

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	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.
<b>Taotluse number</b>	1623
<b>Kuupäev</b>	06.05.2024

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

#### Taotluses esitatud:

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.

C54 Endomeetriumi vähk

**Hinnang:** Taotluses esitatud teenuse osutamise näidustus on õige, asjakohane, kooskõlas esitatud kirjandusega (kirjeldatud allpool olevate punktide all) ning üle kantav Eesti oludesse.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

#### Taotluses esitatud:

Endomeetriumi vähk on kõige sagedasem günekoloogiline kasvaja Eestis. 2020. aastal haigestus Eestis emakeha vähki 251 naist (Eesti Vähiregister, Tallinn 2023). 90% emakakehavähi juhtumitest moodustab emaka limaskestast ehk endomeetriumi vähk.

Endomeetriumi vähk on endomeetriumi pahaloomuline kasvaja, mis tavaliselt avaldub ebanormaalse tupeverejooksuga.[5]–[9] Muudeks sümptomiteks võivad olla vaagna- ja seljavalu, koldeleiu olemasolu või seletamatu kaalulangus.[10]–[13]

Enamik endomeetriumi vähki 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.[14]

Endomeetriumi ravi on patsiendi jaoks individuaalne, lähtudes tavaliselt staadiumist ja riskitasemest ning mis tahes varasemast ravist.

Kasvajate molekulaarse alarühma põhjal saab teha raviotsuseid. Endomeetriumi vähki kõigi vähitüüpide seas on kõige suurem valepaardumisreparatsiooni geenide defektiga (dMMR)/ mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (MSI-H) ehk dMMR/MSI-H kasvajatate esinemissagedus. Nendel patsientidel on suurem tõenäosus saada täiendavat kasu immuunravist.[15], [16]

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.[2]

Adjuvantravi kaalutakse operatsioonijärgselt, sõltuvalt patsiendi haiguse kordumise või progresseerumise riskist.[2] Tavaliselt tehakse madala riskiga kasvajatega patsientidele ainult operatsioon, samas kui kõrge riskiga kasvajatega patsiendid võivad saada kasu adjuvantravist, et veelgi vähendada kordumise riski. Keskmise riskiga kasvajatega patsientide osas puudub rahvusvaheline konsensus.[17]

Esmase retsidiivi korral patsientidel, kes ei ole varem kiiritusravi saanud ja kellel esineb lokoregionaalne retsidiiv, eelistatakse sageli kiiritusravi. Patsientidel, kellel esineb lokoregionaalne retsidiiv ja kes on saanud eelnevat adjuvantset kiiritusravi, võib kaaluda radikaalset operatsiooni, nagu eksenteratsioon (ühe või mitme kehaorgani täielik kirurgiline eemaldamine) ainult juhul, kui kasvaja täielik resektsioon on teostatav.[18]

Esmaliini standardraviks on karboplatiin+paklitakseel patsientidel, kellel on äsja diagnoositud primaarne kaugelearenenud endomeetriumivähk 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. Immuunravi lisamine karboplatiini+paklitakseeli kombinatsioonile on tänu paranenud elumustulemustele tõusmas uueks eelistatud ravivõimaluseks primaarse kaugelearenenud või esmakordse korduva endomeetriumivähi korral.

Teise või hilisema raviliini ravi kaalutakse patsientidele, kes ei reageeri esmavaliku ravile või progresseeruvad esmavaliku ravi foonil. Praegu puudub selle populatsiooni jaoks standardravi.[2] Sarnaselt esmavaliku standardravile on PD-1 inhibiitorid kujunenud uudseteks ja tõhusateks ravimeetoditeks:

- Dostarlimabi monoterapia on heaks kiidetud kaugelearenenud või korduva dMMR (ainult USA) või dMMR/MSI-H (ainult EL) endomeetriumivähiga patsientidel, kes on progresseerunud platinapõhise keemiaravi ajal või pärast seda.[19]
- Pembrolizumabi monoterapia on heaks kiidetud kaugelearenenud (ja korduva [ainult EL]) dMMR/MSI-H endomeetriumivähiga patsientidel, kellel haigus progresseerub pärast eelnevat süsteemset ravi.[20]
- Pembrolizumab+lenvatiniib on heaks kiidetud EL-is kaugelearenenud või korduva endomeetriumivähiga patsientidel, kellel haigus progresseerub kas platinapõhise ravi ajal või peale seda.[20]

Püsib suur katmata vajadus kaugelearenenud või esmakordse retsidiveeruva haigusega patsientidel, kelle raviefektiivsus operatsiooni või kiiritusravi abil või nende kombinatsiooniga on vähene.

RUBY-1 uuringu andmed toetavad dostarlimabi efektiivsust endomeetriumivähi esmase ravina, kui seda kasutatakse kombinatsioonis karboplatiini+paklitakseeliga, millele järgneb dostarlimabi monoterapia kuni 3 aasta jooksul.

### **Hinnang:**

Taotluses esitatud haiguse iseloomustus on õige ning kohandatav ka Eesti oludesse.

Täiendusena lisan viited ESMO [14], NCCN [29] ja ESGO [18] ravijuhendile, kus on täpselt ära kirjeldatud erinevad riskigrupid, mille põhjal tuleb adjuvantravi näidustus ja raviotsused.

Alates 01.01.2024 on Eesti Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu lisatud koodiga 254R (pembrolizumabi monoravi, kolmenädalane ravikuur) pembrolizumabi kasutamine endomeetriumivähi ravis tingimusel, et kasutatakse kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumivähi raviks, kui haigus on progresseerunud eelneva platinat sisaldava ravi ajal või järel ning haige ei sobi kuratiivseks kirurgiliseks ega kiiritusraviks [35].

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

#### Taotluses esitatud:

Antud taotlus tugineb Euroopa Ravimiameti hindamisaruandele ja ravimi Jemperli tooteinfo kohaselt taotletud näidustuse registreerimisel aluseks olnud uuringule RUBY [21].

Dostarlimabi kliiniliste uuringute programm hõlmab erinevaid kasvajatüüpe, nagu günekoloogiline vähk (sealhulgas endomeetriumi- ja munasarjavähk), mitteväikerakk-kopsuvähk (NSCLC) ja kolorektaalne vähk (joonis 1).

Joonis 1: Dostarlimabi valitud kliiniliste uuringute programm mitme kasvajatüübi jaoks:

Phase 1	Phase 2	Phase 3
<b>GARNET (NCT02715284)</b> Dostarlimab in advanced solid tumors (incl. endometrial cancer, NSCLC, and MSI-H tumors)	<b>JASPER (NCT03308942)</b> Niraparib ± dostarlimab in 2L NSCLC	<b>FIRST (NCT03602859)</b> Dostarlimab + niraparib + chemotherapy in ovarian cancer
<b>AMBER (NCT02817633)</b> TSR-022 (anti-TIM-3) ± dostarlimab in melanoma, NSCLC and CRC	<b>MOONSTONE (NCT03955471)</b> Dostarlimab + niraparib in ovarian cancer	<b>RUBY Part 1 (NCT03981796)</b> Dostarlimab + chemotherapy followed by dostarlimab in endometrial cancer
<b>CITRINO (NCT03250832)</b> TSR-033 (anti-LAG-3) ± dostarlimab in advanced solid tumors	<b>OPAL (NCT03574779)</b> Dostarlimab + niraparib + bevacizumab in ovarian cancer	<b>RUBY Part 2 (NCT03981796)</b> Dostarlimab + chemotherapy followed by dostarlimab + niraparib in endometrial cancer
<b>IOLite (NCT03307785)</b> Dostarlimab + niraparib, TSR-022, bevacizumab, and chemotherapy in advanced solid tumors	<b>PERLA (NCT04581824)</b> Dostarlimab+ chemo vs pembro + chemo in 1L NSCLC	<b>AZUR-2 (NCT05855200)</b> Dostarlimab in untreated colon cancer
	<b>COSTAR (NCT04655976)</b> TSR-022 + dostarlimab + chemo vs dostarlimab + chemo vs chemo alone in advanced NSCLC	
	<b>AZUR-1</b> Dostarlimab monotherapy in untreated dMMR/MSI-H locally advanced rectal cancer	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Multiple tumor types</li> <li>NSCLC</li> <li>Ovarian cancer</li> <li>Endometrial cancer</li> <li>Colon/rectal cancer</li> </ul>

Endomeetriumi vähki korral uuritakse dostarlimabi kasutamist monoteeraapiana või kombinatsioonis teiste ravimitega ulatuslikus kliinilises programmis, sealhulgas:

- RUBY (NCT03981796): käimasolev globaalne, 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline platseebokontrolliga uuring, milles hinnatakse dostarlimabi pluss karboplatiin+paklitakseel (carboplatin+paclitaxel, CP) ohutust ja efektiivsust, millele järgneb dostarlimabi monoteeraapia (1. osa) või dostarlimabi pluss niraparibi (2. osa) primaarselt kaugelearenenud või esmakordse retsidiveeruva endomeetriumi vähiga patsientidel.

- GARNET (NCT02715284): 1. faasi globaalne mitmekeskuseline annuse suurendamise ja kohordi laiendamise uuring, mis on näidanud, et dostarlimabi monoteeraapia tagas kliiniliselt olulise ja püsiva üldise ravivastuse määra (overall response rate, ORR) patsientidel, kellel on kaugelearenenud või korduv dMMR/MSI-H endomeetriumi vähk, mis on progresseerunud plaatinapõhise keemiaravi ajal või selle järgselt.

**Tabel 1 Dostarlimabi põhiuuringud kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vahi korral**

Study identifier (key references)	Study design	Patient population	Treatments (duration)	Primary endpoint
<b>Dostarlimab combination therapy</b>				
<b>RUBY</b> <a href="#">NCT03981796</a>  <b>Part 1, fully enrolled</b> Initial data cutoff (28 September 2022): SGO presentation 2023; <sup>[4]</sup> ASCO presentation (PROs) 2023; <sup>[5]</sup> full publication 2023 <sup>[6]</sup>  <b>Part 2, active, not recruiting</b>	Global, multicentre, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study	Adults with primary advanced (stage III or IV) or first recurrent endometrial cancer Part 1: n=494 Part 2: n=270 (planned)	Stratified by MSI status, prior external pelvic radiotherapy, and disease status <b>Treatment arms: Part 1 (randomised 1:1)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dostarlimab 500 mg IV + carboplatin AUC 5 mg/mL/min IV + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W for cycles 1–6 followed by dostarlimab 1,000 mg IV Q6W up to 3 years</li> <li>Placebo + carboplatin AUC 5 mg/mL/min IV + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W for cycles 1–6 followed by placebo Q6W up to 3 years</li> </ul> <b>Treatment arms: Part 2 (randomised 2:1)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dostarlimab 500 mg IV + carboplatin AUC 5 mg/mL/min IV + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W for cycles 1–6 followed by dostarlimab 1,000 mg IV Q6W + niraparib PO 200–300 mg QD up to 3 years</li> <li>Placebo + carboplatin AUC 5 mg/mL/min IV + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W for cycles 1 to 6 followed by placebo IV Q6W + placebo PO QD up to 3 years</li> </ul>	<b>Part 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS HR in dMMR/MSI-H: 0.28 (95% CI: 0.16, 0.50); p&lt;0.001</li> <li>PFS HR in overall population: 0.64 (95% CI: 0.51, 0.80); p&lt;0.001</li> <li>OS HR in overall population: 0.64 (95% CI: 0.46, 0.87); p=0.0021<sup>a</sup></li> <li>OS HR in dMMR/MSI-H: 0.30 (95% CI: 0.13, 0.70); nominal p=0.0016</li> </ul> <b>Part 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>No results currently available (as of April 2023)</li> </ul>
<b>GARNET</b> <a href="#">NCT02715284</a>  <b>Active, recruiting<sup>b</sup></b> Initial data cutoff (8 July 2019): data on file CSR <sup>[7]</sup> ; SGO presentation 2020; full publication 2020 Latest data cutoff (1 November 2021): GSK data on file <sup>[8]</sup> and poster <sup>[9]</sup>	Global, multicentre, open-label, first-in-human Part 1: Dose escalation Part 2A: Safety and tolerability Part 2B: Cohort expansion (including 2 cohorts in endometrial cancer, cohorts A1 and A2)	Part 2B, Cohort A1/A2: Adults with advanced or recurrent endometrial cancer with progression on or after platinum-containing therapy: <ul style="list-style-type: none"> <li>Cohort A1: dMMR, or unknown dMMR but MSI-H</li> <li>Cohort A2: MMRp/MSS</li> </ul> Efficacy-evaluable population (IA2): Cohort A1: n=143 Cohort A2: n=156	Dostarlimab 500 mg every 3 weeks IV over 30 minutes for the first 4 cycles followed by dostarlimab 1,000 mg every 6 weeks IV over 30 minutes for up to 2 years	<b>Data as of 1 November 2021</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR: 45.5% (95% CI: 37.1, 54.0) in the A1 patient cohort and 15.4% (95% CI: 10.1, 22.0) in the A2 cohort</li> <li>DOR: Not reached in the A1 patient cohort (range: 1.2–47.2 months) and 19.4 months (range: 2.8–47.2), in the A2 cohort</li> </ul>

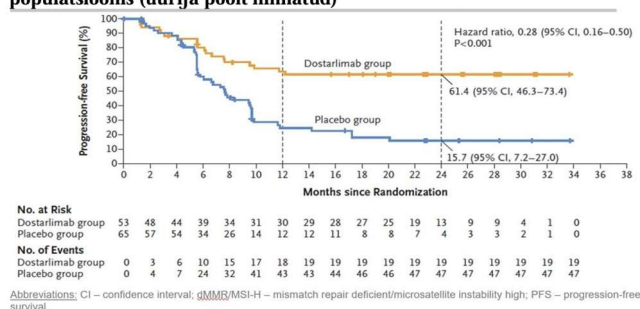
Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel:

RUBY (NCT03981796): käimasolev globaalne 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline platseebokontrolliga uuring, milles hinnatakse dostarlimabi pluss CP ohutust ja efektiivsust, millele järgneb dostarlimabi monoterapia (1. osa) või dostarlimabi pluss nirapariib (2. osa) primaarse kaugelearenenud või esmakordse retsidiveeruva endomeetriumi vahi patsientidel. Antud taotluses fokuseerime eelkõige näidustuse põhise patsiendipopulatsiooni tulemustele. Avaldatud uuring: “Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer | NEJM.” [22]

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Kokku randomiseeriti ravile 494 primaarse kaugelearenenud või esmakordse retsidiveeruva endomeetriumi vahi täiskasvanuid vanuses ≥18 aastat patsienti, kusjuures patsientide demograafia ja algnäitajad olid ravirühmades sarnased. Positiivse dMMR/MSI-H staatusega patsientide osakaal oli 22% dostarlimabi pluss CP rühmas ja 26% platseebo pluss CP rühmas. RUBY-1 randomiseerimiseks kasutatud jaotuskriteeriumid olid MMR/MSI staatus, eelnev vaagnapiirkonna kiiritusravi ja haiguse staatus (st esmane III staadium, IV staadium või korduv).
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Dostarlimabi 500 mg iga 3 nädala järel (Q3W) pluss CP 6 tsükliks, millele järgnes dostarlimabi monoterapia, 1000 mg iga 6 nädala järel (Q6W).

Võrdlusravi	<p>Platseebo pluss CP 6 tsükli jooksul, millele järgnes platseebo[6]:</p> <p>Platseebo + karboplatiin AUC 5 mg/mL/min IV + paklitakseel 175 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W tsüklite 1–6 jaoks, millele järgneb platseebo Q6W kuni 3 aastat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Platseebo + karboplatiin AUC 5 mg/mL/min IV + paklitakseel 175 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W tsüklite 1 kuni 6 jaoks, millele järgneb platseebo IV Q6W + platseebo PO QD kuni 3 aastat</li> </ul>
Uuringu pikkus	Ravi kestis kuni 3 aastat või kuni haiguse progresseerumiseni, ravi katkestamiseni toksilisuse tõttu, patsiendi või uurija algatatud katkestamiseni või surmani.
Esmane tulemusnäitaja	<p>Esmast tulemusnäitajat testiti järgmises järjekorras:[6]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uurija poolt hinnatud PFS dMMR/MSI-H populatsioonis</li> <li>• Uurija poolt hinnatud PFS kogu populatsioonis</li> <li>• Üldine elulemus (overall survival, OS) üldpopulatsioonis</li> </ul>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Esmane tulemusnäitaja: progressioonivaba elulemus (PFS) (uurija poolt hinnatud) dMMR/MSI-H populatsioon:</p> <p>Jälgimisperioodi mediaan kestus oli 24,8 kuud (vahemik: 19,2, 36,9). Võrreldes platseebo pluss CP rühmaga vähenes dostarlimabi pluss CP rühma patsientide haiguse progresseerumise või suremuse risk statistiliselt oluliselt 72% võrra, (HR: 0,28; 95% CI: 0,16, 0,50; p&lt;0,001) (joonis 2).</p> <p>Dostarlimab pluss CP ja platseebo pluss CP 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).[23]</p> <p>24 kuu pärast oli PFS-i hinnanguline tõenäosus dostarlimabi ja CP rühmas 4 korda suurem kui platseebo pluss CP rühmas (61,4% [95% CI: 46,3, 73,4] ja 15,7% [95% CI: 7,2, 27,0 vastavalt).</p> <p>Ligikaudu 12 kuu pärast täheldati Kaplan-Meieri kõverate püsivat eraldumist, kusjuures dostarlimabi pluss CP rühmas ei teatatud edasistest progresseerumisjuhtumitest.</p>

**Joonis 2: Kaplan-Meieri hinnangud PFS-ile dMMR/MSI-H populatsioonis (uurija poolt hinnatud)**



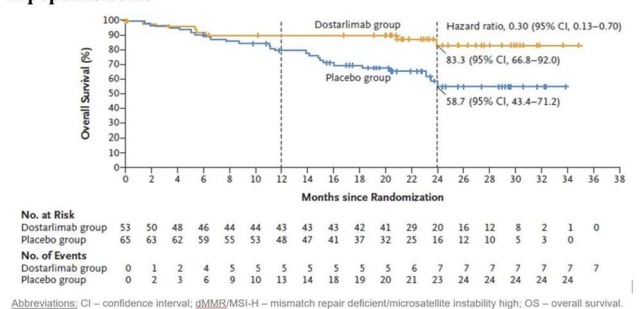
**Üldine elulemus (OS) dMMR/MSI-H populatsioon**

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) (joonis 3), mis näitab pretsedendit kliinilist elulemuse eelist dostarlimabi pluss CP raviskeemi korral.

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 pluss CP rühmas ja 79,6% (95% CI: 67,5, 87,5) ja 58,7% (95% CI: 43,4, 71,2) platseebo pluss CP rühmas.

Ligikaudu 2-aastase keskmise jälgimisajaga täheldati platseebo pluss CP rühmas 24 surmajuhtu, võrreldes 7 juhuga dostarlimabi ja CP rühmas.

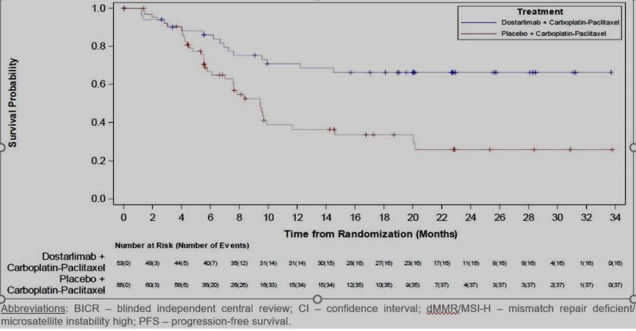
**Joonis 3: Kaplan-Meieri hinnanguline üldine elulemus (OS) dMMR/MSI-H populatsioonis**



4.2.7 Teised tulemusnäitajad

RUBY-1-s hinnatud sekundaarsed tulemusnäitajad:

- progressioonivaba elulemuse määr (PFS) pimendatud tsentraalse radioloogilise ülevaatus (blinded central imaging review, BICR) põhjal
- üldine ravivastuse määr BICRi ja uurija hinnangul
- ravivastuse kestus BICRi ja uurija hinnangul
- haiguskontrolli määr BICRi ja uurija hinnangul
- progressionivaba elulemuse määr (PFS) 2

	<ul style="list-style-type: none"> <li>•patsiendi teatatud tulemused (patient-reported outcome, PRO) (Euroopa Vähiuuringute ja Ravi Organisatsiooni elukvaliteedi küsimustik C30; EN24; EQ-5D-5L)</li> <li>•farmakokineetilised ja immunogeensuse analüüsid</li> </ul>																																																											
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Sekundaarne tulemusnäitaja: progressioonivaba elulemus (BICR) dMMR/MSI-H populatsioon</p> <p>BICR-i hinnatud progressioonivaba elulemus näitas head vastavust uurija poolt hinnatud PFS-iga dMMR/MSI-H populatsioonis.</p> <p>Dostarlimabi pluss CP rühma patsientidel vähenes suremuse risk 71% võrreldes platseebo pluss CP rühmaga (HR: 0,29; 95% CI: 0,16, 0,54; nominaalne <math>p &lt; 0,0001</math>) (joonis 4).[23]</p> <p>PFS-i hinnanguline tõenäosus 12. ja 24. kuul oli 70,8% (95% CI: 55,7, 81,6) ja 66,3% (95% CI: 50,8, 77,9) dostarlimabi pluss CP rühmas ja 36,2% (95% CI: 23,0, 49,6) ja 26,0% (95% CI: 13,5, 40,5) platseebo pluss CP rühmas.[23], [24]</p> <p><b>Joonis 4: Kaplan-Meieri hinnangud PFS-ile dMMR/MSI-H populatsioonis (BICR)</b></p>  <p>Number at Risk (Number of Events)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time (Months)</th> <th>0</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>6</th> <th>8</th> <th>10</th> <th>12</th> <th>14</th> <th>16</th> <th>18</th> <th>20</th> <th>22</th> <th>24</th> <th>26</th> <th>28</th> <th>30</th> <th>32</th> <th>34</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dostarlimab + Carboplatin-Paclitaxel</td> <td>58(2)</td> <td>48(2)</td> <td>44(5)</td> <td>40(7)</td> <td>35(12)</td> <td>31(14)</td> <td>27(14)</td> <td>23(15)</td> <td>20(16)</td> <td>17(16)</td> <td>15(16)</td> <td>13(16)</td> <td>11(16)</td> <td>10(16)</td> <td>9(16)</td> <td>8(16)</td> <td>7(16)</td> <td>6(16)</td> <td>5(16)</td> </tr> <tr> <td>Placebo + Carboplatin-Paclitaxel</td> <td>60(0)</td> <td>59(3)</td> <td>58(5)</td> <td>55(23)</td> <td>50(26)</td> <td>45(29)</td> <td>40(34)</td> <td>35(36)</td> <td>30(36)</td> <td>25(36)</td> <td>20(36)</td> <td>15(36)</td> <td>10(36)</td> <td>7(37)</td> <td>5(37)</td> <td>4(37)</td> <td>3(37)</td> <td>2(37)</td> <td>1(37)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: BICR – blinded independent central review; CI – confidence interval; dMMR/MSI-H – mismatch repair deficient/microsatellite instability high; PFS – progression-free survival.</p> <p>Progressioonivaba elulemuse määr MMRp/MSS populatsioonis</p> <p>BICR-i hinnatud PFS sarnanes uurija poolt hinnatud PFS-iga MMRp/MSS-i populatsioonis, HR oli 0,79 (95% CI: 0,60, 1,04) dostarlimabi pluss CP vs platseebo pluss CP puhul.[23]</p> <p>PFS-i hinnanguline tõenäosus 12. ja 24. kuul oli 44,9% (95% CI: 36,8, 52,7) ja 35,1% (95% CI: 27,0, 43,2) dostarlimabi pluss CP rühmas ja 37,0% (95% CI: 29,1, 44,8) ja 25,1% (95% CI: 17,7, 33,2) platseebo pluss CP rühmas.[23]</p> <p>Üldine ravivastuse määr ja haiguskontrolli määr (uurija poolt hinnatud) dMMR/MSI-H populatsioon</p> <p>Üldine ravivastuse määr (ORR)</p>	Time (Months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	Dostarlimab + Carboplatin-Paclitaxel	58(2)	48(2)	44(5)	40(7)	35(12)	31(14)	27(14)	23(15)	20(16)	17(16)	15(16)	13(16)	11(16)	10(16)	9(16)	8(16)	7(16)	6(16)	5(16)	Placebo + Carboplatin-Paclitaxel	60(0)	59(3)	58(5)	55(23)	50(26)	45(29)	40(34)	35(36)	30(36)	25(36)	20(36)	15(36)	10(36)	7(37)	5(37)	4(37)	3(37)	2(37)	1(37)
Time (Months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34																																										
Dostarlimab + Carboplatin-Paclitaxel	58(2)	48(2)	44(5)	40(7)	35(12)	31(14)	27(14)	23(15)	20(16)	17(16)	15(16)	13(16)	11(16)	10(16)	9(16)	8(16)	7(16)	6(16)	5(16)																																									
Placebo + Carboplatin-Paclitaxel	60(0)	59(3)	58(5)	55(23)	50(26)	45(29)	40(34)	35(36)	30(36)	25(36)	20(36)	15(36)	10(36)	7(37)	5(37)	4(37)	3(37)	2(37)	1(37)																																									

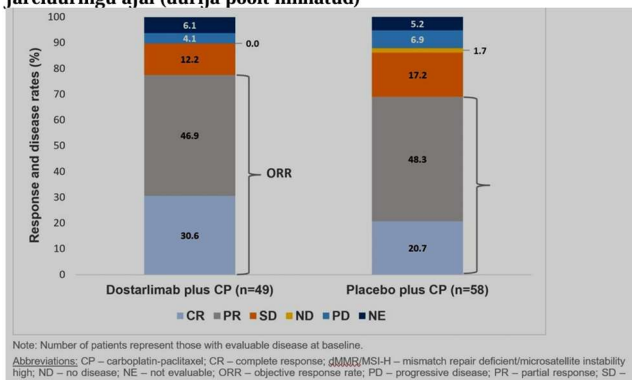


Uuringu alguses hinnati haigusseisundi näitajaid kokku 107 patsiendil kes kaasati ravivastuse hindamisse (49 patsienti dostarlimabi pluss CP rühmas ja 58 platseebo pluss CP rühmas).

Dostarlimabi pluss CP rühma patsientidel oli uurija hinnangul kõrgem üldine ravivastuse määr kui platseebo pluss CP rühmas (vastavalt 77,6% [95% CI: 63,4, 88,2] vs 69,0% [95% CI: 55,5, 80,5]).

Samamoodi oli täieliku ravivastuse (complete response, CR) määr kõrgem dostarlimabi pluss CP rühmas võrreldes platseebo pluss CP rühmaga (vastavalt 30,6% vs 20,7%)[11]. Joonisel 5 on kujutatud dMMR/MSI-H populatsiooni ravivastuse määra.

**Joonis 5: dMMR/MSI-H populatsiooni ravivastuse mediaanmäärad järeluuringu ajal (uurija poolt hinnatud)**



Üldise ravivastuse määrad (ORR) BICR-hinnangu järgi olid kooskõlas uurija poolt hinnatud üldise ravivastuse määradega dMMR/MSI-H populatsioonis.[23]

Haiguskontrolli määr (DCR)

Haiguskontrolli määr (disease control rate, DCR) uurija hinnangul oli kõrge ja sarnane dostarlimabi pluss CP (89,8% [95% CI: 77,8, 96,6]) ja platseebo pluss CP rühmas (87,9%; [95% CI: 76,7, 95,0]).[25]

BICR-hinnangu alusel saadud haiguskontrolli määrad olid kooskõlas uurija poolt hinnatud väärtustega dMMR/MSI H populatsioonis.[23]

Ravivastuse kestus (uurija poolt hinnatud)

dMMR/MSI-H populatsioon

Dostarlimabi pluss CP raviskeem pikendas ravivastuse kestust võrreldes platseebo pluss CP-ga dMMR/MSI-H populatsioonis.

Uurija hinnangul ei saavutatud ravivastuse mediaankestust dostarlimabi ja CP rühma patsientidel (95% CI: 10,1, ei ole hinnatav [NE])

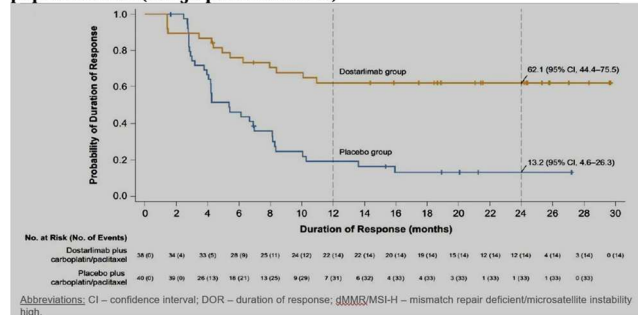


samas kui platseebo pluss CP rühmas oli see 5,4 kuud (95% CI: 3,9, 8,1).

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 pluss CP rühmas vs 13,2% [95% CI: 4,6, 26,3] platseebo pluss CP rühmas rühm; joonis 6).[11] Ravivastuse kestuse (duration of response, DOR) tulemused BICR-i kohta olid kooskõlas uurija hinnangul teatatud tulemustega.[23]

**Joonis 6: Kaplan-Meieri hinnangud ravivastuse kestusele dMMR/MSI-H populatsioonis (uurija poolt hinnatud)**



### Hinnang:

Taotluses esitatud tõendus põhisis on korrektselt esitatud. Taotlus baseerub RUBY uuringu tulemustele (globaalne, 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline platseebokontrolliga uuring, milles hinnatakse dostarlimabi pluss karboplatiin+paklitakseel ohutust ja efektiivsust, millele järgneb dostarlimabi monoterapia (1. osa) või dostarlimabi pluss nirapariib (2. osa) primaarselt kaugelearenenud või esmakordse retsidiveeruva endomeetriumi vähiga patsientidel..

Selle tulemused kinnitavad, et dostarlimabi lisamine tavapraktikale (keemiaravi karboplatiini ja paklitakseeliga) on statistiliselt ja kliiniliselt oluline.

## 4. Tervishoiuteenuse tõendus põhised andmed ravi ohutuse kohta

### Taotluses esitatud:

Väga sage ( $\geq 1/10$ ):

- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia);
- kilpnäärme alatalitus;
- kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine;
- naha punetus või lööve, villid nahal või limaskestadel, naha sügelus;
- liigesevalu;
- kõrge kehatemperatuur, palavik;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres

Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ):

- kilpnäärme ületalitus;

- neerupealiste hormoonide vähenenud eritumine (neerupealiste puudulikkus);
- kopsupõletik;
- soolelimaskesta põletik;
- kõhunäärmepõletik;
- maopõletik;
- maksapõletik;
- lihasevalu;
- külmavärinad;
- infusioonireaktsioon;
- infusiooni suhtes tekkiv ülitundlikkusreaktsioon

Masked kõrvaltoimed: Kõige sagedamini teatatud  $\geq 3$  astme TEAE-d olid aneemia (11,5% [dostarlimab pluss CP] vs 20,0% [platseebo pluss CP]), neutropeenia (17,3% [dostarlimab pluss CP] vs 12,3% [platseebo pluss CP]), neutrofiilide arvu vähenemine arv (7,7% [dostarlimab pluss CP] vs 18,5% [platseebo pluss CP]) ja valgete vereliblede arvu vähenemine (3,8% [dostarlimab pluss CP] vs 12,3% [platseebo pluss CP]).[23]

Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi:

Enamike immuunsüsteemiga seotud tüsistuste korral on soovitatud raviskeemi muutust ning vajadusel ravi kortikosteroididega. Teatud kõrvaltoimete esinemisel on vajalik ravi alaline katkestamine (nt. müokardiit, rasked neuroloogilised kõrvaltoimed jt SPC kirjeldatud ravikatkestamist vajavad seisundid).

**Hinnang:**

Taotluses esitatud andmed kõrvaltoimete kohta on korrektsed ning vastavad RUBY uuringu tulemustele.

Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi on adekvaatne. Täpsemalt käib käsitlus NCCN ravijuhendi järgi [31].

**5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

**Taotluses esitatud:** NA

**Hinnang:**

Taotlus baseerub III faasi kliinilisele uuringule RUBY. Eelnevate punktide all on kirjeldatud uuringu tulemusnäitajad ning ohutus.

Taotluses esitatud teenus on 12.10.2023 EMA poolt [32] ja 31.07.2023 FDA [30] poolt heaks kiidetud. NICE on samal näidustusel teenuse heaks kiitnud 03.04.2024 [33].

Raviskeem on rahvusvaheliselt tunnustatud NCCN ravijuhendi viimases versioonis kirjas (kategooria - 1) [31]. Täpsemalt kirjeldatud käesoleva hinnangu seitsmenda punkti all.

**6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

**Taotluses esitatud:** 327R

**Hinnang:** Täiendusi ei ole.

**7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

**Taotluses esitatud:**

ESMO Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [14]

2021

Immuunoteraapiat soovitatakse kasutada kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga patsientidel, kes on pärast eelnevat süsteemset ravi progresseerunud, lähtudes molekulaarsest klassifikatsioonist. Need soovitused lisati järgmiste kliiniliste uuringute tulemusena: Uuringud GARNET[28] ja KEYNOTE 158, mis näitasid vastavalt dostarlimabi ja pembrolizumabi monoterapia efektiivsust dMMR/MSI-H kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga patsientidel.

NCCN Guidelines for Uterine Neoplasms V.2.2023 –Follow up on 04/07/23 [27]

Arvestades uuringute RUBY-1 ja NRG GY018 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 esmaaliku ravina nendele patsientidele.

Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega:

Dostarlimab pluss karboplatiin-paklitakseel (CP) on soovitatav ravivõimalus valepaardumisreparatsiooni geenide defektiga (mismatch repair deficient, dMMR) / mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (microsatellite instability-high, MSI-H) esmase kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga korral.[27], [28]

118 dMMR/MSI-H primaarse kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga patsiendil läbiviidud analüüsis oli ravi dostarlimabi ja CP-ga 24,79-kuulise mediaan jälgimisperioodi järel

- statistiliselt olulise ja kliiniliselt tähendusliku püsiva progresseerumisvaba elulemuse kasuga (mediaan PFS: NR vs 7,7 kuud; riskisuhe [HR]: 0,28,  $p < 0,001$ ),
- kliiniliselt olulise üldise elumuse (overall survival, OS) tõusuga (HR: 0,30; nominaalne  $p = 0,0016$ ) ja dostarlimab pluss CP ravi seostati 24. kuul üldise elumusega 83,3% vs 58,7% platseebo pluss CP puhul.

78 patsiendiga analüüsis, kellel esines dMMR/MSI-H esmane kaugelearenenud või korduv endomeetriumi vähk 24,79-kuulise mediaan jälgimisperioodi jooksul, saavutati dostarlimabi ja CP ravi korral püsiv ravivastus 24. kuul 62,1% patsientidest, võrreldes 13,2% patsientidega, keda raviti platseebo pluss CP-ga.

Läbiviidud uuringu vaheanalüüs näitas, et 24,79-kuulise mediaan jälgimisperioodi jooksul 118 primaarse kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga dMMR/MSI-H patsiendist 107 patsiendil tagas ravi dostarlimabi ja CP-ga kliiniliselt olulise üldise ravivastuse määra tõusu (+8,6%) ja üldise ravivastuse määra tõusu (+9,9%).

Dostarlimab pluss CP ravi on aktsepteeritava ohutusprofiiliga dMMR/MSI-H esmase kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga korral. Esines  $\geq 3$  astme raviga seotud kõrvalnähtude mõningane suurenemine (57,7% vs 49,2% platseebo pluss CP korral) ning ravi katkestamise määra mõningane suurenemine (15,4% vs 10,8%, vastavalt dostarlimabile või platseebole omistatud TEAE-de tõttu),

Patsientide poolt raporteeritud tulemused dMMR/MSI-H esmase kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga patsientide kohta näitavad, et dostarlimabi pluss CP-ga ravitud patsientide üldine elukvaliteet on keemiaravi faasi lõpus platseebo pluss CP-ga võrreldes oluliselt paranenud (erinevus algtasemest: 9,4 tsükli 7, nominaalne  $p = 0,01$ ).

**Hinnang:**

ESMO viimane endomeetriumi vähi ravijuhend on avaldatud 08.06.2022. Taotluses esitatud info vastab ravijuhendis olevatele soovitudele vastavalt GARNET [28] ja KEYNOTE-158 [20] uuringu tulemustele dostarlimabi ja pembolizumabi osas. Lisaks on välja toodud, et ka teised immuunravimid võivad (duravalumab, avelumab, atesolizumab, nivolumab) parandada ravitulemusi endomeetriumi vähi ravis [14].

RUBY uuringu tulemused dostarlimabiga avaldati pärast viimast ESMO ravijuhendit ning ei ole seetõttu kajastatud ravijuhendis.

ESMO 2023.aasta kongressil avaldati DUO-E uuringu tulemused, kus näidati, et PFS paranes lisades standard keemiaravile duravalumab +/- olapariibi [34].

ESMO 2023.aasta kongressil avaldati AtTEnd uuringu tulemused, kus näidati, et PFS paranes lisades standard keemiaravile atezolizumabi [36].

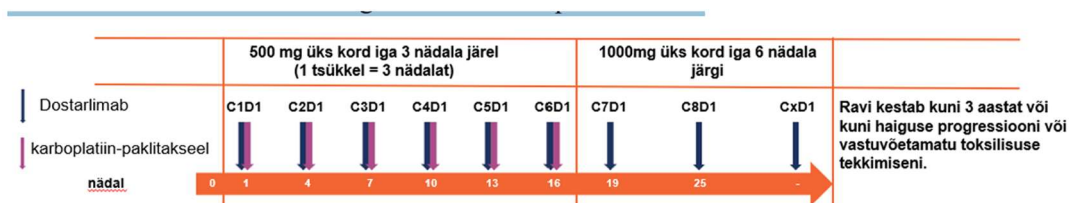
NCCN viimane ravijuhend avaldati 07.12.2023 (Version 1.2024) [31]. Kattub taotluses välja tooduga.

Taotluses esitatud kokkuvõte on tõene. Täiendusi ei ole.

## 8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### Taotluses esitatud:

Tervishoiuteenust osutatakse haiglas või kliinikus vähiravi kogemusega erialaarsti järelevalve all. Dostarlimabi soovitatav annus monoteraapiana on 500 mg iga 3 nädala järel (6 annust), millele järgneb 1000 mg manustamine iga 6 nädala järel kõigi järgnevate tsüklite puhul. Arst manustab dostarlimabi veenisiseselt (intravenoosse infusioonina) umbes 30 minuti jooksul. Annustamisskeem JEMPERLI'ga ravi saavatele patsientidele:



Dostarlimabi manustamine soovitatud skeemi järgi kestab kuni 3 aastat või kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

**Hinnang:** Taotluses esitatud andmed teenuse osutamise osas on õiged. Täiendusi ei ole.

## 9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

### Taotluses esitatud:

Osutaja: Teenuse osutajaks on onkoloogia tegevusloaga keskhaigla või kohalik haigla, kellel on varasem kogemus endomeetriumi vähi ravis.

Teenuse osutamine: Ambulatoorselt

Raviarve eriala: Ravi ordineerivad ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: Tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu jaoks ei ole juhiseid.

Personali väljaõppe vajadus: Ravi ordineerivad ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.

Teenuseosutaja valmisolek: Teenuseosutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.

**Hinnang:** Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole.

## 10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

**Taotluses esitatud:** Teenust ei ole varasemalt Eestis osutatud.

**Hinnang:** Ravikogemust dostarlimabiga igapäevapraktikas ei ole, sest kõnealune ravim hetkel ei ole Eesti Tervisekassa poolt rahastatud ühegi paikme puhul. Ei ole andmeid, kas on patsiente, kes on ravi saanud „Kingitud Elu Fondi” rahastusega.

Ravikogemus on olemas teiste immuunravimitega (nt pembolizumab, atezolizumab, nivolumab, duralumab) ning on võimalik üle kanda see osaliselt dostarlimabile, lisaks uuringus kirjeldatud info kasutuse ja ohutuse osas.

## 11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

**Taotluses esitatud:**

Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta: 1  
Prognoos:

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

Jemperli raviks sobilike uute patsientide arvu eeldus aastas Eesti Vähiregistri andmetel perioodil 2015-2020 diagnoositi keskmiselt 240 emakakehavähi (C54) esmasjuhtu aastas. Nendest eeldatavalt ligi 90% on endomeetriumi vähi 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: 78 patsienti

Nendest dMMR/MSI-H 30% ehk 23 patsienti – Jempreli raviks sobilikud patsiendid.

Ravikestuse mõju patsientide arvule aastas:

Esimesel aastal on eeldatud, et mitte kõik patsiendid ei alusta ravi koheselt, seega keskmiselt on ravil 12 patsienti, järgnevatel aastatel on eeldatud, et lisandub juurde 23 patsienti aastas.

Jemperli ravikestus on kuni 3 aastat või kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Taotletava näidustuse aluseks oleva uuringu RUBY andmetel oli Jemperli patsientide rühma progressiooni vaba elulemus 12 kuu möödudes 63,5% ning 24 kuu möödudes 61,4%. Seega võib eeldada, et pärast esimese ravi aasta möödumist püsib ravi jätkavate patsientide arv stabiilsena 60% juures. Ravi 2.sel ja 3.ndal aastal jätkavate patsientide arvutuse aluseks on võetud 60% ravi alustavatest patsientidest ning maksimaalne ravikestus on 3 aastat.

Teenuste arv ühe patsiendi kohta aastas:

Ravimit manustatakse esimesel kuuel tsüklil 500 mg iga 3 nädala järel ning edasi 1000 mg iga 6 nädala järel, mis teeb jooksvalt 3 nädala keskmiseks annuseks 500 mg. Seetõttu oleme arvestustes eeldanud 1 teenust ehk 500 mg 3 nädala kohta, mis annab vajaliku paindlikkuse arveldamisel.

Aastasse on arvestatud 52,14 nädalat ning 17,38 3-nädalast tsüklit. Seega vajab iga patsient keskmiselt 17,38 teenust aastas.

**Hinnang:**

Taotluses esitatud prognoosid patsientide kogu arvu ja teenuse osutamise kordade arvu kohta aastas kokku on hinnatud arvestades endomeetriumi vähi haigestumust ning dostarlimabi manustamise raviskeemi. Prognoosi arvutuskäik on adekvaatne, vastab kirjandusele ning täpsemaid andmeid ei ole.

**12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele**

**Taotluses esitatud:**

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule:
  - Eriarsti korduv vastuvõtt, kood 3004, 1 kord 3 nädala jooksul.
  - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine kuni 24 tundi, kood 7419, 1 kord 3 nädala jooksul.
  - Uus teenus
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule
  - Eriarsti korduv vastuvõtt, kood 3004, 1 kord 3 nädala jooksul.
  - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine kuni 24 tundi, kood 7419, 1 kord 3 nädala jooksul.
  - Endomeetriumi vähi kemoteraapiakuur, kood 327R, 1 kord iga 3 nädala tagant.
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?
  - Asendab teenust 327R
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?
  - Ei ole tegemist uute juhtudega, kuid pikeneb ravil oldud aeg.
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.  
NA
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.  
NA
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele  
Vastavad andmed puuduvad

**Hinnang:** Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole.

**13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

**Taotluses esitatud:** Omaosalus ei ole põhjendatud

**Hinnang:** Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole.

#### 14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

**Taotluses esitatud:**

Tervishoiuteenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline, sest teenust osutavad ainult erialase väljaõppe saanud onkoloogid vastavalt näidustusele osakonnas, kus on tagatud ravi manustamise kvaliteedikontroll.

Tervishoiuteenuse liigkasutamine on väga ebatõenäoline, sest ravi osutatakse vaid konkreetsele sihtgrupile vastaval näidustusel.

**Hinnang:** Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole.

#### 15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

**Taotluses esitatud:** Ei ole kohaldatav.

**Hinnang:** Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole.

#### 16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

**Taotluses esitatud:**

Kõik dostarlimabi väljakirjutavad arstid peavad patsienti teavitama patsiendi kaardist, mis selgitab, mida teha immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete mis tahes sümptomi tekkimisel. Arst annab igale patsiendile patsiendi kaardi.

**Hinnang:** Nõustun taotluses esitatuga.

#### 17. Kokkuvõte

Tamro Eesti OÜ on esitanud Eesti Tervisekassale taotluse, et luua uus TTL kood raviks dostarlimab kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga patsientidele, kellel on dMMR/MSI-H retsidiveerunud või kaugelearenenud endomeetriumi vähk, ja kes on kandidaadid süsteemsele ravile.

Taotlus baseerub RUBY-i uuringule, mille tulemused kinnitavad, et dostarlimabi lisamine senisele tavapraktikale (keemiaravi paklitakeeli ja karboplatiiniga) on statistiliselt ja kliiniliselt oluline.

Endomeetriumi vähk on kõige sagedasem günekoloogiline kasvaja Eestis. 2020. aastal haigestus Eestis emakeha vähki 251 naist ning ligi 20% endomeetriumi kasvajatest avastatakse kaugelearenenud staadiumis. Raviotsusel on oluline eelnevalt saadud ravi, patsiendi üldseisund, kasvaja histoloogia ja molekulaarne alagrupp.

dMMR/MSI-H kasvajakasvavad saavad kasu immuunravist. Selle lisamine esimeses ravireas karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsioonile on tänu paranenud elumus tulemustele tõusmas maailmas uueks eelistatud ravivõimaluseks primaarse kaugelearenenud või



retsideveerunud endomeetriumiivähi korral. Käesolevalt on käimas uuringud mitmete immuunravimitega – nt dostarlimab, durvalumab, pembolizumab, atezolizumab.

RUBY-1 uuringu andmed toetavad dostarlimabi efektiivsust endomeetriumiivähi esmase ravina, kui seda kasutatakse kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga, millele järgneb dostarlimabi monoterapia kuni 3 aasta jooksul.

RUBY-1 uuringu alusel pikendas dostarlimabi lisamine keemiaravile progressioonivaba elulemust ja üldist elulemust.

Taotluses esitatud ravi on välja toodud NCCN soovitusel.

Tänu uutele teadmistele endomeetriumiivähist, molekulaarsele klassifikatsioonile, uutele ravimitele ja uuringutele on viimastel aastatel toimunud rahvusvaheliselt suured muutused endomeetriumiivähi ravis. Võib eeldada, et lähiajal publitseeritakse mitmete uuringute tulemused ning täpsemaid analüüsid.

## 18. Kasutatud kirjandus

[1] “Surgery for Uterine (Endometrial) Cancer | Memorial Sloan Kettering Cancer Center.” Accessed: Nov. 22, 2023. [Online]. Available: <https://www.mskcc.org/cancer-care/types/uterine-endometrial/treatment/surgery>

[2] “Current recommendations and recent progress in endometrial cancer - Brooks - 2019 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library.” Accessed: Nov. 22, 2023. [Online]. Available: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21561>

[3] E. V. Connor and P. G. Rose, “Management Strategies for Recurrent Endometrial Cancer,” *Expert Rev Anticancer Ther*, vol. 18, no. 9, pp. 873–885, Sep. 2018, doi: 10.1080/14737140.2018.1491311.

[4] D. S. Miller et al., “Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209),” *J Clin Oncol*, vol. 38, no. 33, pp. 3841–3850, Nov. 2020, doi: 10.1200/JCO.20.01076.

[5] T. Dörk, P. Hillemanns, C. Tempfer, J. Breyer, 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.

[6] J. J. Kim and E. Chapman-Davis, “Role of Progesterone in Endometrial Cancer,” *Semin Reprod Med*, vol. 28, no. 1, pp. 81–90, Jan. 2010, doi: 10.1055/s-0029-1242998.

[7] T. Kimura, S. Kamiura, T. Yamamoto, H. Seino-Noda, H. Ohira, and F. Saji, “Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer,” *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, vol. 85, no. 2, pp. 145–150, 2004, doi: 10.1016/j.ijgo.2003.12.001.

[8] “Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis - PMC.” Accessed: Nov. 22, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7356541/>

[9] 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.

[10] J. Kodama, N. Seki, Y. Ojima, K. Nakamura, A. Hongo, and Y. Hiramatsu, “Correlation of presenting symptoms and patient characteristics with endometrial cancer prognosis in Japanese women,” *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, vol. 91, no. 2, pp. 151–156, 2005, doi: 10.1016/j.ijgo.2005.08.002.

- [11] J. B. Pakish et al., “Endometrial Cancer Associated Symptoms: A Case-Control Study,” *J Womens Health (Larchmt)*, vol. 25, no. 11, pp. 1187–1192, Nov. 2016, doi: 10.1089/jwh.2015.5657.
- [12] C. J. Riedinger et al., “The contemporary presentation and diagnosis of endometrial cancer recurrence: When, where, and how?,” *Gynecologic Oncology*, vol. 167, no. 2, pp. 174–180, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.ygyno.2022.09.014.
- [13] A. F. Vaz, A. M. Pinto-Neto, D. M. Conde, L. Costa-Paiva, S. S. Morais, and S. B. Esteves, “Quality of life of women with gynecologic cancer: associated factors,” *Arch Gynecol Obstet*, vol. 276, no. 6, pp. 583–589, Dec. 2007, doi: 10.1007/s00404-007-0397-2.
- [14] 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.
- [15] “Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types - PMC.” Accessed: Nov. 22, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5972025/>
- [16] M. Lorenzi, M. Amonkar, J. Zhang, S. Mehta, and K.-L. Liaw, “Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review,” *Journal of Oncology*, vol. 2020, p. e1807929, Mar. 2020, doi: 10.1155/2020/1807929.
- [17] H. Rütten et al., “Recurrent Endometrial Cancer: Local and Systemic Treatment Options,” *Cancers*, vol. 13, no. 24, Dec. 2021, doi: 10.3390/cancers13246275.
- [18] “ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma | International Journal of Gynecologic Cancer.” Accessed: Nov. 22, 2023. [Online]. Available: <https://ijgc.bmj.com/content/31/1/12.long>
- [19] “JEMPERLI (dostarlimab-gxly) injection”.
- [20] EMA, “KEYTRUDA - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.” 2022. [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf)
- [21] Tesaro, Inc., “A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY),” *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT03981796, Aug. 2023. Accessed: Jan. 01, 2023. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03981796>
- [22] “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](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)
- [23] GSK., “A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY). Clinical Study Report. 2023.” 2023.
- [24] M. A. Powell et al., “Dostarlimab for primary advanced or recurrent (A/R) endometrial cancer (EC): Outcomes by blinded independent central review (BICR) of the RUBY trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY).,” *JCO*, vol. 41, no. 16\_suppl, pp. 5503–5503, Jun. 2023, doi: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.5503.
- [25] M. R. Mirza et al., “Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer,” *N Engl J Med*, vol. 388, no. 23, pp. 2145–2158, Jun. 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2216334.
- [26] K. J. K. Koostis, “1. Jemperli SPC et”.

- [27] NCCN, “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Uterine Neoplasms. V2.,” 2023. [Online]. Available: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations/GetFileFromFileManagerGuid?FileManagerGuidId=aa61a6ec-b8b5-4f8c-b4f7-7cc386287811>
- [28] M. L. Disis et al., “Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gynecologic cancer,” *J Immunother Cancer*, vol. 11, no. 6, p. e006624, Jun. 2023, doi: 10.1136/jitc-2022-006624.
- [29] National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines in oncology: Uterine Neoplasms. Version 2.2024 - March 6, 2024. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
- [30] Online. FDA Approves Dostarlimab Plus Chemo for dMMR/MSI-H Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cance. <https://www.onclive.com/view/fda-approves-dostarlimab-plus-chemo-for-dmmr-msi-h-primary-advanced-or-recurrent-endometrial-cancer>
- [31] National Comprehensive Cancer Network. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 1.2024 – December 7, 2023. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf)
- [32] Online. Jemperli - opinion on variation to marketing authorisation. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/jemperli>
- [33] Online. NICE: Dostarlimab with platinum-based chemotherapy for treating advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta963/resources/dostarlimab-with-platinumbased-chemotherapy-for-treating-advanced-or-recurrent-endometrial-cancer-with-high-microsatellite-instability-or-mismatch-repair-deficiency-pdf-82615787788741>
- [34] Westin et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol*. 2024 Jan
- [35] Eesti Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu. <https://www.riigiteataja.ee/akt/127032024012>
- [36] Colombo et al. LBA40 Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in women with advanced/recurrent endometrial carcinoma. *VOLUME 34, SUPPLEMENT 2, S1281-S1282, OCTOBER 2023. DOI:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.034.* 20; 42(3): 283–299. Published online 2023 Oct