

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Plaatinapreparaadi suhtes resistentse epiteliaalse munasarja-, munajuha- või esmase kõhukelmevähi ravi mirvetuksimabsoravtansiiniga, üks viaal
Taotluse number	1654
Kuupäev	13.06.2025

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustused on asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes.

Terminoloogiast – praktikas on juurdunud esmase kõhukelmevähi (RHK-10 C48 kõhukelme pahaloomuline kasvaja) asemel primaarne peritoneaalne kartsinoom ja suure agressiivsusega asemel high-grade kuna viimane on laiem mõiste. EMA näidustuse tekst on samas ravi ordineerivale onkoloogile arusaadav.

Kompuutertomograafiline (KT) uuring tehakse mitteopereeritava või operatsiooni järgi jääktuumoriga kasvaja korral esimese kolme kuuri (plaatinapreparaat+taksaan 3-nädalase intervalliga või ekvivalent kui näiteks manustamine kord nädalas) järgi ehk enne 4. kuuri, igal juhul 4 nädala möödudes keemiaravi lõpust (siis ka jäägitult eemaldatud kasvaja korral) ja edasi esimesel aastal iga 3 kuu tagant. KT-uuringute intervallist tulenevalt ka progressiooni tekke aja järgi tinglik liigitamine plaatinarefraktaarseks, platinaresistentseks, platinale potentsiaalselt tundlikuks, platinatundlikuks (joonis 2 taotluses) – tegemist ei ole definitiivsete mõistetega vaid ravitegevuses orienteerumiseks sobiva kokkuleppelise jaotusega. Paraku ei ole selle jaotuse järgi ravi kohandamine andnud soovitud tulemusi ja viimasel ajal on hakatud kasutama mõisteid platinaresistentne (< 6 kuud ravi lõpust, sh. varasemalt refraktaarseks kutsutud) ja platinatundlik (\geq 6 kuud ravi lõpust). Eelnevast tingitult MIRASOL uuringu terminite ja ajajoonte variaabelsus.

EMA näidustus „Mirvetuksimabsoravtansiin (ELAHERE™) monoterapiana on näidustatud folaadireseptor alfa (FR α) positiivse, platinatundlikele resistentse suure agressiivsusega seroosse epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse peritoneaalvähiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on eelnevalt saanud ühe kuni kolme skeemi järgi süsteemset ravi“ ei too välja MIRASOL uuringu protokollis olnud erisusi. Uuringu protokoll järgi ei saanud uuringusse kaasata esmasele plaatinapreparaadiga keemiaravi skeemile refraktaarseks osutunud patsiente – MIRASOL uuringus kolme kuu jooksul progresseerunud. MIRASOL uuringusse sai seetõttu kaasata esmasele ravile >3 kuu reageerinud aga platinumresistentseks (ravi lõpust kuni <6 kuud) osutunud patsiendid, välja jäid tavamõistes osa platinaresistentsetest (\geq 1 kuud kuni \leq 3 kuud) patsientidest. Teist või kolmandat keemiaravi pidi olema tehtud vähemalt 4 kuuri ja platinaresistentsus oli defineeritud <6 kuud, refraktaarse mõistet ei kasutatud (1, 2).

MIRASOL uuringu protokoll järgi sobisid uuringusse vaid patsiendid nõutava FR α ekspressiooni tasemega CDx (2, lk. 70) ja selleks oli artikli (1) põhjal kõrge FR α

ekspressioon kasvaja ($\geq 75\%$ rakkudest $\geq 2+$ värvumise intensiivsusega). Vastav EMA näidustuse lõik „ $\geq 75\%$ elujõulistest kasvajarakkudest membraani mõõduka (2+) ja/või tugeva (3+) värvumusega immunohistokeemilisel analüüsil, hinnatuna vastava eesmärgiga CE-märgisega in vitro diagnostikaseadmega. Juhul kui CEmärgisega in vitro diagnostikaseade ei ole saadaval, tuleb kasutada alternatiivset valideeritud testi.“

Selgituseks. MIRASOL uuringule eelnes III faasi uuring FORWARD I/GOG 3011 (3), kus kasvajatüüp ja ravimid olid mõlemas harus samad aga uuringus ei saanud osaleda vaid platiinumrefraktaarsed patsiendid (vt. selgitus allpool 3. punktis). 366 patsiendiga uuringu harud olid hästi balansseeritud, stratifitseeritud eelnevalt defineeritud FR α keskmise ja kõrge positiivsuse järgi. Paraku uuring ei täitnud seatud tulemusnäitajaid, retrospektiivselt oli mirvetuksimabsoravtansiinil mõningast paremust vaid kõrge folaadireseptor alfa (FR α) ekspressiooniga grupis.

FR α retseptori immunohistokeemiliseks määramiseks kasutatava testi VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay tootekirjeldusest: FOLR1 ekspressiooni kliiniline lävend on $\geq 75\%$ elujõulistel kasvajarakkudel membraani värvimise mõõduka ja/või tugeva intensiivsuse tasemega (4). Sõnastus originaalis „FOLR1 expression clinical cut-off is $\geq 75\%$ viable tumor cells (TC) with membrane staining at moderate and/or strong intensity levels“. Tootekirjelduses puudub viide MIRASOL uuringule, refereeritud on SORAYA uuringu abstrakti LB4 (5), vt. punkt 5.

Kuna platinarefraktaarsuse mõistet ELAHERETM näidustuses ei kasutata, siis on tervishoiuteenuse osutamisel variantideks kas lähtumine EMA näidustusest või MIRASOL uuringu piirangutest. Uuring vajab põhjalikku tutvustamist onkoloogidele enne teenuse osutamise alustamist. Patsientide arvu MIRASOL uuringu piirangute järgmine oluliselt ei mõjuta.

Pakun välja teenuse osutamise selgitusse EMA näidustuse alternatiivina „Esmasele ravile >3 kuu reageerinud aga platinarefresistentseks osutunud või 2. ja 3. rea ravil peale ≥ 4 kuuri platinarefresistentseks muutunud munasarja-, munajuha-, primaarse peritoneaalse FR α -positiivse high-grade seroosse kartsinoomi ravi mirvetuksimabsoravtansiiniga“. Kõrge FR α ekspressioon kasvaja – immunohistokeemiliselt $\geq 75\%$ rakkudest $\geq 2+$ värvumise intensiivsusega – võib olla näidatud või võetakse teadmiseks/aluseks onkoloogi poolt ravi määramisel.

Primaarse peritoneaalse asemel on aktsepteeritav „kõhukelmevähk“ ja high grade asemel „suur agressiivsus“.

Keskmine epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse peritoneaalvähiga patsient saab haiguse kulus mitu rida keemiaravi ja seetõttu on kliinilistes ravimuuringutes esmaseks tulemusnäitajaks progressioonivaba elumise (PFS) kuna enamasti üldises elumises (OS) statistiliselt olulise vahe tekkeks ei piisa patsiente. MIRASOL uuringu patsientidel on saavutatud statistiliselt oluline näidustust toetav OS vahe, OS oli teisene tulemusnäitaja.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Plaatinatundlikkusest high-grade seroosse kartsinoomi näitel.

Esimeseks keemiaravi skeemiks on platinapreparaat+taksaan eelistusega karboplatiin+paklitakseel kuna platinapreparaatidest tsisplatiin võib anda rohkem neuropaatiat kui karboplatiin ja karboplatiini on lihtsam manustada. Perifeerne neuropaatia võib olla sensoorne ja motoorne või kombineeritud. Võib esineda vistseraalset neuropaatiat. Paklitakseel on põhiline perifeerse neuropaatia tekitaja ja ravi katkestamisel või lõpetamisel ei pruugi nähud kaduda. Paklitakseeli võib asendada teise taksaani dotsetakseeliga aga esimene asenduse eelistus on pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin (PLD) kuna ka dotsetakseelile võib tekkida allergia ja ka dotsetakseel võib tekitada neuropaatiat. Kui operatsiooni lõpuks jääb jääkkasvaja kokku ≥ 1 cm (või IV staadium) või kui on tegemist HRD(homologous recombination deficiency)-ga kasvajaga III-IV staadiumis, siis lisatakse keemiaravile bioloogiline ravi bevatsisumabiga ja jätkatakse pärast keemiaravi lõppu säilitusravina. HRD-ga või BRCA mutatsiooniga III-IV staadiumi kasvaja korral järgneb keemiaravile säilitusravi PARP-inhibiitoriga.

Kui ravi käigus selgub, et tegemist on plaatina refraktaarse või -resistentse kasvajaga ning esmase keemiaravi platinapreparaat+taksaan käigus ei manustatud paklitakseeli skeemiga kord nädalas ja ei tehtud bevatsisumaabi – siis on esmavalikuks paklitakseel kord nädalas kombinatsioonis bevatsisumabiga.

Kui retsidiiv tekib >12 kuu möödudes ravi lõpust, võib võtta uuesti kasutusse skeemi platinumpreparaat+taksaan aga paljudes keskustes on eelistatud karboplatiini kombinatsioon PLD-ga kuna neuropaatia tekke risk on oluliselt väiksem ja uue ravimi kasutuselevõtt võiks vähendada haiguse refraktaarseks või resistenteks muutumise riski. PLD enamasti ei kombineerita tsisplatiiniga kardiotoksilisuse tekke ohu tõttu. Perifeerse neuropaatia tekke riski vähendamine on oluline FR α -positiivse kasvaja korral, kuna see on üks mirvetuksimabsoravtansiini olulistest kõrveltoimetest. Bevatsisumabi ja/või PARP inhibiitorit ei korrata, esmane kasutus kui varasem madalam staadium muutub III-IV staadiumiks.

Kui retsidiiv tekib vahemikus 6 kuni 12 kuud platinapreparaadist, siis on peamiseks raviskeemiks karboplatiin+gemtsitabiin aga osadel juhtudel (nt. progressioon 12 kuu lähenedes) võib kaaluda uuesti platinapreparaat+taksaan või selle asemel karboplatiin+PLD. Kui patsient ei ole varem bevatsisumabi saanud, siis võib lisada skeemile karboplatiin+gemtsitabiin ja jätkata pärast säilitusravina. PARP inhibiitor säilitusravis kui varasem madalam staadium muutub III-IV staadiumiks.

Kui tegemist on retsidiiviga keemiaravi ajal või järgselt 6 kuu jooksul - siis vahetatakse keemiaravi ning valikuks on skeemi monoterapiana: kas paklitakseel tehtuna kord nädalas või PLD või topotekaan tehtuna kas kord nädalas ja teise variandina 5- päevase skeemiga või gemtsitabiin. Gemtsitabiini MIRASOL uuringu keemiaravi valikutes ei olnud, sest nagu taotluses haiguse kirjelduses välja toodud - statistiliselt olulist elumuse kasu ei ole näidatud ning ravivastuse määrad on jäänud väga madalaks. Reaalelus ei ole radioloogiliselt kasvaja vähenemine ja veres kasvajamarkerite (CA125, HE4) suund normaliseerumisele eesmärgiks omaette, peale soovitud ravimahu saavutamist gemtsitabiini või teise eelpool nimetatud alternatiiviga võib radioloogiliselt stabiilse kasvajaga patsiendi jälgimisele jätta.

On välja toodud kirjanduse andmed, et platinaregistense kasvaja patsientide keskmine elumus on 9-12 kuud ja progressioonivaba elumus vaid 3-4 kuud. Eelnevate ravide suurem arv ning reageerimine peale taksaani ja platinapreparaadi kombinatsiooni ka gemtsitabiini ja platinapreparaadi kombinatsioonile on kasvaja säilinud keemiaravi tundlikkuse tunnuseks, siit piirang uuringus maks. 3 rida mõjutamaks vähem üldist elumust (OS). Eriti 3. rida keemiaravi saanud patsiendid võisid reageerida peale mirvetuksimabsoravtansiini ka standardkeemiaravile – näiteks mõnele raviarsti valikutes toodud ravile (vt. punkt 3). Praktikas on kõige halvema kuluga juhud, kui esimene retsidiiv tekib >12 kuu möödudes ravi lõpust aga uuesti kasutatav platinapreparaat+taksaan teistkordselt ei toimi. Kui on võimalus, et ravi ei pruugi algusest peale toimida, siis võib KT-uuringu teha lühema intervalliga (näitkeks 2 kuuri või ekvivalent 3 kuuri asemel) nagu MIRASOL uuringus.

Kokkuvõttes on haiguse iseloomustus sh. etioloogia, levimus, sümptomaatika nagu ka ravivõimalused, ravimi toimimise mehhanism adekvaatsed ja ajakohased. FIGO klassifikatsioonile paralleelselt TNM klassifikatsiooni juurde toomine ning mõlema klassifikatsiooni staadiumite täpsem kirjeldamine ei oma antud taotluse sisust tingitult tähtsust.

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

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Uuringus osales 453 naispatsienti, 227 sai ravi mirvetuksimabsoravtansiiniga ja 226 sai standard keemiaravi. Jaotus oli alampopulatsioonidesse vastavalt eelnevate ravide arvu järgi (1 vs 2 vs 3) ja uuringuarsti valitud keemiaravi järgi. Lisaks analüüsiti tulemusnäitajaid alarühmades vastavalt vanusele, algkoldele, ECOG sooritusvõime skoorile, staadiumile, platinavabale intervallile, haiguse staadiumile (I-IV), BRCA mutatsiooni olemasolule, oluliste ravimite eelnev kasutus. Ligikaudu pool patsientidest (47%) olid saanud 3 eelnevat süsteemset ravi, 39% olid saanud 2 eelnevat ravi ja 14% patsientidest olid saanud 1 eelnevat ravi.
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Mirvetuksimabsoravtansiini (ELAHERE™) manustamine intravenoosselt annusega 6 mg/kg kohandatud ideaalse kehakaalu järgi intervalliga 3 nädalat. Premedikatsioon kõrvaltoimete leevendamiseks: •infusiooniga seotud reaktsioonide vältimiseks 30 minutit enne (Eestis kättesaadavuse põhjal) paratsetamool 500 mg suu kaudu või

	<p>intravenoosselt, deksametasoon 10 mg intravenoosselt, difenhüdramiini 25-50 mg asemel klemastiin 2 mg intravenoosselt;</p> <p>•lisatuna iivelduse vältimiseks palonosetron või granisetron või ondansetron vastavalt raviasutuse praktikale sh. annus.</p> <p>Profülaktilised kortikosteroid-silmatilgad 1% prednisolooniga 6 korda päevas -1 kuni 4 päev ja edasi 4 korda päevas 5 – 8 päev või prednisolooni vastunäidustuse korral asendus (5.5.2, lk 49 protokollis) (2). Soovitus lisaks kasutada säilitusainetevabu kunstpisaraid.</p>
Võrdlusravi	<p>Üks standard keemiaravidest plaatinarelevantse kasvaja korral:</p> <p>•paklitakseel 80 mg/m² manustatuna üks kord nädalas;</p> <p>•pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin 40 mg/m² manustatuna iga nelja nädala tagant;</p> <p>•topotekaan 4 mg/m² manustatuna iga nelja nädala tagant 1., 8. ja 15. päeval või iga kolme nädala tagant 1.–5. päeval annuses 1,25 mg/m² päevas.</p> <p>MIRASOL uuringus oli eelnev bevatsisumab 62% patsientidest ja varasemas II faasi SORAYA uuringus kõik patsiendid – seetõttu puudus protokollis kombinatsioon paklitakseel kord nädalas + bevatsisumab raviarsti keemiaravi valikutes.</p>
Uuringu pikkus	Uuringu pikkus 30 kuud oli piisav tulemusnäitajate jaoks.
Esmane tulemusnäitaja	Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elumus (PFS).
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Mirvetuksimabsoravtansiini rühma patsientidel oli progressioonivaba elumuse 35%-line paranemine võrreldes keemiaravi rühmaga - riskimäärade suhe (HR) 0,65; 95% usaldusvahemik (CI) 0,52 - 0,81; p < 0,0001. Mediaanne progressioonivaba elumus mirvetuksimabsoravtansiiniga oli 5,62 kuud ja keemiaraviga 3,98 kuud (p< 0,001). Tulemus osutus statistiliselt oluliseks.</p> <p>Oluline on, et ravile kohe mitte-reageerivaid patsiente oli mirvetuksimabsoravtansiini rühmas vähem kui keemiaravi rühmas (13,7% vs 27,4%). Efektiivsus püsis ka alarühmade analüüsis ning üllatavalt oli arvestatav raviefekt ka 1 ja 2 eelneva ravi korral, samuti plaatinavaba intervalli ≤ 3 kuud korral.</p>

4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<p>Teisesed olulised sekundaarsed tulemusnäitajad olid:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Üldine elumus (OS) 2. Objektiivne ravivastuse määr (ORR) 3. Ravivastuse kestus (DOR) ja täielik ravivastus (CR) 4. Patsiendi hinnatud ravitulemus (PRO). 5. Ohutus
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Üldise elumuse tulemus sõltub mitmest näitajast ja uuritavate grupp ei olnud homogeenne ehk tulemus ei olnud ette ennustatav ning seetõttu paigutati onkoloogiliste uuringute peamine tulemusnäitaja sekundaarsete hulka.</p> <p>Mirvetuksimabsoravtansiini rühmas oli OS mediaan 16,46 kuud ja uuringuarsti määratud keemiaravi rühmas 12,75 kuud - uuringu ravim pikendas elumust 3,7 kuud ning vähendas surmariski 33% (HR: 0,67; $p = 0,005$), mis on statistiliselt ja kliiniliselt oluline.</p> <p>Mirvetuksimabsoravtansiini rühmas oli ORR 42,3% (95% CI: 35,8–49,0) ja keemiaravi rühmas 15,9% (šansside suhe: 3,81; 95% CI: 2,86–4,47; $p < 0,001$), mis on statistiliselt ja kliiniliselt oluline.</p> <p>DOR mirvetuksimabsoravtansiini ravi rühmas 6,8 kuud (95% CI: 5,62–8,31) ja keemiaravi rühmas 4,5 kuud (95% CI: 4,17–5,82) on märkimisväärt. Täielik ravivastus 5% uuringuravi saanud patsientidest on kliiniliselt oluline.</p> <p>PRO-s hinnati eeldatavalt mõlemas uuringuharus esinevaid seedetraktivaevusi, olulist erinevust ei ilmnenud.</p> <p>Hinnang ohutusele punkt 4.</p>

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

On välja toodud olulised kõrvaltoimed ning raskeks kujuneda võivad kõrvaltoimed silmades, kopsudes ja perifeerse neuropaatia. Eelkõige keratopaatia ja harvem esinev pneumoniit nõuavad eraldi tähelepanu, silmade ohutuse seisukohalt on oluline koostöö silmaarstidega juba enne ravi alustamist (nõue MIRASOL uuringus ja ka EMA ravimi omaduste kokkuvõttes). Perifeerset neuropaatiat esineb paraku küllaltki sageli taksaani ja platinapreparaadi kombinatsiooniga keemiaravi ajal või vahetult peale seda, probleemiks on nähtude püsima jäämine. Tõsise perifeerse neuropaatia tekke minimiseerimiseks oli MIRASOL uuringu kaasamises lubatud maksimaalselt CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) raskusaste 1 ehk asüptomaatiline, nt. varem ajutiselt olnud ja nüüd vaid elektroneuromüograafial (ENMG) detekteeritav. On välja toodud, et

infusioonireaktsioonide vältimiseks on vajalik premedikatsioon ja vajadusel saab seda tõhustada.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

SORAYA uuringus oli sarnane kontingent võrdlusharuta ja Roche FOLR1 Assay \geq 75% rakkudest PS2+ värvumise intensiivusega. Mirvetuksimabsoravtansiiniga sai ravi 106 patsienti 1-3 eelneva raviliiniga, kõik olid eelnevalt saanud bevatsisumabi. ORR oli 32.4% (95% usaldusvahemik: 23.6% - 42.2%) (5) ehk sarnane MIRASOL tulemusele.

PICCOLO uuringus (6) said FR α -positiivse (\geq 75% rakkudest PS2+ värvumise intensiivusega) plaatinatundliku kasvajaga peale 2 või rohkema eelneva raviliiniga 79 patsienti mirvetuksimabsoravtansiini. ORR oli 51.9% (95% usaldusvahemik: 40.4% - 63.3%). Mediaanne DOR oli 8.25 kuud (95% usaldusvahemik: 5.55-10.78 kuud) ja mediaanne PFS oli 6.93 kuud (95% usaldusvahemik: 5.85-9.59 kuud). Ohutus ja taluvus ei erinenud MIRASOL uuringust. Kuna patsientide kontingent oli erinev MIRASOL uuringust, siis vaid näitab mirvetuksimabsoravtansiini toimivust epiteeliaalse munasarja-, munajuha- või esmase kõhukelmevähi ravis.

Tõenduspõhine kliiniline andmebaas UpToDate (juurdepääs Tartu Ülikooli Kliinikumil) soovib platinaresistentseks muutunud FR α -positiivse munasarja vähi raviks pigem mirvetuksimabsoravtansiini kui keemiaravi.

Maailmapraktikas on kasutust piiranud tiheda koostöö vajadus silmaarstidega.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Tegemist on lisanduva ravivõimalusega juba kasutuses olevatele keemiaravi valikutele – vt. näiteks MIRASOL uuringu võrdlusravi andmed, nimekirja lisandub veel gemtsitabiin ja kord nädalas paklitakseeli kombinatsioon bevatsisumabiga kui viimast ei ole varem kasutatud. Kord nädalas tehtava paklitakseeli kombinatsioon bevatsisumabiga on valikskeemiks eelkõige esmaselt refraktaarse kasvaja korral, see patsientide kategooria jäi MIRASOL uuringust välja; võib kasutada ka plaatinapreparaadi suhtes resistentse juhul kui ei ole eelnevalt saanud üle kahe keemiaravi skeemi.

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

Taotluses on kajastatud NCCN ravijuhendit, NCCN ravijuhiseid ajakohastatakse pidevalt. ESMO ja ESGO või ühiste ravijuhendite ümbervaatamine on pikem protsess ning seetõttu ei ole taotletav näidustus sinna veel jõudnud. ESMO on varasemalt andnud omapoolse soovitusena EMA-le ELAHERE™ näidustuse registreerimiseks.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse ja vajalike tegevuste kohta

Enne Tervishoiuteenuse rakendumist võiks olla selgus, et kuna kasutatakse oftalmilisi paikseid steroide - kas siis kui kujunevad sarvkestaga seotud \geq 2. astme kõrvaltoimed või profülaktiliselt nagu MIRASOL uuringus või jääb see silmaarsti otsuseks. Eestisse saab tellida MIRAOL uuringus profülaktiliselt kasutatud 1%

prednisolooni silmatilkasid erandkorras saadavusega, eelistatavalt silmaarstide erialaseltsi taotlusega.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Olemas

9.2. Olemas

9.3. Olemas

9.4. Olemas

9.5. Tervishoiuteenuse osutamise alustamiseks vajavad väljaõpet silmaarstid ja onkoloogid, soovitavalt ravimi tootja/taotluse esitaja ja erialaseltside koostöös.

9.6. Tervishoiuteenuse osutaja peab tagama enne ravi alustamist silmaarsti konsultatsiooni ning ravi käigus võimaluse silmaarsti kiireks konsultatsiooniks ja vajadusel ravi määramiseks. Silmaarsti vastuvõtt on ööpäevaringselt Ida-Tallinna Keskhaiglas ja Tartu Ülikooli Kliinikumis, silmaarst on tööpäeviti Põhja-Eesti Regionaalhaiglas. Eksperdil puuduvad andmed silmaarsti vastuvõttude kohta raviasutustes, kus koostöös eelpool nimetatutega samuti tehakse onkoloogilist süsteemravi: Ida-Viru Keskhaigla, Kuressaare Haigla, Narva Haigla, Pärnu Haigla.

Patoloogidel tuleb leida aktsepteeritav FR α määramise test immunohistokeemilisel meetodil kasutusega SA Tartu Ülikooli Kliinikumis; SA Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, AS Ida-Tallinna Keskhaiglas.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Nõus, kogemus puudub kuna ravi eeldab FR α määramist.

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

Isikute ja ravijuhtude arvudega nõustun. Suuremat arvu ei julge praegu prognoosida kuna keemiaravi käigus tekkivat perifeerset neuropaatiat tuleb küllaltki sageli ette ja peamist põhjustajat taksaani ei saa (kombinatsioonis platinapreparaadiga) asendada liposomaalse pegüleeritud doksorubitsiiniga – kallis hind koodi 325R kohta ja puudub Tervishoiuteenuste loetelus. Mirvetuksimabsoravtansiin võib tekitada või süvendada perifeerset neuropaatiat ning elukvaliteeti halvendavad nähud ei pruugi hiljem piisavalt taanduda.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule - on näidatud FR α määramine koodiga 66804.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule – ei vaja kommenteerimist.

- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? – asendab osaliselt aga bevatsizumab + paklitakseel kombinatsioonravi kasutus väheneb u. 36% asemel u. > 18% kuna MIRASOL uuringu kriteeriumite järgi jäävad välja esmaselt plaatina-refraktaarsed ja esmasele ravile ≤ 3 kuud reageerinud patsiendid, sobivad > 3 kuud < 6 kuud patsiendid. Need patsiendid saavad ravi enamasti skeemiga bevatsizumab + kord nädalas paklitakseel, täpsemad andmed kahe grupi proportsioonide kohta puuduvad. Ei peaks väga mõjutama eeldatavat patsientide arvu.
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? – ei vaja kommenteerimist.
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Silmaarsti konsultatsioon: eriarsti esmane vastuvõtt (kood 3002) silma biomikroskoopia ja nägemisprooviga ehk visus ning vajadusel korduv vastuvõtt (kood 3004).
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal – ei vaja kommenteerimist.
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele. Olulised kõrvaltoimed nagu näiteks nägemise oluline halvenemine või funktsioonihäirega perifeerse neuropaatia teke võivad põhjustada ajutist või püsivat töövõimetust.
- 13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**
- Valmisolek puudub – samal seisukohal.
- 14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**
- Liigkasutuse võimalust ei saa välistada eeldatava patsientide arvu kontekstis kuna see on tuletuslik.
- 15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**
- Praegune tehnoloogiline tase ja personaalmeditsiinis kasutatavad algoritmid ei võimalda ennustada oluliste kõrvaltoimete teket kudedes/organites.
- 16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**
- Tervishoiuteenuste loetellu viimine on eelduseks FR α määramise alustamiseks, testi soetamise ning patoloogide poolt rakendamise aja jooksul tuleb teha onkoloogide ja oftalmoloogide silmatoksilisuse koolitused. Taotluse esitaja on ELAHERE™ tootja Eesti esindus ja neil on kindlasti õppematerjale.
- 17. Kokkuvõte**
- Tegemist on elu pikendava ja olemuselt täiesti uue ravivõimalusega platinapreparaadi suhtes resistentseks muutunud epiteeliale munasarja-, munajuha- või esmase kõhukelmevähi ravi patsientide jaoks, millel on väga olulised

spetsiifilised kõrvaltoimed. Mirvetuksimabsoravtansiini kasvajat vähendav toime loob parema lähtekoha järgnevate keemiaravi liinide kasutamisel.

Sõltumata tervishoiuteenuse loetellu minevast sõnastusest peavad selle kasvajapaikme süsteemravi läbi viivad onkoloogid teadma MIRASOL uuringu patsientide valiku eripärasid. Tervishoiuteenuse rakendumine toimub onkoloogide, silmaarstide ja patoloogide koostöös. Ideaalis oleks nn. patsiendi kaart koostöös silmaarstide erialaseltsiga, kus on välja toodud olulised sümptomid ja kohad/kellajad kuhu saab erakorraliselt pöörduda.

Tervishoiuteenus ei pruugi hinna tõttu sobituda senisesse koodi 325R.

18. Kasutatud kirjandus

1. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, et al. Mirvetuximab soravtansine in FR α -positive, platinum-resistant ovarian cancer. New England Journal of Medicine 2023;389:2162-74. DOI: 10.1056/NEJMoa2309169.
2. Clinical Study Protocol MIRASOL: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers with High Folate Receptor-Alpha Expression. Study Number: IMGN853-0416.
https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2309169/suppl_file/nejmoa2309169_protocol.pdf
3. Moore KN, Birrer MJ, et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. Annals of Oncology 2021 June;Vol.32; issue 6:757-765.
4. <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/lab/ventana-folr1-folr1-2-1-assay-pid00000474.html>
5. Matulonis U, Coleman R et al. Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer with High Folate Receptor Alpha Expression: Results from the SORAYA Study (LBA 4). Gynecologic Oncology 2022 August;Vol.166;Suppl.1:S50.
6. Alvarez Secord A, Salutari V et al. The efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in FR α -positive, third-line and later, recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: the single-arm phase II PICCOLO trial. Annals of Oncology 2025 March;Vol.36;issue 3:321-330.