

## TERVISEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Abbvie OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Rävala pst 4 Tallinn Eesti
1.3 Taotleja telefoninumber	37256473956
1.4 Taotleja e-posti aadress	madis.aaren@abbvie.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Madis Aaren
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	37256473956
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	madis.aaren@abbvie.com

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Abbvie OÜ, üks viaal.
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, Tervisekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Tervisekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 <sup>6</sup>	

<sup>1</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

## 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

*Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.*

**Munasarjavähk** on günekoloogilistest kasvajatest globaalselt kõige rohkem surmasid põhjustav haigus. Haigust kutsutakse “vaikseks tapjaks”, kuna varases staadiumis on sümptomid ebamäärased ning seetõttu diagnoositakse munasarjavähk enam kui 70% juhtudest alles siis, kui ta on juba kaugele arenenud staadiumis (III/IV) [1]. Algselt saavad kõik patsiendid platinapõhist keemiaravi.

Lisaks tõsistele haigussümptomitele kannatavad patsiendid ka keemiaravist tulenevate tugevate kõrvaltoimete all. See suurendab haiguskoormust ja tekitab suuri kulusid tervishoiusüsteemile, sest elukvaliteedi parandamiseks kasutatakse pidevalt sümptomeid ja kõrvaltoimeid leevendavaid tervishoiuteenuseid ja ravimeid. Aja jooksul muutuvad patsiendid järjest resistentsemaks platinat sisaldavale ravile, mistõttu esineb vajadus uute ravistrateegiate järele, kuna platinaresistentse munasarjavähiga (PROC, *platinum-resistant ovarian cancer*) patsientide suremus on kõrgeim kogu munasarjavähi patsientide populatsioonis [2].

Käesolev taotlus keskendub platinaresistentse retsidiveeruva folaadireseptor alfa (FR $\alpha$ ) positiivse epiteeliale munasarjavähiga (+munajuha- või primaarse kõhukelmehäigega) patsientide hulgas läbiviidud III faasi uuringule **MIRASOL**. Uuritavaks toimeaineks oli tsütotoksiline **mirvetuksimabsoravtansiin**, antikeha-ravim konjugaat (ADC, *antibody drug conjugate*), mille monoklonaalne antikeha osa kinnitub sihtmärgistatult vähirakkudele, mille pinnal on ekspresseeritud folaadireseptorid alfa, misjärel ravimi osa, milleks on mikrotoubuli inhibiitor maitansinoid (DM4), rakutsükli peatab ja FR $\alpha$ -positiivsed vähirakud programmeeritud surma suunab, aidates seeläbi aeglustada haiguse progressiooni [3–5].

Kirjanduse andmetel on PROC patsientide keskmine elulemus 9-12 kuud [6] ja progressioonivaba elulemus vaid 3-4 kuud [7]. MIRASOL uuringu tulemused näitavad, et mirvetuksimabsoravtansiini ravi rühma elulemuse mediaan oli 16,46 kuud, pikendades elulemust statistiliselt oluliselt 3,7 kuud võrreldes keemiaravi rühmaga (12,75 kuud). Ühtlasi pikenes 1,64 kuu võrra ka progressioonivaba elulemus [8].

Käesolevalt taotleme mirvetuksimabsoravtansiini lisamist soodusravimite loetellu kõige suurema katmata vajadusega patsientide rühmas: FR $\alpha$ -positiivsed PROC patsiendid, kelle jaoks hetkel puudub efektiivne sihtmärgistatud ravi ning kes hetkel saavad teise rea ravivalikuna platinavaba keemiaravi.

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Mirvetuksimabsoravtansiin (ELAHERE™) monoteerapiana on näidustatud folaadireseptor alfa (FR $\alpha$ ) positiivse, platinatühendite resistentsse suure agressiivsusega seroosse epiteeliale munasarja-, munajuha- või primaarse peritoneaalvähiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on eelnevalt saanud ühe kuni kolme skeemi järgi süsteemset ravi.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

C48 Kõhukelmevähi vahemiku ja kõhukelme pahaloomuline kasvaja  
C56 Munasarja pahaloomuline kasvaja  
C57.0 Fallopiuse juha pahaloomuline kasvaja

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

*Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, ehulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.*

## **Haiguse ülevaade**

Günekoloogilistest kasvajatest põhjustab just munasarjavähk globaalselt kõige rohkem surmasid. Ainult 45% naistest, kellel diagnoositakse munasarjavähk, õnnestub elada kuni 5 aastat [1], mis on sarnane Eesti munasarjavähi statistikaga (2017-2021), kus 5-aastane suhteline elulemus oli 47% [9]. Suremus on kõrge, kuna **75% munasarjavähi juhtudest avastatakse alles kauglearenenud staadiumis**, mil ravi on tunduvalt keerulisem. [10] Munasarjavähil on omadus taastekkida (anda retsidiive), mille tulemusena areneb ravimiresistentsus, muutes senise ravi ajapikku ebaefektiivseks [11].

Enamik munasarjakasvajatest areneb sporaadiliselt ning ~10 % võib olla päriliku taustaga ja seotud *BRCA1* ja *BRCA2* geenimutatsioonidega. Eriti ohustatud on naised, kelle mitmel lähisugulasel on olnud munasarja-, rinna- või soolte pahaloolumulist kasvajat [10].

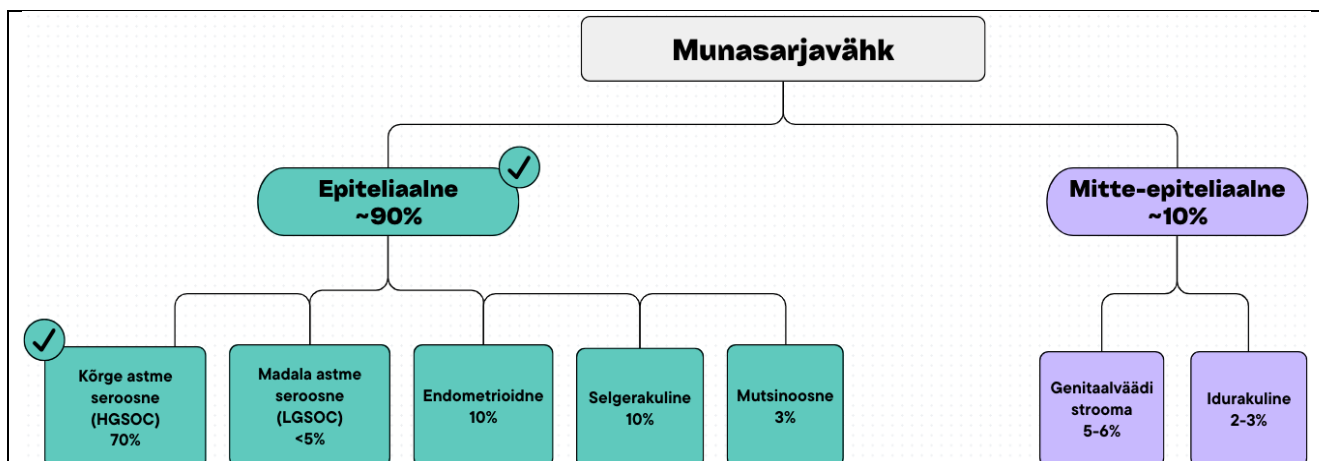
Euroopa keskmine munasarjavähi diagnoosimise vanus on 63 aastat ning esinemissagedus on kõrgeim 55-64 aastaste perimenopausis ja menopausis naiste seas [1,12]. Alla 40-aastastel naistel on munasarjavähki haigestumus küllaltki haruldane, kuid viimasel ajal on esinemissagedus nooremate naiste seas oluliselt suurenenud, tõenäoliselt rasvumise, metaboolse sündroomi, kõrgeim östrogeneeni taseme ja lastetuse tõttu [13]. Väiksemat riski munasarjavähki haigestuda on seostatud hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise ja sünnitamisega [14,15].

Munasarjavähki iseloomustab peritoneaalne metastaseerumise muster, levides sageli esmalt kõhuõõnde ja vaagna piirkonda. See toimub, kas otsese siirdumise teel, kus kasvaja suurenemisel toimub naaberorganiga füüsiline kokkupuude või vähirakkude eraldumise kaudu, kus algsest kasvajast eraldunud vähirakud satuvad kõhuõõnde ning kinnituvad kõhukelmele või teistele kõhuõõne organitele. Seetõttu on munasarjavähi metastaasid tihti piiratud kõhuõõnega, mis erineb teistest hematogeenselt metastaseeruvatest kasvajatest, mis levivad tavaliselt kaugematesse elunditesse [16].

## **Klassifikatsioon**

Munasarjavähk jaotatakse vastavalt sellele, millisest rakutüübist või koest kasvaja rakud pärinevad. Üle 90% munasarjavähi juhtudest on epiteeliale päritoluga, millest enamus (70%) on kõrge astme seroossed kasvajakud (HGSOC) [17,18]. Ülejäänud 10% moodustavad sugurakkudest ja stroomast (sidekoest) arenenud kasvajakud [18,19]. Kõigil on erinevad sümptomid, kliiniline kulgu, keemiaravi tundlikkus, geneetilised riskitegurid ja molekulaarsed kõrvalekalded [6,20,21].

**Epiteeliale munasarjavähk** saab alguse kõhukelme (peritoneumi) pindmistest epiteelirakkudest, mis voorderavad kõhuõõnt, munasarju ja munajuhasid.



**Joonis 1. Munasarjavähi histoloogilised alamtüübid (kasvaja koetüübid) [17]. Linnukesega on tähistatud uuringusse MIRASOL kaasatud patsientide populatsioon.**

*HGSOC = kõrge astme seroossed kasvajakasvaja (High Grade Serous Ovarian Cancer); LGSOC = Madala astme seroossed kasvajakasvaja (Low Grade Serous Ovarian Cancer)*

Onkoloogias kasutatakse mitmeid erinevaid haigusstaadiumi määramise skaalasid. Munasarjavähi puhul on aluseks FIGO klassifikatsioonisüsteem, mille viimane uuendatud versioon avaldati 2014. aastal [22]. FIGO jaotab munasarjavähi nelja kasvajakasvaja progressiooni staadiumisse, sõltuvalt kasvaja paiknemisest. Staadium IA tähendab, et kasvaja on ühes munasarjas, samas kui staadium IB viitab kasvaja levikule mõlemasse munasarja või munajuhasse. Staadium II tähendab, et kasvaja on levinud vaagnaõõnde (peritoneaalne levik). Kui kasvaja levib kõhuõõnde või retroperitoneaalsesse lümfisõlmedesse, liigitatakse see staadiumisse III. Kui vähk metastaseerub kaugematesse organitesse, näiteks kopsudesse või maksa, on tegemist staadiumiga IV. MIRASOL uuringusse kaasati patsiente kõikidest staadiumitest, kuid valdavalt III ja IV staadiumist.

## Diagnostika ja Sümptomid

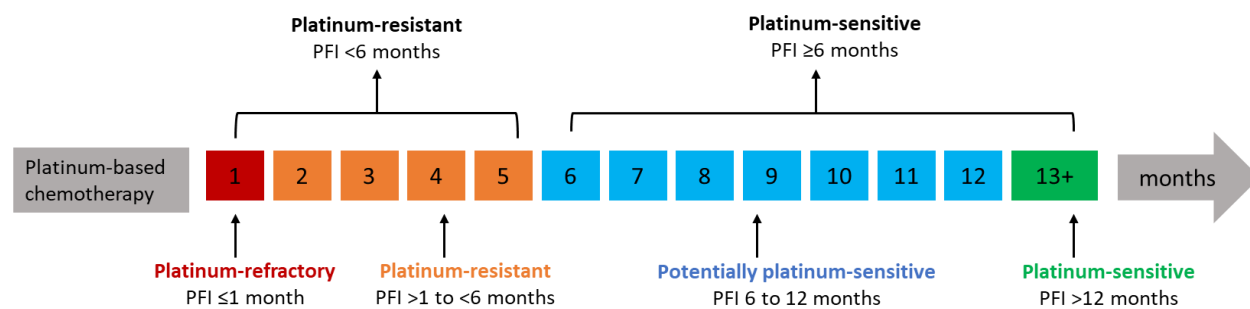
Munasarjavähi varajane avastamine on keeruline, kuna sümptomid on haiguse varajases staadiumis sageli ebaspetsiifilised ning neid on lihtne segamini ajada teiste haigustega, näiteks sageliesinevate seedetrakti vaevustega. 43% patsientidest diagnoositi munasarjavähk, kui esinesid sellised sümptomid nagu kõhu puhitused, kõhuõõne suurenemine ja sage urineerimine; samas kui samade sümptomitega 8% patsientidest ei esinenud munasarjavähki [23]. Lisaks puuduvad sobivad biomarkerid populatsioonipõhise sõeluuringu jaoks [24]. Seetõttu **diagnoositakse munasarjavähk sageli ( $\geq 70\%$ ) alles siis, kui see on juba kaugemale arenenud staadiumis (III/IV), muutes ravi oluliselt keerulisemaks.** Keskmine diagnoosimise vanus Euroopas on 63 aastat [12].

Peamised mittespetsiifilised sümptomid on kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, sage urineerimine, vaginaalne verejooks, kõhuõõne suurenemine ja püsivad puhitused ning väsimus [25]. Haiguse progresseerudes sümptomid süvenevad. Akuutsed sümptomid on näiteks astsiit (vedeliku kogunemine kõhuõõnde), pleuraefusioon ja venoosne tromboemboolia [26–29]. Kaugelearenenud staadiumis, kui kasvaja suurenemine hakkab soolestikule survet avaldama ja takistama soole peristaltikat, on munasarjavähi juhtudest 50%-l täheldatud soolesulgust [30].

## Plaatina-resistentne retsidiivne munasarjavähk (PROC)

Paljud patsiendid reageerivad esialgsele plaatinapõhisele ravile hästi, kuid enamikul juhtudel toimub haiguse taasteke (retsidiiv), mille tulemusena areneb aja jooksul resistentsus plaatinaühendite, muutes ravi ebaefektiivseks [11]. Epiteliaalse munasarjavähi puhul tekib plaatinaravi suhtes resistentsus kuni 80%-il patsientidest, mis rõhutab vajadust uute ravistrateegiade järele [6,31].

**Resistentsus määratletakse, kui epiteeliline munasarjavähk tekib uuesti vähem kui 6 kuu jooksul pärast viimast platinaravi (platinavaba intervall, PFI ≤ 6 kuud) [32].**



**Joonis 2. PROC defineerimine kemoteeraapia järgse progressioonivaba intervalli järgi [33,34]**

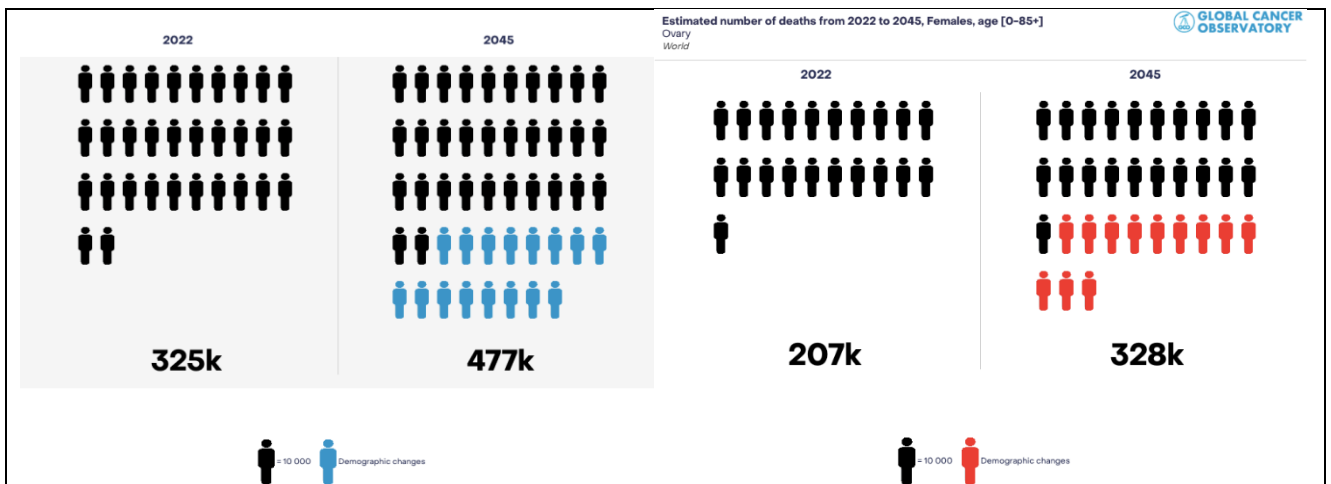
*PFI = platinavaba intervall (Platinum-Free Interval)*

Kuna ravimiresistentsus on peamine ravi ebaõnnestumise põhjus, on uue ravistrateegia leidmiseks oluline mõista, millised molekulaarsed mehhanismid selle taga peituvad [2]. Üks võimalus, miks platinavabade raku sisene kontsentratsioon väheneb, võib olla põhjustatud membraanitransporterite, nagu P-glükoproteiin, ATP7A ja ATP7B üleekspressioonist, mis aktiivselt ravimeid rakust välja viskavad. Teine oluline mehhanism platinavabade resistentsuse tekkes on suurenenud võime DNA kahjustusi parandada, vältides seeläbi DNA kahjustusega tavaliselt kaasnevat apoptoosi. Lisaks on paljudel PROC patsientidel tuvastatud *BRCA1* ja *BRCA2* geenide ülereguleerimist, mille roll on DNA kahjustuste parandamine homoloogilise rekombinatsiooni abil. Patsiendid, kellel on need geenid muteerunud, saavutavad platinaravi ja teiste DNA sihtmärgistatud ravimitega paremaid tulemusi. Vaatamata PROC patofüsioloogia molekulaarsete aluste mõistmisele oleme endiselt olukorras, kus platinavabade resistentsus on kaugemalearenenud munasarjavähi korral peamine surmapõhjus [11,32,34].

**36% munasarjakasvajatest ekspresseerivad** oma pinnale ülemääraselt palju trans-membraanset **folaadireseptorit alfa (FR $\alpha$ )**, mis teeb sellest sobiva haigust identifitseeriva biomarkeri ja uue potentsiaalse ravimi sihtmärgi PROC patsientide jaoks [8,35]. Peamine omadus, mis teeb FR $\alpha$ -st kasuliku ravimi sihtmärgi, on selle funktsioon aktiivselt foolhapet rakku transportida. Seda mehhanismi kasutavad antikeha-ravimi konjugaat (ADC) tüüpi ravimid, kus antikeha osa toimib FR $\alpha$  retseptori ligandina ja tsütotoksiline ravimiosa pääseb tänu transporterile efektiivselt rakku endotsütoosi kaudu [4,36].

## Epidemioloogia

Munasarjavähk on kogu maailmas naiste seas 8. levinuim vähivorm ja günekoloogilistest kasvajatest suurim surmade põhjustaja. 2022. aastal diagnoositi haigus 324 603 naisel ning surmajuhtumeid registreeriti 206 956 (~70%) (**Joonis 3**). Globaalne vanusstandardiseeritud esinemissagedus on 6,7 juhtu 100 000 inimese kohta ning suremus 4 juhtu 100 000 inimese kohta [37]. 5-aastane globaalne levimus on hinnanguliselt 21,3 juhtu 100 000 inimese kohta, olles Euroopa riikides oluliselt kõrgem kui maailma keskmine [1]. Eestis oli 2021. aasta andmetel munasarjavähi esinemissagedus 9,1 juhtu 100 000 inimese kohta (vanusstandardiseeritud maailma standardrahvastiku alusel) [9].



Joonis 3. Hinnanguline uute juhtude (vasakul) ja surmajuhtumite (paremal) arv maailmas aastatel 2022-2045

Kuigi munasarjavähi esinemissagedus on võrreldes teiste vähivormidega pigem madal, iseloomustab seda **väga kõrge suremus**. Haiguse edenedes prognoos halveneb: kõigi staadiumite üldine 5-aasta elulemus on 45%, haiguse 3. staadiumis veidi üle 25% ja 4. staadiumis jääb ellu vaid 15% haigetest [38]. PROC patsientide mediaanne elulemus on vähem kui 12 kuud [6].

Tervisekassa ravimite müügistatistika kohaselt oli 2023. aastal Eestis hinnanguliselt 536 munasarjavähi diagnoosiga isikut (sh. 489 isikut C56; 26 isikut C57,0 ja 32 isikut C48 diagnoosiga) [39] ning igal aastal diagnoositakse umbes 150 - 180 uut haigusjuhtu [10], millest 75% avastatakse juba kaugelarenenud staadiumis (III ja IV). Esmase raviga täieliku kliinilise ravivastuse saanud patsientide hulgast esineb üle 65%-il haiguse progressioon; neist omakorda 45%-il muutub haigus plaatina-resistentseks ehk progressioon esineb 6 kuu jooksul pärast esmast plaatina-sisaldavat kombinatsioonravi [40].

## Haiguskoormus

Haigusega kaasnev koormus on märkimisväärne nii ühiskondlikust kui majanduslikust seisukohast. 2020. aastal 185 riigis läbiviidud globaalne uuring näitas, et munasarjavähi esinemissagedus on kõrgem riikides, kus inimarengu indeks ja sissetulekud on suuremad. See võib olla seotud elustiili ja ainevahetuslike riskiteguritega, suurlinnades esineva keskkonnasaastatusega ning lastetusega, kuna keskendutakse karjäärile [13]. Suremus on kõrge, sest ebaspetsiifiliste sümptomite tõttu avastatakse haigus sageli hilises staadiumis, kui ravi on tunduvalt keerulisem ja raviresistentsus tekib kiirelt.

### Plaatinaravi resistentsus toob esile vajaduse uute ravistrateegiate järele.

Plaatina-resistentse munasarjavähiga (PROC) patsientide haiguskoormus erineb üldisest munasarjavähi populatsioonist, kuna neil on sageli olnud mitmeid eelnevaid ravikuure (keskmiselt 2 raviliini) [41–43]. Mitme ravistrateegia katsetamine tähendab, et tervishoiuressursse kasutatakse palju ja haigusega seotud kulud on suured. Kuna haigus mõjutab võimet toime tulla igapäevaelu tegevustega ja käia tööl, kandub kulude katmise koormus sageli patsiendi pereliikmetele ja hooldajatele [44–47]. Seetõttu on selge vajadus uute ja tõhusamate ravistrateegiate järele, et vähendada tervishoiu koormust ja parandada ravitulemusi.

Munasarjavähiga kaasneb tugev psühholoogiline stress nii patsientidele kui ka hooldajatele, kuna pidevalt on hirm haiguse taastekkeks.

Itaalia onkoloogide poolt koostatud küsimustiku tulemused näitavad, et haiguse taasteke mõjub psühholoogiliselt ja füüsiliselt kurnavamalt kui retsidiivita patsientidel ning väljendub suuremates

piirangutes igapäevastes tegevustes nagu tolmuimeja kasutamine, jalutamine, rattasõit ja treppidest ronimine. 79%-l retsidiiveeruva munasarjavähiga patsientidest mõjutas valu nende igapäevaelu, samuti teatasid nad kurbusest ja masendusest, mis segab sotsiaalset aktiivsust [48].

### Elukvaliteet halveneb eelnevate ravide kõrvaltoimete ja piiratud ravivõimaluste tõttu.

Lisaks kliinilistele tulemusnäitajatele arvestavad patsiendid ravivalikutes ka kõrvaltoimete mõju elukvaliteedile. Patsiendid on valmis loobuma kliinilistest eelistest, et vähendada raviga seotud toksilisust. Uuringus, kus hinnati patsientide eelistusi progresseerumisvaba elulemuse (PFS-i) ja ravi kõrvaltoimete vahel, osales 95 III/IV staadiumi või retsidiiveeruva munasarjavähiga patsienti USA-st. Uuring näitas, et kuigi PFS oli patsientidele oluline, olid nad valmis valima keemiaravi, millel oli lühem PFS, et vähendada tõsiseid kõrvaltoimeid. Näiteks oldi ravivalikul valmis loobuma -6,7 kuust PFS-ist, et vähendada tugevat iiveldust ja oksendamist kergele tasemele; -5,0 kuust PFS-ist, et vähendada perifeerset neuropaatiat kergele tasemele ja -3,7 kuust PFS-ist, et vähendada kõhuvalu mõõdukale tasemele [49].

### **Ravivõimalused**

Munasarjavähi ravi hõlmab kirurgilist sekkumist koos keemiaravi ja bioloogilise sihtmärgistatud raviga. Kui kasvaja levik on ulatuslik ning on tõenäoline, et kogu kasvaja ei ole operatsiooni käigus eemaldatav, tehakse eelnevalt 3-4 kuud keemiaravi (neoadjuvantne ravi), et vähendada kasvaja suurust enne operatsiooni [50].

Kui munasarjavähi (sh. munajuha- ja peritoneaalvähi) patsiendid saavad esimeses reas platinapõhist keemiaravi, siis PROC-ga patsiente (s.t. retsidiiv <6 kuud pärast platinapõhist keemiaravi) ravitakse tavaliselt mitte-platinapõhise keemiaraviga (nt. paklitaksel ja dotsetaksel) kas monoterapiana või koos bevatsizumabiga. Kuid ühe toimeainega mitte-platinapõhine keemiaravi on seotud eelneva ravi toksilisuse ja jääkmõjudega, sealhulgas sensoorse ja motoorse neurotoksilisusega pärast ravi lõppu [51–56]. PROC ravi eesmärgid hõlmavad sümptomite leevendamist ja HRQoL-i parandamist, samas kui keemiaravi on seotud oluliste kõrvaltoimete ja/või toksilisusega ( $\geq 3$ . astme kõrvaltoimed, millest teatati 54% kuni 65,2% keemiaraviga ravitud patsientidest [41,57,58]), mida sageli kogetakse ilma haigusega seotud sümptomite paranemiseta. Lisaks on bevatsizumabiga ravitud PROC patsientidel märkimisväärne risk bevatsizumabi raviga seotud iseloomulike kõrvaltoimete, näiteks seedetrakti perforatsiooni tekkeks (keskmine üldine risk: 6%) [59–61]. PROC patsientidel on teostatud arvukalt ebaõnnestunud kliinilisi uuringuid, seejuures pole suudetud tõestada raviefektiivsust erinevate sihtmärgistatud ravivõimaluste puhul suurtes 2. ja 3. faasi rahvusvahelistes uuringutes PROC-ga patsientidel [41,57,62–67].

Bioloogilise ravi variantidest kasutatakse kauglearenenud munasarjavähi ravis ka PARP inhibiitoreid (olapariib, rukapariib, nirapariib) – säilitusravina patsientidele, kes on saavutanud osalise või täieliku ravivastuse pärast eelnevat 1. rea platinapõhist keemiaravi [68]. Kuid FR $\alpha$ -positiivsete PROC-i puhul ei ole need näidustatud, kuna ei ole osutunud efektiivseks parandamiseks üldist elulemust, vastupidiselt, on täheldatud suurenenud surmariski patsientidel, kes on saanud intensiivselt eelnevaid raviskeeme, sealhulgas alates 3. ravireast ja munasarjavähi retsidiivi korral [69].

Sarnaselt PARP inhibiitoritega, ei ole ka gemtsitabiini (monoravina või koos keemiaraviga) puhul suudetud näidata statistiliselt olulist OS kasu PROC patsientidel ning ravivastuse määrad on jäänud väga madalaks (ORR: 4,7%) [70–72].

Eestis on PROC patsientidele saadaval paklitakseel monoterapia, dotsetakseel monoterapia ja bevatsizumab + paklitakseel [68]. Seejuures on bevatsizumab + paklitakseeli võimalik kasutada patsientidel, kes ei ole saanud üle kahe keemiaravi ehk munasarjavähi 1. ja 2. ravireas [68].

### Katmata ravivajadus

Vajadus uue ravistrateegi järele on munasarjavähi (sh. munajuha ja primaarse peritoneaalvähi) korral suureks katmata vajaduseks, sest 70% juhtudel III-IV staadiumi kasvaja retsidiveerub peale esimese rea ravi.

Plaatina-resistentse munasarjavähiga (PROC) patsientide haiguskoormus erineb üldisest munasarjavähi populatsioonist, kuna neil on sageli olnud mitmeid eelnevaid ravikuure. Hetkel puudub selle patsiendirühma jaoks efektiivne sihtmärgistatud ravi ning ravikäsitus hõlmab platinavaba keemiaravi. Patsiendid kannatavad tõsiste sümptomite ja keemiaravi toksilisusest tulenevate kõrvaltoimete all, mis halvendavad oluliselt nende elukvaliteeti. Samal ajal peavad nad toime tulema ka väga halva prognoosi ja piiratud ravivõimalustega, mis mõjutab nii nende füüsilist kui vaimset tervist.

Haigusega kaasnev koormus on märkimisväärne ka nii ühiskondlikust kui majanduslikust seisukohast. Tervishoiuressurse kasutatakse palju ja haigusega seotud kulud on suured.

Üle 10 aasta (alates 2014. aastast) ei ole taotletava näidustuse jaoks leitud uut heakskiidetud ravi, mistõttu piirdub praegune ravi vaid väheste talutavate valikutega [73–75].

**Kokkuvõttes esineb vajadus uue sihtmärgistatud ravi järele, mis oleks suunatud ravile raskesti alluva PROC patsientide raviks, millel oleks kergemad kõrvaltoimed kui keemiaravil ning mis pikendaks patsientide progressioonivaba elulemust ja säilitaks elukvaliteeti.**

## 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

*Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad ingliskeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).*

Teostati otsing PubMed andmebaasis kasutades märksõnu “*mirvetuximab soravtansine*” ja “*platinum-resistant ovarian cancer*” piiranguga “*clinical trial*”. Otsingu tulemusena leiti 9 publikatsiooni, millest jäeti välja 6 kirjet, mis kirjeldasid 1. või 2. faasi uuringuid:

- Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, et al. Mirvetuximab soravtansine in FR $\alpha$ -positive, platinum-resistant ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(23):2162-2174.
- Moore KN, Oza AM, Colombo N, et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. *Ann Oncol.* 2021;32(6):757-765.
- Moore KN, Vergote I, Oakin A, et al. FORWARD I: a Phase III study of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer. *Future Oncol.* 2018;14(17):1669-1678.

Mirvetuksimabsoravtansiini monoravi efektiivsust ja ohutust on põhjalikult uuritud paljudes kliinilistes uuringutes, hõlmates rohkem kui 682 munasarjavähi patsienti [8,76–78].



Taotluses on kajastatud 3. faasi uuringu MIRASOL tulemused.

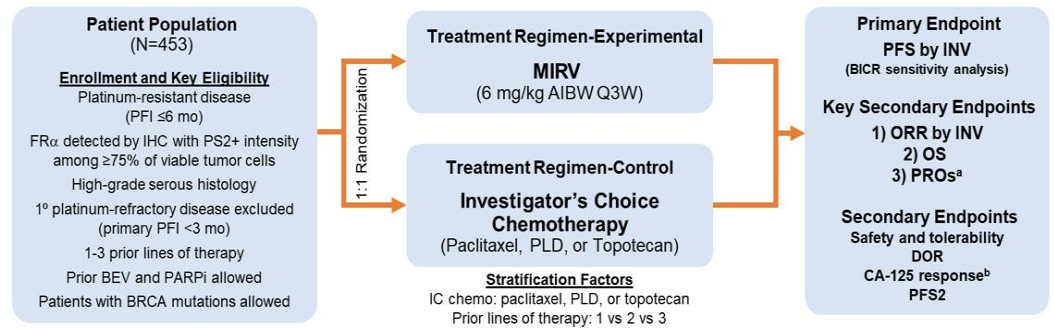
## 4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes  
*Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.*

### MIRASOL (IMGN853-0416) [8]

Mirvetuksimabsoravtansiini efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises avatud sildiga, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud, randomiseeritud kahe rühmaga 3. faasi kliinilises uuringus MIRASOL, kuhu kaasati platinäuhenditele resistentse kaugele arenenud kõrge astme seroosse epiteeliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse peritoneaalvähiga patsiendid, kelle tuumorid on FR $\alpha$ -positiivsed.

Uuring viidi läbi 21 riigis, 253 keskuses.



#### Joonis 4. MIRASOL uuringu disain

AIBW = kohandatud ideaalse kehakaalu järgi; BEV = bevatsizumab; BICR = pimendatud sõltumatu tsentraalne hindamiskomisjon; BRCA = rinnavähi geen; CA-125 = vähi antigen 125; DOR = ravivastuse kestus; FR $\alpha$  = Folaadi retseptor alfa; GCIG = Günekoloogilise vähi kliiniliste uuringute rahvusvaheline grupp; IC chemo = uuringuarsti valitud keemiaravi; IHC = immunohistokeemia; INV = uurija; MIRV = mirvetuksimabsoravtansiin; ORR = objektiivne ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PARPi = polü(ADP-riboos) polümeraasi inhibiitor; PFI = platinavaba intervall; PFS = progressioonivaba elulemus; PFS2 = aeg randomiseerimisest kuni teise retsidiivini; PLD = pegüülitud liposoomne doksorubitsiin; PROs = patsiendi hinnatud ravitulemus; PS2+ = positiivne värvumise tugevus  $\geq$ 2; Q3W = iga 3 nädala tagant

MIRASOL uuringut alustas 453 kaugele arenenud kõrge astme seroosse epiteeliaalse munasarja-, munajuha, või primaarse peritoneaalvähiga täiskasvanud patsienti, kellel olid immunohistokeemiliselt kinnitatud folaadireseptor alfa positiivsed vähirakud ning keda oli eelnevalt ravitud 1-3 süsteemse vähivastase raviskeemi järgi.

#### Patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1 kahte rühma:

- 1) Mirvetuksimabsoravtansiin (MIRV) (N=227)
- 2) Uuringuarsti poolt määratud keemiaravi järgnevast valikust: (N=226)
  - Paklitakseel (Pac);
  - Pegüülitud liposoomne doksorubitsiin (PLD) või
  - Topotekaan (Topo)

Ravimit manustati kuni haiguse progresseerumiseni, surmani, nõusoleku tagasivõtmiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Uuringus osalejad jaotati alampopulatsioonidesse vastavalt eelnevate ravide arvu järgi (1 vs 2 vs 3) ja uuringuarsti valitud keemiaravi järgi (Pac vs PLD vs Topo).

Lisaks analüüsiti tulemusnäitajaid alarühmades vastavalt vanusele, BRCA mutatsiooni olemasolule, algsele kaalule, ECOG sooritusvõime skoorile, platinavabale intervallile (PFI) ja haiguse staadiumile (I-IV).

### **Patsientide algandmed**

Patsientide demograafilised andmed, haiguse anamnees ja eelnev vähivastane ravi olid ravirühmade vahel üldiselt hästi tasakaalus (**Tabel 1**). Vanuse mediaan oli 63 aastat (vahemik: 29 - 88 aastat) ja patsiendid olid peamiselt valgenahalised (66%; 12% asiaadid). Suuremal osal (80%) patsientidest oli epiteeliaalne munasarjavähk; 11%-l munajuhavähk; 8%-l primaarne peritoneaalvähk; kõigil (100%) oli histoloogiliselt kõrge astmega seroosne kasvaja. Ligikaudu pool patsientidest (47%) olid saanud 3 eelnevat süsteemset ravi, 39% olid saanud 2 eelnevat ravi ja 14% patsientidest olid saanud 1 eelnevat ravi. Suurem osa patsientidest oli saanud eelnevat polü(ADP-riboos)polümeraasi (PARP) inhibiitorit (55%) ja eelnevat bevatsizumabi (62%). 41%-l patsientidest oli platinavaba intervall pärast viimast ravi  $\leq 3$  kuud ja 58%-l patsientidest 3 kuni 6 kuud. 55%-l patsientidest oli üldseisund ECOG järgi 0 ja 44%-l oli ECOG 1.

**Tabel 1. Uuringus osalejate ravieelsed näitajad**

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline (Intention-to-Treat Population).\***

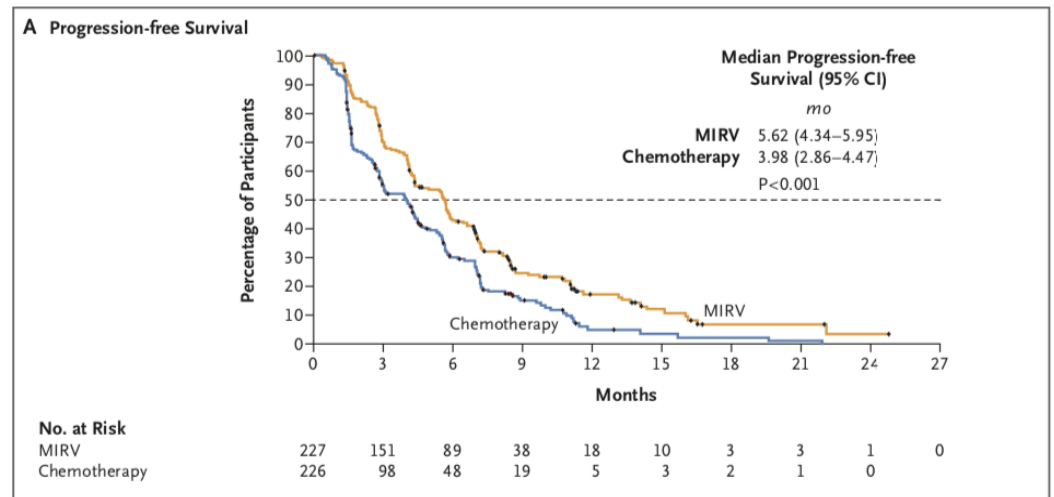
Characteristic	MIRV (N = 227)	Chemotherapy (N = 226)
<b>Age</b>		
Median (range) — yr	64 (32–88)	62 (29–87)
≥65 yr — no. (%)	107 (47.1)	92 (40.7)
<b>Race — no. (%)†</b>		
White	156 (68.7)	145 (64.2)
Black	8 (3.5)	5 (2.2)
Asian	28 (12.3)	25 (11.1)
Not reported	32 (14.1)	49 (21.7)
Other	3 (1.3)	2 (0.9)
<b>Ethnic group — no. (%)†</b>		
Hispanic or Latino	12 (5.3)	15 (6.6)
Not Hispanic or Latino	177 (78.0)	163 (72.1)
Unknown	2 (0.9)	2 (0.9)
Not reported	35 (15.4)	45 (19.9)
Missing data	1 (0.4)	1 (0.4)
<b>Primary cancer diagnosis — no. (%)</b>		
Epithelial ovarian cancer	182 (80.2)	182 (80.5)
Fallopian tube cancer	27 (11.9)	23 (10.2)
Primary peritoneal cancer	16 (7.0)	20 (8.8)
Other	2 (0.9)	1 (0.4)
<b>Stage at initial diagnosis — no. (%)‡</b>		
IA or IIA	7 (3.1)	1 (0.4)
IIB or IIC	2 (0.9)	8 (3.5)
IIIA	14 (6.2)	16 (7.1)
IIIB	16 (7.0)	11 (4.9)
IIIC	107 (47.1)	120 (53.1)
IV	76 (33.5)	65 (28.8)
Missing data	5 (2.2)	5 (2.2)
<b>ECOG performance-status score — no. (%)§</b>		
0	130 (57.3)	120 (53.1)
1	97 (42.7)	101 (44.7)
2	0	3 (1.3)
Missing data	0	2 (0.9)
<b>BRCA mutation — no. (%)</b>		
BRCA1 positive	24 (10.6)	29 (12.8)
BRCA2 positive	9 (4.0)	7 (3.1)
Negative or unknown	198 (87.2)	190 (84.1)
<b>Previous lines of systemic therapy</b>		
1	29 (12.8)	34 (15.0)
2	90 (39.6)	88 (38.9)
3	108 (47.6)	104 (46.0)

	Characteristic	MIRV (N=227)	Chemotherapy (N = 226)
	Previous exposure — no. (%)		
	Bevacizumab	138 (60.8)	143 (63.3)
	PARP inhibitor	124 (54.6)	127 (56.2)
	Taxane	227 (100)	224 (99.1)
	Doxorubicin or pegylated liposomal doxorubicin	130 (57.3)	133 (58.8)
	Topotecan	1 (0.4)	2 (0.9)
	Primary platinum-free interval — no. (%)¶		
	≤12 mo	146 (64.3)	142 (62.8)
	>12 mo	80 (35.2)	84 (37.2)
	Missing data	1 (0.4)	0
	Platinum-free interval — no. (%)		
	≤3 mo	88 (38.8)	99 (43.8)
	>3 to ≤6 mo	138 (60.8)	124 (54.9)
	>6 mo	1 (0.4)	3 (1.3)
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p><b>Mirvetuksimabsoravtansiin</b></p> <p>Iga 3 nädalase tsükli 1. päeval manustati patsientidele intravenoosselt 6 mg/kg mirvetuksimabsoravtansiini (annus kohandatud ideaalse kehakaalu järgi).</p> <p>Kõrvaltoimete leevendamiseks manustati ravile eelnevalt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• infusiooniga seotud reaktsioonide vältimiseks manustati eelravina atsetaminofeeni/paratsetamooli, deksametasooni ja difenhüdramiini;</li> <li>• profülaktilised kortikosteroid-silmapiisad olid kohustuslikud ning soovitati lisaks kasutada säilitusainetevabu kunstpisaraid.</li> </ul> <p>Uuringu vältel tehti kõikidele osalejatele silmade uuringud. Mirvetuksimabsoravtansiini manustanud osalejad läbisid täiendavaid silmauuringuid silmasümptomite ilmnemisel ja edaspidi üle ühe ravitsükli.</p>		
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p><b>Üks järgnevatest keemiaravidest:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Paklitakseel (Pac)</b> - 80 mg/m<sup>2</sup> manustatuna üks kord nädalas;</li> <li>• <b>Pegüülitud liposoomne doksorubitsiin (PLD)</b> - 40 mg/m<sup>2</sup> manustatuna iga nelja nädala tagant;</li> <li>• <b>Topotekaan (Topo)</b> - 4 mg/m<sup>2</sup> manustatuna iga nelja nädala tagant 1., 8. ja 15. päeval või iga kolme nädala tagant 5 järjestikusel päeval 1.–5. päevani annuses 1,25 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ul> <p>Kõrvaltoimete leevendamise ravi määrasid uuringuarstid vastavalt vajadusele. Uuringu vältel tehti kõikidele osalejatele silmade uuringud.</p>		
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>MIRASOL uuring kestis kuni haiguse progresseerumiseni, surmani, nõusoleku tagasivõtmiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni, uuringu algusest maksimaalselt 30 kuud. Mirvetuksimabsoravtansiini ravi kestuse mediaan oli 19,1 nädalat (vahemik: 3 kuni 132 nädalat).</p>		
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	<p>Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli <b>progressioonivaba elulemus</b> (PFS, <i>progression-free survival</i>).</p>		
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Viimases progressioonivaba elulemuse analüüsis, kus uuringu järelkontrolli periood oli keskmiselt 13,1 kuud, ilmnis mirvetuksimabsoravtansiini rühma patsientidel progressioonivaba elulemuse 35%-line paranemine, riskitiheduse</p>		

suhtega **HR: 0,65**; 95% CI: 0,52 - 0,81;  $p < 0,0001$ , võrreldes uuringuarsti määratud keemiaravi rühmaga. **Mediaanne progressioonivaba elulemus mirvetuksimabsoravtansiiniga oli 5,62 kuud** ja keemiaraviga 3,98 kuud ( $p < 0,001$ ). Progresseeruva haigusega patsiente oli MIRV rühmas vähem kui keemiaravi rühmas, vastavalt 13,7% ja 27,4%.

Kogu uuringu vältel püsis mirvetuksimabsoravtansiini ravitulemuste efektiivsuses eelis keemiaraviga võrreldes.

Alarühmade analüüsi tulemused näitasid samuti järjepidevalt mirvetuksimabsoravtansiini ravi eelist kemoterapia ees, sealjuures suurim PFS eelis oli BRCA-positiivsetel patsientidel ja varasemalt 1 ravi saanud patsientidel.



Joonis 5. Progressioonivaba elulemus (N=453)

Tabel 2. Uuringu MIRASOL esmane efektiivsusnäitaja – PFS

Efektiivsusnäitaja	MIRV N = 227	Uuringuarsti määratud keemiaravi N = 226
<b>Progressioonivaba elulemus (PFS) uuringuarsti hinnangul</b>		
Juhtude arv (%)	176 (77,5)	166 (73,5)
Mediaan, kuudes (95% CI)	5,62 (4,34 - 5,95)	3,98 (2,86 - 4,47)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,65 (0,521 - 0,808)	
p-väärtus	< 0,0001	

Uurija hinnangu tulemused on sarnased sõltumatu keskse hindamiskomisjoni saadud tulemustega: progressioonivaba mediaan oli 5,91 kuud (95% CI: 4,93–6,97) MIRV rühmas ja 4,34 (95% CI: 3,52–4,99) keemiaravi rühmas, riskitiheduse suhtega (HR: 0,72; 95% CI: 0,56–0,92).

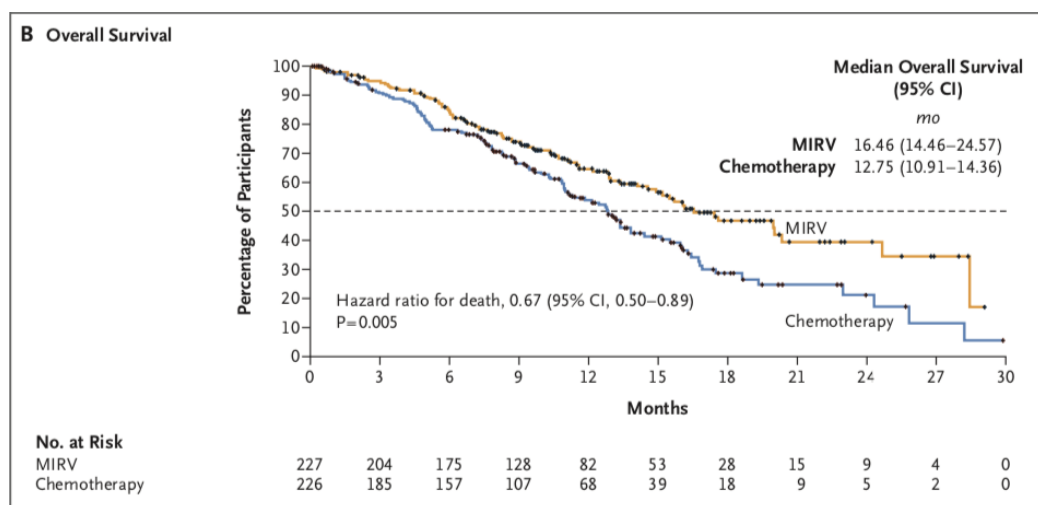
4.2.7 Teised tulemusnäitajad

**Teised tulemusnäitajad olid:**

1. Üldine elulemus (OS, *overall survival*)
2. Objektiivne ravivastuse määr (ORR, *objective response rate*)
3. Ravivastuse kestus (DOR, *duration of response*) ja täielik ravivastus (CR, *complete response*)
4. Patsiendi hinnatud ravitulemus (PRO, *patient reported outcome*) Euroopa vähiuuringute ja -ravi organisatsiooni (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) küsimustiku **QLQ-OV28** järgi.
5. Ohutus

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

**Üldise elulemuse mediaan mirvetuksimabsoravtansiini rühmas oli 16,46 kuud** ja uuringuarsti määratud keemiaravi rühmas 12,75 kuud, mis tähendab, et uuringu ravim pikendas elulemust 3,7 kuud ning vähendas surmariski 33% (**HR: 0,67**;  $p = 0,005$ ) (Joonis 6).



Joonis 6. Üldine elulemus (N=453)

**Objektiivse ravivastuse määr oli mirvetuksimabsoravtansiini rühmas (42,3%)** rohkem kui kaks korda kõrgem kui keemiaravi puhul (15,9%) (Tabel 3). Uurija hinnangu tulemused on sarnased sõltumatu keskse hindamiskomisjoni (BICR) saadud tulemustega: 36,1% (95% CI: 29,9–42,7) MIRV rühmas ja 14,6% (95% CI: 10,3–19,9) keemiaravi rühmas (OR: 3,22; 95% CI: 2,04–5,09;  $p < 0,001$ ). Mediaanne **ravivastuse kestus** mirvetuksimabsoravtansiini ravi rühmas oli uurija hinnangul 6,8 kuud (95% CI: 5,62–8,31) ja keemiaravi rühmas 4,5 kuud (95% CI: 4,17–5,82). Täieliku ravivastuse saavutasid 5% uuringuravi saanud patsientidest, samas kui keemiaravi puhul ei saavutanud seda keegi.

Tabel 3. Uuringu MIRASOL teised efektiivsusnäitajad – ORR ja OS

Efektiivsusnäitaja	MIRV N = 227	Uuringuarsti määratud keemiaravi N = 226
<b>Objektiivne ravivastuse määr (ORR)</b>		
N (%)	96 (42,3)	36 (15,9)
95% CI	35,8 - 49,0	11,4 - 21,4
Šansside suhe (95% CI)	3,81 (2,440 - 5,940)	
p-väärtus	< 0,0001	
Täielik ravivastus n (%)	12 (5,3)	0
Osaline ravivastus n (%)	84 (37,0)	36 (15,9)
<b>Üldine elulemus (OS)</b>		
Juhtude arv (%)	90 (39,6)	114 (50,4)
Mediaan, kuudes (95% CI)	16,46 (14,46 - 24,57)	12,75 (10,91 - 14,36)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,67 (0,504 - 0,885)	
p-väärtus	0,0046*	

\*Eelmääratletud efektiivsuse piir = 0,01313, kahepoolne (korrigeeritud registreeritud surmade arvuga 204).

Patsiendi hinnatud ravitulemuse (PRO, patient reported outcome) andmeid koguti küsimustikuga **EORTC QLQ-OV28**.

Ravivastuse analüüsil hinnati, kas saavutati 8.-9. ravinädalaks kõhu/mao-sooletrakti skooris 15-punktiline sümptomite vähenemine, ravieelsega võrreldes. Mirvetuksimabsoravtansiini ja uuringuarsti määratud keemiaravi rühmade vahel olulist erinevust ei ilmnenud (vastavalt 21% ja 15%) ( $p = 0,2611$ )

Eksploratiivsetes analüüsides hinnati kõhu/mao-sooletrakti alamskaala skoori vähimruutude keskmist muutust ravieelsest 24. nädalaks, mirvetuksimabsoravtansiini rühmas oli see  $-2,7$  ja uuringuarsti määratud keemiaravi rühmas  $+3,3$  (nominaalne  $p = 0,0056$ ).

Tulemused viitavad **mirvetuksimabsoravtansiini rühma patsientide** kõhu/mao-sooletrakti **sümptomitega seotud haiguskoormuse vähenemisele kuni 24. nädalani**, võrreldes uuringuarsti määratud keemiaravi rühma patsientidega, kelle sümptomitega seotud haiguskoormus suurenes.

Nende tulemuste tõlgendamisel tuleb arvestada, et tegemist oli avatud ülesehitusega uuringuga, kuna igal ravimil on unikaalne annustamisskeem, jälgimisgraafik ja ohutusprofiil.

PRO raportite põhjal märkisid mirvetuksimabsoravtansiini ravi saanud patsiendid paremat elukvaliteeti kui keemiaravi olnud patsiendid. Lisa eelise mirvetuksimabsoravtansiinile keemiaravi ees annab madalam alopeetsia (juuste väljalangemise) esinemissagedus, mistõttu patsiendid suhtuvad raviprotsessi paremini, kuna see võimaldab neil säilitada oma füüsilist välimust ja enesekindlust.

### Ohutus

Ohutust hinnati kõigil MIRASOL uuringu patsientidel, kes said vähemalt ühe ravimiannuse ( $N=425$ ). Raviga seotud kõrvaltoimeid (TEAE-sid) esines 210-l patsiendil MIRV rühmast (96,3%) ja 194-l patsiendil keemiaravi rühmast (93,7%).  $\geq 3$ . astme kõrvaltoimeid teatati MIRV rühmas 91-l patsiendil (41,7%) ja keemiaravi rühmas 112-l patsiendil (54,1%).

**Tabel 4. MIRASOL: Sagedasemad raviga seotud kõrvaltoimed ( $N=425$ )**

Raviga seotud kõrvaltoimed ( $\geq 20\%$ )	MIRV $N = 218$		Uuringuarsti määratud keemiaravi $N = 207$	
	KOKKU $n$ (%)	$\geq 3$ astme TEAE-d $n$ (%)	KOKKU $n$ (%)	$\geq 3$ astme TEAE-d $n$ (%)
Ähmane nägemine	89 (40.8)	17 (7.8)	5 (2.4)	0 (0)
Keratopaatia	70 (32.1)	20 (9.2)	0 (0)	0 (0)
Kõhuvalu	66 (30.3)	6 (2.8)	31 (15.0)	3 (1.4)
Väsimus	66 (30.3)	5 (2.3)	52 (25.1)	11 (5.3)
Kõhulahtisus	64 (29.4)	3 (1.4)	36 (17.4)	1 (0.5)
Silmakuivus	61 (28.0)	7 (3.2)	5 (2.4)	0 (0)

Kõhukinnisus	59 (27.1)	0 (0)	40 (19.3)	2 (1.0)
Iiveldus	58 (26.6)	4 (1.8)	60 (29.0)	4 (1.9)
Perifeerne neuropaatia	47 (21.6)	3 (1.4)	30 (14.5)	4 (1.9)
Neutropeenia	24 (11.0)	2 (0.9)	59 (28.5)	36 (17.4)
Aneemia	21 (9.6)	2 (0.9)	71 (34.3)	21 (10.1)

TEAE = raviga seotud kõrvaltoimed

MIRV rühmas esines silmadega seotud TEAE-sid 122-l osalejal (56%) ning mediaanne aeg silmasümptomite ilmnemisel oli 5,4 nädalat (vahemik 0,1-68,6). Silmadega seotud kõrvaltoimed olid enamasti möödukad ja mööduvad ning püsivaid silmade tüsistusi ei esinenud.

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines MIRV rühmas 52-l patsiendil (23,9%) ja keemiaravi rühmas 68-l patsiendil (32,9%). TEAE tõttu suri mõlemas ravirühmas 1 patsient. Kõrvaltoime tõttu tuli ravi lõplikult lõpetada 9,2%-l mirvetuksimabsoravtansiini saanud patsientidest ja 15,9% keemiaravi patsientidest.

Mirvetuksimabsoravtansiini ohutustulemused MIRASOL uuringust on kooskõlas pikaajaliste ohutusuringute tulemustega, hõlmates peamiselt madala raskusastmega neurosensoorseid häireid, seedehäireid ja ajutisi silmadega seotud kõrvaltoimeid [76].

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ähmane nägemine (43%);</li> <li>- keratopaatia (29%);</li> <li>- silmakuivus (27%);</li> <li>- katarakt;</li> <li>- fotofoobia;</li> <li>- silmavalu;</li> <li>- düspnoe;</li> <li>- köha;</li> <li>- pneumoniit;</li> <li>- kuseteede infektsioon;</li> <li>- aneemia (võib põhjustada väsimust ja nahakahvatust);</li> <li>- trombotsütopeenia (võib põhjustada verejooksude ja verevalumite teket);</li> <li>- isutus (22%);</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- magneesiumi vähesus veres, mille sümptomid on iiveldus, nõrkus, tõmbused, lihasekrampid või ebakorrapärased südamelöögid;</li> <li>- peavalu (19%);</li> <li>- perifeerne neuropaatia;</li> <li>- kõhu puhitumine;</li> <li>- kõhuvalu (30%);</li> <li>- kõhulahtisus (39%), kõhukinnisus (26%);</li> <li>- iiveldus (41%), oksendamine (23%);</li> <li>- liigesevalu (16%);</li> <li>- väsimus (35%), nõrkus (18%);</li> <li>- vereanalüüsid aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) jaalaniini aminotransferaasi (ALAT) suurenenud aktiivsus veres, mis viitab maksaprobleemidele (16%).</li> </ul>
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ebamugavustunne silmas</li> <li>- püreeksia</li> <li>- infusiooniga seotud reaktsioon/ülitundlikkus</li> <li>- neutropeenia;</li> <li>- kaaliumi vähesus veres, mis võib põhjustada nõrkust, lihasekrampe, kirvendust ja südamerütmihäireid;</li> <li>- vedelikupuudus;</li> <li>- uinumiskesed, katkendlik uni ja halb unekvaliteet;</li> <li>- maitsehäired;</li> <li>- pearinglustunne;</li> <li>- kõrge vererõhk;</li> <li>- astsiit (vedeliku kogunemine kõhuõõnde);</li> <li>- maohappe tagasivool (refluks);</li> <li>- stomatiit (suuõõne limaskesta põletik);</li> <li>- düspepsia (seedehäired);</li> <li>- sügelus;</li> <li>- liigesevalu, seljavalu, lihasespasmid;</li> <li>- käsivarte, labakäte, jalgade ja labajalgade valu;</li> <li>- vereanalüüsid aluselise fosfataasi (ALP) ja gammaglutamüüli transferaasi (GGT) suurenenud aktiivsus veres, mis viitab maksaprobleemidele;</li> <li>- kehakaalu vähenemine.</li> </ul>
Rasked kõrvaltoimed	<p>Mirvetuksimabsorvtansiin võib põhjustada raskeid okulaarseid kõrvaltoimeid, sealhulgas nägemishäireid (peamiselt ähmast nägemist), keratopaatiat (sarvkesta kahjustusi), silmakuivust, fotofoobiat ja silmavalu.</p> <p>Mirvetuksimabsorvtansiiniga ravitud patsientidel võib tekkida raske, eluohtlik või surmaga lõppev interstitsiaalne kopsuhaigus, sealhulgas pneumoniit.</p> <p>Seoses mirvetuksimabsorvtansiiniga on esinenud perifeerset neuropaatiat, sealhulgas <math>\geq 3</math>. astme kõrvaltoimeid.</p>
Võimalikud tüsistused	-
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus,</i></p>	

*oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.*

### Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusioonireaktsioonide, iivelduse ja oksendamise tekke ja raskusastme vähendamiseks tuleb enne iga mirvetuksimabsoravtansiini infusiooni manustada premedikatsiooniks ette nähtud ravimid (kortikosteroid, antihistamiin, antipüreetikum ja antiemeetikum). Patsientide puhul, kellel tekib  $\geq 2$ . astme infusioonireaktsioon, tuleb kaaluda mirvetuksimabsoravtansiini manustamisele eelneval päeval täiendavat premedikatsiooni deksametasooniga annuses 8 mg kaks korda ööpäevas (või ekvivalenti).

3. või 4. astme infusioonireaktsioonide puhul tuleb infusioon kohe katkestada ja manustada toetavat ravi. Patsiendile tuleb öelda, et kui infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomid peaksid pärast infusiooniruumist lahkumist uuesti tekkima, peab ta kohe erakorralist arstiabi otsima.

### Silma kahjustused

Mirvetuksimabsoravtansiin võib põhjustada raskeid okulaarseid kõrvaltoimeid, seega enne mirvetuksimabsoravtansiiniga ravi alustamist tuleb patient silmade läbivaatuseks suunata silmaarsti juurde. Ravi ajal mirvetuksimabsoravtansiiniga on soovitatav kasutada niisutavaid silmatilku. Patsientidel, kellel kujunevad sarvkestaga seotud  $\geq 2$ . astme kõrvaltoimed, on soovitatav järgnevatel mirvetuksimabsoravtansiini tsüklite ajal kasutada oftalmilisi paikseid steroide. Arst peab patsienti jälgima okulaarse toksilisuse suhtes ning arvestades silmadega seotud kõrvaltoimete raskust ja püsivust, ravi mirvetuksimabsoravtansiiniga katkestama, annust vähendama või ravi püsivalt lõpetama. Patsientidel tuleb soovitada ravi ajal mirvetuksimabsoravtansiiniga mitte kasutada kontaktläätsi, välja arvatud juhul, kui tervishoiutöötaja nii soovitab.

### Pneumoniit

Mirvetuksimabsoravtansiiniga ravitud patsientidel võib tekkida raske, eluohtlik või surmaga lõppev interstitsiaalne kopsuhaigus, sealhulgas pneumoniit. Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes, mille hulgas võivad olla hüpoksia, köha, düspnoe või interstitsiaalsed infiltraadid radioloogilistel uuringutel. Asjakohaste uuringute abil tuleb välistada selliste sümptomite infektsioossed, neoplastilised ja muud põhjused. Patsientidel, kellel tekib püsiv või korduv 2. astme pneumoniit, tuleb ravi mirvetuksimabsoravtansiiniga katkestada, kuni sümptomid leevenevad  $\leq 1$ . astmeni, ning kaaluda tuleb annuse vähendamist. Kõigil patsientidel, kellel tekib 3. või 4. astme pneumoniit, tuleb ravi mirvetuksimabsoravtansiiniga püsivalt lõpetada. Asümptomaatilistel patsientidel võib ravi mirvetuksimabsoravtansiiniga hoolika jälgimise all jätkata.

### Perifeerne neuropaatia

Seoses mirvetuksimabsoravtansiiniga on esinenud perifeerset neuropaatiat, sealhulgas  $\geq 3$ . astme kõrvaltoimeid. Patsiente tuleb jälgida neuropaatia nähtude ja sümptomite suhtes, nagu paresteesia, kirvendus või põletustunne, neuropaatiline valu, lihasnõrkus või düsesteesia. Patsientidel, kellel tekib perifeerne neuropaatia või see süveneb, tuleb perifeerse neuropaatia raskust arvestades ravi mirvetuksimabsoravtansiiniga katkestada, annust vähendada või ravi püsivalt lõpetada.

### Embrüofetaalne toksilisus

Toimemehhanismi arvestades võib rasedale manustatud mirvetuksimabsoravtansiin olla lootele kahjulik, sest see sisaldab genotoksilist ühendit (DM4) ja mõjutab aktiivselt jagunevaid rakke. Fertiilses eas patsiendid peavad ravi ajal mirvetuksimabsoravtansiiniga ja vähemalt 7 kuud pärast viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas  <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed</u> ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i></p>
-

## 5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu  
*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Kemoterapia kuur (teenus koodiga 325R)	Paklitakseel monoterapiana või dotsetakseel monoterapia (kui paklitakseel on vastunäidustatud)	metastaatilise munasarjakartsinoomi 2. rea ravi pärast ravi ebaõnnestumist platinapreparaatidega
	Topotekaan monoterapia	munasarjakartsinoomi retsidiivi korral <b>vähem kui ühe aasta möödumisel</b> taksaani ja platinapreparaadi kombinatsioonravist
	Bevatsizumab + Paklitakseel	platinapreparaadi suhtes resistentne vähi retsidiiv ja <b>ei ole eelnevalt saanud üle kahe keemiaravi skeemi</b>

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes  
*Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.*

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		Soovitused taotletava teenuse osas	
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas	
1. NCCN [79]	2024	<p><u>Sihtmärgistatud ravi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mirvetuksimabsoravtansiin mono - FRα</b> positiivsetele retsidiiveeruva (PROC) munasarjavähiga patsientidele.</li> <li>• <b>Bevatsizumab*</b></li> </ul> <p>Või FDA poolt aktsepteeritud bioloogiliselt sarnane asendusravim.</p>	2A

		*Vastunäidustatud seedetrakti perforatsiooni riskiga patsientidele.	
		<u>Tsütotoksiline ravi:</u> PROC patsientidele soovitatakse <b>platinavabadest keemiaravidest</b> järgnevad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tsüklofosfamiid + bevatsizumab</li> <li>• Dotsetakseel mono</li> <li>• Etoposiid</li> <li>• Gemtsitabiin</li> <li>• Liposoomne doksorubitsiin (koos või ilma bevatsizumabita)</li> <li>• Paklitakseel (koos või ilma bevatsizumabita)</li> <li>• Topotekaan (koos või ilma bevatsizumabita)</li> </ul> Ravivalikul eelistatakse monoterapiat kombineeritud ravile.	2A
2. Euroopa Onkoloogide ja Günekoloogiliste Onkoloogide Selts (ESMO-ESGO) [24]	2023	Soovitus puudub, kuid hiljuti on mirvetuksimabsoravtansiini MIRASOL uuringu põhjal hinnatud ESMO-MCBS skooriga 3 [80]	
		PROC patsientidele soovitatakse <b>platinavabadest keemiaravidest</b> järgnevad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paklitakseel mono;</li> <li>• Topotekaan mono;</li> <li>• PLD mono;</li> <li>• Gemtsitabiin mono ja</li> <li>• Metronoomne tsüklofosfamiid.</li> </ul>	1B
<p>5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega  <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i>  <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
<p>Mirvetuksimabsoravtansiin on näidustatud FR<math>\alpha</math> positiivsete, platinatüüpide resistentsete kaugele arenenud epiteliaalse munasarjavähiga (sh. munajuha ja primaarse peritoneaalgähi) patsientide raviks, kellel eelnevad 1-3 ravi on osutunud ebaefektiivseks.</p> <p>Mirvetuksimabsoravtansiin on tsütotoksiline ravim, mille sihtmärgiks on suunata apoptoosi (programmeeritud rakusurma) munasarjavähi rakud, mille pinnal on ekspresseeritud FR<math>\alpha</math> retseptorid, aidates seeläbi pidurdada kasvajakude arengut. Mirvetuksimabsoravtansiin on PROC-i patsientidele uueks oluliseks ravi alternatiiviks, kuna hetkel puudub selle patsiendi rühma jaoks efektiivne ja talutav ravim. Võrdlusravimina on kasutusel paklitakseel monoravi ja topotekaan monoravi, mis mõlemad on Eestis tervishoiuteenusena (325R) saadaval. Lisaks</p>			

eelmainitutele on Eestis võimalik kasutada ka bevatsizumab + paklitakseeli, kuid selle raviskeemi kasutamine on piiratud patsientidele, kes ei ole saanud üle kahe keemiaravi ehk varasemas ravireas kui mirvetuksimabsoravtansiini näidustus [68].

Kirjanduse andmetel on PROC munasarjavähi kõige agressiivsem vorm, mille puhul objektiivse ravivastuse määr (ORR) jääb vahemikku **10-15%**, progressioonivaba elulemus (PFS) on vaid **3-4 kuud** ning keskmine elulemus (OS) jääb vahemikku **9-12 kuud** [6,7,34].

**Randomiseeritud ja võrdlusravimiga kontrollitud III faasi uuring MIRASOL näitas, et mirvetuksimabsoravtansiin omas olulist kliinilist kasu. Kogu uuringu vältel saavutati elulemuse paranemine kiiremini ning see püsis stabiilselt parem võrreldes keemiaravidega (Pac, PLD või Topo). Samuti oli ohutusprofiil talutavam [8,77].**

- **Mediaanne progressioonivaba elulemus** mirvetuksimabsoravtansiini rühmas oli **5,62 kuud** ja keemiaravi rühmas **3,98 kuud** ( $p < 0,001$ ), näidates rühmade vahel statistiliselt olulist erinevust mirvetuksimabsoravtansiini kasuks [8].
- **Üldise elulemuse mediaan** mirvetuksimabsoravtansiini rühmas oli **16,46 kuud** ja uuringuarsti määratud keemiaravi rühmas **12,75 kuud**, mis tähendab, et uuringu ravim pikendas elulemust 3,71 kuud ning **vähendas surmariski 33% (HR: 0,67; p = 0,005)** [8].
- **Objektiivse ravivastuse määr** oli mirvetuksimabsoravtansiini rühmas **42,3%** (95% CI: 35,8–49,0) rohkem kui kaks korda kõrgem kui keemiaravi puhul (**15,9%**). Täieliku ravivastuse saavutasid küll vaid 5% uuringuravi saanud patsientidest, samas kui keemiaravi puhul ei saavutanud seda keegi [8].
- **80%** mirvetuksimabsoravtansiini ja **55%** keemiaravi saanud PROC patsientidest oli viimaste avaldatud tulemuste (seisuga märts 2023) andmetel märgata kasvaja kahanemist [81].
- **PRO raportite** põhjal saavutasid mirvetuksimabsoravtansiini ravi saanud patsiendid **parema elukvaliteedi** kui uuringuarsti poolt määratud keemiaravil olnud patsiendid.

**Kokkuvõttes on plaatina-resistentne retsidiveeruv munasarjavähk (PROC) suure haiguskoormusega, ravile raskesti alluv ja äärmiselt kõrge suremusega haigus. Mirvetuksimabsoravtansiin pakub sihtmärgistatud ravivõimalust selle patsiendi rühma jaoks, et aeglustada haiguse progressiooni, sealjuures pikendada elulemust ning kergemate kõrvaltoimete tõttu parandada ka elukvaliteeti.**

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

*Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.*

Ravi mirvetuksimabsoravtansiiniga peab alustama ja jälgima arst, kellel on vähivastaste ravimpreparaatide kasutamise kogemus.

Enne mirvetuksimabsoravtansiiniga ravi alustamist on vajalik käia silmade kontrollis ning kasutada niisutavaid silmatilku kogu raviperioodi ajal. Kui tekivad mõõdukad või rasked silmadega seotud kõrvaltoimed, siis soovitatakse paikset ravi steroide sisaldavate silmatilkadega.

Soovitav annus on 6 mg/kg mirvetuksimabsoravtansiini, kohandatud ideaalse kehakaalu (AIBW, *adjusted ideal body weight*) järgi ja manustatuna üks kord iga 3 nädala järel (21-päevane tsükkel) intravenoosse infusioonina kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Kohandatud ideaalsel kehakaalul põhinev annustamine vähendab ekspositsiooni varieeruvust ala- või ülekaalulistel patsientidel.

Annuse arvutamine patsiendi kohandatud ideaalse kehakaalu põhjal toimub järgmise valemi järgi:

- Kohandatud ideaalne kehakaal = ideaalne kehakaal ([kg]) + 0,4 × (tegelik kehakaal [kg] – ideaalne kehakaal)
- Naise ideaalne kehakaal [kg] = 0,9 × pikkus [cm] – 92

Manustamine:

- Enne manustamist tuleb kontrollida mirvetuksimabsoravtansiini infusioonimahutit visuaalselt nähtavate osakeste ja värvuse muutuste suhtes.
- Enne mirvetuksimabsoravtansiini tuleb manustada premedikatsiooniks ette nähtud ravimeid (kortikosteroid, antihistamiin, antipüreetikum ja antiemeetikum).
- Enne manustamist tuleb mirvetuksimabsoravtansiini (1 viaal sisaldab 5mg/ml mirvetuksimabsoravtansiini) lahjendada 5% glükoosilahusega kuni lõpliku kontsentratsioonini 1 mg/ml kuni 2 mg/ml.
- Intravenoosseks infusiooniks tohib kasutada ainult 0,2 või 0,22 µm polüeetersulfoonist (PES) sisefiltriga infusioonisüsteemi. Vältida tuleb selliste manustamisvahendite kasutamist, mis sisaldavad di-(2-etüülheksüül)ftalaati (DEHP).
- mirvetuksimabsoravtansiini esimene annus manustatakse intravenoosse infusioonina kiirusega 1 mg/min. Kui see on 30 minuti pärast hästi talutav, võib suurendada infusioonikiirust väärtuseni 3 mg/min. Kui see on 30 minuti pärast samuti hästi talutav, siis suurendada infusioonikiirust väärtuseni 5 mg/min. Kui infusiooniga seotud reaktsioone ei tekkinud, tuleb järgmisi infusioone alustada maksimaalse talutava kiirusega, mida võib talutavuse järgi suurendada kuni maksimaalse infusioonikiiruseni 5 mg/min.
- Täisannuse manustamise tagamiseks loputage infusioonisüsteemi pärast infusiooni 5% glükoosilahusega. Muid intravenoosselt manustatavaid vedelikke loputamiseks kasutada ei tohi! (mirvetuksimabsoravtansiin on sobimatu 0,9% naatriumkloriidi lahusega.)

## 7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	PERH, TÜK, ITK
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ambulatoorselt/päevaravis
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Onkoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei ole kohaldatav

<i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	
<b>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</b> <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
Täiendava väljaõppe vajadus puudub. Ravi mirvetuksimabsoravtansiiniga tohib alustada ja jälgida ainult arst, kellel on vähivastaste ravimpreparaatide kasutamise kogemus. Infusiooni manustab arst või eriväljaõppega meditsiiniõde.	
<b>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</b> <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Valmisolek on olemas.	

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

<b>9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</b>			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		4 korda (4 x 1 vial)	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku

		<i>pruugi teenusele</i>	<i>lisanduda aasta algusest</i>	
1. aasta	11		7	308
2. aasta	11		7	308
3. aasta	11		7	308
4. aasta	11		7	308

### 9.3 Prognoosi aluse selgitus

*Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.*

Tervisekassa müügistatistika alusel on Eestis hinnanguliselt 536 isikut, kellel esineb munasarja-, munajuha- või peritoneaalvähk (C48+C56+C57.0) [39]. Tervise Arengu Instituudi statistika kohaselt diagnoositi 2021. aastal 129 munasarjavähi (C56) esmasjuhtu ja C57 diagnoosiga 12 esmasjuhtu. Sealjuures ei ole täpselt teada, kui suure osa C57 patsientidest moodustavad munajuhavähiga patsiendid, sest see diagnoosikood hõlmab lisaks ka muid naissuguorganite pahaloomulisi kasvaja [82]. Prognoosis on eeldatud, et aastas diagnoositakse umbes 140 uut munasarjavähi (sh munajuha- ja peritoneaalvähi) haigusjuhtu, millest umbes 75% ehk 105 avastatakse kaugelearenenud staadiumis (III ja IV). Esmase raviga täieliku kliinilise ravivastuse saanud patsientide hulgast kogevad üle 65%-i haiguse progressiooni; neist omakorda 45%-il on haigus muutunud plaatina-resistentseks [40]. Arvestades, et umbes 36%-l patsientidest esineb FR $\alpha$ -positiivne kasvaja, on mirvetuksimabsoravtansiini raviks sobilikke patsiente Eestis igal aastal umbes 11.

MIRASOL uuringu tulemuste põhjal on mirvetuksimabsoravtansiini ravirühmas mediaanne ravi kestus 7 tsüklit [8], seega on prognoosis eeldatud, et üks patsient saab ravi mirvetuksimabsoravtansiiniga kokku keskmiselt 7 annust.

Uuringus MIRASOL olid valdav osa patsiente kehakaalu vahemikus 60-80 kg. Prognoosis on arvestatud patsiendiga keskmise kehakaaluga 70 kg. Sellise kehakaaluga patsiendi kohandatud ideaalne kehakaal jääb sõltuvalt pikkusest vahemikku 50-70 kg; mirvetuksimabsoravtansiini annus jääb vahemikku 322-420 mg. Seega enamike patsientide jaoks piisab 4 x 100 mg viaalist. Kokkuvõttes on arvestatud keskmiselt 4 viaaliga ühe manustamiskorra kohta.

### 9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

*Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.*

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>50%</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>30%</i>
<i>Ida-Tallinna Keskhaigla AS</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>20%</i>

## 10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	3035 – Õe vastuvõtt 3075 – Tervishoiuteenused päevaravis
---	---



<p>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</p>	
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</p>	-
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamise teenuse osutamise kordades).</p>	<p>Jah. Asendab osaliselt. Patsiente ravitakse täna tervishoiuteenuse koodi 325R (munasarjakasvajate kemoterapiakuur) all saadava bevatsizumab + paklitakseel kombinatsioonraviga. Bevatsizumab + paklitakseel skeemi kasutus väheneb umbes 36% (s.t. selle osa võrra, kui palju esineb FR<math>\alpha</math>-positiivseid patsiente).</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	<p>Uusi ravijuhte ei teki, kõik sihtrühma patsiendid saavad täna keemiaravi.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</p>	<p>FR<math>\alpha</math> määramine: 66804 - Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (üks klaas) Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (üks klaas)</p> <p>Ravi hõlmab arstivisiite ja radioloogilisi uuringuid (KT või MRT).</p> <p>Premedikatsioon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kortikosteroid - intravenoosne deksametasoon;</li> <li>• antihistamiin - difenhüdramiin;</li> <li>• antipüreetikum - paratsetamool;</li> <li>• antiemeetikum - serotoniinireseptori (5-HT<sub>3</sub>) antagonist või sobiv alternatiiv</li> </ul>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</p>	<p>Ravi hõlmab arstivisiite ja radioloogilisi uuringuid (KT või MRT).</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju</p>	<p>Andmed puuduvad</p>

töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

*Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).*

*Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“*

Esitatakse eraldi.

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>7</sup> §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist Tervisekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt Tervisekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>8</sup>, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.*

Esitatakse eraldi.

### 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes

*Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
---	----------------------------------	---

<sup>7</sup> Vabariigi Valitsuse määrus "Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

<sup>8</sup> Kätesaadav siit

Taotlejale teadaolevalt ei ole hinnanguid veel publitseeritud.		
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada:</i></p> <p><i>1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;</i></p> <p><i>2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;</i></p> <p><i>3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>		
Valmisolek puudub.		

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>	
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i></p>	Ravimit manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, seega on ravimi väärkasutamine vähetõenäoline.
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i></p>	Liigkasutamine on väga ebatõenäoline.
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p> <p><i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>	Ei ole kohaldatav.
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	Jah
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused</p> <p><i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></p>	
<p>Mirvetuksimabsoravtansiin on monoteraapiana näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on folaadireseptor alfa (FR<math>\alpha</math>) positiivne, plaatinaühenditele resistentne epiteeliline munasarja-, munajuha- või primaarne peritoneaalvähk ning keda on eelnevalt ravitud 1-3 süsteemse raviskeemi järgi.</p>	

### 13. Kasutatud kirjandus

*Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:*

*Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.*

*Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.*

*Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.*

1. European Institute of Women's Health. Ovarian cancer: A silent killer. Available: <https://eurohealth.ie/policy-brief-women-and-ovarian-cancer-in-the-eu-2018/>
2. Yang L, Xie H-J, Li Y-Y, Wang X, Liu X-X, Mai J. Molecular mechanisms of platinum-based chemotherapy resistance in ovarian cancer (Review). *Oncol Rep.* 2022;47: 82. doi:10.3892/or.2022.8293
3. Gonzalez-Ochoa E, Veneziani AC, Oza AM. Mirvetuximab Soravtansine in Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Clin Med Insights Oncol.* 2023;17: 11795549231187264. doi:10.1177/11795549231187264
4. Ab O, Whiteman KR, Bartle LM, Sun X, Singh R, Tavares D, et al. IMGN853, a Folate Receptor- $\alpha$  (FR $\alpha$ )-Targeting Antibody-Drug Conjugate, Exhibits Potent Targeted Antitumor Activity against FR $\alpha$ -Expressing Tumors. *Mol Cancer Ther.* 2015;14: 1605–1613. doi:10.1158/1535-7163.MCT-14-1095
5. Moore KN, Borghaei H, O'Malley DM, Jeong W, Seward SM, Bauer TM, et al. Phase 1 dose-escalation study of mirvetuximab soravtansine (IMGN853), a folate receptor  $\alpha$ -targeting antibody-drug conjugate, in patients with solid tumors. *Cancer.* 2017;123: 3080–3087. doi:10.1002/cncr.30736
6. Davis A, Tinker AV, Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecol Oncol.* 2014;133: 624–631. doi:10.1016/j.ygyno.2014.02.038
7. St Laurent J, Liu JF. Treatment Approaches for Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2024;42: 127–133. doi:10.1200/JCO.23.01771
8. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, García Y, Banerjee S, Lorusso D, et al. Mirvetuximab Soravtansine in FR $\alpha$ -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389: 2162–2174. doi:10.1056/NEJMoa2309169
9. Zimmermann M-L, Innos K, Härmaorg P, Leif E, Mändla T, Mägi M. Vähk Eestis: haigestumus 2021, elulemus 2017–2021 ja sõeluuringul avastatud vähijuhud.
10. Tartu Ülikooli Kliinikum. Munasarjavähk. [cited 23 Oct 2024]. Available: <https://www.kliinikum.ee/ho/info-haiguste-kohta/2-uncategorised/95-munasarjavaehk>
11. Havasi A, Cainap SS, Havasi AT, Cainap C. Ovarian Cancer-Insights into Platinum Resistance and Overcoming It. *Medicina (Kaunas).* 2023;59: 544. doi:10.3390/medicina59030544

12. Li K, Hüsing A, Fortner RT, Tjønneland A, Hansen L, Dossus L, et al. An epidemiologic risk prediction model for ovarian cancer in Europe: the EPIC study. *British Journal of Cancer*. 2015;112: 1257. doi:10.1038/bjc.2015.22
13. Huang J, Chan WC, Ngai CH, Lok V, Zhang L, Don Eliseo Lucero-Prisno III, et al. Worldwide Burden, Risk Factors, and Temporal Trends of Ovarian Cancer: A Global Study. *Cancers*. 2022;14: 2230. doi:10.3390/cancers14092230
14. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2: 1–22. doi:10.1038/nrdp.2016.61
15. Risks and causes of ovarian cancer. [cited 23 Oct 2024]. Available: <https://about-cancer.cancerresearchuk.org/about-cancer/ovarian-cancer/risks-causes>
16. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol*. 2010;177: 1053–1064. doi:10.2353/ajpath.2010.100105
17. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017;14: 9–32. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084
18. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20: 207–225. doi:10.1016/j.bpobgyn.2005.10.007
19. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9: 47. doi:10.21037/cco-20-34
20. Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Swart AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20: 945–952. doi:10.1111/IGC.0b013e3181dd0110
21. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, et al. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol*. 2016;34: 2888–2898. doi:10.1200/JCO.2016.66.8178
22. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124: 1–5. doi:10.1016/j.ijgo.2013.10.001
23. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA*. 2004;291: 2705–2712. doi:10.1001/jama.291.22.2705
24. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*. 2023;34: 833–848. doi:10.1016/j.annonc.2023.07.011
25. ENGAGE\_What\_is\_ovarian\_cancer\_en\_FINAL-2018.pdf. Available: [https://engage.esgo.org/media/2017/08/ENGAGE\\_What\\_is\\_ovarian\\_cancer\\_en\\_FINAL-2018.pdf](https://engage.esgo.org/media/2017/08/ENGAGE_What_is_ovarian_cancer_en_FINAL-2018.pdf)

26. Kucukmetin A, Naik R, Galaal K, Bryant A, Dickinson HO. Palliative surgery versus medical management for bowel obstruction in ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010: CD007792. doi:10.1002/14651858.CD007792.pub2
27. Oxley SG, Achampong YA, Sambandan N, Hughes DJ, Thomas M, Lockley M, et al. Venous thromboembolism in women with ovarian cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy prior to cytoreductive surgery: A retrospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100: 2091–2096. doi:10.1111/aogs.14246
28. Ahmed N, Stenvers KL. Getting to know ovarian cancer ascites: opportunities for targeted therapy-based translational research. *Front Oncol.* 2013;3: 256. doi:10.3389/fonc.2013.00256
29. Porcel JM, Murata P, Porcel L, Bielsa S, Pardina M, Salud A. Prevalence, clinical characteristics, and outcome of pleural effusions in ovarian cancer. *Pleura Peritoneum.* 2021;6: 75–81. doi:10.1515/pp-2020-0152
30. Gonzalez-Ochoa E, Alqaisi HA, Bhat G, Jivraj N, Lheureux S. Inoperable Bowel Obstruction in Ovarian Cancer: Prevalence, Impact and Management Challenges. *Int J Womens Health.* 2022;14: 1849–1862. doi:10.2147/IJWH.S366680
31. Lokadasan R, James FV, Narayanan G, Prabhakaran PK. Targeted agents in epithelial ovarian cancer: review on emerging therapies and future developments. *Ecancermedicalsecience.* 2016;10: 626. doi:10.3332/ecancer.2016.626
32. Richardson DL, Eskander RN, O'Malley DM. Advances in Ovarian Cancer Care and Unmet Treatment Needs for Patients With Platinum Resistance: A Narrative Review. *JAMA Oncol.* 2023;9: 851–859. doi:10.1001/jamaoncol.2023.0197
33. Herzog TJ, Monk BJ. Bringing new medicines to women with epithelial ovarian cancer: what is the unmet medical need? *Gynecologic Oncology Research and Practice.* 2017;4: 13. doi:10.1186/s40661-017-0050-0
34. Pujade-Lauraine E, Banerjee S, Pignata S. Management of Platinum-Resistant, Relapsed Epithelial Ovarian Cancer and New Drug Perspectives. *J Clin Oncol.* 2019;37: 2437–2448. doi:10.1200/JCO.19.00194
35. van Zyl B, Tang D, Bowden NA. Biomarkers of platinum resistance in ovarian cancer: what can we use to improve treatment. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25: R303–R318. doi:10.1530/ERC-17-0336
36. Kalli KR, Oberg AL, Keeney GL, Christianson TJH, Low PS, Knutson KL, et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;108: 619–626. doi:10.1016/j.ygyno.2007.11.020
37. 25-ovary-fact-sheet.pdf. Available: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/25-ovary-fact-sheet.pdf>
38. Cancer Research UK. Ovarian cancer survival. [cited 23 Oct 2024]. Available: <https://about-cancer.cancerresearchuk.org/about-cancer/ovarian-cancer/survival>

39. Müüdnud ravimid diagnoosi ja arsti eriala lõikes | Tervisekassa. 19 Apr 2022 [cited 25 Oct 2024]. Available: <https://www.tervisekassa.ee/muudud-ravimid-diagnoosi-ja-arsti-eriala-loikes>
40. Mehta J, Olivares R, Moulard O, Trask P, Hamed A. Epidemiology projection trends for ovarian cancer (OC) patients by platinum response status in Europe and U.S. Austria; 2012.
41. Gaillard S, Oaknin A, Ray-Coquard I, Vergote I, Scambia G, Colombo N, et al. Lurbinectedin versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A multicenter, randomized, controlled, open-label phase 3 study (CORAIL). *Gynecol Oncol.* 2021;163: 237–245. doi:10.1016/j.ygyno.2021.08.032
42. McNeish IA, Ledermann JA, Webber L, James L, Kaye SB, Hall M, et al. A randomised, placebo-controlled trial of weekly paclitaxel and saracatinib (AZD0530) in platinum-resistant ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer†. *Ann Oncol.* 2014;25: 1988–1995. doi:10.1093/annonc/mdu363
43. Poveda A, Del Campo JM, Ray-Coquard I, Alexandre J, Provansal M, Guerra Alía EM, et al. Phase II randomized study of PM01183 versus topotecan in patients with platinum-resistant/refractory advanced ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2017;28: 1280–1287. doi:10.1093/annonc/mdx111
44. Gilbert L, Ramanakumar AV, Festa MC, Jardon K, Zeng X, Martins C, et al. Real-world direct healthcare costs of treating recurrent high-grade serous ovarian cancer with cytotoxic chemotherapy. *J Comp Eff Res.* 2020;9: 537–551. doi:10.2217/cer-2020-0032
45. Ferrell B, Ervin K, Smith S, Marek T, Melancon C. Family perspectives of ovarian cancer. *Cancer Pract.* 2002;10: 269–276. doi:10.1046/j.1523-5394.2002.106001.x
46. Simmons D, Blank SV, ElNaggar AC, Chastek B, Bunner SH, McLaurin K. Health Care Resource Utilization and Costs Associated with Disease Progression in Ovarian Cancer. *Adv Ther.* 2022;39: 2544–2561. doi:10.1007/s12325-022-02086-5
47. Angioli R, Capriglione S, Aloisi A, Miranda A, de Cicco Nardone C, Terranova C, et al. Economic Impact Among Family Caregivers of Patients With Advanced Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25: 1541–1546. doi:10.1097/IGC.0000000000000512
48. Colombo N, Lorusso D, Scollo P. Impact of Recurrence of Ovarian Cancer on Quality of Life and Outlook for the Future. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27: 1134–1140. doi:10.1097/IGC.0000000000001023
49. Havrilesky LJ, Secord AA, Ehrisman JA, Berchuck A, Valea FA, Lee PS, et al. Patient preferences in advanced or recurrent ovarian cancer. *Cancer.* 2014;120: 3651. doi:10.1002/cncr.28940
50. Kasvaja.net. Munasarjavähi ravi - Munasarja vähk. In: kasvaja.net [Internet]. 23 Oct 2024 [cited 23 Oct 2024]. Available: <https://kasvaja.net/gunekoloogilised-vahid/munasarja-vahk/munasarjavahi-ravi/>
51. du Bois A, Lück H-J, Meier W, Adams H-P, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95: 1320–1329. doi:10.1093/jnci/djg036

52. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18: 3084–3092. doi:10.1200/JCO.2000.18.17.3084
53. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003;21: 3194–3200. doi:10.1200/JCO.2003.02.153
54. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Neurotoxicity associated with a regimen of carboplatin (AUC 5-6) and paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> over 3 h) employed in the treatment of gynecologic malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001;127: 55–58. doi:10.1007/s004320000157
55. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96: 1682–1691. doi:10.1093/jnci/djh323
56. Kuroi K, Shimozuma K. Neurotoxicity of taxanes: symptoms and quality of life assessment. *Breast Cancer*. 2004;11: 92–99. doi:10.1007/BF02968010
57. Hamanishi J, Takeshima N, Katsumata N, Ushijima K, Kimura T, Takeuchi S, et al. Nivolumab Versus Gemcitabine or Pegylated Liposomal Doxorubicin for Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Open-Label, Randomized Trial in Japan (NINJA). *J Clin Oncol*. 2021;39: 3671–3681. doi:10.1200/JCO.21.00334
58. Pignata S, Placido SD, Biamonte R, Scambia G, Vagno GD, Colucci G, et al. Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: The Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-4) retrospective study. *BMC Cancer*. 2006;6: 5. doi:10.1186/1471-2407-6-5
59. EMA. Avastin (bevacizumab). Summary of product characteristics. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_en.pdf)
60. Han ES, Monk BJ. What is the risk of bowel perforation associated with bevacizumab therapy in ovarian cancer? *Gynecol Oncol*. 2007;105: 3–6. doi:10.1016/j.ygyno.2007.01.038
61. Diaz JP, Tew WP, Zivanovic O, Konner J, Sabbatini PJ, dos Santos LA, et al. Incidence and management of bevacizumab-associated gastrointestinal perforations in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2010;116: 335–339. doi:10.1016/j.ygyno.2009.11.017
62. Aravive Announces Top-Line Results from Phase 3 AXLerate-OC Study of Batiraxcept in Platinum-Resistant Ovarian Cancer. In: BioSpace [Internet]. 2 Aug 2023 [cited 24 Oct 2024]. Available: <https://www.biospace.com/aravive-announces-top-line-results-from-phase-3-axlerate-oc-study-of-batiraxcept-in-platinum-resistant-ovarian-cancer>
63. Mersana Therapeutics Announces Topline Data from UPLIFT Clinical Trial in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer and Strategic Reprioritization - Mersana Therapeutics.



[cited 24 Oct 2024]. Available: <https://ir.mersana.com/news-releases/news-release-details/mersana-therapeutics-announces-topline-data-uplift-clinical>

64. Novocure Provides Update on Phase 3 ENGOT-ov50 / GOG-3029 / INNOVATE-3 Trial Evaluating Tumor Treating Fields Therapy in Platinum-resistant Ovarian Cancer. In: Novocure [Internet]. 28 Aug 2023 [cited 24 Oct 2024]. Available: <https://www.novocure.com/novocure-provides-update-on-phase-3-engot-ov50-gog-3029-innovate-3-trial-evaluating-tumor-treating-fields-therapy-in-platinum-resistant-ovarian-cancer/>
65. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, Oza AM, Kristeleit R, Ray-Coquard I-L, et al. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 200): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22: 1034–1046. doi:10.1016/S1470-2045(21)00216-3
66. Arend RC, Monk BJ, Shapira-Frommer R, Secord AA, Herzog TJ, Tewari KS, et al. Randomized controlled phase III trial of weekly paclitaxel ± ofranergene obadenovec (VB-111) for platinum-resistant ovarian cancer (OVAL Study/GOG 3018). *JCO*. 2023;41: 5505–5505. doi:10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.5505
67. Marth C, Vergote I, Scambia G, Oberaigner W, Clamp A, Berger R, et al. ENGOT-ov-6/TRINOVA-2: Randomised, double-blind, phase 3 study of pegylated liposomal doxorubicin plus trebananib or placebo in women with recurrent partially platinum-sensitive or resistant ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2017;70: 111–121. doi:10.1016/j.ejca.2016.09.004
68. Tervisekassa. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu. 2024. Available: <https://www.riigiteataja.ee/akt/113062024006>
69. Clovis Oncology, Inc., AstraZeneca Pharmaceuticals LP, and GlaxoSmithKline LLC; Withdrawal of Approval of the Indications for Advanced Ovarian Cancer for Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors RUBRACA (Rucaparib) Tablets, LYNPARZA (Olaparib) Tablets, and ZEJULA (Niraparib) Capsules. In: Federal Register [Internet]. 26 Mar 2024 [cited 23 Oct 2024]. Available: <https://www.federalregister.gov/documents/2024/03/26/2024-06299/clovis-oncology-inc-astrazeneca-pharmaceuticals-lp-and-glaxosmithkline-llc-withdrawal-of-approval-of>
70. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*. 2006;24: 4699–4707. doi:10.1200/JCO.2006.06.0913
71. Garcia AA, O'Meara A, Bahador A, Facio G, Jeffers S, Kim D-Y, et al. Phase II study of gemcitabine and weekly paclitaxel in recurrent platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;93: 493–498. doi:10.1016/j.ygyno.2004.02.007
72. Safra T, Ron I, Boaz M, Brenner J, Grisaru D, Inbar M, et al. Heavily pretreated ovarian cancer patients treated by single-agent gemcitabine. A retrospective outcome comparison between platinum-sensitive and platinum-resistant patients. *Acta Oncol*. 2006;45: 463–468. doi:10.1080/02841860500509035

73. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019;69: 280–304. doi:10.3322/caac.21559
74. Manzano A, Ocaña A. Antibody-Drug Conjugates: A Promising Novel Therapy for the Treatment of Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12: 2223. doi:10.3390/cancers12082223
75. Eskander RN, Moore KN, Monk BJ, Herzog TJ, Annunziata CM, O’Malley DM, et al. Overcoming the challenges of drug development in platinum-resistant ovarian cancer. *Front Oncol.* 2023;13: 1258228. doi:10.3389/fonc.2023.1258228
76. O’Malley D, Lorusso D, Oaknin A, Van Gorp T, Banerjee S, González-Martín A, et al. Characterization of long-term survivors from four clinical trials examining patients with folate receptor alpha–positive recurrent ovarian cancer treated with single-agent mirvetuximab soravtansine. *Journal of Clinical Oncology.* 2024;42: 5582–5582. doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.5582
77. Matulonis UA, Lorusso D, Oaknin A, Pignata S, Dean A, Denys H, 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. *J Clin Oncol.* 2023;41: 2436–2445. doi:10.1200/JCO.22.01900
78. Research C for DE and. FDA grants accelerated approval to mirvetuximab soravtansine-gynx for FR $\alpha$  positive, platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. FDA. 2024 [cited 23 Oct 2024]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-mirvetuximab-soravtansine-gynx-fra-positive-platinum-resistant>
79. NCCN. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. In: NCCN [Internet]. [cited 23 Oct 2024]. Available: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453>
80. ESMO. Mirvetuximab soravtansine. ESMO-MCBS Scorecard. 2024. Available: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-435-1>
81. Moore KN, Oza AM, Colombo N, Oaknin A, Scambia G, Lorusso D, et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. *Ann Oncol.* 2021;32: 757–765. doi:10.1016/j.annonc.2021.02.017
82. PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. PxWeb. [cited 25 Oct 2024]. Available: [https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_02Haigestumus\\_\\_04Pahaloomulise dKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04Pahaloomulise dKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/)

F

Taotluse esitamise kuupäev	15.11.2024
----------------------------	------------

<p>Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri  <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	<p><i>Gunta Nusbauma</i>  <i>Allkirjastatud digitaalselt</i></p>
<p>Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri  <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	