

## TERVISEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	AstraZeneca Eesti OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Valukoja 8, 11415 Tallinn
1.3 Taotleja telefoninumber	■
1.4 Taotleja e-posti aadress	maie.thetloff@astrazeneca.com
1.5 Kaastaotleja	NA
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	NA
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Maie Thetloff
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	■
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	maie.thetloff@astrazeneca.com

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Endomeetriumi vähi ravikuur durvalumabiga Lisa 15: Kombinatsioonravi faas: 1120 mg iga 3 nädala järel Säilitusravi faas: 1500 mg iga 4 nädala järel  <i>Mõlemal juhul arvestatakse 1500 mg-i ehk 3 viaaliga.</i>
2.3. Taotluse eesmärk	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu	
2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus	

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste nimekirja valepaardumisreparatsiooni geeni defektiga (*mismatch repair deficient*, dMMR) või toimiva valepaardumisreparatsiooni geeniga (*mismatch repair proficient*, pMMR), **primaarselt kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi vähi** esmavaliku raviks durvalumab kombinatsioonravi karboplatiini ja paklitakseliga, millele järgneb säilitusravi durvalumab monoterapiana (dMMR puhul) või durvalumab kombinatsioonis olapariibiga (pMMR puhul).

Ühtlasi on taotluse eesmärk laiendada olapariibi soodustingimustel väljakirjutamise piirangut (praegu 100% soodustatud munasarja-, munajuha või primaarse peritoneaalkõhu [C48, C56; C57.0] raviks) nii, et see hõlmaks ka endomeetriumi vähi (C54) ravi (pMMR puhul).

Durvalumabi efektiivsust ja ohutust endomeetriumi vähiga patsientidel on hinnatud randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas platseebokontrolliga 3. faasi uuringus **DUO-E** [1–3]. Kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi vähiga patsientidel näitas durvalumabi sisaldav ravi **progressioonivaba elulemuse (PFS) kliiniliselt olulist paranemist** võrreldes ainult platinapõhise keemiaraviga nii ITT populatsioonis (keemiaravi + durvalumab: HR=0,71; 95% CI: 0,57-0,89; p=0,003; keemiaravi + durvalumab + olapariib: HR=0,55; 95% CI: 0,43-0,69; p<0,0001) kui ka defektse MMR geeniga (dMMR) kasvaja staatusel patsientidel (keemiaravi + durvalumab: HR=0,42; 95% CI: 0,22-0,80) ja toimiva MMR geeniga (pMMR) kasvaja staatusel patsientidel (keemiaravi + durvalumab + olapariib: HR=0,57; 95% CI: 0,44-0,73). Kui üldpopulatsioonis vähenes patsientide progresseerumise või surma risk durvalumabi saanutel 29-45%, siis dMMR ja pMMR populatsioonis vähenes see vastavalt 58% ja 43%. Seejuures oli keemiaravi + durvalumab raviskeemi hinnanguline **PFS kasu dMMR populatsioonis 9,7 kuud** ning keemiaravi + durvalumab + olapariib raviskeemi hinnanguline **PFS kasu pMMR populatsioonis 5,3 kuud** [4].

Durvalumabi rühmades täheldati lisaks PFS kasule ka **üldise elulemuse (OS) märkimisväärset paranemist** võrreldes ainult keemiaraviga nii ITT populatsioonis (keemiaravi + durvalumab: HR=0,77 ja keemiaravi + durvalumab + olapariib: HR=0,59), **dMMR populatsioonis (keemiaravi + durvalumab: HR=0,34), kui ka pMMR populatsioonis (keemiaravi + durvalumab + olapariib: HR=0,69).**

Kooskõlas PFS-i ja OS-i kasuga paranes durvalumabiga ravitud patsientidel **ravivastuse kestus (DoR)** võrreldes ainult keemiaravi rühmaga (18-kuu DoR dMMR populatsioonis: 75,2% vs 48,2%; pMMR populatsioonis: 50% vs 12,1%).

Durvalumabi (± olapariib) lisamine platinapõhisele standardravile kujutab endast olulist edasiminekut esmase kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi vähiga patsientide raviks, pakkudes kliiniliselt olulist elulemuse kasu võrreldes praeguse ravistandardiga, milleks on platinapõhine keemiaravi.

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Durvalumab kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga on näidustatud primaarse kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi vähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kellele sobib süsteemne ravi, millele järgneb säilitusravi:

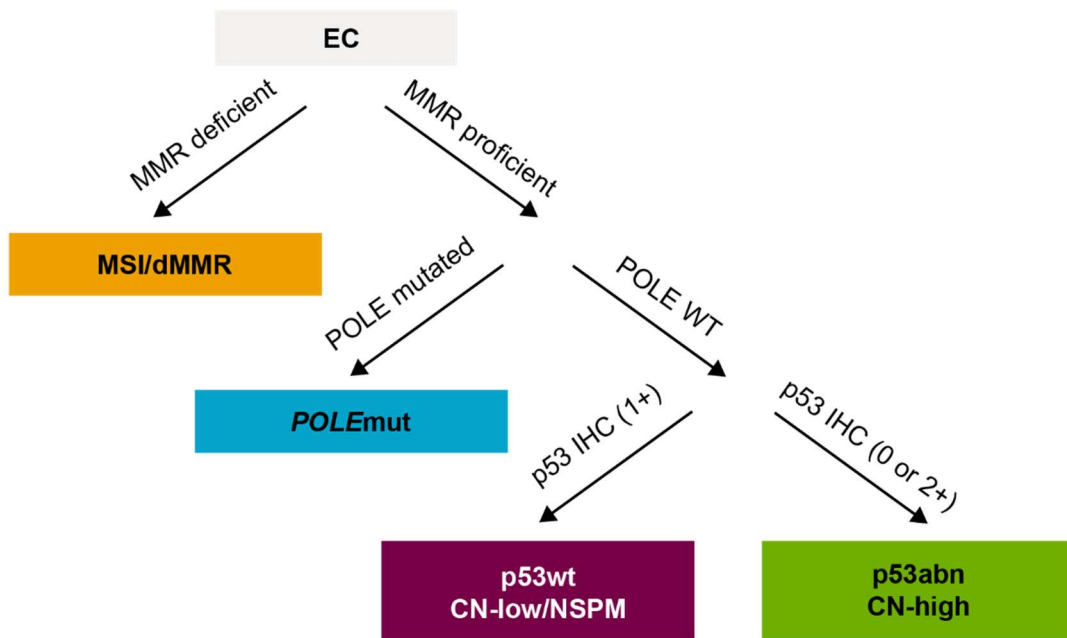
- Durvalumab monoterapiana valepaardumisreparatsiooni geeni

	<p>defektiga (<i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) endomeetriumi vähi korral</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durvalumab kombinatsioonis olapariibiga toimiva valepaardumisreparatsiooni geeniga (<i>mismatch repair proficient</i>, pMMR) endomeetriumi vähi korral.</li> </ul>
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C54
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus	
<p><b>Haiguse ülevaade</b></p> <p>Endomeetriumi vähk (EC, <i>endometrial cancer</i>) on pahaloomuline kasvaja, mis pärineb emaka limaskestast ehk endomeetriumist [5]. Mõistet EC kasutatakse sageli emakavähi sünonüümina, kuna suur enamus (95–97%) emakavähi juhtudest moodustab EC; ülejäänud osa moodustab emaka sarkoom, mis erineb EC-st nii kliiniliselt kui ka ravikäsitluse osas [6,7].</p> <p>Endomeetriumi vähki (EC) peetakse naiste reproduktiivsüsteemi üheks levinumaks pahaloomuliseks kasvajakaks ja kuuendaks kõige levinumaks vähitüübiks naistel kogu maailmas [8]. 2022. aastal teatati kogu maailmas 420 368 uuest EC juhtumist [8]. Eestis registreeritakse aastas ligikaudu 240 uut EC juhtu, olles sellega 5. kõige levinum vähkkasvaja naistel [9]. Erinevalt mõnest teisest vähivormist on <b>EC esinemissagedus tõusmas</b> ja eeldatavasti suureneb see aastatel 2022–2050 kogu maailmas ligikaudu 60% võrra [10–13].</p> <p>EC peamised riskitegurid on rasvumine, kõrgem vanus (üle 55-aastased isikud) ja suurenenud kokkupuude östrogeeniga (nt diabeet ja menopausijärgne hormoonravi) [5,14,15]. Samuti on teatatud, et mitmesugused genoomsed muutused suurendavad EC riski [14]. Seetõttu on EC molekulaarne klassifitseerimine EC diagnoosimise ja kliiniliste otsuste tegemisel võtmetähtsusega.</p> <p>EC diagnoositakse enamasti I-II staadiumis, mil haigus on tavaliselt juba sümptomaatiline: 90% naistest kogeb ebanormaalselt tupe- või emakaverejooksu, samuti valu urineerimisel või vahekorra ajal [16,17]. Ligikaudu <b>21–25% patsientidest diagnoositakse EC III–IV staadiumis</b> [18,19]. Kaugelearenenud haigusele viitavad sümptomid on üldiselt halvasti määratletud, kuid võivad lisaks eelpool mainitule hõlmata ka kõhuvalu, kõhu paisumist, väsimust või muutusi soole või põie harjumuspärasuses tühjenemises [20]. Lisaks <b>kogeb 15,5–17,1% EC-ga naistest haiguse retsidiivi</b>, neist enamikul on kaugelearenenud haigus (III–IV staadium) [21,22].</p> <p>Nii kaugelearenenud kui ka retsidiveerunud EC-d seostatakse märkimisväärse haigestumuse ja suremusega, nii et <b>ainult 17–22% IV staadiumi EC-ga patsientidest elab kauem kui 5 aastat</b>, võrreldes 95% patsientidega, kellel on diagnoositud I staadiumi haigus [23–26]. Lisaks on EC tervisega seotud elukvaliteedi mõju sageli kõige tugevam just kaugelearenenud ja retsidiveerunud haigusega patsientidel, mis on tingitud halvast prognoosist, kurnavatest sümptomitest ja füüsilise funktsioneerimise halvenemisest haiguse hilisemas faasis võrreldes EC varajase staadiumiga [26,27].</p> <p><b>Klassifikatsioon</b></p> <p>Haiguse prognoosi hindamiseks ja kliiniliste raviotsuste tegemiseks on oluline EC staadiumi ja molekulaarse alarupi määramine. Seejuures on kõrgem staadium seotud ulatuslikuma haiguse ja kehvema prognoosiga ning molekulaarne alarüpp määrab omakorda, millise prognoosiga on haigus [5,28]. EC staadiumit saab kliiniliselt hinnata nii TNM klassifikatsioonisüsteemi kui ka</p>	

Rahvusvaheline Günekoloogia ja Sünnitusabi Föderatsiooni (FIGO) klassifikatsioonisüsteemi alusel [29]. Sarnaselt TNM süsteemiga jaotab FIGO günekoloogilised kasvajakasvajad nelja kasvajakasvaja progressiooni staadiumisse, sõltuvalt kasvaja paiknemisest. I staadiumi korral on haigus emakakehas ja II staadiumi korral on levikud ka emakakaela. III staadiumi korral on algkolde levik seroosa, munajuhade, tupe või parameetriumi ja/või lisaks regionaalsete lümfisõlmede haaratus. IV staadiumi korral on haigus levinud kas teistesse ümbritsevasse organitesse (kusepõie ja/või soole limaskesta haaratus) või esinevad kaugmetastaasid (nt ingvinaalsete lümfisõlmede, peritoneumi, kopsu, maksa metastaatilise haaratus) [30].

Viimasel ajal on EC klassifikatsioon muutunud rohkem molekulaarsel analüüsil põhinevaks. Vähigenoomi atlase uurimisvõrgustiku (*The Cancer Genome Atlas [TCGA] Research Network*) põhjal saab eristada nelja EC molekulaarset alatüüpi (Joonis 1) [31], millest igaühel on erinevad kliinilised, patoloogilised ja molekulaarsed omadused.

Näiteks peetakse valepaardumisreparatsiooni (MMR) geeni oluliseks prognostiliseks teguriks, mille funktsionaalsuse alusel saab kasvaja jagada **toimiva MMR-iga (pMMR, proficient mismatch repair)** ja **defektse MMR-iga (dMMR, deficient mismatch repair)** EC-ks [5,32–34].



Joonis 1. EC molekulaarne klassifikatsioon [33]

CN: koopiaarv (copy number); dMMR: valepaardumisreparatsiooni geeni defekt (deficient mismatch repair); EC: endomeetriumi vähk; IHC: immunohistokeemia; MMR: valepaardumisreparatsiooni geen; NSMP: puudub spetsiifiline molekulaarne profiil (no specific molecular profile); p53: tuumori proteiin p53; p53abn: tuumori proteiin p53 suhtes aberrantne; POLE: polümeraas epsilon; POLEmut: polümeraas epsilon-ultramuteerunud; WT: metsiktüüpi.

Alates TCGA alarühmade loomisest soovivad ESMO juhised, et kasvaja molekulaarne alatüüp tuleks määrata kõigi EC biopsiate puhul, rõhutades nende biomarkerite tähtsust kliiniliste tulemuste ja haiguse prognoosi määramisel [32].

NCCN tunnustab samuti molekulaarse klassifikatsiooni tähtsust kliiniliste otsuste tegemisel, kuna kasvajakasvajate histopatoloogilised tunnused võivad kattuda [34].

## Ravikäsitus ja katmata vajadus

EC ravikäsitus sõltub haiguse staadiumist ja juhindub patsiendi seisundist, haiguse ulatusest, eelnevast ravist, histoloogiast ja kasvaja molekulaarsest profiilist [32,34]. Kui varajase staadiumi puhul on enamasti võimalik kuratiivne kirurgiline ravi, siis **kaugelearenenud ja retsiveerunud EC ravi eesmärk on pikendada elulemust ja vältida haiguse retsidiive** [32,34].

Kaugelearenenud või korduva EC-ga patsientidel võib kaaluda erinevaid ravivõimalusi, sealhulgas kiiritusravi, süsteemne ravi (näiteks keemiaravi), mõnel juhul hormonaalne ravi või immunoteraapia. Nendest ravimeetoditest peetakse platinapõhist keemiaravi, ehk karboplatiini kombinatsioonis paklitakseliga, praegu kaugelearenenud ja retsiveerunud EC esimese rea ravistandardiks [32,34]. Ka reaalelu andmed näitavad, et platinapõhine keemiaravi on kaugelearenenud ja retsiveerunud EC-ga patsientidel valdavaks esimese rea ravivalikuks [35–38].

*Vaatamata esimese rea raviskeemide kättesaadavusele kogevad ligikaudu pooled patsientidest haiguse progresseerumist ühe aasta jooksul pärast ravi alustamist karboplatiini ja paklitakseliga.*

Järgnevat platinapõhist keemiaravi kaalutakse sageli ainult platinapõhise ravi suhtes tundlikel patsientidel (juhul kui retsidiiv tekib rohkem kui kuus kuud pärast viimast platinapõhist raviskeemi) [32,34,39].

Säilitusravi faasi puudumine pärast esimese rea ravi piirab ravivastuse saavutamise määra, mis omakorda põhjustab haiguse progresseerumist ja vajadust edasise ravi järele teises reas, kus hetkel puudub kokkulepitud standardravi [32,34].

Seega esineb märkimisväärne katmata vajadus uudse, efektiivse ja hästi talutava esimese rea ravi järele, mis pidurdab haiguse progresseerumist ja suurendab patsiendi elulemust ning vähendab seeläbi esimese kaugelearenenud või retsiveerunud EC kliinilist, humanistlikku ja majanduslikku koormust.

## 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Teostati otsing PubMed andmebaasis märksõnadega „durvalumab“ ja „endometrial cancer“ koos piiranguga „clinical trial“. Otsingu tulemusena leiti üks 3. faasi uuring:

- Westin et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. J Clin Oncol. 2024;42(3):283-299. doi: 10.1200/JCO.23.02132.

Taotluses on kirjeldatud 3. faasi uuringut DUO-E.

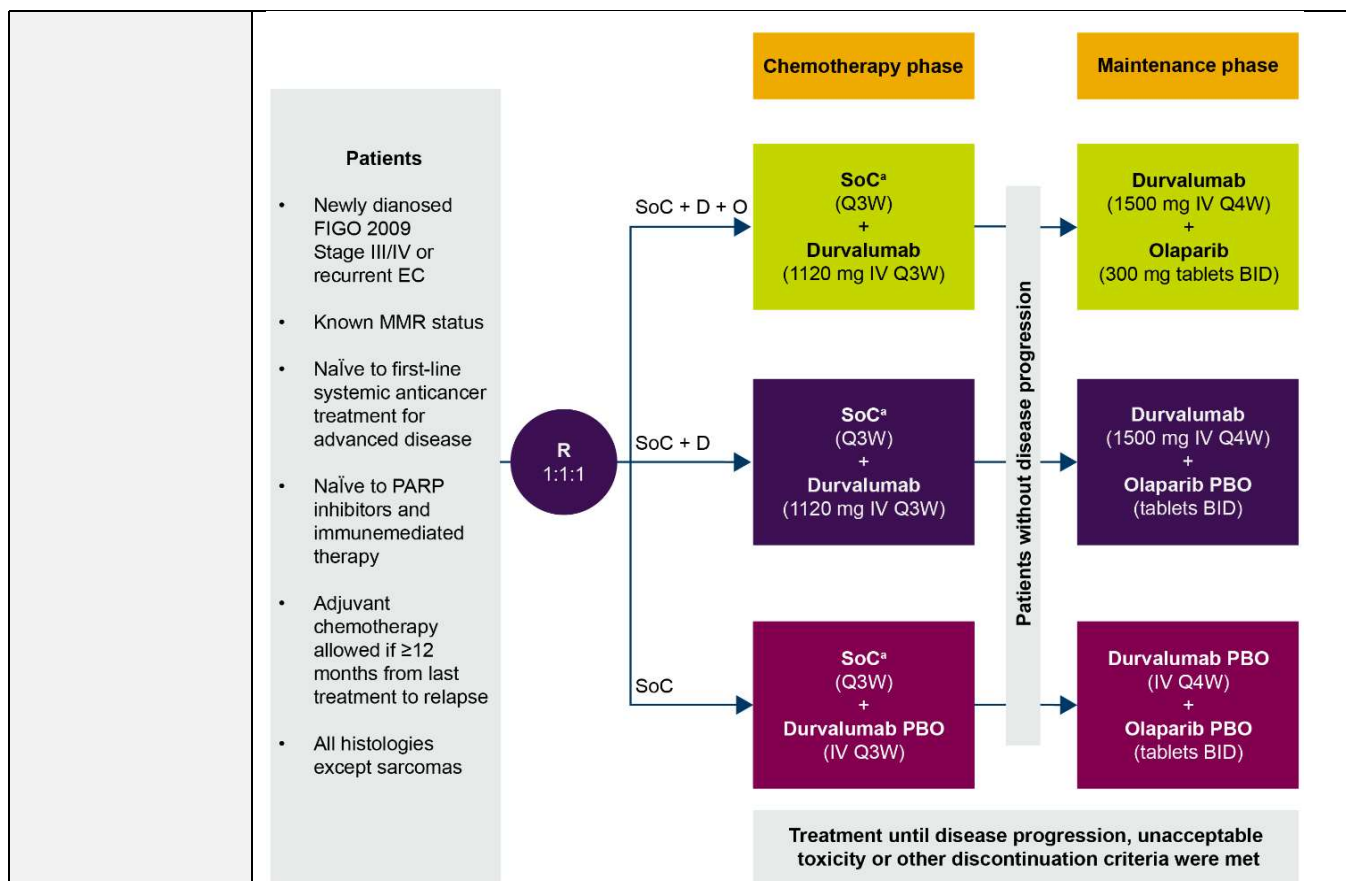
### 4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

#### 4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv

#### **DUO-E (NCT04269200) [1–3,40]**

DUO-E oli randomiseeritud mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring, mis hindas esmavaliku platinapõhist keemiaravi kombinatsioonis durvalumabiga, millele järgnes durvalumabi manustamine koos olaparibiga või ilma

uuringu­gruppide lõikes	<p>kaugelearenenud või retsiveerunud endomeetri­mivähiga patsientidel. DUO-E uuring viidi läbi 22 riigis (sh. Eesti, Leedu, Poola).</p> <p>Patsientide endomeetri­mivähk pidi kuuluma ühte järgmistest kategooriatest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• esmakordselt diagnoositud III staadiumi haigus,</li> <li>• esmakordselt diagnoositud IV staadiumi haigus</li> <li>• või haiguse retsidiiv, kus tervenemise võimalus ainult operatsiooni või kombineeritud ravi tulemusena on väike.</li> </ul> <p>Retsiveerunud haigusega patsientidel oli eelnev keemiaravi lubatud ainult juhul, kui seda manustati adjuvantravina ja aeg keemiaravi viimase annuse manustamise kuupäevast kuni järgnenud retsidiivi tekke kuupäevani oli vähemalt 12 kuud.</p> <p>Uuringusse kaasati erineva histoloogilise leiuga epiteliaalsete endomeetriumi kartsinoomidega (sh kartsinosarkoomid) patsiendid. Uuringust jäeti välja endomeetriumi sarkoomiga patsiendid.</p> <p>Patsiendid (n=718) randomiseeriti suhtes 1 : 1 : 1 ühte järgmistest rühmadest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Platinapõhine keemiaravi (n=241)</li> <li>• Platinapõhine keemiaravi + durvalumab (n=238)</li> <li>• Platinapõhine keemiaravi + durvalumab + olapariib (n=239).</li> </ul> <p>Randomiseerimine stratifitseeriti kasvajakoe valepaardumisreparatsiooni (MMR) geeni staatuse (toimiv vs. defektne), haiguse staatuse (retsiveerunud vs. esmakordselt diagnoositud haigus) ja geograafilise piirkonna (Aasia vs. ülejäänud maailm) järgi.</p> <p>Uuring koosnes keemiaravi faasist (kuni 6 tsükli) ja säilitusravi faasist (Joonis 2).</p>
----------------------------	---



**Joonis 2. DUO-E uuringu ülesehitus: algne keemiaravi faas, millele järgnes säilitusravi faas**  
*BID, kaks korda päevas; IV, intravenoosne; PBO, platseebo, Q3W, iga 3 nädala järel; Q4W, iga 4 nädala järel; SoC, keemiaravi; SoC + D, keemiaravi + durvalumab; SoC + D + O, keemiaravi + durvalumab + olapariib*

**dMMR kasvaja staatusega patsientide (n=95)** seas olid demograafilised andmed ja ravigeelsed tunnused ravirühmade vahel üldiselt hästi tasakaalus:

- vanuse mediaan 62 aastat (vahemik: 34...85),
- 41% 65-aastased või vanemad,
- 1,5% 75-aastased või vanemad,
- 62% euroopiidse rassi esindajad, 29% asiaadid ning 2% mustanahalised või afroameeriklased.
- ECOG PS 0 (58%) või 1 (42%),
- 46% esmakordselt diagnoositud ja 54% retsidiveerunud haigus.
- Histoloogilised alatüübid olid endometrioidne (83%), segatüüpi epiteliaalne (5%), seroosne (3%), kartsinosarkoom (3%), mittediferentseerunud (2%) ja muu (3%).

	<p><b>pMMR kasvaja staatus</b>ega patsientide (n=383) seas olid demograafilised andmed ja ravieelsed tunnused ravirühmade vahel üldiselt hästi tasakaalus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vanuse mediaan 64 aastat (vahemik: 22...86),</li> <li>• 48% 65-aastased või vanemad,</li> <li>• 8,1% 75-aastased või vanemad,</li> <li>• 56% europiidse rassi esindajad, 30% asiaadid ning 6% mustanahalised või afroameeriklased.</li> <li>• ECOG PS 0 (69%) või 1 (31%),</li> <li>• 47% esmakordselt diagnoositud ja 53% retsidiveerunud haigus.</li> <li>• Histoloogilised alatüübid olid endometrioidne (54%), seroosne (26%), kartsinosarkoom (8%), segatüüpi epiteliaalne (4%), selgerakuline (3%), mittediferentseerunud (2%), mutsinoosne (&lt; 1%) ja muu (3%).</li> </ul>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p><b>Plaatinaapõhine keemiaravi + durvalumab:</b> plaatinaapõhine keemiaravi (paklitakseel ja karboplatiin) iga 3 nädala järel maksimaalselt 6 tsükli kohta koos 1120 mg durvalumabiga iga 3 nädala järel. Pärast keemiaravi lõppemist said ilma objektiivse haiguse progressioonita patsiendid edasi durvalumabi annuses 1500 mg iga 4 nädala järel koos olapariibi platseebo tablettidega kaks korda ööpäevas säilitusravina kuni haiguse progressioonini.</p> <p><b>Plaatinaapõhine keemiaravi + durvalumab + olapariib:</b> plaatinaapõhine keemiaravi (paklitakseel ja karboplatiin) iga 3 nädala järel maksimaalselt 6 tsükli kohta koos 1120 mg durvalumabiga iga 3 nädala järel. Pärast keemiaravi lõppemist said ilma objektiivse haiguse progressioonita patsiendid edasi durvalumabi annuses 1500 mg iga 4 nädala järel koos 300 mg olapariibi tablettidega kaks korda ööpäevas säilitusravina kuni haiguse progressioonini.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p><b>Plaatinaapõhine keemiaravi:</b> plaatinaapõhine keemiaravi (paklitakseel ja karboplatiin) iga 3 nädala järel maksimaalselt 6 tsükli kohta koos durvalumabi platseeboga iga 3 nädala järel. Pärast keemiaravi lõppu said ilma objektiivse haiguse progressioonita patsiendid durvalumabi platseebot iga 4 nädala järel ja olapariibi platseebo tablette kaks korda ööpäevas säilitusravina kuni haiguse progressioonini.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Ravi kestis haiguse progressioonini (RECIST v1.1 järgi), vastuvõetamatu toksilisuseni või ravi katkestamiseni muudel põhjustel.</p> <p><b>Andmelõike kuupäeval 12. aprill 2023:</b></p> <p>ITT populatsioonis oli patsientide jälgimisaja mediaan keemiaravi + durvalumab ja keemiaravi + durvalumab + olapariib rühmas 15,4 kuud ning ainult keemiaravi rühmas 12,6 kuud.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p>	<p>Progressioonivaba elulemus (<b>PFS</b>), mis põhines uurija hinnangul vastavalt RECIST v1.1-le</p>

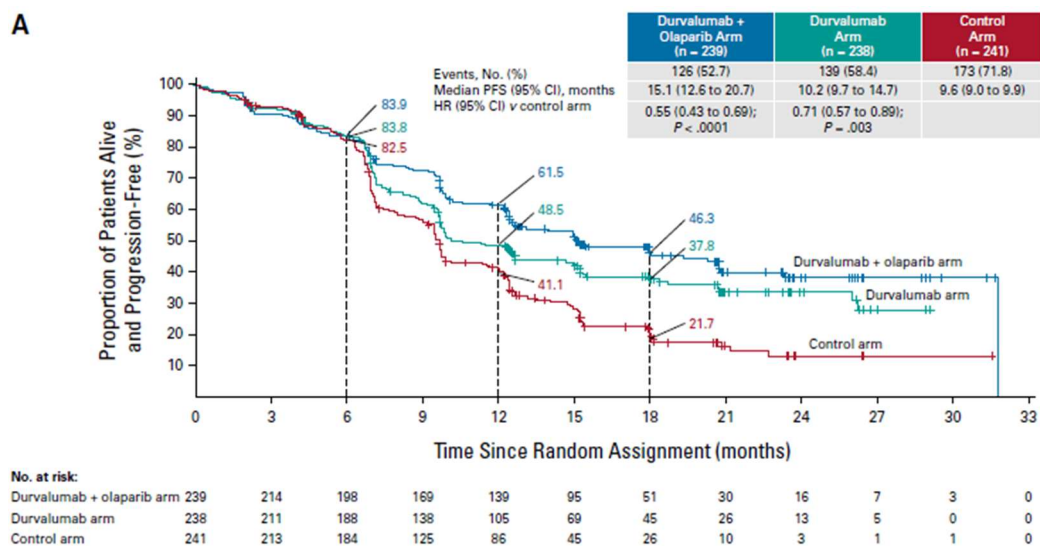


4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

**Progressioonivaba elulemus (PFS)**

ITT populatsioonis:

- Platinapõhise keemiaravi + durvalumab rühmas oli 29% madalam risk haiguse progresseerumiseks või surmaks võrreldes ainult keemiaravi saavate patsientide rühmaga (Joonis 3; Tabel 1)
  - HR=0,71 (95% CI: 0,57-0,89); p=0,003
  - PFS-i mediaan 10,2 kuud vs 9,6 kuud
  - 18-kuu PFS 37,8% vs 21,7%
- Platinapõhise keemiaravi + durvalumab + olapariib rühmas oli 45% madalam risk haiguse progresseerumiseks või surmaks võrreldes ainult keemiaravi saavate patsientide rühmaga (Joonis 3; Tabel 1)
  - HR=0,55 (95% CI: 0,43-0,69); p<0,0001
  - PFS-i mediaan 15,1 kuud vs 9,6 kuud
  - 18-kuu PFS 46,3% vs 21,7%
- Tundlikkusanalüüsina läbi viidud pimendatud keskse hindamiskomitee tulemused olid sarnased uurija hinnanguga.
  - Keemiaravi + durvalumab võrreldes ainult keemiaraviga: HR=0,74 (95% CI: 0,58-0,94)
  - Keemiaravi + durvalumab + olapariib võrreldes ainult keemiaraviga: HR=0,55 (95% CI: 0,42-0,70)



**Joonis 3. PFS tulemused ITT populatsioonis (andmelõike kuupäev 12.aprill 2023)**

**Tabel 1. PFS tulemused ITT populatsioonis**

Subgroup	Durvalumab + Olaparib Arm n = 239	Durvalumab Arm n = 238	Control Arm n = 241
Progression events or death, No. (%)	126 (52.7)	139 (58.4)	173 (71.8)
PFS, months, median (95% CI) <sup>a</sup>	15.1 (12.6 to 20.7)	10.2 (9.7 to 14.7)	9.6 (9.0 to 9.9)
HR (95% CI) v control arm <sup>b</sup>	0.55 (0.43 to 0.69); <i>P</i> < .0001	0.71 (0.57 to 0.89); <i>P</i> = .003	
HR (95% CI) v durvalumab arm <sup>b</sup>	0.78 (0.61 to 0.99)		
6-month PFS rate, % (95% CI) <sup>a</sup>	83.9 (78.6 to 88.0)	83.8 (78.4 to 88.0)	82.5 (76.9 to 86.8)
12-month PFS rate, % (95% CI) <sup>a</sup>	61.5 (54.9 to 67.4)	48.5 (41.8 to 54.9)	41.1 (34.6 to 47.5)
18-month PFS rate, % (95% CI) <sup>a</sup>	46.3 (39.2 to 53.0)	37.8 (31.0 to 44.5)	21.7 (16.0 to 27.9)

*CI, usaldusvahemik; HR, riskitiheduse määr (hazard ratio)*

Alarühmade analüüsis eelistasid kõik täheldatud HR-punkthinnangud durvalumabi ravirühmasid, võrreldes ainult keemiaravi saanud patsientide rühmaga (**Error! Reference source not found.**).

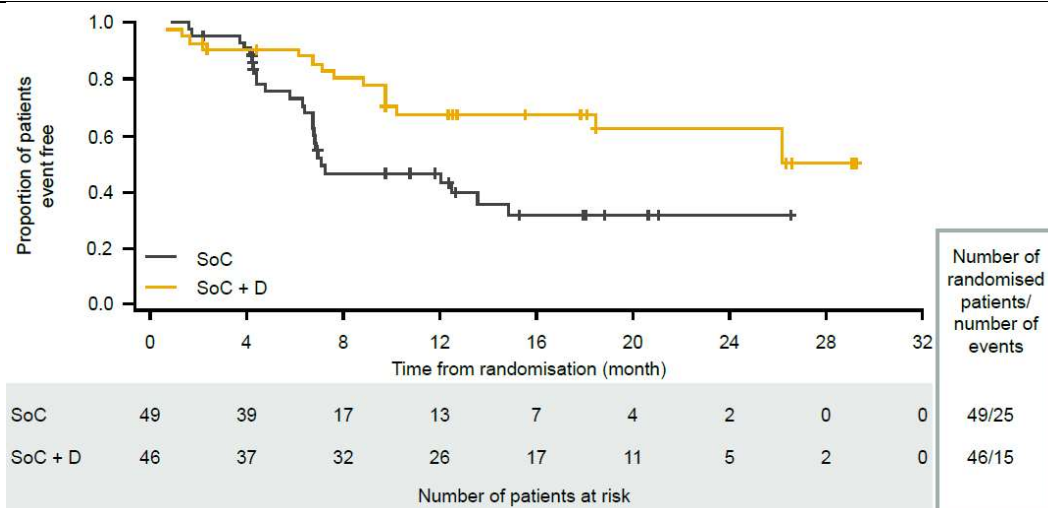
#### PFS dMMR populatsioonis:

PFS-i jälgimisaja mediaan dMMR kasvaja staatusega tsenseeritud patsientidel oli 15,5 kuud platinapõhise keemiaravi + durvalumab rühmas ja 10,2 kuud platinapõhise keemiaravi rühmas.

Keemiaravi + durvalumab rühmas saavutati kliiniliselt oluline PFS kasu võrreldes ainult keemiaravi saanud patsientide rühmas (Joonis 4; Tabel 2). Kaplan-Meieri kõverad eraldusid umbes 4 kuud pärast randomiseerimist ja erinevus püsis kogu jälgimisperioodi jooksul keemiaravi + durvalumab kasuks.

Lisaks viitab KM-i kõvera platoo sellele, et patsiendid võivad pikemas perspektiivis jääda progresseerumisvabaks ja lõppkokkuvõttes olla sarnase suremusega kui üldpopulatsioon, mis näitab, et neid patsiente võib lugeda paranenuks.

- Platinapõhise keemiaravi + durvalumab rühmas oli 58% madalam risk haiguse progresseerumiseks või surmaks võrreldes ainult keemiaravi saavate patsientide rühmaga
  - HR=0,42 (95% CI: 0,22-0,80)
  - Andmete küpsus: 40,6%
  - PFS sündmuseid: 15 (32,6%) sündmust keemiaravi + durvalumab rühmas vs 25 (51,0%) sündmust keemiaravi rühmas
  - Mediaan PFS: mitte saavutatud vs 7,0 kuud
  - 18-kuu PFS: 67,9% vs 31,7%



#### Joonis 4. PFS tulemused dMMR populatsioonis

SoC: keemiaravi; SoC + D: keemiaravi + durvalumab

Tabel 2. PFS tulemused dMMR populatsioonis

Subgroup	Durvalumab + Olaparib Arm	Durvalumab Arm	Control Arm
dMMR	n = 48	n = 46	n = 49
Progression events or death, No. (%)	18 (37.5)	15 (32.6)	25 (51.0)
PFS, months, median (95% CI) <sup>a</sup>	31.8 (12.4 to NR)	NR (NR to NR)	7.0 (6.7 to 14.8)
HR (95% CI) v control arm <sup>c</sup>	0.41 (0.21 to 0.75)	0.42 (0.22 to 0.80)	
HR (95% CI) v durvalumab arm <sup>d</sup>	0.97 (0.49 to 1.98)		
6-month PFS rate, % (95% CI) <sup>a</sup>	87.2 (73.8 to 94.1)	90.6 (76.9 to 96.4)	73.1 (56.6 to 84.2)
12-month PFS rate, % (95% CI) <sup>a</sup>	70.0 (54.7 to 81.0)	67.9 (51.1 to 80.0)	43.3 (27.3 to 58.3)
18-month PFS rate, % (95% CI) <sup>a</sup>	62.7 (46.9 to 75.0)	67.9 (51.1 to 80.0)	31.7 (16.7 to 47.9)

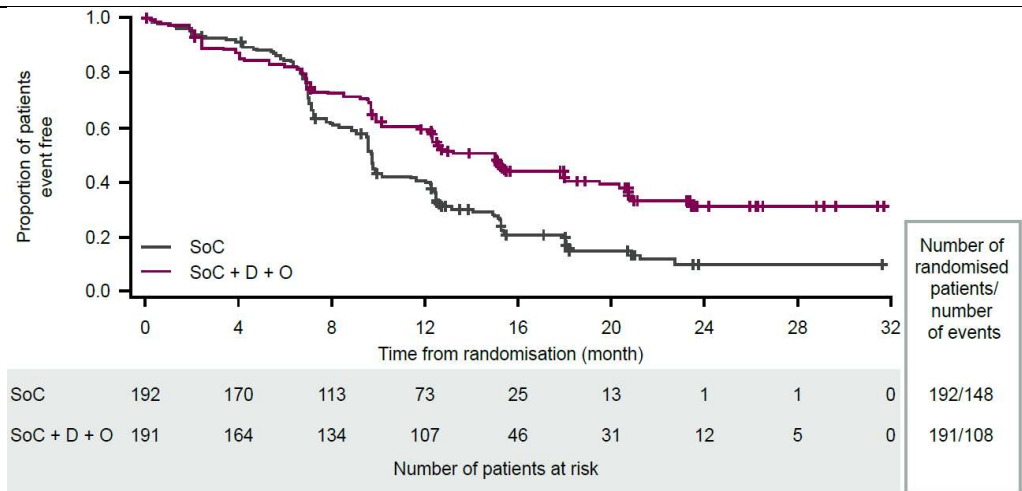
CI, usaldusvahemik; HR, riskitiheduse määr (hazard ratio)

#### PFS pMMR populatsioonis:

Jälgimisaja mediaan pMMR kasvaja staatusega tsenseeritud patsientidel oli 15,2 kuud platinapõhise keemiaravi + durvalumabi + olapariibi rühmas ja 12,8 kuud platinapõhise keemiaravi rühmas.

Keemiaravi + durvalumab + olapariib rühmas saavutati kliiniliselt oluline PFS kasu võrreldes ainult keemiaravi saanud patsientide rühmas (Joonis 5; Tabel 3):

- Platinapõhise keemiaravi + durvalumab + olapariib rühmas oli 43% madalam risk haiguse progresseerumiseks või surmaks võrreldes ainult keemiaravi saavate patsientide rühmaga
  - HR=0,57 (95% CI: 0,44-0,73)
  - Andmete küpsus: 66,1%
  - PFS sündmuseid: 108 (56,5%) sündmust keemiaravi + durvalumab + olapariib rühmas vs 148 (77,1%) sündmust keemiaravi rühmas
  - Mediaan PFS: 15,0 kuud vs 9,7 kuud
  - 18-kuu PFS: 42,0% vs 20,0%



### Joonis 5. PFS tulemused pMMR populatsioonis

SoC: keemiaravi; SoC + D + O: keemiaravi + durvalumab + olaparib

**Tabel 3. PFS tulemused pMMR populatsioonis**

Subgroup	Durvalumab + Olaparib Arm	Durvalumab Arm	Control Arm
pMMR	n = 191	n = 192	n = 192
Progression events or death, No. (%)	108 (56.5)	124 (64.6)	148 (77.1)
PFS, months, median (95% CI) <sup>a</sup>	15.0 (12.4 to 18.0)	9.9 (9.4 to 12.5)	9.7 (9.2 to 10.1)
HR (95% CI) v control arm <sup>c</sup>	0.57 (0.44 to 0.73)	0.77 (0.60 to 0.97)	
HR (95% CI) v durvalumab arm <sup>c</sup>	0.76 (0.59 to 0.99)		
6-month PFS rate, % (95% CI) <sup>a</sup>	83.1 (77.0 to 87.7)	82.4 (76.1 to 87.1)	84.4 (78.4 to 88.9)
12-month PFS rate, % (95% CI) <sup>a</sup>	59.4 (52.0 to 66.0)	44.4 (37.1 to 51.4)	40.8 (33.6 to 47.8)
18-month PFS rate, % (95% CI) <sup>a</sup>	42.0 (34.1 to 49.6)	31.3 (24.2 to 38.6)	20.0 (14.1 to 26.7)

#### 4.2.7 Teised tulemusnäitajad

Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

- Üldine elulemus (**OS**)
- Objektivne ravivastuse määr (**ORR**) - parim objektivne ravivastus kui kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus.
- Ravivastuse kestus (**DoR**)
- Patsiendi poolt teatatud tulemused – **elukvaliteet**. Elukvaliteeti hinnati kasutades EORTC QLQ-C30 küsimustikku.

EORTC QLQ-C30 on küsimustik, mis hindab vähihaigete elukvaliteeti; lisaks üldise tervise seisundi ja tervisega seotud elukvaliteedi (HRQoL) hindamisele hinnatakse selles olulisi funktsionaalseid domeene (nt füüsiline, emotsionaalne ja rolli) ning levinud vähisümptomeid (nt väsimus, valu, iiveldus/oksendamine ja isutus). Kõikide EORTC QLQ-C30 domeenide skoorid jäävad vahemikku 0 kuni 100; kõrgemad skoorid HRQoL-il ja funktsionaalsetel skaaladel näitavad paremat HRQoL-i / funktsioneerimist, samas kui sümptomite skaalade kõrgemad skoorid näitavad suurema raskusastmega sümptomite esinemist. Kliiniliselt oluline muutus algtasemest EORTC QLQ-C30 alamskaalades/skoorides on määratletud kui skooris esineb  $\geq 10$ -punktiline muutus.

- Ohutus

#### 4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

### Üldine elulemus (OS)

ITT populatsioonis:

Andmelõike kuupäevaks 12. aprill 2023 oli jälgimisaja mediaan keemiaravi rühmas 18,6 kuud (vahemik 0,5-32,9), keemiaravi + durvalumab rühmas 18,4 kuud (vahemik

2,1-33,0) ning keemiaravi + durvalumab + olapariib rühmas 18,7 kuud (vahemik 1,1-33,4).

Keemiaravi + durvalumab raviskeem omas 27% madalamat suremuse riski võrreldes ainult keemiaravi saavate patsientide rühmaga, kuid statistiliselt olulist erisust esimeses OS vaheanalüüsis ei saavutatud:

- HR=0,77 (95% CI: 0,56–1,07); p=0,120
- OS sündmusi: 65 (27,3%) vs 82 (34,0%)
- Mediaan OS: mitte saavutatud vs 25,9 kuud

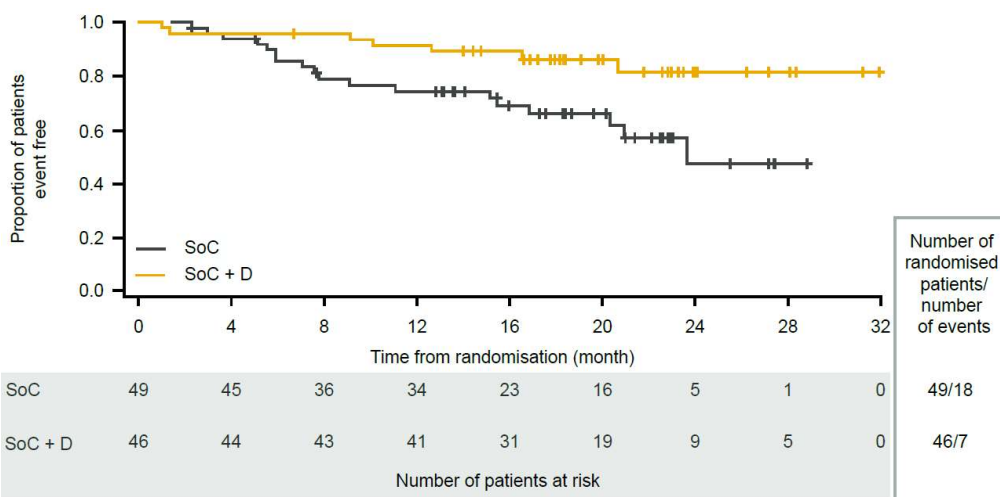
Keemiaravi + durvalumab + olapariib raviskeem omas 41% madalamat suremuse riski võrreldes ainult keemiaravi saavate patsientide rühmaga, kuid statistiliselt olulist erisust (eelmääratletud kui kahepoolne p<0,0006) ei saavutatud:

- HR=0,59 (95% CI: 0,42-0,83); p=0,003
- OS sündmusi: 52 (21,8%) vs. 82 (34,0%)
- Mediaan OS: mitte saavutatud vs 25,9 kuud

dMMR populatsioonis:

Keemiaravi + durvalumab rühmas esines märkimisväärne OS eelis võrreldes ainult keemiaravi saanud patsientidega

- HR=0,34 (95% CI: 0,13-0,79)
- Andmete küpsus: 21,7% (7 OS sündmust keemiaravi + durvalumab rühmas vs 18 sündmust keemiaravi rühmas)
- Mediaan OS: mitte saavutatud vs 23,7 kuud
- 18-kuu OS: 86,1% vs 65,8%



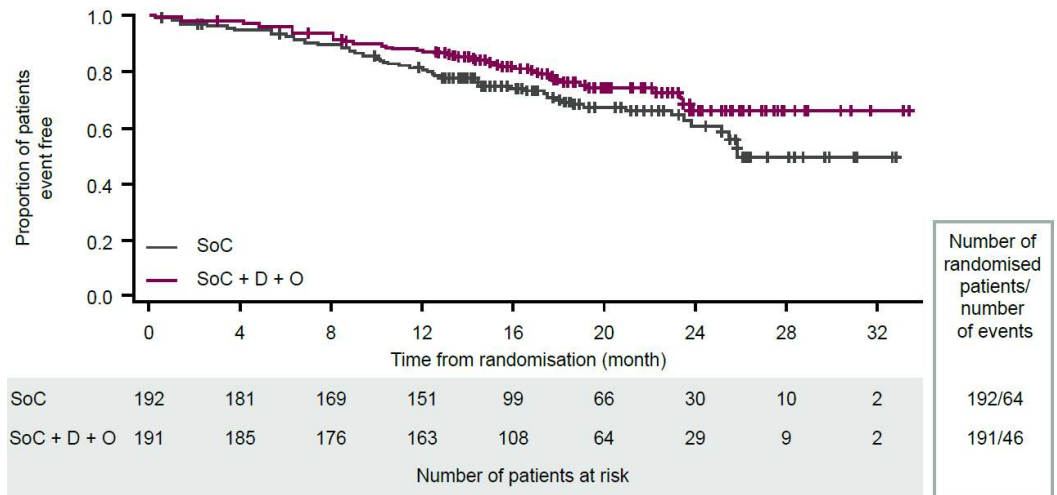
**Joonis 6. OS tulemused dMMR populatsioonis**

SoC: keemiaravi; SoC + D: keemiaravi + durvalumab

### pMMR populatsioonis:

Keemiaravi + durvalumab + olapariib rühmas esines märkimisväärne OS eelis võrreldes ainult keemiaravi saanud patsientidega

- HR=0,69 (95% CI: 0,47-1,00)
- Andmete küpsus: 29% (46 OS sündmust keemiaravi + durvalumab + olapariib rühmas vs 64 sündmust keemiaravi rühmas)
- Mediaan OS: mitte saavutatud vs 25,9 kuud
- 18-kuu OS: 76,9% vs 69,9%



### **Joonis 7. OS tulemused pMMR populatsioonis**

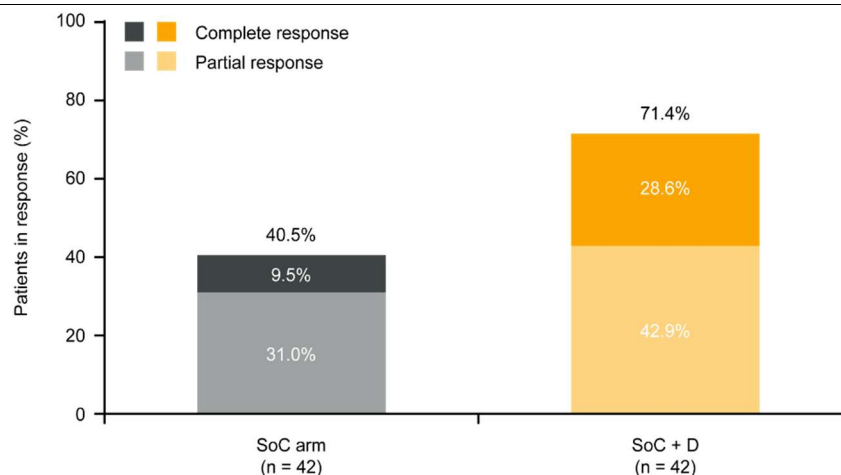
SoC: keemiaravi; SoC + D + O: keemiaravi + durvalumab + olapariib

### **ORR**

#### dMMR populatsioonis:

Keemiaravi + durvalumab rühmas paranes ORR märkimisväärselt võrreldes ainult keemiaravi saanud patsientidega. Lisaks saavutas täieliku ravivastuse keemiaravi + durvalumab rühmas ligi kolm korda rohkem patsiente võrreldes keemiaravi rühmaga (Joonis 8)

- ORR saavutamine: 30 patsienti (71,4%) vs 17 patsienti (40,5%)
- OR=3,68 (95% CI: 1,51-9,39)
- Täielik ravivastus: 28,6% vs 9,5%



### Joonis 8. ORR tulemused dMMR populatsioonis

SoC: keemiaravi; SoC + D: keemiaravi + durvalumab

#### pMMR populatsioonis:

Keemiaravi + durvalumab + olapariib rühmas oli ORR marginaalselt suurem kui ainult keemiaravi saanud patsientidel. Samas saavutas täieliku ravivastuse keemiaravi + durvalumab + olapariib rühmas märkimisväärselt rohkem patsiente võrreldes keemiaravi rühmaga

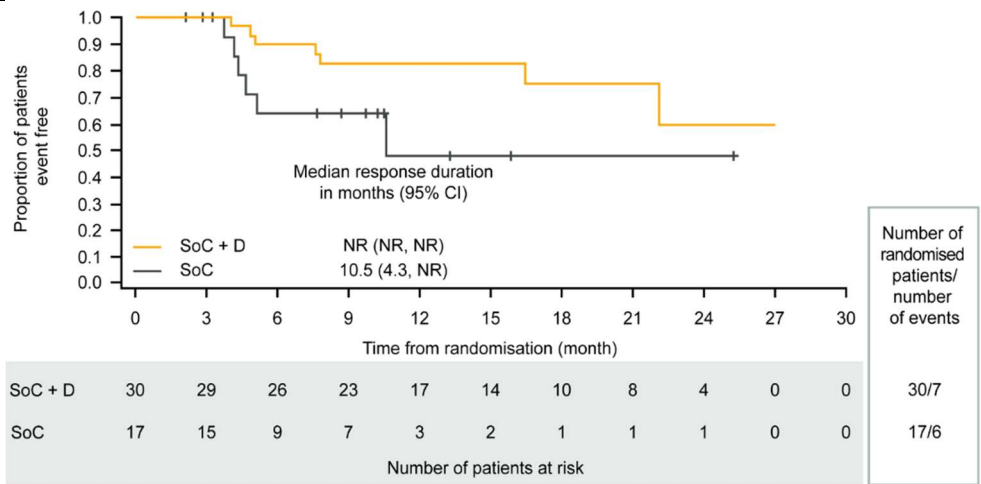
- ORR saavutamine: 90 patsienti (61,2%) vs 92 patsienti (59,0%)
- OR=1,10 (95% CI: 0,69-1,74)
- Täielik ravivastus: 15,6% vs 9,6%

#### **DoR**

#### dMMR populatsioonis:

Keemiaravi + durvalumab rühmas esines DoR kliiniliselt oluline paranemine võrreldes keemiaravi rühmaga. Kaplan-Meier kõverad eraldusid umbes 4 kuud pärast randomiseerimist.

- DoR mediaan: mitte saavutatud (keemiaravi + durvalumab) vs 10,5 kuud (keemiaravi)
- 18-kuu DoR: 75,2% vs 48,2%



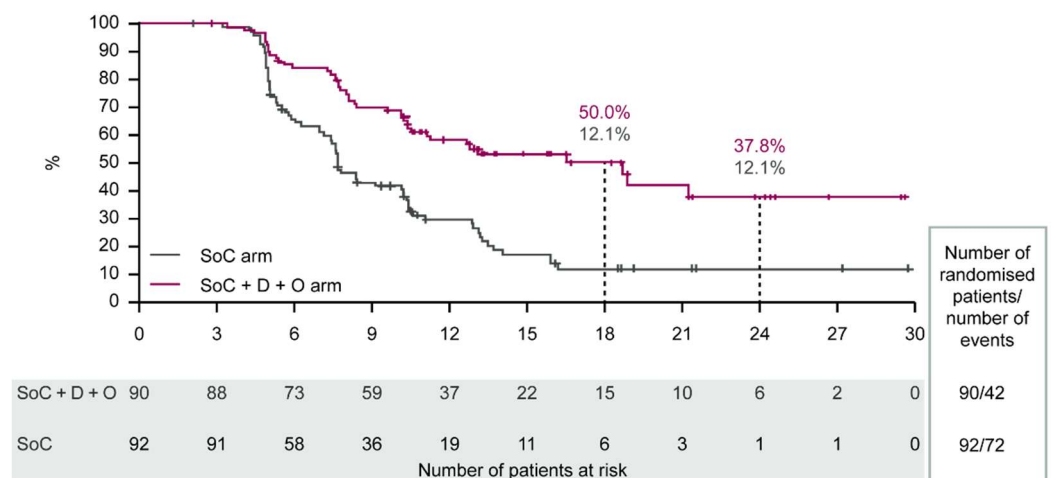
**Joonis 9. DoR tulemused dMMR populatsioonis**

NR, mitte saavutatud; SoC: keemiaravi; SoC + D: keemiaravi + durvalumab

pMMR populatsioonis:

Keemiaravi + durvalumab + olapariib rühmas esines DoR kliiniliselt oluline paranemine võrreldes keemiaravi rühmaga.

- DoR mediaan: 18,7 kuud vs 7,6 kuud
- 18-kuu DoR: 50,0% vs 12,1%



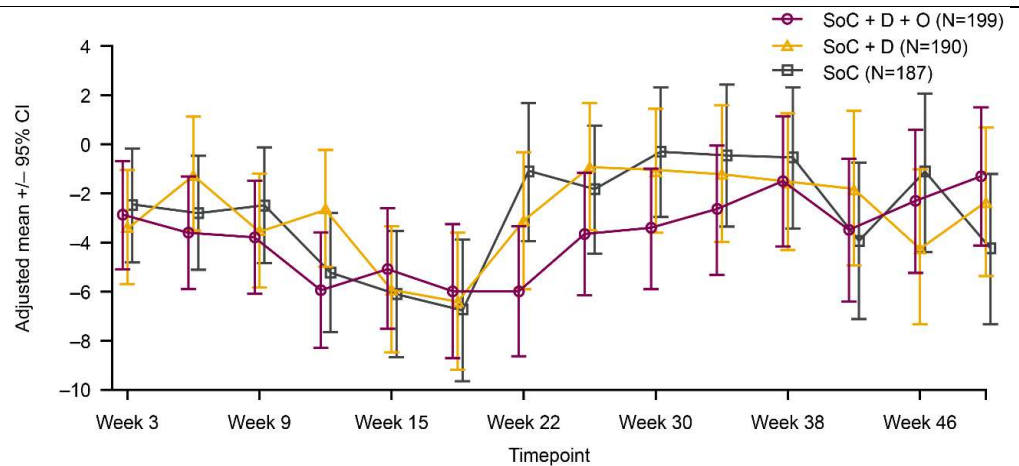
**Joonis 10. DoR tulemused pMMR populatsioonis**

SoC: keemiaravi; SoC + D + O: keemiaravi + durvalumab + olapariib

**Elukvaliteet [41]**

Keskmine muutus algväärtusest 12 kuu jooksul üldises tervisega seotud elukvaliteedi (HRQoL) skoorides ei näidanud keemiaravi + durvalumabi rühmas kliiniliselt olulist halvenemist võrreldes ainult keemiaravi saanud patsientidega (-2,8 keemiaravi rühmas, -2,7 keemiaravi + durvalumab rühmas). Keemiaravi faasis vähenesid HRQoL-i skoorid võrreldes algtasemega mõlemas ravirühmas; pärast keemiaravi faasi lõppu suurenesid funktsioneerimise skoorid (Joonis 11). Ükski funktsioneerimise ja sümptomi skoori keskmine muutus ei olnud kliiniliselt oluline.





**Joonis 11. EORTC QLQ-C30 skoori muutus algtasemest kogu uuringupopulatsioonis**

*CI: usaldusvahemik; SoC: keemiaravi; SoC + D: keemiaravi + durvalumab; SoC + D + O: keemiaravi + durvalumab + olapariib*

### Ohutus

Ravirühmades olid kõige sagedamini teatatud mistahes astme kõrvaltoimed aneemia, iiveldus, väsimus või asteenia ja alopeetsia kogu uuringuperioodi vältel ning iiveldus, aneemia ja väsimus või asteenia ainult säilitusravi faasis. Enamik säilitusravi faasis esinevaid kõrvaltoimeid olid madala raskusastmega.

Keemiaravi, keemiaravi + durvalumabi ja keemiaravi + durvalumabi + olapariibi rühmades oli **≥3. astme kõrvaltoimete esinemissagedus** kogu uuringuperioodi vältel vastavalt 56,4%, 54,9% ja 67,2% ning säilitusravi faasis vastavalt 16,6%, 16,4% ja 41,1%. **≥3. astme neutropeenia üldine esinemissagedus** oli vastavalt 23,3%, 21,7% ja 26,0% ning **≥3. astme aneemia üldine esinemissagedus** oli vastavalt 14,4%, 15,7% ja 23,5%.

**Tõsisaid kõrvaltoimeid** esines 30,9%, 31,1% ja 35,7% keemiaravi, keemiaravi + durvalumabi ja keemiaravi + durvalumabi + olapariibi rühma patsientidest ning surmaga lõppenud juhtumeid esines vastavalt 3,4%, 1,7% ja 2,1%. Seejuures ei registreeritud keemiaravi + durvalumabi ega keemiaravi + durvalumabi + olapariibi rühmas säilitusravi perioodil ühtegi surmajahu.

Kogu uuringuperioodi jooksul esines **immuunvahendatud kõrvaltoimeid** vastavalt 6,8%, 28,1% ja 23,5% patsientidest keemiaravi, keemiaravi + durvalumabi ja keemiaravi + durvalumabi + olapariibi rühma patsientidest. Keemiaravi + durvalumab rühmas olid kogu uuringuperioodi jooksul registreeritud sagedaseimad (>2%) immuunvahendatud kõrvaltoimed hüpotüreoidsed sündmused, dermatiit/lööve, hepaatilised sündmused ja hüpertüreoidsed sündmused; säilitusravi perioodil olid sagedaseimad (>2%) immuunvahendatud kõrvaltoimed hüpotüreoidsed sündmused ja kõhulahtisus/koliit. Keemiaravi + durvalumab + olapariib rühmas olid kogu uuringuperioodi jooksul registreeritud sagedaseimad (>2%) immuunvahendatud kõrvaltoimed hüpotüreoidsed sündmused, dermatiit/lööve, hepaatilised sündmused ja pneumoniit; säilitusravi perioodil olid sagedaseimad (>2%) immuunvahendatud kõrvaltoimed hüpotüreoidsed sündmused, dermatiit/lööve ja hepaatilised sündmused.

	Kõrvaltoimeid hallati tavaliselt annuse muutmise, mitte ravi katkestamise teel. <b>Kõrvaltoimeid, mis viisid mis tahes uuringuravi katkestamiseni</b> , esines keemiaravi, keemiaravi + durvalumabi ja keemiaravi + durvalumabi + olapariibi rühmas vastavalt 44 (18,6%), 49 (20,9%) ja 58 (24,4%) patsiendil.
--	--

### 4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

#### 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus		
	<b>Durvalumab monoteraapiana</b>	<b>Durvalumab kombinatsioonis keemiaraviga</b>	<b>Plaatinapõhine keemiaravi + durvalumab + olapariib</b>
Väga sage (≥1/10)	Ülemiste hingamisteede infektsioonid, Hüpotüreos, Köha/produktiivne köha, Kõhulahtisus, Kõhuvalu, Lööve, Kihelus, Artralgia, Pürekia	Aneemia, leukopeenia, Neutropeenia, Trombotsütopeenia, Hüpotüreos, Vähenenud söögiisu, Perifeerne neuropaatia, Köha/produktiivne köha, Kõhulahtisus, Kõhuvalu, Kõhukinnisus, Iiveldus, Oksendamine, Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine võialaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, Lööve, Alopeetsia, Kihelus, Artralgia, Pürekia, Väsimus, Perifeersed tursed	Ülemiste hingamisteede infektsioon, Aneemia, Leukopeenia, Neutropeenia, Trombotsütopeenia, Hüpotüreos, Vähenenud söögiisu, Perifeerne neuropaatia, Pearinglus, Peavalu, Düsgeusia, Köha/produktiivne köha, Düspnoe, Kõhulahtisus, Kõhuvalu, Kõhukinnisus, Iiveldus, Oksendamine, Stomatiit, Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine võialaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, Lööve, Alopeetsia, Kihelus, Artralgia, Müalgia, Vere kreatiniinisalduse suurenemine, Pürekia, Väsimus, Perifeersed tursed
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Pneumoonia, Gripp, Suuõõne kandidiaas, Hammaste ja suuõõne pehmete kudede infektsioonid, Hüpertüreos,	Pneumoonia, Ülemiste hingamisteede infektsioonid, Hammaste ja suuõõne pehmete kudede infektsioonid, Febriilne neutropeenia,	Pneumoonia, Suuõõne kandidiaas, Hammaste ja suuõõne pehmete kudede infektsioonid, Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia, Febriilne neutropeenia,

	Pneumoniit, Düsfoonia, Hepatiit, Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine võialaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, Öine higistamine, Müalgia, Vere kreatiniinisalduse suurenemine, Düsuuria, Perifeersed tursed, Infusiooniga seotud reaktsioonid	Pantsütopeenia, Hüpertüreoos, Türeoidiit, Pneumoniit, Stomatiit, Hepatiit, Dermatiit, Müalgia, Vere kreatiniinisalduse suurenemine, Düsuuria, Infusiooniga seotud reaktsioon	Lümfopeenia, Ülitundlikkus, Hüpertüreoos, Türeoidiit, Venossed trombemboolilised sündmused, Pneumoniit, Düsfoonia, Düspepsia, Koliit, Dermatiit, Düsuuria, Infusiooniga seotud reaktsioon
Rasked kõrvaltoimed	Kõige sagedamad $\geq 3$ . astme kõrvaltoimed on pneumoonia (3,6%) ja aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (2,9%).	Kõige sagedamad $\geq 3$ . astme kõrvaltoimed on neutropeenia (30,7%), aneemia (17,1%), trombotsütopeenia (9,9%), leukopeenia (6,4%), väsimus (4,5%), febrilne neutropeenia (2,9%), aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (2,1%) ja pneumoonia (2,0%).	Kõige sagedamad ( $> 2\%$ ) $\geq 3$ . astme kõrvaltoimed on neutropeenia (25,2%), aneemia (23,5%), leukopeenia (6,7%), trombotsütopeenia (5,9%), väsimus (5,5%), febrilne neutropeenia (3,4%), iiveldus (2,9%), aspartaadi aminotransferaasi /alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (2,9%) ja perifeerne neuropaatia (2,5%).
Võimalikud tüsistused	Immuunvahendatud kõrvaltoimed (immuunvahendatud pneumoniit, hepatiit, koliit, endokrinopaatiad, nefriit, lööve, müokardiit, pankreatiit), Infusiooniga seotud reaktsioonid		

#### 4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

**Immuunvahendatud kõrvaltoimete** kahtluse korral tuleb kliiniliselt hinnata, kas tegu on immuunvahendatud kõrvaltoimega või on tekkinud patsiendi seisundil muu tekkepõhjus. Kui on tegu immuunvahendatud kõrvaltoimega, tuleb sõltuvalt kõrvaltoimest ja selle raskusastmest kas durvalumabi manustamine edasi lükata või alaliselt lõpetada. Sõltuvalt kõrvaltoime raskusastmest võib olla vajalik glükokortikoidravi ja sõltuvalt avaldumisest endokriinravi. Glükokortikoidravi vajavate juhtude korral tuleb pärast kõrvaltoime taandumist raskusastmeni  $\leq$  I alustada glükokortikoidravi annuse järk-järgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul. Seisundi halvenemise või mitteparanemise korral tuleb kaaluda glükokortikoidravi annuse suurendamist ja/või täiendavate süsteemsete immunosuppressantide kasutamist.

Patsiente tuleb jälgida **infusiooniga seotud reaktsioonide** nähtude ja sümptomite suhtes. Durvalumabi saanud patsientidel on teatatud rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest. Infusiooniga seotud reaktsioone tuleb ravida vastavalt SPC-s esitatud soovitudele. I või II raskusastme puhul võib kaaluda premedikatsooni kasutamist järgnevate infusioonireaktsioonide ennetamiseks. III või IV raskusastme

puhul tuleb raskeid infusiooniga seotud reaktsioone ravida vastavalt ravisutuse tavapraktikale, asjaomastele kliinilistele ravijuhenditele ja/või erialaseltsi suunistele.

#### 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

*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
1. Tervishoiuteenus	<b>327R:</b> Endomeetriumi kasvaja kemoteraapia	1) tsisplatiini kombinatsioon doksorubitsiiniga: metastaatilise endomeetriumi ravi 2) paklitakseeli kombinatsioon platinapreparaatidega: metastaatilise endomeetriumi ravi, kui antratsükliin on vastunäidustatud 3) tsisplatiini kombinatsioon ifosfamiidiga: levinud endomeetriumi ravi

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. ESMO [32]	2022	Puudub. <i>Durvalumabi koos keemiaraviga DUO-E uuringu põhjal on hiljuti (juuli 2024) hinnatud MCBS skooriga 3 (dMMR) ja skooriga 4 (pMMR) [4]. Lisaks on hinnangutes välja toodud, et selle raviskeemiga saavutatakse pikaajaline platoo PFS tulemuste kõveral.</i>	
		<u>Retsidiveerunud/metastaatiline EC:</u>	

		<ul style="list-style-type: none"> <li>Keemiaravi karboplatiini ja paklitakseeliga <u>MSI-H/dMMR retsidiveerunud/metastaatiline EC</u>:</li> <li>Korrata platinapõhist keemiaravi</li> <li>Doksorubitsiin</li> <li>Paklitakseel</li> <li>Dostarlimab</li> <li>Pembrolizumab</li> </ul>	[I,A] [IV,C] [IV,C] [IV,C] [III,B; MCBS 3] [I,A; MCBS 4]
2. NCCN [30]	2024	<u>Stadium III-IV või retsidiveerunud dMMR EC:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Karboplatiin/paklitakseel/<b>durvalumab</b></li> </ul>	Kategooria 1
		<b>Eelistatud raviskeemid:</b> <u>Stadium I-IV või retsidiveerunud EC:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Karboplatiin/paklitakseel</li> </ul> <u>Stadium III-IV või retsidiveerunud EC, v.a. kartsinosarkoom:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Karboplatiin/paklitakseel/pembrolizumab</li> </ul> <u>Stadium III-IV või retsidiveerunud EC:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Karboplatiin/paklitakseel/dostarlimab</li> </ul> <u>Stadium III/IV või retsidiveerunud HER2-positiivne seroosne kartsinoom:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Karboplatiin/paklitakseel/trastuzumab</li> </ul> <u>Stadium III/IV või retsidiveerunud HER2-positiivne kartsinosarkoom:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Karboplatiin/paklitakseel/trastuzumab</li> </ul>	Kategooria 2A (Kategooria 1 kui retsidiveerunud kartsinosarkoom) Kategooria 1 Kategooria 1 Kategooria 2A Kategooria 2A

### 5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

**DUO-E** [1–3,40] III faasi uuringus uuriti durvalumabi kliinilist efektiivsust ja ohutust esimeses reas kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga, millele järgnes durvalumabi ± olapariibi säilitusravi patsientidel, kellel oli esmadiagnoositud kaugelearenenud või retsidiveerunud EC. Võrdlusrühmana kaasati uuringusse nii ravijuhiste poolt soovitatud kui ka reaalelus valdavalt kasutusel olev platinapõhine keemiaravi karboplatiini ja paklitakseeliga [30,32,35–38].

Nii ITT populatsioonis (SoC + D: HR=0,71; SoC + D + O: HR=0,55) kui ka dMMR (SoC + D: HR=0,42) ning pMMR (SoC + D + O: HR=0,57) populatsioonides täheldati durvalumabi sisaldanud raviskeemi saanud patsientidel **kliiniliselt olulist PFS kasu** võrreldes ainult keemiaravi saanud patsientidega. Seejuures oli keemiaravi + durvalumab raviskeemi hinnanguline **PFS kasu dMMR populatsioonis 9,7 kuud** ning keemiaravi + durvalumab + olapariib raviskeemi hinnanguline **PFS kasu pMMR populatsioonis 5,3 kuud** [4].

Nii dMMR kui ka pMMR populatsioonis olid patsientide demograafilised ja haiguse tunnused algtasemel ravirühmade vahel üldiselt hästi tasakaalus ja vastavuses kogu uuringupopulatsiooniga (FAS, *Full Analysis Set*), näidates uuringutulemuste usaldusväärsust nendes populatsioonides.

PFS-i kasu keemiaravi + durvalumab rühmas võrreldes ainult keemiaravi saavate patsientidega täheldati dMMR populatsioonis varem kui FAS-is, mis näitab ravi suuremat kasu selles alampopulatsioonis, kusjuures ligikaudu 68% keemiaravi + durvalumab rühma patsientidest dMMR populatsioonis jäi 18 kuu jooksul progressioonivabaks, võrreldes ligikaudu 32% -ga keemiaraviga ravitud rühmas. Ka pMMR populatsioonis jäi keemiaravi + durvalumab + olapariib rühmas uuringu 18. kuuks progressioonivabaks ligi kaks korda rohkem patsiente kui ainult keemiaravi rühmas (42,0% vs 20,0%).

Durvalumabi rühmades täheldati lisaks PFS kasule ka **üldise elulemuse (OS) märkimisväärset paranemist** võrreldes ainult keemiaraviga nii ITT populatsioonis (SoC + D: HR=0,77 ja SoC + D + O: HR=0,59), dMMR populatsioonis (SoC + D: HR 0,34), kui ka pMMR populatsioonis (SoC + D + O: HR=0,69).

Kooskõlas PFS-i ja OS-i kasuga paranes durvalumabiga ravitud patsientidel ORR kliiniliselt oluliselt rohkem kui ainult keemiaraviga ravitud rühmas (dMMR populatsioonis: 71,4% vs. 40,5%; OR=3,68; 95% CI: 1,51-9,39). pMMR populatsioonis oli durvalumab + olapariib rühma ORR kasu marginaalne (61,2% vs 59,0%; OR=1,10; 95% CI: 0,69-1,74). Seejuures saavutas täieliku ravivastuse durvalumabiga kaks kuni kolm korda rohkem patsiente kui ainult keemiaraviga (dMMR: 28,6% vs. 9,5%; pMMR: 15,6% vs. 9,6%). **Lisaks paranes kliiniliselt oluliselt ka ravivastuse kestus (DoR)** durvalumabi sisaldavates rühmades võrreldes ainult keemiaravi rühmaga (18-kuu DoR dMMR populatsioonis: 75,2% vs 48,2%; pMMR populatsioonis: 50% vs 12,1%).

**Kokkuvõttes** näitavad DUO-E uuringu andmed, et keemiaravi koos durvalumabiga (± olapariib), omab soodsat ohutusprofiili ning pakub märkimisväärselt paremaid PFS- ja OS-tulemusi võrreldes ainult keemiaravi saavate patsientidega. Seega kujutab durvalumabi (± olapariib) lisamine plaatina põhisele standardravile endast olulist edasiminekut esmase kaugelearenenud või retsidiveerunud EC-ga patsientide ravis. Ühtlasi lahendab durvalumabi (± olapariib) lisamine keemiaravile olulise katmata vajaduse esimese rea ravimaastikul, pakkudes uudset raviskeemi koos sellele järgneva säilitusraviga, mis võib haiguse progresseerumist ja retsidiveerumist oluliselt edasi lükata.

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Ravi peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst.

Durvalumabi soovitatav annus on 1120 mg kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeeliga iga 3 nädala (21 päeva) järel minimaalselt 4 kuni 6 tsükli, seejärel durvalumab 1500 mg iga 4 nädala järel monoterapiiana (dMMR patsiendid) või kombinatsioonis 300 mg olapariibiga kaks korda ööpäevas (pMMR patsiendid).

#### Lahuse valmistamine

Durvalumabi käsitlemisel tuleb järgida aseptikanõudeid. Ravimit tuleb visuaalselt uurida nähtavate osakeste ja värvimuutuste osas. Võtke durvalumabi viaali(de)st süstla abil välja vajalik kogus infusioonilahuse kontsentraati ja lisage see intravenoosse infusioonilahuse kotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust. Segage lahjendatud lahust, kallutades kotti õrnalt ühele ja teisele poole. Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon peab olema

vahemikus 1 mg/ml kuni 15 mg/ml. Ärge laske lahusel külmuda ega raputage lahust. Visake viaali allesjäänud kasutamata lahus ära.

### Manustamine

Manustage infusioonilahus veenisiseselt 1 tunni vältel infusioonisüsteemi abil, mis on varustatud steriilse valke vähesiduva 0,2- või 0,22-mikronilise *in-line* filtriga. Mitte manustada sama infusioonisüsteemi kaudu samaaegselt koos teiste ravimitega.

Kui durvalumabi manustatakse kombinatsioonis keemiaraviga, tuleb durvalumab manustada enne keemiaravi samal annustamispäeval.

Ravi durvalumabiga kestab haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

## 7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Teenuse osutajaks on onkoloogia tegevusloaga keskhaigla või kohalik haigla, kellel on varasem kogemus endomeetriumi vähi ravis.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ambulatoorselt, päevaravis, üksikutel juhtudel statsionaarselt
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	-
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Ravi peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst. Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendava väljaõppe vajadus 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?	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	-

### 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	1		
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 <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	5 dMMR	14	268
	12 pMMR	17	
<i>Lisandub Olapariib (pMMR)</i>		<i>198 pakendit, Soodusravimite nimekirja alusel</i>	
2. aasta	10 dMMR	14	537
	24 pMMR	17	
<i>Lisandub Olapariib (pMMR)</i>		<i>397 pakendit, Soodusravimite nimekirja alusel</i>	
3. aasta	15 dMMR	14	805
	36 pMMR	17	
<i>Lisandub Olapariib (pMMR)</i>		<i>595 pakendit, Soodusravimite nimekirja alusel</i>	
4. aasta	15 dMMR	14	805
	36 pMMR	17	
<i>Lisandub Olapariib (pMMR)</i>		<i>595 pakendit, Soodusravimite nimekirja alusel</i>	



### 9.3 Prognoosi aluse selgitus

Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositi perioodil 2017-2021 keskmiselt 239 emakakehavähi (C54) esmasjuhtu aastas. Nendest eeldatavalt ligi 95-97% on endomeetriumiivähi patsiendid ehk keskmiselt 229 patsienti. Nendest 23%-36% ehk 52-84 patsienti on dMMR staatusega ning 64%-77% ehk 145-179 patsienti on pMMR staatusega. Staadium I ja II on ligi 80%-il ning kaugelearenenud haigus ligi 20%-il. Taasteke I ja II staadiumist esineb 15,5-17,1%-il patsientidest. Kokku on durvalumab raviks sobilikke ehk primaarse kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumiivähiga Eestis **kokku keskmiselt 68 patsienti**.

**Tabel 4, Durvalumabi potentsiaalne sihtrühm Eestis**

Durvalumabi sihtgrupp Eestis	Osakaal	Patsientide arv	Allikas
Emakakehavähi esinemissagedus	100%	239	Tervise Arengu Instituut, keskmine C54 haigusjuhtude arv eelneva 5 aasta jooksul (2017-2021) [42] / Vähk Eestis 2021. aastal diagnoositud C54 esmasjuhtude arv [9]
Endomeetriumiivähk	95-97%	227-232	[6,7]
dMMR staatus	23%-36%	52-84	[33]
pMMR staatus	64%-77%	145-179	[33]
Staadium I ja II	77,8%	177-180	Vähk Eestis 2021 [9]
Taasteke I ja II staadiumis	15,5%–17,1%	27-31	[21,22]
Staadium III ja IV	16,8%	38-39	Vähk Eestis 2021 [9]
<b>Durvalumab raviks sobilikke ehk primaarse kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumiivähiga patsiente</b>			<b>ITT: 65-70</b> <b>dMMR: 15-25</b> <b>pMMR: 42-54</b>

Eeldame, et esimesel aastal saavad durvalumabi 25% kõigist sobilikest patsientidest (n=17), teisel aastal 50% (n=34) ja alates kolmandast aastast 75% (n=51) kõigist sobilikest patsientidest.

Durvalumabi soovitatav annus on 1120 mg kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga iga 3 nädala (21 päeva) järel minimaalselt 4 kuni 6 tsüklit, seejärel durvalumab 1500 mg iga 4 nädala järel kas monoterapiaga (dMMR) või kombinatsioonis olapariibiga (pMMR).

Uuringu DUO-E esmase vaheanalüüsi kohaselt said patsiendid mediaanselt 6,0 tsüklit keemiaravi, millele järgnes säilitusravi faasis mediaanselt kas 7,4 kuud (225 päeva ehk 8 tsüklit) ravi durvalumabi monoterapiaga või 9,8 kuud (298 päeva ehk 10,6 tsüklit) ravi durvalumabiga kombinatsioonis olapariibiga.

Kuna durvalumab on saadaval 500 mg viaalina, siis kulub algse keemiaravi faasis ühe patsiendi kohta keskmiselt 18 viaali durvalumabi ning säilitusravi faasis vastavalt kas 24 (dMMR) või 32 (pMMR) viaali. Arvestades, et üks teenus sisaldab 1500 mg, ehk kolm viaali, saab patsient keskmiselt 14 (dMMR) kuni 17 (pMMR) teenust aastas.

## Olapariibi kasutus

pMMR patsientide säilitusravis kasutatakse durvalumabi kombinatsioonis olapariibiga.

Tagamaks näidustuse põhists ravi on vajalik laiendada ka olapariibi soodustingimustel väljakirjutamise piirangut.

Olapariibi soovitatav annus on 300 mg kaks korda ööpäevas (ehk 600 mg ööpäevas) [43]. Olapariib (Lynparza) on saadaval 150 mg N56 pakendina, millest jagub 14 päevaks. Arvestades, et olapariibi kasutatakse ainult endomeetriumiivähi säilitusravi perioodil (uuringus DUO-E keskmiselt 9,8 kuud ehk 298 päeva), kulub ühe patsiendi raviks kokku 21,3 pakendit. Arvestades, et mitte kõik patsiendid ei lisandu ravile aasta algusest, siis on prognoosis eeldatud, et üks patsient kasutab aastas keskmiselt 10 pakendit olapariib (Lynparza) 150 mg 56TK.

### 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
Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	36%
Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	34%
Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia	30%

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

*Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.*

Ambulatoorse osutamise korral:

3004 - Eriarsti korduv vastuvõtt

7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine kuni 24 tundi

Päevaravis:

3075 - Tervishoiuteenused päevaravis

7419 ei lisandu

Statsionaaris:

Voodipäeva kood (2066/2065)

7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine kuni 24 tundi

10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

*Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.*

Ambulatoorselt:

3004 - Eriarsti korduv vastuvõtt

7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine kuni 24 tundi

Päevaravis:

3075 - Tervishoiuteenused päevaravis

7419 ei lisandu

Statsionaaris:

	Voodipäeva kood (2066/2065) 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine kuni 24 tundi
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?  <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Jah. Patsiente ravitakse täna teenuse 327R (Endomeetriumi kasvaja kemoterapiakuur) alt.  Teenuse 327R kasutus väheneb vastavalt punkt 9.3 all kirjeldatud prognoosile.
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?	Uusi ravijuhte ei teki, kõik sihtrühma patsiendid saavad täna ravi endomeetriumi kasvaja kemoterapiakuuri (327R) alt.
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> .  <i>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.</i>  <i>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.</i>	Ravi hõlmab arstivisiite, vereanalüüse ja radioloogilisi uuringuid (KT või MRT).  Valepaardumisreparatsiooni geeni defekti (dMMR) staatuse määramine: Immunohistokeemiline või -tsütoloogiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (üks klaas), kood 66804.
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> .  <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	Ravi hõlmab arstivisiite, vereanalüüse ja radioloogilisi uuringuid (KT või MRT).
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimele kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Ei ole teada.

<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?	-

<b>11. Kulud ja kulutõhusus</b>		
11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus		
Esitatakse eraldi.		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte		
Esitatakse eraldi.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
Taotlejale teadaolevalt ei ole avaldatud ühtegi kulutõhususe hinnangut.		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Valmisolek puudub.		

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <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>	Ravimit manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, seega on ravimi väärkasutamine vähetõenäoline.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Liigkasutamine on vähetõenäoline.

<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>	
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei ole kohaldatav.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
<p>Durvalumab kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga on näidustatud kauglearenenud või retsiveerunud endomeetriumi vähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kellele sobib süsteemne ravi, millele järgneb säilitusravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• durvalumab monoteerapiana valepaardumisreparatsiooni geeni defektiga (<i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) endomeetriumi vähi korral;</li> <li>• durvalumab kombinatsioonis olapariibiga toimiva valepaardumisreparatsiooni geeniga (<i>mismatch repair proficient</i>, pMMR) endomeetriumi vähi korral.</li> </ul>	

### 13. Kasutatud kirjandus

1. Westin SN, Moore K, Chon HS, Lee J-Y, Thomes Pepin J, Sundborg M, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol.* 2024;42: 283–299. doi:10.1200/JCO.23.02132
2. Baurain J-F, Chon HS, Pepin JT, Sundborg M, Gold M, Kim B-G, et al. Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with or without olaparib as a firstline treatment for endometrial cancer: Overall survival and additional secondary efficacy endpoints by mismatch repair status in the DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 Trial. *Gynecol Oncol.* 2024;190: S62–S63. doi:10.1016/j.ygyno.2024.07.092
3. Chon HS, Pepin JT, Sundborg M, Gold M, Kim B-G, Blank S, et al. Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with or without olaparib as first-line treatment for endometrial cancer (DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10): Objective response rate and duration of response by mismatch repair status. *Gynecol Oncol.* 2024;190: S61–S62. doi:10.1016/j.ygyno.2024.07.091

4. ESMO. ESMO-MCBS Scorecards. [cited 7 Nov 2024]. Available: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards>
5. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, et al. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primer*. 2021;7: 1–22. doi:10.1038/s41572-021-00324-8
6. American Cancer Society. Key Statistics for Uterine Sarcoma. [cited 25 Oct 2024]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/types/uterine-sarcoma/about/key-statistics.html>
7. National Cancer Institute. Uterine Cancer—Patient Version - NCI. [cited 25 Oct 2024]. Available: <https://www.cancer.gov/types/uterine>
8. Globocan. Cancer Today. 2022 [cited 23 Oct 2024]. Available: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&sexes=2&group\\_populations=1&multiple\\_populations=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&sexes=2&group_populations=1&multiple_populations=1)
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. Tervise Arengu Instituut; 2024. Available: [https://www.tai.ee/sites/default/files/2024-07/vahiraport\\_2021.pdf](https://www.tai.ee/sites/default/files/2024-07/vahiraport_2021.pdf)
10. Zhang S, Gong T-T, Liu F-H, Jiang Y-T, Sun H, Ma X-X, et al. Global, Regional, and National Burden of Endometrial Cancer, 1990-2017: Results From the Global Burden of Disease Study, 2017. *Front Oncol*. 2019;9: 1440. doi:10.3389/fonc.2019.01440
11. National Cancer Institute. Rising Endometrial Cancer Rates Spur New Approaches to Prevention. 28 Jun 2022 [cited 25 Oct 2024]. Available: <https://prevention.cancer.gov/news-and-events/blog/rising-endometrial-cancer-rates-spur-new-approaches-prevention>
12. Cancer Research UK. Cancer incidence for common cancers. In: Cancer Research UK [Internet]. 13 May 2015 [cited 25 Oct 2024]. Available: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/common-cancers-compared>
13. WHO. Estimated number of new cases from 2022 to 2050, Incidence, Females, age [0-85+] Corpus uteri. [cited 25 Oct 2024]. Available: <https://gco.iarc.who.int/today/>
14. SEER. Corpus and Uterus, NOS. Recent Trends in SEER Age-Adjusted Incidence Rates, 2000-2020. [cited 25 Oct 2024]. Available: [https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=58&data\\_type=1&graph\\_type=2&compareBy=age\\_range&chk\\_age\\_range\\_1=1&chk\\_age\\_range\\_16=16&chk\\_age\\_range\\_62=62&chk\\_age\\_range\\_122=122&chk\\_age\\_range\\_160=160&chk\\_age\\_range\\_166=166&rate\\_type=2&hdn\\_sex=3&race=1&stage=101&advopt\\_precision=1&advopt\\_show\\_ci=on&hdn\\_view=0&advopt\\_show\\_apc=on&advopt\\_display=2#resultsRegion0](https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=58&data_type=1&graph_type=2&compareBy=age_range&chk_age_range_1=1&chk_age_range_16=16&chk_age_range_62=62&chk_age_range_122=122&chk_age_range_160=160&chk_age_range_166=166&rate_type=2&hdn_sex=3&race=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=2#resultsRegion0)
15. ESMO. Endometrial Cancer: a guide for patients. 2012. Available: <https://www.esmo.org/content/download/6604/115031/1/EN-Endometrial-Cancer-Guide-for-Patients.pdf>

16. American Cancer Society. Endometrial Cancer Symptoms | Signs of Endometrial Cancer. [cited 25 Oct 2024]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/types/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>
17. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*. 2016;93: 468–474.
18. Jaishuen A, Kunakornporamat K, Viriyapak B, Benjapibal M, Chaopotong P, Petsuksiri J, et al. Incidence and clinical outcomes of non-endometrioid carcinoma of endometrium: Siriraj Hospital experience. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15: 2905–2909. doi:10.7314/apjcp.2014.15.6.2905
19. Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli RL. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol*. 2006;103: 709–713. doi:10.1016/j.ygyno.2006.05.013
20. Morrison J, Balega J, Buckley L, Clamp A, Crosbie E, Drew Y, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;270: 50–89. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.11.423
21. Barbosa L, Silveira E, Napoleao B, Ribeiro M, Pagani M, Silveira V. EP098/#769 Endometrial cancer: assessment of incidence, staging and survival in a university hospital. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32. doi:10.1136/ijgc-2022-igcs.189
22. Akhavan S, Mohseni M, Gilani M, Mousavi A, Sheikhhasani S, Feizabad E. Prevalence and clinicopathological differences between type I and type II of endometrial cancer. *PJMHS*. 2021;15: 992–995.
23. Cosgrove CM, Backes FJ, O'Malley D, Bixel KL, Suarez AA, Fowler JM, et al. Endometrial Cancer: Who Lives, Who Dies, Can We Improve Their Story? *The Oncologist*. 2021;26: 1044–1051. doi:10.1002/onco.13934
24. Huijgens ANJ, Mertens HJMM. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts Views Vis ObGyn*. 2013;5: 179–186.
25. Evrard C, Alexandre J. Predictive and Prognostic Value of Microsatellite Instability in Gynecologic Cancer (Endometrial and Ovarian). *Cancers*. 2021;13: 2434. doi:10.3390/cancers13102434
26. Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35: 157–165. doi:10.1016/j.soncn.2019.02.002
27. Ferrandina G, Petrillo M, Mantegna G, Fuoco G, Terzano S, Venditti L, et al. Evaluation of quality of life and emotional distress in endometrial cancer patients: a 2-year prospective, longitudinal study. *Gynecol Oncol*. 2014;133: 518–525. doi:10.1016/j.ygyno.2014.03.015
28. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2021;155 Suppl 1: 45–60. doi:10.1002/ijgo.13866

29. Klicka K, Grzywa TM, Klinke A, Mielniczuk A, Włodarski PK. The Role of miRNAs in the Regulation of Endometrial Cancer Invasiveness and Metastasis-A Systematic Review. *Cancers*. 2021;13: 3393. doi:10.3390/cancers13143393
30. NCCN. Uterine neoplasms. NCCN Guidelines. v.3.2024. Available: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
31. Yen T-T, Wang T-L, Fader AN, Shih I-M, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. 2020;39: 26–35. doi:10.1097/PGP.0000000000000585
32. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Gianneli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2022;33: 860–877. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.009
33. Alexa M, Hasenburg A, Battista MJ. The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Possible Impact on Adjuvant Treatment Decisions. *Cancers*. 2021;13: 1478. doi:10.3390/cancers13061478
34. Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2023;21: 181–209. doi:10.6004/jnccn.2023.0006
35. Monk BJ, Smith G, Lima J, Long GH, Alam N, Nakamura H, et al. Real-world outcomes in patients with advanced endometrial cancer: A retrospective cohort study of US electronic health records. *Gynecol Oncol*. 2022;164: 325–332. doi:10.1016/j.ygyno.2021.12.008
36. Martins D, O’Sullivan DE, Boyne DJ, Cheung WY, Allonby O, Habash M, et al. Understanding Characteristics, Treatment Patterns, and Clinical Outcomes for Individuals with Advanced or Recurrent Endometrial Cancer in Alberta, Canada: A Retrospective, Population-Based Cohort Study. *Curr Oncol Tor Ont*. 2023;30: 2277–2289. doi:10.3390/curroncol30020176
37. Liu J, Emond B, Maiese EM, Lafeuille M-H, Lefebvre P, Ghelerter I, et al. Real-world utilization and outcomes of systemic therapy among patients with advanced or recurrent endometrial cancer in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2022;38: 1935–1945. doi:10.1080/03007995.2022.2112872
38. Coleman RL, Garside J, Hurteau J, Nguyen J, Kobayashi M. Treatment Patterns and Outcomes Among Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer Initiating First-Line Therapy in the United States. *J Health Econ Outcomes Res*. 2023;10: 82–90. doi:10.36469/001c.87853
39. Kelkar SS, Prabhu VS, Zhang J, Corman S, Macahilig C, Rusibamayila N, et al. Treatment patterns and real-world clinical outcomes in patients with advanced endometrial cancer that are non-microsatellite instability high (non-MSI-high) or mismatch repair proficient (pMMR) in the United States. *Gynecol Oncol Rep*. 2022;42: 101026. doi:10.1016/j.gore.2022.101026



40. EMA. Imfinzi (durvalumab). Ravimi omaduste kokkuvõte. Available: [https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_et.pdf)
41. AstraZeneca. DUO-E Clinical Study Report: A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. 2023.
42. PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. In: Tervisestatistika ja terviseuringute andmebaas [Internet]. [cited 23 Oct 2024]. Available: [http://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_02Haigestumus\\_\\_04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/](http://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/)
43. EMA. Lynparza (olapariib). Ravimi omaduste kokkuvõte. Available: [https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_et.pdf)

Taotluse esitamise kuupäev	28/11/2024
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Maie Thetloff <i>Allkirjastatud digitaalselt</i>
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>	NA