

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

| | |
|------------------------|---|
| Teenuse nimetus | <p>Pembrolizumab monoterapiana mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (microsatellite instability-high, MSI-H) või valepaardumis-reparatsiooni geeni defektsusega (mismatch-repair deficient dMMR) kasvajate raviks kellel on:</p> <ul style="list-style-type: none">• kaugelearenenud või retsiveerunud endomeetriumi kartsinoom, ja kelle haigus on edasi arenenud eelneva plaatinat sisaldava ravi ajal või järel mis tahes raviskeemi puhul ning kes ei sobi kuratiivseks kirurgiliseks ega kiiritusraviks;• mitteresetseeritav või metastaatiline mao, peensoole või sapiteede vähk, ja kelle haigus on edasi arenenud vähemalt ühe eelneva ravi ajal või järel;• mitteresetseeritav või metastaatiline kolorektaalvähk, raviks pärast varasemat fluoropürimidiinipõhist kombinatsioonravi. |
| Taotluse number | 1541 |
| Kuupäev | 25.04.2023 |

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Ravi immuunkontrollpunkti inhibiitoriga (antud taotluses PD-1 inhibiitor, edaspidi lühendatult immuunravi) on toimiv MSI-H/dMMR kasvajate korral. Mikrosatelliit on lühike DNA ahelas korduv järjestus ning ebastabiilsuse korral kasvajakas arv ja muutused erinevad päritavast, tekkides mitte-paranduvatest vigadest DNA kopeerimisel. Tavarakus parandatakse enamus vigadest DNA polümeraasi ensüümide poolt ning ülejäänud leitakse ja korrigeeritakse MMR süsteemiks nimetatavate valkude grupi poolt, düsfunktsiooni korral ei toimi see piisavalt. MMR kodeeritakse 8 geeni poolt: MSH2, MSH3, MSH5, MSH6, MLH1, PMS1(MLH2), MLH3, PMS2. MSI-H ehk kõrge mikrosatelliitide ebastabiilsus tekib MMR düsfunktsioonist tingitud mutatsioonide akumulatsioonist mikrosatelliitides. Kolorektaalvähi MMR düsfunktsioon võib olla nii pärilik kui sporaadiline [1, 2]. Eelpool kirjeldatud muutused võivad muuta kasvajakas immuunsüsteemile „mitte-omaks“ ja viia ta hävitamisele, kuid rünnakut võivad omakorda blokeerida immuunkontrollpunkti struktuurid nagu PD(programmed death)-L1 ja PD-L2 kasvajakasul või PD-1 ründaval rakul. PD-1 inhibiitor võimaldab immuunsüsteemi rünnaku toimumist, samas võimaldades ka tavarakkude/kudede/organite kahjustust viies kõrvaltoimete tekkimiseni. Tänapäeva labori

tehnoloogia veel ei võimalda hinnata immuunrännaku olemasolu ja tugevust. Kasvaja laialdase/suuremahulise leviku ning kiire progressiooni korral ei ole immuunravi enam nii efektiivne. MSI molekulaarbioloogiline ja MMR 4 proteiini immunohistokeemiline määramine on üks väheseid (peale PD-L1 immunohistokeemilise määramise mitte-väikerakk kopsuvähi korral) markereid, mis aitavad täpsustada sihtrühma immuunraviks. Immuunravi on toimivam kui patsiendi üldseisund ei ole hakanud veel oluliselt halvenema (ECOG 0-1).

Ajalooliselt on kõige pikemalt ja mahukamalt uuritud mikrosatelliitide ebastabiilsust kolorektaalvähil kuna otsiti seost fluoropürimidiinide grupi tsütostaatikumide toimivusega II staadiumi haiguse adjuvantses ehk operatsioonijärgses keemiaravis – leiti, et MSI-H/dMMR on keemiaravile resistentsem kuna toimeks vajaliku fluoropürimidiini ja DNA kompleksi teke on seotud MMR proteiinide funktsioneerimisega ning keemiaravi võib omada immunsupressiivset efekti – enam parempoolses ehk proksimaalses jämesoole osas omades samas paremat prognoosi. Peab lisama, et teise tsütostaatikumi oksaliplatiini lisamine fluoropürimidiinile III staadiumi adjuvantses keemiaravis enam vahet ei näidanud [2].

Keemiaravi immuunsupressiivne efekt on vähemalt soliidtuumorite esimeses ravis jäänud tahaplaanile kuna kombinatsioon keemiaravi ja immuunravi hõlbustab immuunrännaku teket-toimimist. Samas MSI-H/dMMR metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea ravis piisab ainult immuunravist. Kokkuvõttes ei pea MSI-H/dMMR kasvajate järgmise rea süsteemne ravi olema kombinatsioonravi, võib olla immuunravi monoterapiana. Keynote158 uuringu kogupopulatsioonis oli pembrolizumabi raviefekt ühe keemiaravi rea saanutel 41,3% ja kaks keemiaravi rida saanutel 23,4% ja rohkem kui kaks keemiaravi rida saanutel 36,4% ehk viimasesse gruppi jõudnutel oli eelnevale ravile paremini alluv haigus [3].

Endomeetriumi vähi kohta on andmeid rohkem kuna MSI staatuse määramine (ka koopiate arv, p53 ja POLE mutatsioonide leidumine sama analüüsi raames) on aluseks adjuvantse kiiritus- ja/või keemiaravi tegemise otsustamisel rahvusvaheliste ravijuhiste järgi. Nüüd kasutusel ka Eestis ja seetõttu rakendatav ka kaugelearenenud või retsidiveerunud kasvajaga patsientidel.

Tervishoiuteenus 254R (kaugele arenenud melanoomi, kopsukasvaja, kolorektaalkasvaja ja klassikalise Hodgkini lümfoomi ravi pembrolizumabiga, kolmenädalane ravikuur) sisaldab MSI-H/dMMR metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea ravi hiljuti lisatuna ja hinnatav taotlus võimaldaks immuunravi nendele MSI-H/dMMR patsientidele, kel oli süsteemse ravi alustamise hetkel ainuvalikuks keemiaravi. MMR immunohistokeemiline määramine on kiire ja ei ole kallis ning enamusel Tartu Ülikooli Kliinikumis kolorektaalvähi adjuvantset keemiaravi saanud patsientidel tehtuna juba aastate jooksul kasvaja fluoropürimidiinidele tundlikkuse kontekstis. Suund siiski molekulaarbioloogilistele meetoditele kuna on vaja määrata ka mutatsioone KRAS, NRAS ja BRAF geenides kaugelearenenud kasvaja ravivalikute kontekstis.

Mao-, peensoole ja sapiteede vähi puhul ei tehta MSI/MMR regulaarset testimist ning pembrolizumabiga raviks sobilike patsientide leidmine on keerulisem.

Teenuse näidustused vastavad Euroopa Raviameti (EMA) pembrolizumabi MSI-H/dMMR kolorektaalvähk ja mitte-kolorektaalvähid all toodud kasvajapaikmete näidustusele, on asjakohased ja põhjendatud ka Eesti oludes.

EMA näidustuses ei ole MSI-H/dMMR munasarja vähki, mis Keynote-158 uuringus patsientide arvult sarnases suurusjärgus peensoole ja ka sapiteede vähiga jäi ravivastuselt neile natuke alla (33,3%). Eestis munasarjavähi koest BRCA1 ja BRCA2 mutatsioonide määramise käigus selgub ka MSI staatus.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Esitatud kasvajaalaste haiguste MSI-H/dMMR gruppide iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane:

- Kaugelearenenud endomeetriumi vähi 2. rea keemiaravi (peamiselt doksorubiin, paklitaksel kord nädalas) ei ole enamasti piisavalt tulemuslik, vähestel patsientidel saab kasutada hormoonravi - pembrolizumab sobib järgmisena peale platiinat sisaldavat ravi.
- Kaugelearenenud kolorektaalvähiga patsiendid saavad pembrolizumabi kui nad varem ei ole immuunravi saanud. Kui jätta immuunravi kõrvale, siis keemiaravi kasutab nelja tsütostaatikumi (5-fluorouratsiil või kapetsitabiin, oksaliplatiin, irinotekaan, trifluridiin/tipiratsiil) kombinatsioonis või monoterapijana mitme raviliini jooksul ning lisada saab angiogeneesi toimiva bevatsisumaabi või epidermaalset kasvufaktorit inhibeeriva antikeha (tsetuksimaab, panitumumaab); angiogeneesi toimiv regorafeniibi monoterapia ei ole Tervisekassa poolt kompenseeritav - keskmiselt kolm keemiaravi rida ja fluoropürimidiin läbivalt mitmes ravireas. Piirangut immuunravile eelnevate keemiaravi ridade arvu osas ei ole.
- Kaugelearenenud maovähi keemiaravis on mitu tsütostaatikumi (5-fluorouratsiil või kapetsitabiin, oksaliplatiin või tsiplatiin, irinotekaan, dotsetaksel või paklitaksel, Tervisekassa poolt mitte kompenseerituna trifluridiin/tipiratsiil) kombinatsioonis või monoterapijana mitme raviliini jooksul ning 1. raviliinis saab HER2 positiivsete kasvajakude korral lisada bioloogise ravi trastuzumaabiga; Ramucirumab ei ole Tervisekassa poolt kompenseeritud. Keskmiselt kaks-kolm keemiaravi rida. Osa patsiente saab pembrolizumabist kasu. Piirangut immuunravile eelnevate keemiaravi ridade arvu osas ei ole.
- Kaugelearenenud sapiteede vähi keemiaravis on neli põhilist ravimite gruppi (tsiplatiin või oksaliplatiin, nab-paklitaksel, gemtsitabiin, kapetsitabiin või 5-fluorouratsiil) ja 1. reas kombineeritakse kahte või kolme ravimit potentsiaalsel immuunravi kontingendil, 2. rea keemiaravi valikud on piiratud ja efektiivsus langeb ning pembrolizumab on heaks alternatiiviks. Piirangut immuunravile eelnevate keemiaravi ridade arvule ei saa seada.
- Kaugelearenenud peensoole vähi keemiaravi ei anna pikaajast tulemust ja seetõttu soovivad ravijuhised pembrolizumabi pigem 2. reas. Peale endomeetriumi ja kolorektaalvähki kolmas paige, kus kasu suurem. Piirangut immuunravile eelnevate keemiaravi ridade arvule ei saa seada.

Sobilikke patsiente ei ole palju kuna (Euroopa Ravimiameti hindamisaruanne) [4] MSI-H/dMMR:

- endomeetriumi vähk 6-11%;
- maovähk 5-8%;
- peensoole vähk 2-6%;
- sapiteede vähk 1-3%;
- kolorektaalvähk 4-8%.

Ka teistes allikates jääb MSI-H/dMMR esinemissagedus lähedasse suurusjärku.

Lisaks vähendab sobilike patsientide arvu üldseisundi piirang ja mingil määral immuunravi välistavate kaasuvate haiguste olemasolu.

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

Taotlus baseerub kahel kliinilisel ravimuuringul Keynote-158 [3] ja Keynote-164 [5].

| | |
|--|--|
| Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes | <p>Keynote-158 [3] randomiseerimata avatud II faasi uuringus oli eelnevalt ravi saanud mitteresetseeritava või metastaseerunud kasvajaga 351 patsienti keskmise vanusega 60 (20-89), naised 59% ja mehed 41%. Teenuse taotlusse puutus osas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - endomeetriumi vähiga 79 patsienti, - maovähiga 51 patsienti, - peensoole vähiga 26 patsienti, - sapiteede vähiga 22 patsienti. <p>Keynote-164 randomiseerimata avatud II faasi uuringus oli eelnevalt ravitud mitteresetseeritava või metastaseerunud kolorektaalvähiga 124 patsienti keskmise vanusega 56 aastat, naised 44% ja mehed 56%; 76% oli saanud varasemalt 2 või enam keemiaravi liini (kohordis A kaks või enam, kohordis B üks või enam).</p> |
| Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus | Pembrolizumabi monoterapia 200 mg veeni kaudu infusioonina manustatuna iga 3 nädala tagant kindla või korduval uuringul kinnitatud progressiooni tekkeni, samuti ravi jätkamist mitte võimaldava kõrvaltoime(te) tekkeni. Mitte progresseeruva kasvaja korral maksimaalselt 2 aastat ehk 35 manustamiskorda. |
| Võrdlusravi | Võrdlusravi uuringu kontekstis ei ole sest ideeliselt lisandub immuunravi olemas olevatele keemiaravi ridadele eraldi reana. |
| Uuringu pikkus | Ravitulemuste jälgimine jätkub, Keynote-158 tulemused viimati septembris 2022 ja Keynote-164 viimati veebruaris 2023. Keynote-158 mediaan jälgimisaeg esimesest ravidoosist 37,5 kuud. Keynote-164 kohordis A 62, 2 kuud ja kohordis B 54,4 kuud. |
| Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i> | Esmane tulemusnäitaja oli ravivastus (ORR) radioloogilise hinnanguna RECIST v1.1 alusel (95% CI) |
| 4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus | Endomeetriumi vähk n=68: 48,5% (36,2-61,0). Maovähk n=42: 31,0% (17,6-47,1). Peensoole vähk n=25: 48,0% (27,8-68,7). Sapiteede vähk n=22: 40,9% (20,7-63,6). Soolevähk n=61 kohort A: 32,8% (21,3-46,0). Soolevähk n=63 kohort B: 34,9% (23,3-48,0). |
| 4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i> | Teised tulemusnäitajad olid ravivastuse kestvus (DOR), progressioonivaba elumus (PFS) ja üldine elumus (OS). |

| | |
|---|--|
| 4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused | <p>DOR kõikidel paikmetel veel kätte jõudmata.</p> <p>Keskmine PFS kuudes (95% CI) ja 3 aastat või rohkem %:</p> <p>endomeetriumi vähk 13,1 kuud (4,9-34,4) ja 33,9%;</p> <p>maovähk 3,2 kuud (2,1-12,9) ja 28,5%;</p> <p>peensoole vähk 23,4 kuud (4,3-ei ole saavutatud) ja 49,1%;</p> <p>sapiteede vähk 4,2 kuud (2,1-24,9) ja 12,7%;</p> <p>soolevähk kohort A 2,3 kuud (2,1-8,1) ja 89,7%;</p> <p>soolevähk kohort B 4,1 kuud (2,1-18,9) ja 95,5%.</p> <p>Soolevähi 6-kuulise PFS määr oli 42,6% kohordis A ja 48,9% kohordis B.</p> <p>Keskmine OS kuudes (95% CI) ja 3 aastat või rohkem %:</p> <p>endomeetriumi vähk ei ole saavutatud ja 62,1%;</p> <p>maovähk 11,0 kuud (5,8-31,5) ja 34,5%;</p> <p>peensoole vähk ei ole saavutatud ja 58,7%;</p> <p>sapiteede vähk 19,4 kuud (6,5-ei ole saavutatud) ja 30,3%;</p> <p>soolevähk kohort A 31,4 kuud (21,4-58,0) ja kohort B 47,0 kuud (19,2-ei ole saavutatud).</p> |
|---|--|

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste kohta ning nende ravi kohta.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Ei ole kohaldatav.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Otsene võrdlus ja sealt tulenev tõenduspõhisus puudub. On teada endomeetriumi (sh. MSI-H/dMMR) vähi 2. rea keemiaravi doksorubiiniga vähene efektiivsus. Peensoole vähi ravitakse maovähi keemiaravi skeemidega, kuid 2. rea keemiaravi enamasti vähema efektiivsusega kui maovähi korral. Arutelu taotluses toob välja argumendid eelistamiseks immuunravi MSI-H/dMMR kasvajatega patsientidel.

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

Taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid ning taotluses viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel.

Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta.

8. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

8.1. Tervishoiuteenuse osutaja. Lisaks piirkondlikule haiglale saab tervishoiuteenust osutada ka onkoloogia tegevusloaga keskhaigla või üldhaigla/kohalik haigla kuna MSI staatuse määramist saab tellida ka teisest raviasutusest.

8.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp. Ambulatoorne.

8.3. Raviarve eriala. Ravi ordineerib onkoloog (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

8.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks. Ei ole oluline.

8.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus. Puudub, ka ravimit infusiooniks ettevalmistav apteegis.

8.6. Teenuseosutaja valmisolek. Olemas.

9. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Pembrolizumabi on Eestis kasutatud aastaid erinevate kasvajate nii esimeses kui teises ravireas, monoteerapiana ja kombinatsioonis keemiaraviga. On piisav kogemus nii esmasel raviefekti radioloogilisel hindamisel esineda võiva pseudoprogressiooni eristamisel kui immuunravi kõrvaltoimete ravis.

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

Esmaselt IV staadiumiga ja ravi vajavaid emakavähiga patsiente on Eestis keskmiselt 20 [1] ja 30% endomeetriumi kartsinoomidest kuuluvad MSI-H/dMMR molekulaarsesse alagruppi [2] ehk keskmiselt 6 patsienti ja enamasti sobivad nad palliatiivseks keemiaraviks kuid vähendame arvu 5-le. Lisanduvad varem opereeritud ja enamasti kahe aasta jooksul aga ka hiljemgi tekkivad retsidiivid ehk lisaks umbes 4 patsienti, kokku 9 patsienti. Immuunraviks ei pruugi mõni patsient sobida halvema üldseisundi kui ECOG 1 või immuunravi välistavate kaasuvate haiguste tõttu ehk vähendades arvu 8-le saame sama tulemuse kui on pakutud taotluses kõigi mitte-kolorektaalvähiga patsientide arvuks. Esimesed 4 aastat see arv väga ei muutu.

Endomeetriumi vähiga patsientide arv, kes saavad immuunravi 2. reas, võib hakata tulevikus vähenema kuna esmase keemiaravi + immuunravi tulemused III faasi kliinilises ravimuuringus „Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer“ on kõige paremad MSI-H/dMMR grupis [6].

Eelneva põhjal peaks mitte-kolorektaalvähiga patsientide koguarvu 8 suurendama vähemalt 14-le lähtudes paikmete suhtarvudest.

Kolorektaalvähiga pembrolizumabi teises või hilisemas ravireas saavate patsientide arv 3-4 võib 1. aastal ja 1-2 võib 2. aastal olla reaalne ning hiljem on patsient saanud immuunravi juba 1. reas ehk esmaselt.

Kasutuskordade arv taotluses lähtub kliiniliste ravimuuringute tulemusest ja on keskmine, sisaldades nii koheselt ebaefektiivseks osutunud kui maksimaalselt 2 aastat (35 ravikorda) tehtuna. Endomeetriumi vähiga patsientide arvu muutus võib mõjutada kasutuskordade arvu.

Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga.

10.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule.

MSI staatuse määramine molekulaarbioloogilisel meetodil peensoole kasvajaga, maokasvajaga ja sapiteede kasvajatega patsientidel kui lähtuda SA Tartu Ülikooli Kliinikumi praktikast.

10.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule. Kirjeldatud on MSI staatusesse puutuvat SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla põhiselt.

10.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Ei asenda ei osaliselt ega täielikult kuna tegemist on väikese patsientide grupiga kelle jaoks eraldi tervishoiuteenuse loomine ei ole mõttekas.

10.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Tegü ei ole uute ravijuhtudega.

10.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Ei kaasne.

10.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Ei kaasne.

10.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele. Kui immuunravi on efektiivne ja olulisi kõrvaltoimeid ei teki – patsiendi töövõime paraneb või säilib, paremini talutav kui keemiaravi.

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

Omaosalus ei ole põhjendatav.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Väär- ja liigkasutuse tõenäosus puudub kuna teenus põhineb MSI-H/dMMR olemasolul.

13. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Tänapäevased tehnoloogiad ei võimalda patsiendi immuunsüsteemi selleks piisavalt hinnata.

14. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenusele ei ole vaja lisada kohaldamise tingimusi.

15. Kokkuvõte

Taotlus baseerub EMA pembrolizumabi MSI-H/dMMR varem ravitud kasvajatena näidustustel ja soovitakse lisamist tervishoiuteenusesse 254R, tegemist on efektiivse raviga. Raviefektiivsus halvemate alternatiivide juures on muljet avaldavaim endomeetriumi ja peensoole vähi korral; toimiv ka maovähile, varem ravitud kolorektaalvähile ja sapiteede vähile. Mitte-kolorektaalvähiga patsientide arv vajab täpsustamist-suurendamist.

Alternatiivne variant.

On esitatud ka taotlus 1499 „Pembrolizumab kombinatsioonis lenvatiniibiga kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomi ravis, kelle haigus progresseerub ravi ajal või pärast ravi mis tahes plaahtinat sisaldava raviskeemiga ning kellele ei sobi kuratiivne kirurgiline ravi ega kiiritusravi“ lisamaks selle 327R endomeetriumi kasvaja raviteenuse loetellu kui uue raviteenuse. Kuigi taotlus 1499 on pMMR (mitte MSI-H/dMMR) grupile ja taotlus 1541 MSI-H/dMMR grupile, on alternatiiviks taotlusest 1541 endomeetriumi vähi eraldamine ja pembrolizumabi monoteerapia lisamine 327R endomeetriumi kasvaja raviteenuse loetellu kui uus raviteenus.

Võib eeldada dostarlimabi kombinatsiooni keemiaraviga paklitakseel + karboplatiin esmase endomeetriumi vähi ravina tulevikus (punkt 11). Pembrolizumabiga samasse PD-1 inhibiitorite gruppi kuuluv dostarlimab omab Euroopa Ravimiameti näidustust monoteerapiana täiskasvanud patsientidele, kellel on dMMR/MSI-H retsidiveerunud või kaugelearenenud endomeetriumi vähi, mis on progresseerunud eelneva plaahtinapõhise ravi ajal või pärast seda – võib tulla vastav taotlus.

16. Kasutatud kirjandus

[1] Banereja A et al. The immunogenicity of colorectal cancers with high-degree microsatellite instability. *World Journal Surgical Oncology*, 2005, May; 3: 26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1166579/>

[2] Cherri S et al. Microsatellite instability and chemosensitivity in solid tumours. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2022, Vol.14: 1-26. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9127927/pdf/10.1177_17588359221099347.pdf

[3] Maio M et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II Keynote-158 study. *Annals of Oncology* 2022, issue 9, Vol. 33: 929-938.

[https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(22\)01720-3/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(22)01720-3/fulltext)

Uuringu Keynote 158 (NCT02628067) andmed võrgulehel www.clinicaltrials.gov Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02628067>

[4] Euroopa Ravimiameti hindamisaruanne taotletud näidustusele.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0109-epar-assessment-report-variation_en.pdf

[5] Dung T. Le et al. Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164. *European Journal of Cancer*, accepted 16 February 2023, online available.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804923001089>

Uuringu Keynote 164 (NCT02460198) andmed võrgulehel www.clinicaltrials.gov

Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02460198>

[6] Mirza R.D. et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. The New England Journal of Medicine. Abstract. March 27, 2023.