse kasutada ravimite loetelu kaudu (eeldab rakendustingimuste muutust). ESGO ravijuhend toob välja, et 2-RL on kasutatav doksorubiin/paklitakseel, kuid võib kaaluda ka plaatinapõhise skeemi kordamist. MSI-H/dMMR korral soovitatakse pembrolizumabi monoterapiat ning pMMR korral pembrolizumabi kombinatsiooni lenvatiinibiga. Kombinatsioonravi tõenduspõhised andmed põhinevad III-faasi randomiseeritud avatud disainiga mitmekeskuselises aktiivse võrdlusrühma kontrolliga uuringus KEYNOTE-775 täiskasvanud patsientidel (mediaanvanus 65a), kes olid varasemalt ravi saanud vähemalt ühe plaatinat 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 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). Kuigi dMMR haru (n=130) patsientidel ametlikku hüpoteesi testimist läbi ei viidud, siis Euroopa Ravimiamet (EMA) on nentinud, 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%). Jätkuvalt ravil olnud patsientidest moodustasid enamiku dMMR patsiendid (ca 45,3% vs pMMR 27,9%). Ohutus ja efektiivsusnäitajate hindamine on jätkuv, elumuse 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 ().	