

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Medison Pharma
1.2 Taotleja postiaadress	Narva mnt 5, Tallinn, 10117
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	HiieN@Medisonpharma.com
1.5 Kaastaotleja	Eesti Onkoterapia Ühing
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	anneli.elme@regionaalhaigla.ee
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Hiie Nurm
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	HiieN@Medisonpharma.com

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Emakakaelavähi ravi tsemiplitimabiga, kolmenädalane ravikuur
2.3. Taotluse eesmärk	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu	
2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus	
<p>Taotluse eesmärgiks on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus efektiivne emakakaelavähi teise ravirea raviskeem:</p> <p>LIBTAYO® (tsemiplitimab) monoteraapia on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on retsidiveerunud või metastaatiline EKV ja kelle haigus on progresseerunud pärast platinapõhist keemiaravi vaatamata PD-L1 staatusele.</p> <p>LIBTAYO® (tsemiplitimab) on inimese immunoglobuliin G4 (IgG4) monoklonaalne antikeha, mis seondub programmeeritud rakusurma-1 (PD-1) retseptoriga ja blokeerib selle interaktsiooni oma ligandide PD-L1 ja PD-L2-ga.</p>	

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

LIBTAYO® (tsemlimab) on näidustatud monoteerapiana retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud plaatinapõhise keemiaravi ajal või järel.

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

C53.0 – emakakaela sisekaela pahaloomuline kasvaja

C53.1 – emakakaela väliskaela pahaloomuline kasvaja

C53.8 – emakakaela kattuvate osade pahaloomuline kasvaja

C53.9 – täpsustamata emakakaela pahaloomuline kasvaja

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Haiguse ülevaade

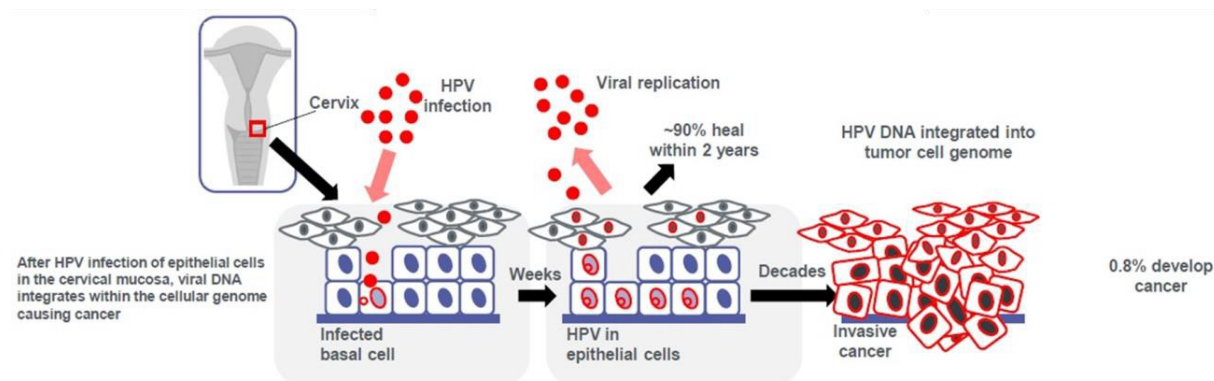
Emakakaelavähk (EKV) on emakakaela kasvaja, mis tekib näärme- või lameepiteelirakkude ebanormaalse paljunemise tagajärjel [1]. EKV-l on kaks peamist alatüüpi: lamerakk-kartsinoom (LKK), mida diagnoositakse umbes 70–90% EKV patsientidel, ja adenokartsinoom (AK), mida diagnoositakse umbes 10–20% EKV patsientidel [2], [3], [4].

Kui EKV-d ei ravita, võib see levida nii lokaalselt kui ka teistesse kehaosadesse [4]. Kõige sagedamini esinevad kaugmetastaasid kopsudes (63,8%), luudes (36,9%) ja maksas (32,8%). Ajumetastaasid esinevad 5,6%-l [5].

Patsientidel võib pärast EKV ravi haigus ka korduda (retsidiveeruda) ning ilmnedas lokaalse või metastaatilise haigusena. EKV retsidiveerumist tuvastatakse kõige sagedamini 3 aasta jooksul pärast esmast ravi. Kõikidest EKV juhtudest umbes üks kolmandik areneb korduvaks või metastaatiliseks EKV-ks [6].

Patogenees

EKV algab pindmises rakukihis vähieelse kahjustusena. Kui vähirakud levivad sügavamatesse kudedesse, peetakse vähki invasiivseks [7]. EKV patogenees on seotud inimese papilloomiviiruse (HPV) nakkusega, mida tuvastatakse peaaegu kõigil (99,7%) emakakaela LKK ja AK juhtudel [8]. Kuigi enamikest juhtudest HPV nakkusest paranetakse, võivad püsivad kõrge riskiga (kantserogeensete) HPV tüvede nakkused viia düsplastiliste rakuliste muutusteni, mis võivad progresseeruda ja areneda invasiivseks EKV-ks [8], [9] (Joonis 1).



Joonis 1. Inimese papilloomiviiruse (HPV) seos emakakaelavähi patogeneesis.

Stadiumid

EKV stadiumid määratakse kasvaja suuruse ja haiguse ulatuse põhjal. EKV stadiumid määravad ravi ja haiguse prognoosi [6], [10]. *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO) 2018. aastal koostatud juhised EKV stadiumite määramiseks on esitatud Tabelis 1.

Tabel 1. *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO) emakakaelavähi stadiumite määramise kriteeriumid, 2018 [10]

Stadium	Kriteerium
I	Kartsinoom on rangelt piirdunud emakakaelaga (emakakeha laiendust ei arvestata).
II	Kartsinoom on levinud emakast kaugemale, kuid ei ole ulatunud tupe alumise kolmandikuni ega vaagnaseinale.
III	Kartsinoom on hõlmanud tupe alumist kolmandikku ja/või ulatunud vaagnaseinale ja/või põhjustanud hüdronefroosi või mittefunktsioneerivat neeru ja/või hõlmanud vaagna ja/või paraaortikaalseid lümfisõlmi.
IV	Kartsinoom on levinud kaugemale tõelisest vaagnast või (biopsiaga tõestatud) põie või pärasoole limaskestast.

Epidemioloogia

Eestis diagnoositakse emakakaelavähk igal aastal umbes 130 naisel[11], keskmine EKV haigestumuskordaja Eestis oli 2021. aastal 17,5 juhtu 100000 naise kohta[13]. 2021 aastal diagnoositi 122 EKV esmasjuhtu[13].

Keskmiseks haigestunute vanuseks on 45-60 aastat[14]. Fertiilses eas naistel on EKV haigestumise poolest kolmandal kohal rinnavähi ja naha mittemelanoomi järel. EKV haigestumine on viimastel aastatel langustrendiga[11], mida seostatakse 12-14 aastaste tüdrukute HPV vastase vaksineerimisega ja 30-50 aastaste (alates 2021. aastast kuni 65.aastaste) naiste sõeluuringuga.

Prognoos

Metastaatilise või retsidiveerunud EKV-ga patsientidel prognoos on halb. Keskmine üldine elumus (OS) on metastaatilise EKV patsientidel hinnanguliselt 7,0-16,6 kuud ja retsidiveeruva haiguse korral 15,0-28,4 kuud [15], [16], [17], [18], [19].

Varajase avastamise korral on emakakaelavähk hästi ravitav. Samas on Eestis üle poolte emakakaela juhtudest diagnoosimise hetkel kas naaberelundute haaratusega (50,4%) ning nendest kaugmetastaasidega (9,6%) [20]. Keskmine üldine elumus (OS) on metastaatilise EKV patsientidel hinnanguliselt 7,0-16,6 kuud [19], [20], [21], [22], [23]. EKV üldine 5-aasta suhteline elulemus 2022 a. andmetel on 67%, IV stadiumi korral ligikaudu 19%[21].

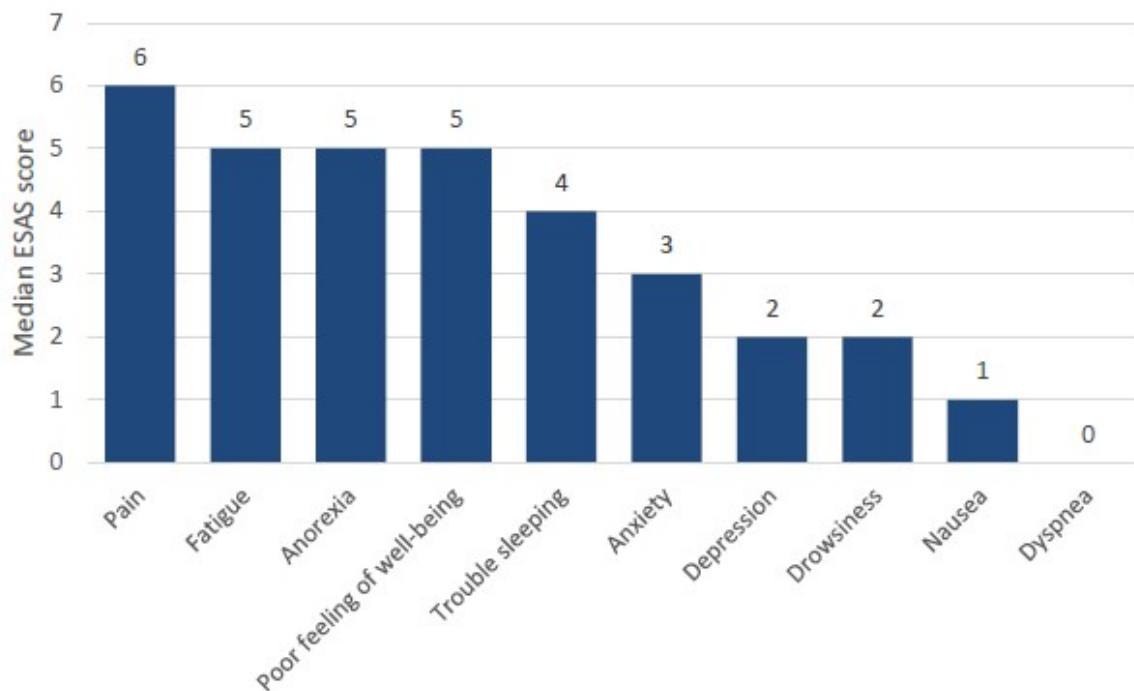
EKV retsidiveerumise sageduse andmed on piiratud. 2000 – 2015 aastal läbiviidud uuring Prantsusmaal näitas retsidiveerumise määra 21,0% [16], erinevate uuringute andmed kõiguvad vahemikus 11,3% [17] kuni 29,7% [18], jäädes keskmiselt siiski 21% ümber.

Haiguskoormus

Sümptomite mõju patsientide elukvaliteedile

Sümptomid ei avaldu sageli enne, kui vähk on levinud lähedal asuvatesse kudedesse - tuppe, kusepõide või pärasoolde [22]. Kui sümptomid ilmnevad, on need tavaliselt mittespetsiifilised, avaldudes kas tupeverejooksu või -eritusena või valuna (ebamugavustundena vahekorra ajal või vaagnavalu) [1].

Retsidiveeruva ja metastaatilise EKV sümptomikoormus halvendab patsientide elukvaliteeti (QoL). Retrospektiivses ülevaates, kuhu oli kaasatud 88 patsienti, kellel esines retsidiveeruv, metastaatiline või lokaalselt progresseeruv EKV, oli sümptomite mediaanskoor 34,5 (kõrgem skoor viitab kõrgemale sümptomikoormusele) (Joonis 3) [23].



Joonis 3. Mediaan sümptomite koormus levinud EKV patsientidel [23]

EKV-d hinnati 2019. aastal USAs teiseks kõige invaliidistavamaks günekoloogiliseks haiguseks [24].

USAs läbiviidud retrospektiivne uuring (2006–2015) hindas EKV poolt põhjustatud elukvaliteedi langust võrreldes tervete kontrollrühmaga (Tabel 3) [25]. EKV-ga patsientidel esines oluliselt enam funktsionaalseid piiranguid kõigis hinnatud näitajates. EKV patsientide elukvaliteedi näitajad (SF-12, PHQ-2 ja EQ-5D) olid oluliselt madalamad kui kontrollrühmal [25].

Tabel 3. EKV-ga patsientide elukvaliteet võrreldes kontrollrühmaga, 2006-2015 [25], [26], [27].

	Emakakaelavähk (N = 275 246)	Kontrollrühm (N = 146 061 609)	P-väärtus
Füüsilised piirangud, %†	18,7	10,2	<0,0001
Aktiivsuse piirangud, %†	21,1	7,5	<0,0001
Sotsiaalsed piirangud, %†	8,2	4,3	0,0018

Kognitiivsed piirangud, %†	9,3	3,8	<0,0001
SF-12 PCS, keskmine (SE)‡	45,36 (1,17)	49,20 (0,08)	0,0011
SF-12 MCS, keskmine (SE)‡	46,16 (0,99)	50,40 (0,06)	<0,0001
PHQ-2 skoor, keskmine (SE) ¶	1,33 (0,14)	0,74 (0,01)	<0,0001
SF-6D skoor, keskmine (SE)§	0,57 (0,01)	0,56 (0,00)	0,0157
EQ-5D skoor, keskmine (SE)§	0,78 (0,01)	0,86 (0,00)	<0,0001

EQ-5D: EuroQol-5 dimensiooni; HRQL: tervisega seotud elukvaliteet; MCS: vaimse komponendi kokkuvõte; PCS: füüsilise komponendi kokkuvõte; PHQ-2: patsiendi terviseküsimustik-2; SE: standardviga; SF-12: 12-elementiline lühike terviseuuringu versioon 2; SF-6D: lühivorm kuue dimensiooni tervisekasu

* Valimi suurused on kaalutud kogu USA populatsiooni suhtes.

† Füüsilist funktsioneerimist, igapäevategevusi, sotsiaalsed/rekreatiivseid ja kognitiivseid piiranguid hinnati jah/ei küsimustikuna.

‡ SF-12 PCS ja MCS skoorid varieerusid vahemikus 0 kuni 100, kusjuures kõrgemad skoorid näitavad vastavalt paremat füüsilist ja vaimset HRQL-i.

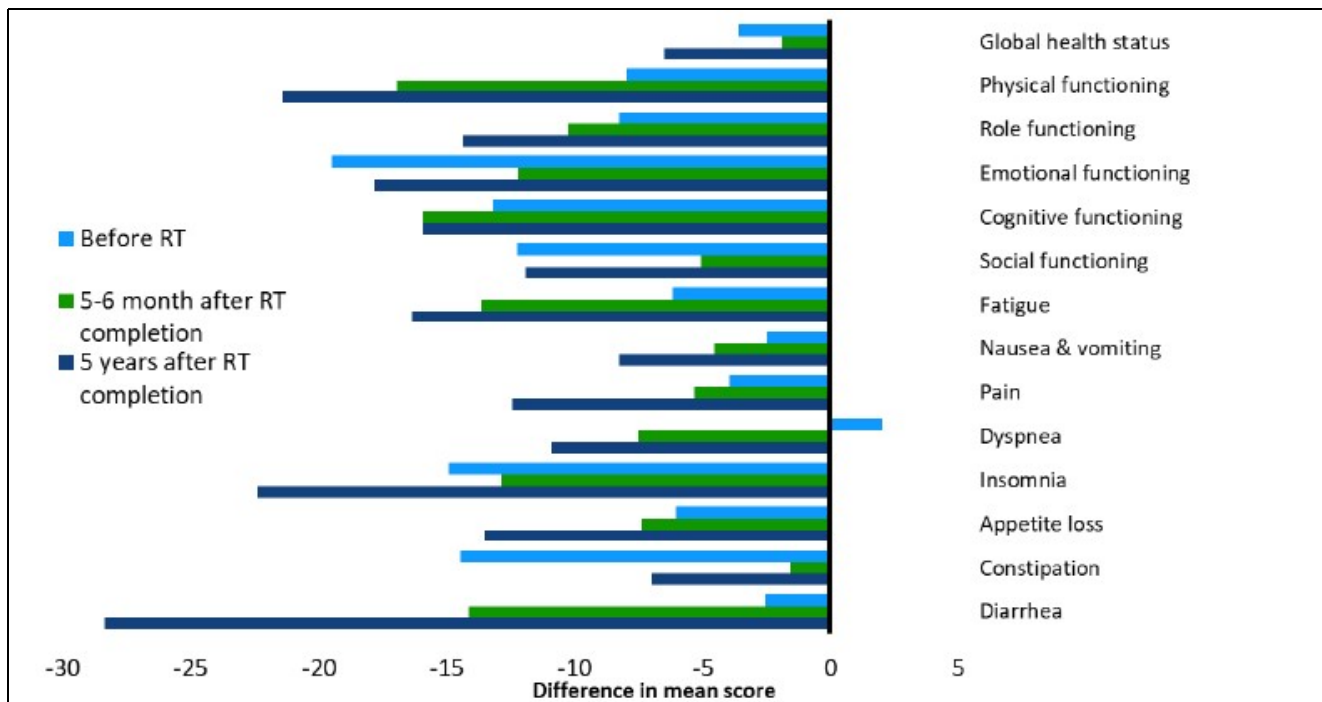
¶ PHQ-2 mõõdab depressiivse meeleolu esinemist; skoorid varieeruvad vahemikus 0 kuni 6, kusjuures kõrgemad skoorid viitavad suuremale depressiooni eelsoodumusele.

§ SF-6D ja EQ-5D kasulikkuse mõõdikud arutati SF-12 vastuste põhjal; mõõdetud skaalal 0 (surm) kuni 1 (täielik tervis).

Ravi toksilisuse mõju patsientide elukvaliteedile

Kiiritusravi (RT) ja keemiaravi on seotud toksilisusega, mis võib täiendavalt põhjustada EKV patsientide elukvaliteedi langust [28]. Kõrvaltoimed võivad jätkuvalt esineda ka pärast keemiaravi, sealhulgas kõrvaltoimed nagu kõhukinnisus (keskmine skoor 15,5 pärast ravi vs 10,1 enne ravi), kõhulahtisus (19,6 vs 0,6) ja lümfödeem (10,1 vs 3,6). Sümprome mõõdeti EORTC QLQ CX-30 ja EORTC QLQ CX-24-ga [29].

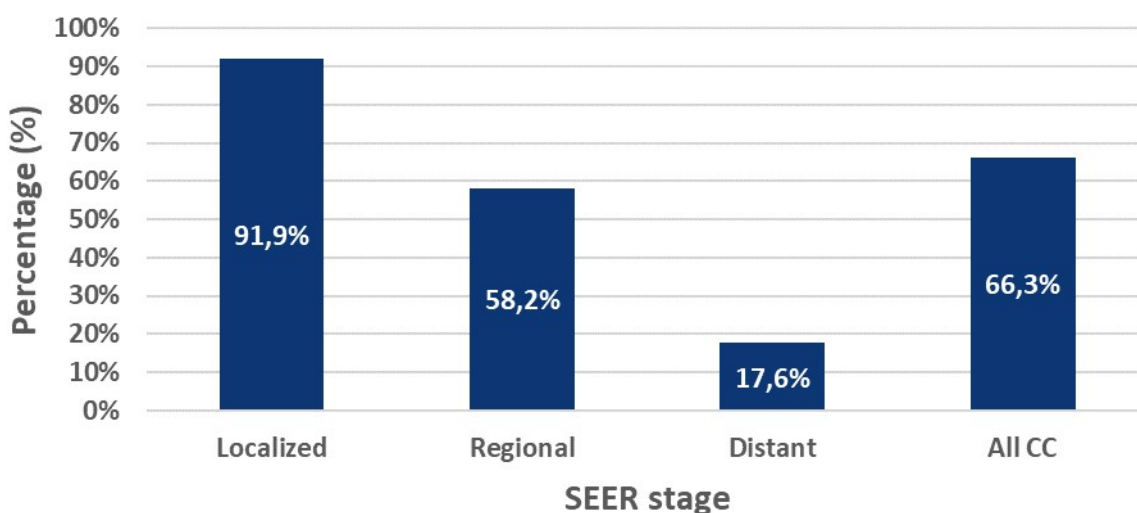
Naistel, keda raviti RT-ga, olid enamike EORTC QLQ-C30 alaskaalade skoorid märkimisväärselt madalamad võrreldes üldise naispopulatsiooniga [30], [31]. Isegi viis aastat pärast RT lõpetamist olid EKV patsiendid endiselt mõjutatud kõhulahtisusest, unetusest ja vähenenud füüsilisest funktsioneerimisest [30].



Joonis 4. Erinevused EORTC QLQ-C30 keskmistes skoorides EKV patsientidel, keda raviti kiiritusega võrreldes Euroopa naiste üldpopulatsiooni normiga [30], [31].

Elumus

SEER andmete kohaselt (2011–2017) oli EKV patsientide 5-aastane suhteline elumus 66,3%. Elumuse määr langeb järsult, kui haigus progresseerub kauglearenenud staadiumitesse. Metastaatilise EKV-ga naiste 5-aastane suhteline elumus on vaid 17,6% (Joonis 5) [32].



Joonis 5. EKV 5-aasta suhteline elumus vastavalt SEER staadiumitele, 2011-2017 [32].

Haiguse ravi

ESMO ravijuhised

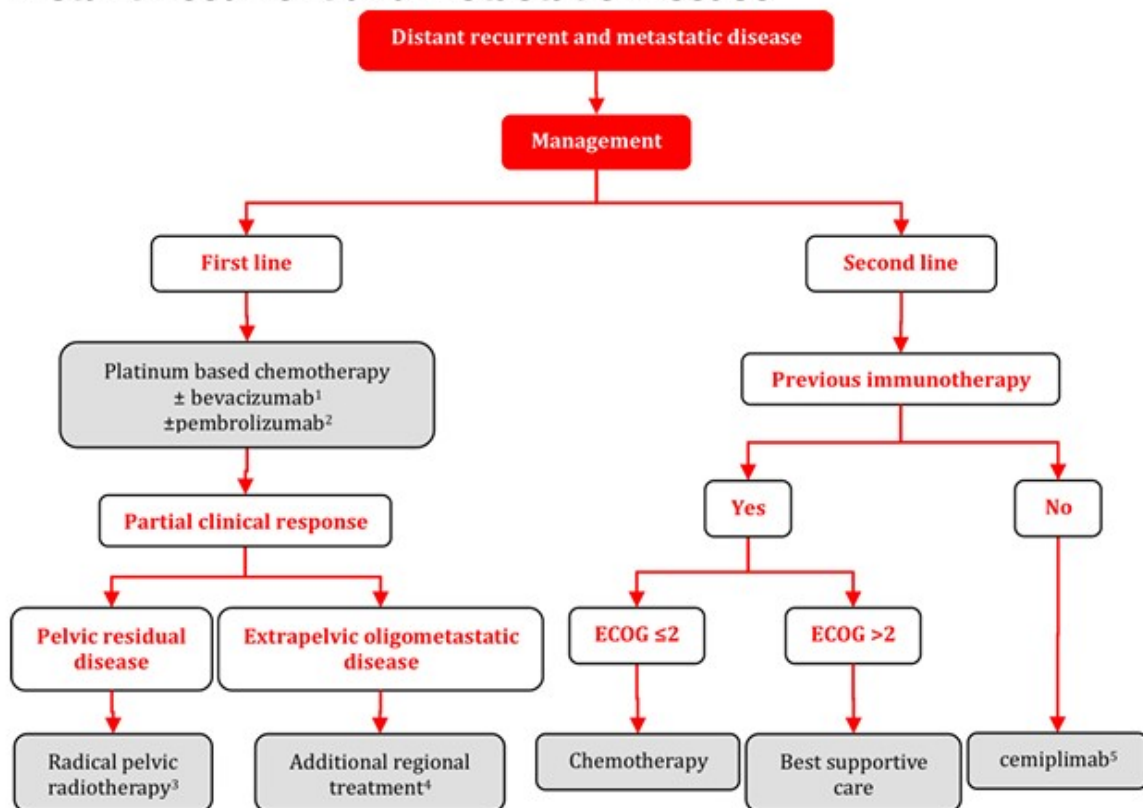
ESMO ravijuhised on avaldatud enne tsemiplimabi turule tulekut.

Tabel 4. ESMO ravisoovitused naistele, kellel on kauglearenenud/metastaatiline või korduv EKV.

Populatsioon	Ravi
Metastaatiline või korduv EKV	Esimese rea soovitatud valikud: <ul style="list-style-type: none">• Paklitakseel+tsisplatiin+bevatsizumabiga Teised võimalused: <ul style="list-style-type: none">• Tsisplatiin+topotekaan• Tsisplatiin+paklitakseel <i>Tsisplatiini võib asendada karboplatiiniga eelnevalt märgitud kombinatsioonides.</i>
Korduv EKV	<ul style="list-style-type: none">• Kiiritusravi või kasvaja radikaalne eemaldamine

The European Society of Gynecological Oncology (ESGO), the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) ja the European Society of Pathology (ESP) EKV raviskeem on esitatud Joonisel 6 [33].

Distant Recurrent and Metastatic Disease



Joonis 6. EKV ravialgoritm

NCCN uuendatud ravijuhised[34]

NCCN uuendatud ravijuhised soovivad korduva või metastaatilise haiguse II rea ravi eelistatud raviskeemidena pembrolizumabi (TMB-H tuumorid või PD-L1 positiivsed või MSI-H/dMMR tuumorid), tisetumab vedotiini või tsempolimabi. Teise valiku ravimitena bevatsizumabi, paklitakseeli jm keemiaravi preparaate.

Mõned metanalüüsid on uurinud erinevate keemiaravide efektiivsust EKV ravis. Ravi efektiivsus on sarnane keemiaravi monoterapia ja kombinatsiooniterapia skeemide vahel (RR 0,94; 95% CI 0,59-1,50). Lisaks pole erinevusi leitud ka plaatina ja mitte-plaatina keemiaravide ravivastuste vahel (RR 1,33; 95% CI 0,50-3,54). Elumuse võrdlused kombinatsiooniterapiate vahel (tsisplatiin/vinorelbiin, tsisplatiin/gemtsitabiin, tsisplatiin/topotekaan ja tsisplatiin/paklitakseel) ei ole näidanud ühe kombinatsiooni paremust teiste üle [35]. **Uuringute tulemustel on leitud, et metastaatiline EKV ei ole keemiaravile tundlik (30-50% patsientidest ei allu ravile) [35], [36].**

Ravivõimalused Eestis

Eestis kasutatakse EKV raviks paklitakseeli, tsisplatiini, bevatsizumabi ja ifosfamiidi erinevates kombinatsioonides.

- Eelistatud esimese rea raviskeem on keemiaravi (tsisplatiin + paklitakseel) kombinatsioonis bevatsizumabiga. Alternatiivsete skeemide hulka kuuluvad tsisplatiini monoravi ja paklitakseel + karboplatiin (kui tsisplatiin ei sobi).
- Keemiaravi + bevatsizumab on eelistatud tänu oma efektiivsuse ja toksilisuse heale tasakaalule, andmed näitavad keskmist elulemust (OS) 16,8 kuud.

Siiski ei suuda enamik patsiente saavutada püsivat vastust esimese rea raviskeemidele või ei talu mitut keemiaravi kuuri kõrvalmõjude tõttu.

Teises reas kasutatakse erinevaid tsütostaatilisi aineid, sealhulgas vinorelbiini, topotekaani ja gemtsitabiini või parimat toetavat ravi, kuid puuduvad selged soovitusel kõige tõhusama variandi osas. Pembrolizumab on ravivõimalus ainult PD-L1-positiivsetele patsientidele.

Olemasolevate tsütostaatiliste ainete efektiivsuse andmed on piiratud. Uuringud viitavad madalale ravivastuse tasemele (5-11%), ilma olulise elumuse paranemiseta (keskmine elumus 6-8 kuud) ning ravi kõrgele toksilisusele. Pembrolizumabi olemasolevad andmed piirduvad ühe uuringuga (n=77), mille objektiivse ravivastuse määr (ORR) näitas piiratud kasu (14,3%) ainult PD-L1-positiivsetel patsientidel.

Katmata vajadus

Metastaatiline või korduv EKV on püsivalt kõrge suremusega ning kõrge sümptomite koormusega haigus.

Korduva või metastaatilise EKV ravi peamiseks eesmärgiks on seni olnud sümptomite leevendamine [6]. Enamik naisi, kellel esineb korduv või metastaatiline EKV, on eelnevalt saanud esmase ravina platinapõhist keemiaravi (koos bevatsizumabiga või ilma) ja kiiritusravi. Sageli ei saavutata keemiaravi foonil püsivat ravivastust ning talumatute kõrvaltoimete või ravi resistentsuse tõttu võivad keemiaravi kuurid jääda lõpetamata [37], [38], [39]. Kaugelearenenud haiguse raviks pärast esmast keemiaravi puuduvad standardsed ravid.

Korduva või metastaatilise EKV teise rea ravis puudub selge heakskiidetud ravistandard. Ravi võimalused on piiratud keemiaravi skeemidega, millel on madal efektiivsus ja kõrge toksilisus. Eriti havlvas olukorra on praegu PD-L1 negatiivsed patsiendid, kellel ei ole efektiivset ravivõimalust ka esimeses ravireas, sest pembrolizumabi kasutamine on piiratud ainult PD-L1 positiivsete patsientidele.

Ravi tsemiplimabiga on tõestanud, et sellel komplitseeritud patsiendirühmal (metastaatilised EKV patsiendid teises ravireas) oleks võimalik lisaks valu vähendamisele ja teiste keemiaravist tulenevate kõrvaltoimete vältimisele pikendada ka elulemust ja tõsta elukvaliteeti vaatamata PD-L1 staatusele.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

LIBTAYO® on uuritud avatud multitsentrilises randomiseeritud (1:1) paralleelrühmadega kolmanda faasi uuringus [40], [41].

Uuringud:

EMPOWER CERVICAL-1/GOG-3016/ENGOT-cx9

- Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. **Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer**. N Engl J Med. Feb 10 2022;386(6):544-555. doi:10.1056/NEJMoa2112187
- Oaknin A, Monk BJ, Vergote I, de Melo AC, Kim YM, Lisyanskaya A, et al. **EMPOWER CERVICAL-1: effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning and symptoms among women with recurrent cervical carcinoma**. Eur J Cancer. 2022;174:299-309. doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.016

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppi de lõikes .

Ravigrupp (N=304): tsemiplimab

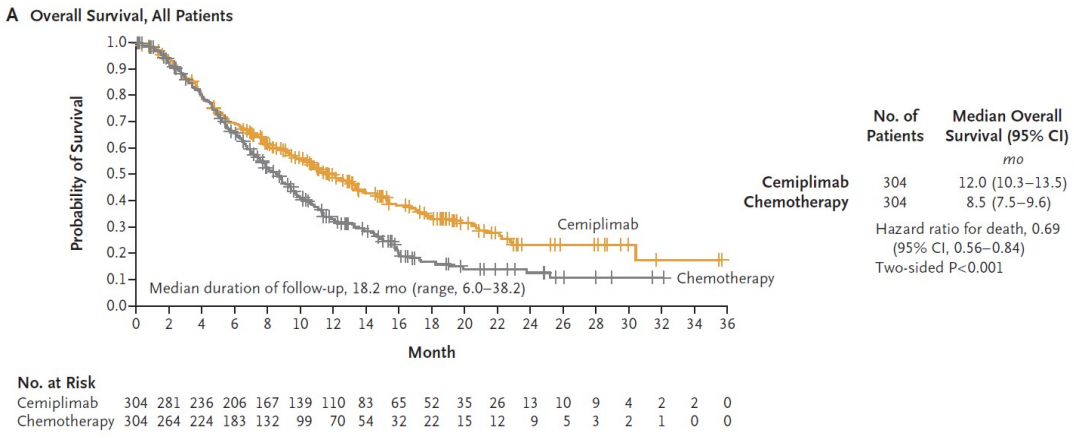
Võrdlusgrupp (N=304): keemiaravi (pemetrekseed, topotekaan, irinotekaan, gemtsitabiin).

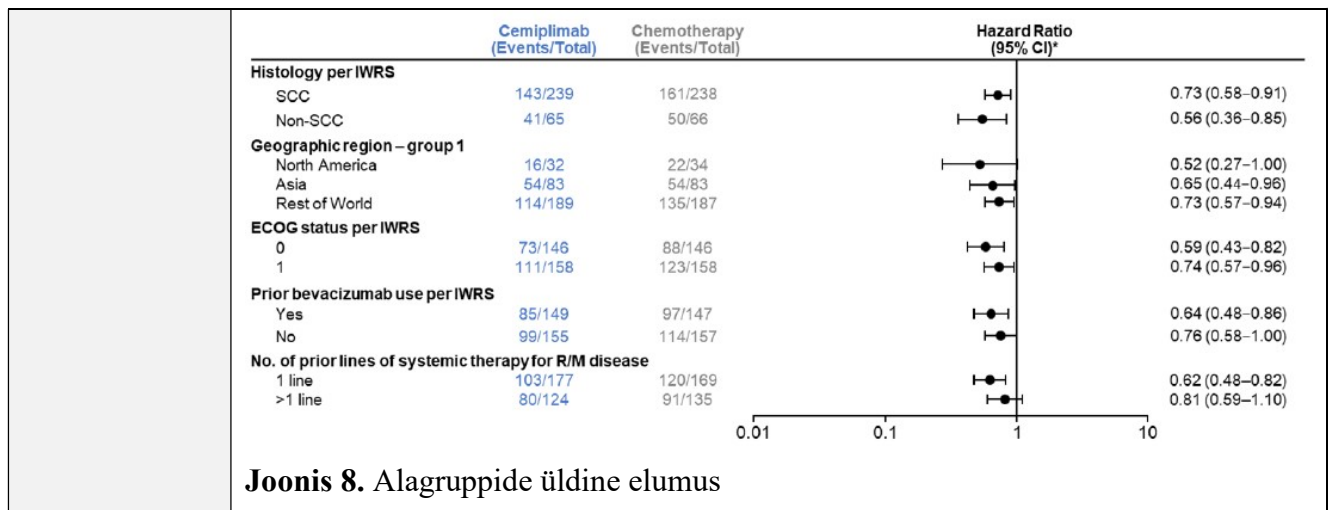
Uuringus osalenud patsientide ülevaade on esitatud Tabelis 5.

Tabel 5. Patsientide lühiiseloostus

	Tsemiplimab (N = 304)	Keemiaravi (N = 304)
Vanus aastates, mediaan (vahemik)	51,0 (22–81)	50,0 (24–87)
Vanus aastates, kategooriad, n (%)		
<65	269 (88,5)	264 (86,8)

	≥65 ja <75	30 (9,9)	29 (9,5)
	≥75	5 (1,6)	11 (3,6)
	Geograafiline regioon, n (%)		
	Põhja-Ameerika	32 (10,5)	34 (11,2)
	Aasia	83 (27,3)	83 (27,3)
	Ülejäänud maailm	189 (62,2)	187 (61,5)
	ECOG PS, n (%)		
	0	142 (46,7)	141 (46,4)
	1	162 (53,3)	163 (53,6)
	Histoloogia/tsütoloogia, n (%)		
	Lamerakuline kartsinoom	240 (78,9)	233 (76,6)
	Adenokartsinoom	54 (17,8)	62 (20,4)
	Adenoskvamoosne kartsinoom	10 (3,3)	9 (3,0)
	Haiguse ulatus, n (%)		
	Metastaatiline	284 (93,4)	290 (95,4)
	Korduv	20 (6,6)	14 (4,6)
	Eelnevad korduva/metastaatilise haiguse ravid, n (%)		
	1	177 (58,2)	169 (55,6)
	>1	124 (40,8)	135 (44,4)
	Eelnev bevatsizumabi kasutus, n (%)		
	Jah	149 (49,0)	147 (48,4)
	Ei	155 (51,0)	157 (51,6)
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Tsemiplimabi manustati fikseeritud annusena 350mg intravenoosselt (IV) 30 minuti jooksul iga kolme nädala järel (Q3W).		
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse	Võrdlusgrupi aktiivseks võrdlusravimiks oli uurija poolt valitud kemoterapia, milleks olid pemetrekseed, topotekaan, irinotekaan, gemtsitabiin või vinorelbiin. <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrekseedi manustati 500 mg/m² IV infusioonina iga kolme nädala järel 		

kirjeldus	<p>kuni 96 ravinädalani.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Topotekaani manustati 1 mg/m² IV infusioonina iga päev viis päeva, alustades 1. päevast iga kolme nädala järel kuni 96 ravinädalani. Patsientidele, kellel ei esinenud olulisi toksilisuse sümptomeid esimese 21-päevase topotekaani kuuri ajal, võis järgnevate kuuride jooksul annust suurendada kuni 1,25 mg/m² IV infusioonina viis päeva iga 21 päeva järel. • Irinotekaani manustati 100 mg/m² IV infusioonina kord nädalas, neli korda (1., 8., 15. ja 22. päeval), millele järgnes 10-14 päeva puhkust. Ravikuur oli 42-päevase (6-nädalase) tsükliks ja kestis kuni 96 nädalat. Patsientidele, kellel ei esinenud olulisi toksilisuse sümptomeid esimese 42-päevase irinotekaani kuuri ajal, võis järgnevate kuuride jooksul annust suurendada kuni 125 mg/m² IV infusioonina kord nädalas, neli korda, millele järgnes kaks nädalat puhkust. • Gemtsitabiini manustati 1000 mg/m² IV infusioonina 1. ja 8. päeval iga kolme nädala tagant kuni 96 nädalani. • Vinorelbiini manustati 30 mg/m² IV infusioonina 1. ja 8. päeval iga kolme nädala tagant kuni 96 nädalani. 																																																																					
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuringu pikkus oli 36 kuud.																																																																					
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	Üldine elumus (OS)																																																																					
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Üldine elumus</p> <p>Üldpopulatsioonis oli tsempiimabi mediaan OS 12,0 kuud (95% usaldusvahemik [CI], 10,3-13,5), võrreldes keemiaravi 8,5 kuuga (95% CI, 7,5 kuni 9,6) (riskimäärade suhe, 0,69; 95% CI, 0,56-0,84; kahepoolne P<0,001) (Joonis 7).</p>  <p>A Overall Survival, All Patients</p> <table border="1" data-bbox="1157 1473 1489 1646"> <thead> <tr> <th></th> <th>No. of Patients</th> <th>Median Overall Survival (95% CI) mo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cemiplimab</td> <td>304</td> <td>12.0 (10.3–13.5)</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapy</td> <td>304</td> <td>8.5 (7.5–9.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Hazard ratio for death, 0.69 (95% CI, 0.56–0.84) Two-sided P<0.001</p> <p>Median duration of follow-up, 18.2 mo (range, 6.0–38.2)</p> <table border="1" data-bbox="422 1742 1149 1803"> <thead> <tr> <th>No. at Risk</th> <th>0</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>6</th> <th>8</th> <th>10</th> <th>12</th> <th>14</th> <th>16</th> <th>18</th> <th>20</th> <th>22</th> <th>24</th> <th>26</th> <th>28</th> <th>30</th> <th>32</th> <th>34</th> <th>36</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cemiplimab</td> <td>304</td> <td>281</td> <td>236</td> <td>206</td> <td>167</td> <td>139</td> <td>110</td> <td>83</td> <td>65</td> <td>52</td> <td>35</td> <td>26</td> <td>13</td> <td>10</td> <td>9</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapy</td> <td>304</td> <td>264</td> <td>224</td> <td>183</td> <td>132</td> <td>99</td> <td>70</td> <td>54</td> <td>32</td> <td>22</td> <td>15</td> <td>12</td> <td>9</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Joonis 7. Üldine elumus</p> <p>Tsempiimabi raviefekti eelist elumusele täheldati ka alarühmade analüüsis (ECOG skoor, varasem bevatsizumabi kasutamine) (Joonis 8).</p>		No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo	Cemiplimab	304	12.0 (10.3–13.5)	Chemotherapy	304	8.5 (7.5–9.6)	No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	Cemiplimab	304	281	236	206	167	139	110	83	65	52	35	26	13	10	9	4	2	2	0	Chemotherapy	304	264	224	183	132	99	70	54	32	22	15	12	9	5	3	2	1	0	0
	No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo																																																																				
Cemiplimab	304	12.0 (10.3–13.5)																																																																				
Chemotherapy	304	8.5 (7.5–9.6)																																																																				
No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36																																																			
Cemiplimab	304	281	236	206	167	139	110	83	65	52	35	26	13	10	9	4	2	2	0																																																			
Chemotherapy	304	264	224	183	132	99	70	54	32	22	15	12	9	5	3	2	1	0	0																																																			



Joonis 8. Alagrupidide üldine elumus

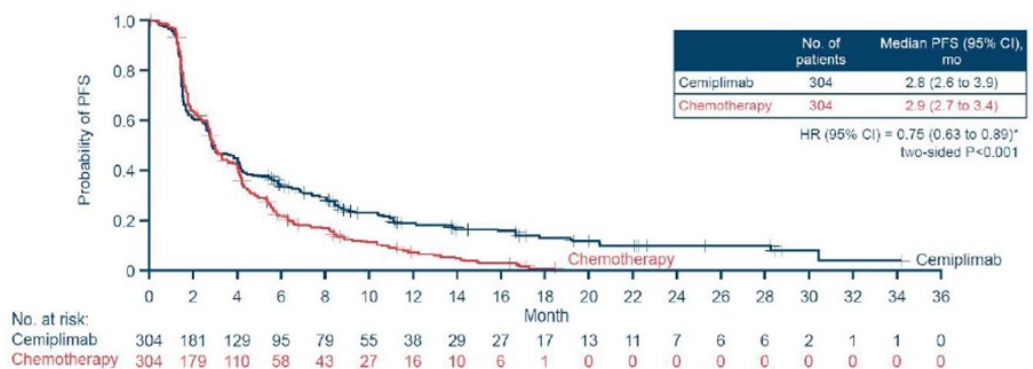
4.2.7 Teised tulemusnäitajad

1. Progressioonivaba elumus (PFS)
2. Objekttiivne ravivastus (ORR)
3. Ravivastuse kestvus (DOR)
4. Patsiendi elukvaliteet
5. Kõrvaltoimed, tõsised kõrvaltoimed ja surmad.

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Progressioonivaba elumus

Kuigi mediaan PFS kogu populatsioonis oli tseimplimabi (2,8 kuud; 95% CI: 2,6–3,9) ja keemiaravi (2,9 kuud; 95% CI: 2,7–3,4) rühmades sarnane, saavutas tseimplimab **statistiliselt olulise PFS-i pikenemise** (HR=0,75, 95% CI: 0,63–0,89; P<0,001; Joonis 9). Kaplan-Meyeri kõveral lahkes tseimplimabi ja keemiaravi PFS-i kõver 4. ravikuul.

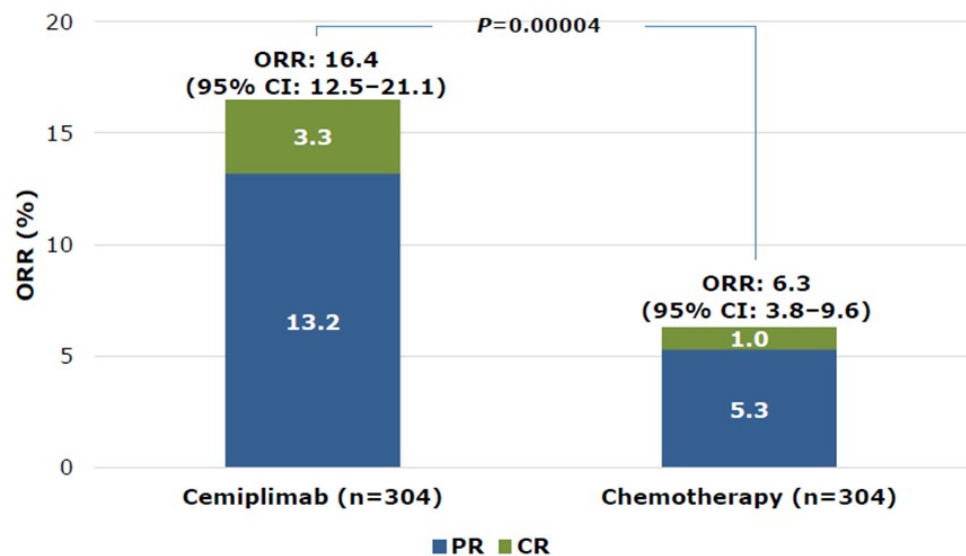


Joonis 9. Progressioonivaba elumus

Objektiivne ravivastus

Kogu populatsioonis oli objektiivse ravivastuse saanud patsientide osakaal oluliselt suurem tseimplimabi rühmas 16,4% (95% CI, 12,5-21,1), võrreldes keemiaravi

rühmaga 6,3%-ga (95% CI, 3,8-9,6; $P < 0,001$; Joonis 10).



Joonis 10. Objektiivne ravivastus

CR: täielik ravivastus; ITT: kavatsuspõhine ravi; ORR: objektiivne ravivastus; PR: osaline ravivastus

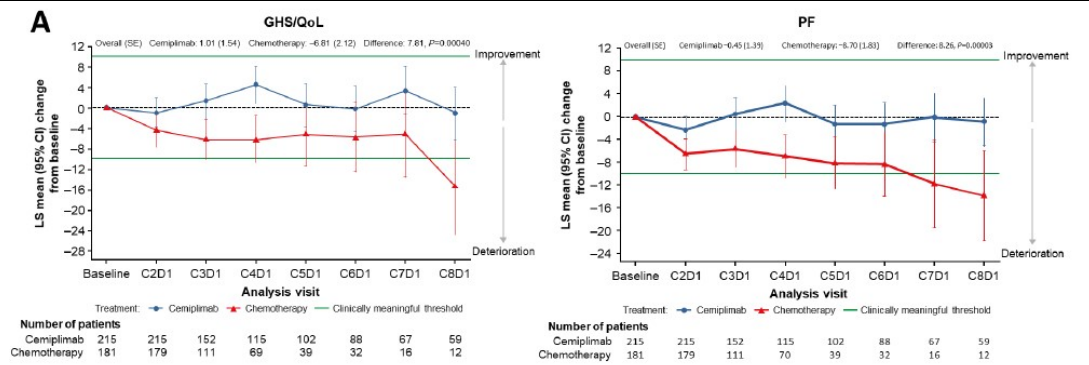
ORR määratletakse kui CR ja PR saavutanud patsientide osakaal vastavalt uurija hinnangule. CR/PR tuleb kinnitada korduvate hinnangutega, mille vahe on vähemalt 4 nädalat.

Ravivastuse kestus

Üldpopulatsioonis oli hinnanguline mediaanne ravivastuse kestus tsemiplimabi grupis (16,4 kuud; 95% CI: 12,4-NE) enam kui kahekordne võrreldes keemiaravi grupiga (6,9 kuud; 95% CI: 5,1-7,7).

Patsiendi elukvaliteet (QoL)

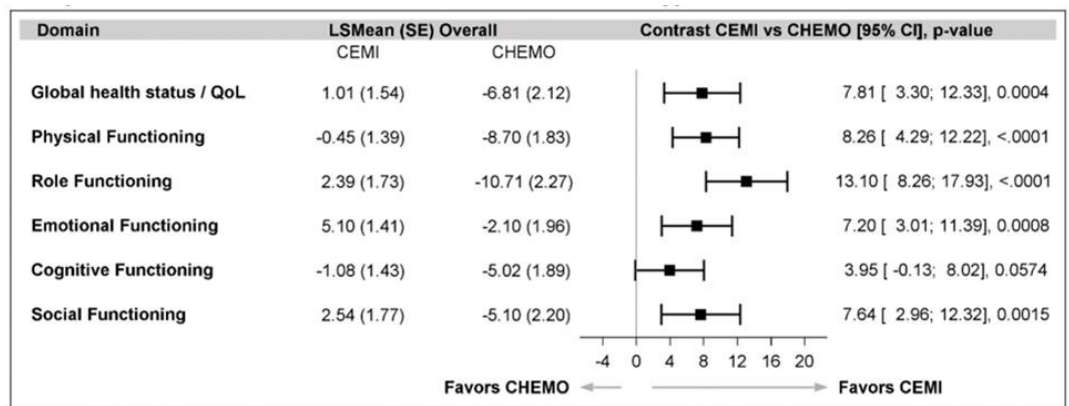
Uuringu käigus paranes või säilis QoL tsemiplimabi rühmas, samas kui keemiaravi saanud patsientide QoL-skoorid üldiselt halvenesid. Grupi üldine keskmine muutus oli **statistiliselt oluline tsemiplimabi kasuks** võrreldes keemiaraviga nii GHS/QoL kui ka füüsilise funktsioneerimise skoorides [40], [41], [42] (Joonis 11). Keskmised skoorid EORTC QLQ-C30 skaaladel olid sarnased mõlemas ravirühmas [41].



Joonis 11. EORTC QLQ-C30 vähimruutude keskmine – GHS/QoL ja füüsilise funktsioneerimise skoorid [40], [41], [42].

C: tsikkel; CI: usaldusvahemik; D: päev; EORTC QLQ-C30: Euroopa Vähiuuringute ja -ravi Organisatsiooni Elukvaliteedi Küsimustik Core 30; GHS: üldine tervislik seisund; LS: vähimruut; PF: füüsiline funktsioneerimine; QoL: elukvaliteet; SCC: lamerakk-kartsinoom; SE: standardviga.

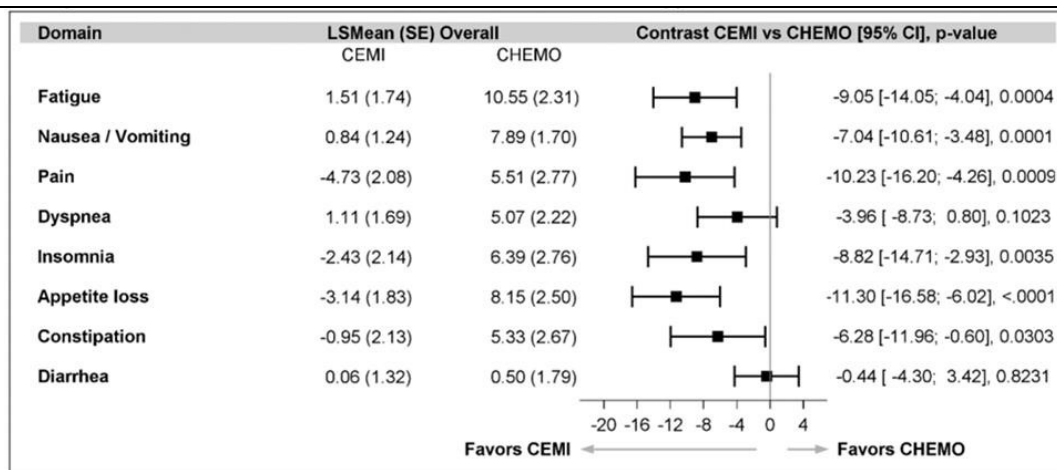
Teiste funktsioneerimisskaalade ravirühmade üldine hinnanguline erinevus on graafiliselt kujutatud Joonisel 12. Statistiliselt olulised tulemused (s.o kahepoolne nominaalne p-väärtus <0,05) olid tsempiimabi kasuks rolli funktsioneerimise, emotsionaalse funktsioneerimise ja sotsiaalse funktsioneerimise osas. Tsempiimabi grupi kasuks täheldati erinevust ka kognitiivse funktsioneerimise osas, kuigi see ei olnud statistiliselt oluline (kahepoolne nominaalne p-väärtus = 0,0574) [43].



Joonis 12. EORTC QLQ-30 funktsioneerimise skoorid

CEMI: tsempiimab; CHEMO: keemiaravi; CI: usaldusvahemik; LS: vähimruut; QoL: elukvaliteet; SE: standardviga

Sümptomiskaalad olid väsimuse, valu, unetuse ja isukaotuse osas statistiliselt olulised tsempiimabi kasuks (s.o kahepoolne nominaalne P-väärtus <0,05, Joonis 13), ületades kliiniliselt olulise ±10 punkti läve valu ja isukaotuse puhul.



Joonis 13. EORTC QLQ-C30 sümptomite skoorid

CEMI: tseimplimab; CHEMO: keemiaravi; CI: usaldusvahemik; LS: vähimruut; SE: standardviga

Aeg elukvaliteedi püsiva halvenemiseni (püsiv halvenemine 10 punkti või enam) GHS/QoL (HR: 0,58 [0,41–0,83]) ja püsiva füüsilise funktsioneerimise halvenemiseni (HR: 0,63 [0,45–0,89]) oli pikem tseimplimabi grupis võrreldes keemiaravi grupiga [44].

Kõrvaltoimed, tõsised kõrvaltoimed ja surmad

Uuringu jooksul koges vähemalt ühte kõrvaltoimet 89,7% (269/300) tseimplimabi ja 91,7% (266/290) keemiaravi grupi patsientidest (Tabel 6). Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 9,0% tseimplimabi ja 5,2% keemiaravi grupi patsientidest. Ravist tingitud kõrvaltoimeid esines 57,3% tseimplimabi ja 81,7% keemiaravi grupi patsientidel [45].

Tabel 6. Kõrvaltoimed, ravist tingitud kõrvaltoimed ja huvipakkuvad kõrvaltoimed

Kõrvaltoimetega patsiendid, %	Tseimplimab	Keemiaravi
Kõrvaltoimed	89,7	91,7
Kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamiseni	9,0	5,2
Surmaga lõppenud kõrvaltoimed	1,7	0,7
Ravist tingitud kõrvaltoimed	57,3	81,7
Ravist tingitud kõrvaltoimed, mis viisid ravi	5,7	3,4
Surmaga lõppenud ravist tingitud kõrvaltoimed	0,0	0,7

Kõige sagedamini esines tseimplimabi grupis ($\geq 10\%$ patsientidel) aneemiat, iiveldust, väsimust, oksendamist, isutust ja kõhukinnisust (Tabel 7) [45].

Kõrvaltoimed, n (%)	Tseimplimab (N=300)		Keemiaravi (N=290)	
	Kõik skoorid	Skoor ≥ 3	Kõik skoorid	Skoor ≥ 3
Aneemia	76 (25,3)	36 (12,0)	128 (44,1)	79 (27,2)
Iiveldus	57 (19,0)	2 (0,7)	99 (34,1)	6 (2,1)
Väsimus	51 (17,0)	4 (1,3)	45 (15,5)	4 (1,4)
Oksendamine	50 (16,7)	3 (1,0)	68 (23,4)	7 (2,4)
Isutus	46 (15,3)	1 (0,3)	46 (15,9)	2 (0,7)

Kõhukinnisus	45 (15,0)	0	58 (20,0)	1 (0,3)
Palavik	39 (13,0)	1 (0,3)	62 (21,4)	0
Asteenia	35 (11,7)	7 (2,3)	44 (15,2)	3 (1,0)
Kuseteede infektsioon	35 (11,7)	15 (5,0)	25 (8,6)	8 (2,8)
Kõhulahtisus	34 (11,3)	3 (1,0)	39 (13,4)	4 (1,4)
Liigesvalu	33 (11,0)	1 (0,3)	8 (2,8)	0
Seljavalu	32 (10,7)	4 (1,3)	28 (9,7)	2 (0,7)
Kõhuvalu	30 (10,0)	3 (1,0)	33 (11,4)	3 (1,0)
Neutropeenia	6 (2,0)	3 (1,0)	45 (15,5)	27 (9,3)

Tabel 7. Kõrvaltoimed, mis esinesid $\geq 10\%$ patsientidel

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines sarnaselt mõlemas ravigrupis (29,7% patsientidest tsemiplimabi grupis ja 26,9% keemiaravi grupis) [40]. Tsemiplimabi grupis oli ainus tõsine kõrvaltoime, mida koges $\geq 2\%$ patsientidest, kuseteede infektsioon (4,0%); keemiaravi grupis olid kõige sagedamini esinenud tõsised kõrvaltoimed, mida esines $\geq 2\%$ patsientidest aneemia (4,8%) ja kuseteede infektsioonid (3,4%) [44].

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ esinemissagedus	tüsistuse	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)		väsimustunne; lihase- või luuvalu; lööve; kõhulahtisus (vedel väljaheide); vere punaliblede arvu vähenemine; iiveldus; nälgatunde vähenemine; sügelus; kõhukinnisus; köha; kõhuvalu; ülemiste hingamisteede infektsioon.
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)		oksendamine; õhupuudus; palavik; kuseteede infektsioon; peavalu; turse (ödeem); kilpnäärme probleemid (hüpertüreoos ja hüpotüreoos); kõrge vererõhk;

	<p>maksaensüümide aktiivsuse tõus veres; paksenenud, ketendavad või marraskil nahalaigud (aktiiniline keratoos); köha, kopsupõletik; infusioonist tingitud reaktsioonid; maksapõletik; soolepõletik (kõhulahtisus, tavapärasest sagedam roojamine, must või tõrvavärvi väljaheide, tugev kõhuvalu või -hellus); põletik suus; normist erinevad neerutalitluse laboratoorsed näitajad; närvipõletik, mis põhjustab käte või jalgade kipitust, tuimust, nõrkust või põletavat valu; neerupõletik.</p>
Masked kõrvaltoimed	<p>Kliinilistes uuringutes tekkisid immuunvahendatud kõrvaltoimed 21%-l tsemitlimabiga ravitud patsientidest, k.a 5. aste (0,3%), 4. aste (0,6%), 3. aste (5,7%) ja 2. aste (11,2%). Kõrvaltoimed olid tõsisemad 32,4%-l patsientidest. Kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi tsemitlimabiga jäädavalt 9,4%-l patsientidest [46].</p> <p>Seoses tsemitlimabiga on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest (SCAR), k.a Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) [46].</p>
Võimalikud tüsistused	Vaata lõiku 4.3.2.
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<p>Immuunvahendatud kõrvaltoimed</p> <p>Tsemitlimabi manustamisel on täheldatud raskeid ja surmaga lõppenud immuunvahendatud kõrvaltoimeid. Need immuunvahendatud reaktsioonid võivad hõlmata mis tahes organsüsteemi. Immuunvahendatud reaktsioonid võivad avalduda igal ajal tsemitlimabi kasutamise kestel, kuid immuunvahendatud kõrvaltoimed võivad tekkida ka pärast tsemitlimabiga ravi lõpetamist.</p> <p>Immuunvahendatud kõrvaltoimete juhised kehtivad tsemitlimabi puhul nii manustamisel monoterapias kui ka kombinatsioonis keemiaraviga [46].</p> <p>Tsemitlimabiga või teiste PD-1/PD-L1 inhibiitoritega ravitud patsientidel võivad samaaegselt tekkida immuunvahendatud kõrvaltoimed, mis kahjustavad rohkem kui ühte elundkonda, nt müosiit ja müokardiit või <i>myasthenia gravis</i> [46].</p> <p>Patsiente peab jälgima immuunvahendatud kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes. Immuunvahendatud kõrvaltoimete ohjamiseks peab kohandama ravi tsemitlimabiga ning rakendama hormoonasendusravi (kui on kliiniliselt näidustatud) ja ravi kortikosteroididega. Immuunvahendatud kõrvaltoime kahtluse korral tuleb patsiente uurida, et kinnitada immuunvahendatud reaktsiooni esinemine ja välistada teised võimalikud põhjused, sealhulgas infektsioon. Sõltuvalt kõrvaltoime tõsidusest tuleb tsemitlimabi annuse manustamine edasi lükata või ravi jäädavalt lõpetada [46].</p> <p>Immuunvahendatud pneumoniit</p> <p>Tsemitlimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud pneumoniiti, mida on</p>	

määratletud kui kortikosteroidide manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit; mõned juhud on lõppenud surmaga. Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes ning välistada muud põhjused peale immuunvahendatud pneumoniidi. Pneumoniidi kahtlusega patsientidel tuleb kliinilise hindamise järgselt näidustuse korral teha radiograafiline uuring, ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitrimabiga ja manustada kortikosteroide [46].

Immuunvahendatud koliit

Tsemitrimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud kõhulahtisust või koliiti, mida on määratletud kui kortikosteroidide manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit. Patsiente tuleb jälgida kõhulahtisuse või koliidi nähtude ja sümptomite suhtes, ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitrimabiga ja manustada kõhulahtisuse vastaseid ravimeid ning kortikosteroide [46].

Immuunvahendatud hepatiit

Tsemitrimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hepatiiti, mida on määratletud kui kortikosteroidide manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit; mõned juhud on lõppenud surmaga. Patsientidel peab uurima maksatalitluse laboratoorseid näitajaid enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal, kui see on kliiniliselt näidustatud; ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitrimabiga ja manustada kortikosteroide [46].

Immuunvahendatud endokrinopaatiad

Tsemitrimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud endokrinopaatiad, mida on määratletud kui ravi ajal tekkinud ilma selge alternatiivse etioloogiata endokrinopaatiad [46].

Kilpnäärme häired (hüpotüreos/hüpertüreos/türeoidiit)

Tsemitrimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud kilpnäärmehäireid. Türeoidiit võib ilmnedas koos muutustega kilpnäärme talitluse uuringutes või ilma. Hüpotüreos võib järgneda hüpertüreosile. Kilpnäärmehäired võivad ilmnedas ravi jooksul mis tahes ajal. Patsiente peab jälgima kilpnäärme talitluse muutuste suhtes ravi alustades ja perioodiliselt ravi ajal, kui see on kliiniliselt näidustatud (vt lõik 4.8). Ravimiseks määrata patsiendile hormoonasendusravi (kui on näidustatud) ja kohandada ravi tsemitrimabiga. Hüpertüreosile tuleb ravida tavapäraselt [46].

Hüpfüsiit

Tsemitrimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hüpfüsiiti. Patsiente tuleb jälgida hüpfüsiidi nähtude ja sümptomite suhtes, ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitrimabiga, manustada kortikosteroide ja hormoonasendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele [46].

Neerupealiste puudulikkus

Tsemitrimabiga ravitud patsientidel on täheldatud neerupealiste puudulikkust. Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse nähtude ja sümptomite suhtes ravi ajal ning pärast seda, ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitrimabiga, manustada kortikosteroide ja hormoonasendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele [46].

1. tüüpi diabeet

Tsemitrimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud 1. tüüpi diabeeti, k.a diabeetilist ketoatsidoosi. Patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia ning diabeedi nähtude ja sümptomite suhtes, kui see on kliiniliselt näidustatud, ravimiseks manustada suukaudseid vere glükoosisaldust vähendavaid ravimeid või insuliini ja kohandada ravi tsemitrimabiga [46].

Immuunvahendatud naha kõrvaltoimed

Seoses tsemitlimabi raviga on teatatud immuunvahendatud naha kõrvaltoimetest, mida on määratletud kui kortikosteroidide süsteemset manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit, k.a rasked naha kõrvaltoimed (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) (mis on mõnel juhul lõppenud surmaga) ja teised nahareaktsioonid, nt lööve, multiformne erüteem, pemfigoid [46].

Patsiente tuleb jälgida arvatava tõsise nahareaktsiooni ilmingute suhtes ja välistada teised põhjused. Patsientide ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitlimabiga ja manustada kortikosteroide. SJS-i või TEN-i nähtude või sümptomitega patsient tuleb suunata spetsialisti vastuvõtule hindamiseks ja raviks ning ravi tsemitlimabiga tuleb kohandada [46].

SJS-i, surmaga lõppenud TEN-i ja stomatiidi juhtumid tekkisid pärast tsemitlimabi ühe annuse manustamist eelnevalt idelalisiibiga kokku puutunud patsientidele, kes osalesid kliinilises uuringus, milles hinnati tsemitlimabi mitte-Hodgkini lümfoomi ravist, ja kellel oli olnud äsjane kokkupuude sulfoonamiidi sisaldavate antibiootikumidega. Patsientide ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitlimabiga ja manustada kortikosteroide, nagu eelnevalt kirjeldatud [46].

Immuunvahendatud nefriit

Tsemitlimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud nefriiti, mida on määratletud kui kortikosteroidide manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit, sealhulgas surmaga lõppenud juht. Patsiente peab jälgima neerutalitluse muutuste suhtes. Patsientide ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitlimabiga ja manustada kortikosteroide [46].

Teised immuunvahendatud kõrvaltoimed

Tsemitlimabiga ravitud patsientidel on täheldatud teisi surmaga lõppenud ja eluohtlikke kõrvaltoimeid, k.a paraneoplastiline entsefalomüeliit, meningiit, müosiit ja müokardiit [46].

Teiste PD-1/PD-L1 inhibiitoritega seoses on teatatud mittenakkuslikust tsüstiidist [46].

Hinnake arvatavaid immuunvahendatud kõrvaltoimeid, et välistada teised põhjused. Patsiente tuleb jälgida immuunvahendatud kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitlimabiga ja manustada kortikosteroide vastavalt kliinilisele näidustusele.

Turuletulekujärgselt on PD-1 inhibiitoritega ravitud patsientidel teatatud soliidorgani siiriku äratõukereaktsioonidest. Ravi tsemitlimabiga võib suurendada äratõukereaktsiooni riski soliidorgani siirikuga patsientidel. Nendel patsientidel peab kaaluma tsemitlimabi ravist saadavat kasu võrreldes elundi võimaliku äratõukereaktsiooni riskiga. Turuletulekujärgselt on tsemitlimabi ja teiste PD-1/PD-L1 inhibiitoritega seoses teatatud siirik-peremehe-vastu haiguse juhtudest allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise retsipientidel [46].

Tsemitlimabi saanud patsientidel on teatatud hemofagotsütaarsest lümfohistiotsüstoosist (HLH). Patsiente tuleb jälgida HLH kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Kui HLH diagnoos leiab kinnitust, tuleb lõpetada tsemitlimabi manustamine ja alustada HLH ravi [46].

Infusioonist tingitud reaktsioonid

Tsemitlimab võib põhjustada raskeid või eluohtlikke infusioonist tingitud reaktsioone. Patsiente tuleb jälgida infusioonist tingitud reaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes ning ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemitlimabiga ja manustada kortikosteroide. Kergete või mõõdukate infusioonist tingitud reaktsioonide korral tuleb tsemitlimabi manustamine katkestada või infusioonikiirust vähendada. Raskete (3. astme) või eluohtlike (4. astme) infusioonist tingitud reaktsioonide korral tuleb infusioon peatada ja ravi tsemitlimabiga jäädavalt lõpetada [46].

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

-

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
Tervishoiuteenused (ravimiteenused)	326R Emakakaela kasvajate kemoteraapiakuur	

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [47]	2017	Juhis on koostatud enne taotletud näidustuse registreerimist.	
		Topotekaaniga või paklitakseeliga kombineeritud tsisplatiini-põhised ravid on näidanud paremust võrreldes tsisplatiini monoterapiaga (ravivastuse määra ja PFS). Paklitakseeli ja tsisplatiini kombinatsioon bevatsizumabiga peetakse eelistatud esimese rea ravirežiimiks metastaatilise või korduva EKV korral.	[I, A]
2. NCCN Guidelines® Insights: Cervical Cancer, Version 1.2024 [34]	2024	Tsemiplitab on eelistatud teise liini või hilisemate ravivõimaluste hulgas.	
		Eelistatud ravid:	2A

		<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab • Tisotumab vedotiin • Tseimplimab Teised ravi võimalused: <ul style="list-style-type: none"> • Bevatsizumab • Paklitakseel • Albumiiniga seotud paklitakseel • Dotsetakseel • Fluorouratsiil • Pemetrekseed • Topotekaan • Vinorelbiin • Irinotekaan 	
European Society of Gynecological Oncology (ESGO); European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) and the European Society of Pathology (ESP) guidelines [33]	2023	Tseimplimab on eelistatud teise liini ravivõimaluste hulgas.	[I, A]
		Eelistatud ravid: <ul style="list-style-type: none"> • Plaattina-põhine keemiaravi ± pembrolizumab • Plaattina-põhine keemiaravi ± bevatsizumab Teisene ravi: <ul style="list-style-type: none"> • Tseimplimab • Keemiaravi 	[I, A]

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

LIBTAYO® (tseimplimab) monoteeraapia on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on korduv või metastaatiline EKV ja haiguse progresseerumine pärast platinapõhist keemiaravi.

Tseimplimabi taotletav näidustus (vaatamata PD-L1 staatusele) on NCCN 2024 ja ESGO/ESTRO/ESP 2023 ravijuhiste järgi soovitatud teise rea eelistatud ravivalikuna [34].

Tseimplimab näitas statistilist ja kliinilist paremust võrreldes keemiaraviga, olenemata patsiendi PD-L1 staatusest. Üldine elumus tseimplimabi grupis oli 11,7 kuud võrreldes keemiaravi 8,5 kuuga (HR 0,665; P<0,001). PD-L1 negatiivses populatsioonis oli üldine elumus tseimplimabi grupis 10,8 kuud võrreldes keemiaravi 7,0 kuuga (HR 0,650; 95% CI 0,429-0,984) kui PD-L1 positiivses

populatsioonis oli üldine elumus vastavalt 12,1 kuud ja 7,7 kuud (HR 0,614; 95% CI 0,453-0,831) [45].

Võrreldes keemiaraviga näitas tsemiylimabi paremust ka teistes tulemusnäitajates nagu üldine ravivastus, ravivastuse kestvus ja elukvaliteet [45].

1. Üldine ravivastus oli tsemiylimabi grupis 14,6% võrreldes keemiaravi 6,3%.
2. Ravivastuse kestvus oli tsemiylimabi grupis 16,4 kuud võrreldes keemiaravi 6,9 kuuga.
3. Võrreldes keemiaraviga oli üldine elukvaliteet ja füüsilise funktsioneerimine tsemiylimabi raviga statistiliselt oluliselt parem.

Võrreldes keemiaraviga oli tsemiylimabi ravi soodsama ohutuprofiiliga. Esines vähem raviga seotud kõrvaltoimeid (57,3% vs 81,7%). Ainult 5,7% patsiente katkestas tsemiylimabi ravi kõrvaltoimete tõttu [45].

Tsemiylimab on efektiivne ja soodsa ohutusprofiiliga ravim korduva või metastaatilise EKV raviks, näidates mitmeid eeliseid võrreldes keemiaraviga (pikem üldine elumus, suurem üldine ravivastus, pikem ravivastuse kestvus, parem elukvaliteet, vähem raviga seotud kõrvaltoimeid).

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Teenust saab osutada selleks ettenähtud osakonnas (statsionaarne, ambulatoorne), kus on olemas kõik teenuse rakendamiseks vajalikud tingimused ja vahendid (infusioonipumbad, on tagatud tüsistuste ravi, II ja III astme intensiivravi teenuse võimalus).

Soovitav annus

Soovitav annus on 350 mg tsemiylimabi manustatuna iga 3 nädala järel intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul [46].

Ravi võib jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni [46].

Manustamine

LIBTAYO't manustatakse veenisisesel infusioonina 30 minuti jooksul läbi infusioonisüsteemi, mis sisaldab steriilset mittepürogeenset madala valguseonduvusega süsteemisest või lisafiltrit (ava läbimõõduga 0,2...5 mikronit) [46].

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus kasvajate ravis. Ravi peab alustama ja jälgima vähiravis kogenud arst.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt, kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses. Vajadusel on võimalik ka statsionaarne ravi.
7.3 Raviarve eriala	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse

	väljaõppe saanud onkoloogid.
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Konkreetsed juhiseid ei ole.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid. Ravi manustavad väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Teenust ei ole varasemalt Eestis osutatud.
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	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes	
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Tsemiylimabi 350 mg manustatakse iga 3 nädala järel intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. Ühele raviarvele märgitakse 1 ravijuht (1 manustamiskord).
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	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	5	17 korda	85
2. aasta	5	17 korda	85
3. aasta	6	17 korda	102
4. aasta	6	17 korda	102

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Patsientide prognoos on tuletatud vastavalt Eesti Tervisearengu Instituudi statistikale ning konsulteeritud täiendavalt ravivaliku põhjenduste osas Eesti eksperdiga. Tulemused on edastatud alljärgnevas tabelites.

Eeldatav ravipopulatsioon tugineb Eesti emakaelavähi 5-aasta keskmisele esinemissagedusele. Eraldi arvestatakse metastaatilise vähi esinemissagedust, mis tugineb Eesti andmetele ning haiguse retsidiveerumise taset, mis tugineb Bendifallah, et al andmetele.

Eeldatav ravipopulatsioon	Osakaal	n	Allikas
Populatsioon, naised		699 153	Statistikaamet, rahvaarv aasta alguses, naised, 2021: https://www.stat.ee/et/avasta-statistikat/valdkonnad/rahvastik/rahvaarv
Emakaelavähi esmasjuhtude arv		136	PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi, 5 aasta keskmine (2017-2021) TAI, 2021
Osakaal patsientidest kellel esineb haiguse taastekke (rCC)	21,00%	29	Bendifallah et al. 2019
Osakaal patsientidest kellel diagnoositakse metastaatiline emakaela vähk (mCC)	9,60%	13	Vähk Eestis, 2020. Tabel 7b
rCC ja mCC patsientide arv kokku		42	

Ravivaliku otsuse juures hindab raviarst esmalt patsiendi üldseisundit ning ECOG 0-2 patsientidel alustatakse süsteemse raviga.

Oluline eristumiskoht ravi määramisel on PD-L1 staatus. PD-L1 positiivsete patsientide puhul, kellel ei esine immuunsusprobleeme, alustatakse ravi pembrolizumabi kombinatsioonraviga. Immuunprobleemide esinemisel pigem bevatsizumabi ja keemiaravi kombinatsiooniga. Samas, immuunprobleemidega patsientidel ei ole tsemitplimab sobiv ravilahendus ka teiseses reas. Tsemitplimab võiks olla sobiv vaid neil PD-L1 positiivsetel patsientidel, kes näiteks esimese ravirea ajal olid ebasobiva ECOG staatusega ja kes teises rea kasutamise ajal on ECOG 0-2 staatuses, kuid ekspertide hinnangul on selline staatus muutumine pigem harvaesinev.

PD-L1 negatiivsete patsientide puhul on valikuks bevatsizumabi ja keemiaravi kombinatsioon.

I rea ravi

Patsiendid ECOG 0-2, , määratakse süsteemne ravi	80,0%	33	Eksptarvamus
Nendest PDL1 positiivseid	70,0%	23	Liu M, Tewari K. Clin Adv Hem & Oncol 2022.; Mezache L et al. Mod Pathol 2015 Eesti eksperdi selgitus: Kui patsiendi seisund on ECOG 0-2, siis on see patsient immuunravi-kõlbulik. Kui pt on PD-L1 positiivne, siis alustatakse pembrolizumab kombinatsioonravi. Osakaal hinnatud eksperdi poolt
pembrolizumab +KT	77,8%	18	
bevacizumab +KT	22,2%	5	
Nendest PDL1 negatiivsed bevacizumab +KT	30,0%	10	Liu M, Tewari K. Clin Adv Hem & Oncol 2022.; Mezache L et al. Mod Pathol 2015 Eesti eksperdi selgitus: Pembrolizumab ravi ei alustata neil, kellel on immuunsusega seotud tervisemure. Neil alustatakse keemiaravi kas koos bevacizumabiga või ilma.
	100,0%	10	

II rea ravi määramisel on oluline PD-L1 patsientide eelneva ravivalik.

PD-L1 positiivsed patsientide puhul, keda on eelnevalt ravitud pembrolizumabi ja keemiaraviga, jätkatakse II reas keemiraviga.

Neil patsientidel, kellel I reas kasutati bevatsizumabi ja keemiaravi võiks kaaluda Libtayo kasutamist, kuid vastavalt eksperdi selgitusele, et eeldatavalt on esimeses reas loobunud pembrolizumabi kasutamisest just immuunprobleemide tõttu ja kuna Libtayol esinevad samad piirangud, siis tõenäoliselt ei ole võimalik neil patsientidel Libtayot kasutada.

PD-L1 negatiivsete patsientide puhul saab aga Libtayo suure tõenäosusega eelistatud valikuks, kuna seal täna hea ravivalikud puuduvad ning ravimi uuringutulemused näitavad olulist efektiivsuse eelist.

II rea ravi

PDL positiivsete osakaal, kes liigub edasi II rea ravile	50,0%	11,7	Eksptarvamus
eelnev ravi: pembro+KT		9,1	Arvestuslik
Kemoteraapia	100,0%	9,1	Eksptarvamus
Libtayo	0,0%	0,0	
eelnev ravi: beva+KT		2,6	Arvestuslik
Kemoteraapia	95,0%	2,5	
Libtayo	5,0%	0,5	Kui 1. reas ei valitud pembro ravi, siis ilmselt esinevate immuunprobleemide tõttu. Kuna Libtayo ravi puhul samad väljastused, siis need patsiendid ei sobi ka Libtayo ravile
PDL negatiivsete osakaal, kes liigub edasi II rea ravile	50,0%	5	Eksptarvamus
Kemoteraapia	5,0%	0,2	
Libtayo	95,0%	4,7	Eksptarvamus
			Eksptarvamus
Libtayo raviks sobilike patsientide arv		5,2	

Kokku võiks hinnanguliselt Libtayo ravi vajada 5 kuni 6 patsienti aastas.

Soovitav annus on 350 mg tsempiimabi manustatuna iga 3 nädala järel ehk 17 korda aastas.

Libtayo ravi kestust hinnati 1198 patsiendil läbiviidud ohutus kokkuvõttes, mis kaasas viis kliinilist uuringut. Ravi mediaankestus oli 27 nädalat (vahemikus 2 päeva kuni 144 nädalat), ehk 9 kolmenädalast ravikuuri, kõikides vahemikus 1 kuni 48 ravikuuri.

Läbiviidud kliinilises uuringus oli ravivastuse kestvus tsempiimabi grupis 16,4 kuud

Antud prognoosivõttes on eeldatud, et patsient saab keskmiselt ravi 12 kuud ehk 17 ravikuuri.

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
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel pole ette prognoositav.
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel pole ette prognoositav.
AS Ida-Tallinna Keskaigla	Onkoloogia	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel pole ette prognoositav.

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine kuni 24h (kood 7419). Arsti korduv vastuvõtt (kood 3004). Vereanalüüsid (koodid 66101, 66102, 66107, 66112, 66202).
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine kuni 24h (kood 7419). Arsti korduv vastuvõtt (kood 3004). Vereanalüüsid (koodid 66101, 66102, 66107, 66112, 66202).
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Asendaks olemasolevaid kemoterapia koode emakakaelavähi patsientide osas.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Ei ole tegu uute ravijuhtudega.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.	Ei.
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> .	
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Ei ole teada.
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

Esitatakse eraldi dokumendina

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Esitatakse eraldi dokumendina

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

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
SMC [48]	NA	Tulemusi ei ole september 2024 seisuga veel avaldatud.
NICE [49]	2023	Ebapiisava tõendusmaterjali esitamise tõttu ei langetanud NICE korduva või metastaatilise emakakaelavähi ravis tsemiplimabi (Libtayo) kohta otsust.

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Teenuse osutamisel ei eeldata patsiendilt omaosalust.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise	Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust
---------------------------------------	--

<p>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>	<p>saavad ordineerida / välja kirjutada ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).</p>
<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>	<p>Puudub.</p>
<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>	<p>Ei ole kohaldatav.</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Jah.</p>
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused</p>	
<p>Tsemiplitimabi ravi peab alustama ja jälgima vähiravis kogenud arst. Järgida tuleb tootja poolt kehtestatud ravimi ettevalmistamise ja manustamise juhiseid. Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega. Patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida, sest tsemiplitimabi manustamisel võivad ilmned immunovahendatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimete korral tuleb alustada asjakohase farmakoloogilise raviga või lõpetada tsemiplitimabi manustamine.</p> <p>Tsemiplitimabi manustatakse 350 mg iga 3 nädala järel intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul.</p>	

13. Kasutatud kirjandus

- [1] “Mayo Clinic. Cervical Cancer. 2021. Accessed 31/05/2024. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cervical-cancer/symptoms-causes/syc-20352501>.”
- [2] “National Cervical Cancer Coalition. Cervical Cancer Overview. 2021. Accessed 31/05/2024. <https://www.nccc-online.org/hpvcervical-cancer/cervical-cancer-overview/>.”
- [3] “Cancer Research UK. Cervical cancer. Types and grades. 2020. Accessed 31/05/2024. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cervical-cancer/stages-types-grades/types-and-grades>.”
- [4] “American Cancer Society. Cervical Cancer Stages. Accessed 31/05/2024,

- <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/staged.html>.”
- [5] “Zhou S, Peng F. Patterns of metastases in cervical cancer: a population-based study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020;13(7):1615-1623.”
- [6] “Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. Oct 2018;143 Suppl 2:22-36. doi:10.1002/ijgo.12611.”
- [7] “MedicineNet. Medical definition of invasive cervical cancer. 2021. Accessed 31/05/2024. https://www.medicinenet.com/invasive_cervical_cancer/definition.htm.”
- [8] “Wipperman J, Neil T, Williams T. Cervical Cancer: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. Apr 1 2018;97(7):449-454.”
- [9] “Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. Nov 20 2012;30 Suppl 5:F24-33. doi:10.1016/j.vaccine.2012.05.089.”
- [10] “American Cancer Society. Cancer Staging. Accessed 31/05/2024, <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/staging>.”
- [11] Eesti Vähiregister, “PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi,” Tervise Arengu Instituut, 2022. [Online]. Available: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04Pahaloomulise dKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/
- [12] H. Ental, “Emakakaelavähi sõeluuring– võimalus, mida ei tohiks jätta kasutamata,” Tervisekassa, 2021.
- [13] M.-L. Zimmermann, K. Innos, P. Härmaorg, E. Leif, T. Mändla, and M. Mägi, “Vähk Eestis: haigestumus 2021, elulemus 2017–2021 ja sõeluuringul avastatud vähijuhud.” Tervise Arengu Instituut, 2024. [Online]. Available: https://www.tai.ee/sites/default/files/2024-07/vahiraport_2021.pdf
- [14] “Emakakaelavähk,” Ida-Tallinna Keskhaigla. [Online]. Available: <https://cancer.itk.ee/vahist/vahipaikmed/emakakaelavahk/>
- [15] S. Nishio *et al.*, “Race and nodal disease status are prognostic factors in patients with stage IVB cervical cancer,” *Oncotarget*, vol. 9, no. 64, pp. 32321–32330, Aug. 2018, doi: 10.18632/oncotarget.25962.
- [16] Y. Zhang, Y. Guo, X. Zhou, X. Wang, and X. Wang, “Prognosis for different patterns of distant metastases in patients with uterine cervical cancer: a population-based analysis,” *J. Cancer*, vol. 11, no. 6, pp. 1532–1541, Jan. 2020, doi: 10.7150/jca.37390.
- [17] S. Espenel *et al.*, “Special Focus on Stage IV Cervical Cancer Patients: A Decade Experience,” *Oncology*, vol. 97, no. 3, pp. 125–134, 2019, doi: 10.1159/000500025.
- [18] K. Yoshida *et al.*, “A post-recurrence survival-predicting indicator for cervical cancer from the analysis of 165 patients who developed recurrence,” *Mol. Clin. Oncol.*, vol. 8, no. 2, pp. 281–285, Feb. 2018, doi: 10.3892/mco.2017.1530.
- [19] N. Ida, K. Nakamura, M. Saijo, T. Kusumoto, and H. Masuyama, “Prognostic nutritional index as a predictor of survival in patients with recurrent cervical cancer,” *Mol. Clin. Oncol.*, vol. 8, no. 2, pp. 257–263, Feb. 2018, doi: 10.3892/mco.2017.1508.
- [20] M.-L. Zimmermann, K. Innos, K. Paapsi, P. Härmaorg, and M. Mägi, “Vähk Eestis: haigestumus 2020, elulemus 2016-2020 ja hematoloogilised kasvajad 2011-2020.” Tervise

Arengu Instituut, 2023.

- [21] “Cervical Cancer Prognosis and Survival Rates - NCI.” Accessed: Nov. 22, 2024. [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/types/cervical/survival>
- [22] “American Cancer Society. Signs and Symptoms of Cervical Cancer. Accessed 31/05/2024, <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.htm>.”
- [23] “Kim YJ, Munsell MF, Park JC, et al. Retrospective review of symptoms and palliative care interventions in women with advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. Dec 2015;139(3):553-8. doi:10.1016/j.ygyno.2015.09.079.”
- [24] “Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease. Data visualizations. Accessed 31/05/2024, <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.”
- [25] “Shah R, Nwankwo C, Kwon Y, Corman SL. Economic and Humanistic Burden of Cervical Cancer in the United States: Results from a Nationally Representative Survey. *J Womens Health (Larchmt)*. Jun 2020;29(6):799-805. doi:10.1089/jwh.2019.7858.”
- [26] “Brazier JE, Roberts J. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-12. *Med Care*. Sep 2004;42(9):851-9. doi:10.1097/01.mlr.0000135827.18610.0d.”
- [27] “Gray AM, Rivero-Arias O, Clarke PM. Estimating the association between SF-12 responses and EQ-5D utility values by response mapping. *Med Decis Making*. Jan-Feb 2006;26(1):18-29. doi:10.1177/0272989X05284108.”
- [28] “Xie Y, Zhao FH, Lu SH, et al. Assessment of quality of life for the patients with cervical cancer at different clinical stages. *Chin J Cancer*. May 2013;32(5):275-82. doi:10.5732/cjc.012.10047.”
- [29] “Dahiya N, Acharya AS, Bachani D, et al. Quality of Life of Patients with Advanced Cervical Cancer before and after Chemoradiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(7):3095-9.”
- [30] “Pasek M, Suchocka L, Osuch-Pecak G, et al. Longitudinal Health-Related Quality of Life Study among Cervical Cancer Patients Treated with Radiotherapy. *J Clin Med*. 2021;10(2):226. doi:10.3390/jcm10020226.”
- [31] “Nolte S, Liegl G, Petersen MA, et al. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *Eur J Cancer*. Jan 2019;107:153-163. doi:10.1016/j.ejca.2018.11.024.”
- [32] “National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER). Cancer Stat Facts: Cervical Cancer 2021. Accessed 31/05/2024. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>.”
- [33] D. Cibula *et al.*, “ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023*,” *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 33, no. 5, pp. 649–666, May 2023, doi: 10.1136/ijgc-2023-004429.
- [34] N. R. Abu-Rustum *et al.*, “NCCN Guidelines® Insights: Cervical Cancer, Version 1.2024: Featured Updates to the NCCN Guidelines,” *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, vol. 21, no. 12, pp. 1224–1233, Dec. 2023, doi: 10.6004/jnccn.2023.0062.
- [35] K. Scatchard, J. L. Forrest, M. Flubacher, P. Cornes, and C. Williams, “Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2012, no. 10, p. CD006469, Oct. 2012, doi: 10.1002/14651858.CD006469.pub2.

- [36] S. Tzioras, N. Pavlidis, E. Paraskevaidis, and J. P. A. Ioannidis, "Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: Systematic review and meta-analysis," *Cancer Treat. Rev.*, vol. 33, no. 1, pp. 24–38, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.ctrv.2006.09.007.
- [37] "Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. Oct 7 2017;390(10103):1654-1663. doi:10.1016/S0140-6736(17)31607-0."
- [38] "Long HJ, 3rd, Bundy BN, Grendys EC, Jr., et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. Jul 20 2005;23(21):4626-33. doi:10.1200/JCO.2005.10.021."
- [39] "Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. Aug 1 2004;22(15):3113-9. doi:10.1200/JCO.2004.04.170."
- [40] "Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med*. Feb 10 2022;386(6):544-555. doi:10.1056/NEJMoa2112187."
- [41] "Oaknin A, Monk BJ, Vergote I, de Melo AC, Kim YM, Lisyanskaya A, et al. EMPOWER CERVICAL-1: effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning and symptoms among women with recurrent cervical carcinoma. *Eur J Cancer*. 2022;174:299-309. doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.016."
- [42] "Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. EMPOWER CERVICAL-1/GOG-3016/ENGOT-cx9: Results of Phase 3 trial of cemiplimab vs investigator's choice (IC) chemotherapy (chemo) in recurrent/metastatic (R/M) cervical carcinoma. Presented at the 2021 International Gynecologic Cancer Society (IGCS) Virtual Annual Global Meeting. 2021 Aug 30-Sep 2. 2021; Accessed 09/03/2021."
- [43] "Oaknin A, Monk BJ, Vergote I, et al. Effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning, and symptoms in patients with recurrent or metastatic cervical cancer. Submitted manuscript. *Ann Oncol*. 2021."
- [44] "Regeneron Pharmaceuticals. Clinical Study Report. An Open-Label, Randomized, Phase 3 Clinical Trial of REGN2810 Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical Carcinoma. 2021."
- [45] "Oaknin A, Monk BJ, Polastro L, et al. Phase 3 EMPOWER CERVICAL-1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial of cemiplimab in recurrent or metastatic (R/M) cervical cancer: Final survival analysis. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) 2022 Congress. 2022 Sep 9-13. 2022."
- [46] "Ravimi omaduste kokkuvõte. LIBTAYO.", Accessed: Aug. 06, 2024. [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210510151478/anx_151478_et.pdf
- [47] "Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Jul 1 2017;28(suppl_4):iv72-iv83. doi:10.1093/annonc/mdx220."
- [48] SMC, "cemiplimab (Libtayo)," Scottish Medicines Consortium. Accessed: Sep. 30, 2024. [Online]. Available: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cemiplimab-libtayo->

full-smc2719/

[49] NICE, “TA901 | Cemiplimab for treating recurrent or metastatic cervical cancer (terminated appraisal) | Guidance | NICE.” Accessed: Sep. 30, 2024. [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta901>

Taotluse esitamise kuupäev	<i>Allkirjastatud digitaalselt</i>
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	<i>Hiie Nurm</i> <i>Allkirjastatud digitaalselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	<i>Anneli Elme</i>