

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga primaarselt kaugelearenenud või retsiveerunud endomeetriumi kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutel.
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberkandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1679
<b>Kuupäev</b>	11.03.2025

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatud teenuse osutamise näidustus on õige, asjakohane ning põhjendatud Eesti oludes.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Endomeetriumi vähi iseloomustus (etioloogia, levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane.

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

Taotlus baseerub KEYNOTE-868 (NRG-GY018) uuringu tulemustele (randomiseeritud mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga 3. faasi uuring, milles hinnati pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis paklitakseeli ja karboplatiiniga kaugelearenenud või retsiveerunud endomeetriumi vähi patsientidel, sh dMMR ja pMMR kasvajatega patsiendid). Taotluses esitatud KEYNOTE-868 uuring on asjakohane ning andmed (tulemusnäitajate numbrilised väärtused, usaldusintervalli andmed ja ka olulisuse tõenäosuse näitaja p-value) on korrektselt esitatud. Uuringutulemused on nii statistiliselt kui ka kliiniliselt olulised.

### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

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

### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud andmed tõenduspõhisusest on ammendavad, maailmapraktika kohta andmeid ei ole lisatud.

### 6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses välja toodud alternatiivse raviviisi teenuse kood 327R on õige, Eestis kasutatakse reeglina CP (karboplatiin ja paklitakseel) raviskeemi. Alternatiivse

raviviisi võrdlus taotletava teenusega on esitatud tuginedes uuringu KEYNOTE-868 andmetele, esitatud andmed on korrektsed.

Alates 01.01.2025 on alternatiivse raviviisina võimalik teenuskood 434R patsientidele, kellel on dMMR/MSI-H retsidiveerunud või kaugelearenenud endomeetriumivähk ja kes on kandidaadid süsteemsele ravile, 3-nädalane ravikuur.

dMMR/MSI-H molekulaarsesse alagruppi kuulub umbes 30% endomeetriumivähi patsientidest ning seega ei hõlma alternatiivne ravimeetod kõiki taotletava teenuse patsiente.

Näidustus põhineb RUBY uuringul. Dostarlimab pluss karboplatiin-paklitakseel (CP) on soovitatav ravivõimalus valepaardumisreparatsiooni geenide defektiga (mismatch repair deficient, dMMR) / mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (microsatellite instability-high, MSI-H) esmase kaugelearenenud või korduva endomeetriumivähi korral.[27], [28] 118 dMMR/MSI-H primaarse kaugelearenenud või korduva endomeetriumivähiga patsiendil läbiviidud analüüsis oli ravi dostarlimabi ja CP-ga 24,79-kuulise mediaan jälgimisperioodi järel - statistiliselt olulise ja kliiniliselt tähendusliku püsiva progresseerumisvaba elulemuse kasuga (mediaan PFS: NR vs 7,7 kuud; riskisuhe [HR]: 0,28,  $p < 0,001$ ),

- kliiniliselt olulise üldise elumuse (overall survival, OS) tõusuga (HR: 0,30; nominaalne  $p = 0,0016$ ) ja dostarlimab pluss CP ravi seostati 24. kuul üldise elumusega 83,3% vs 58,7% platseebo pluss CP puhul. 78 patsiendiga analüüsis, kellel esines dMMR/MSI-H esmane kaugelearenenud või korduv endomeetriumi vähk 24,79-kuulise mediaan jälgimisperioodi jooksul, saavutati dostarlimabi ja CP ravi korral püsiv ravivastus 24. kuul 62,1% patsientidest, võrreldes 13,2% patsientidega, keda raviti platseebo pluss CP-ga. Läbiviidud uuringu vaheanalüüs näitas, et 24,79-kuulise mediaan jälgimisperioodi jooksul 118 primaarse kaugelearenenud või korduva endomeetriumivähiga dMMR/MSI-H patsiendist 107 patsiendil tagas ravi dostarlimabi ja CP-ga kliiniliselt olulise üldise ravivastuse määra tõusu (+8,6%) ja üldise ravivastuse määra tõusu (+9,9%). [5], [6]

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

Taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid, viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel. Raviskeem sisaldub Ameerika erialaühenduse ravijuhises (NCCN v. 3.2024) 1. kategooria soovitusena ja ESMO MCBS Scorecardi hinnang on 4. ESMO 2022 endomeetriumivähi ravijuhis on koostatud enne taotletud näidustuse registreerimist.

## **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

## **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Nõustun taotluses kirjeldatuga, ravikogemus pembrolizumabiga on Eestis olemas teistel näidustustel.

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

Nõustun taotluses esitatud teenust vajavate patsientide arvu ja teenuse osutamise kordade arvu prognoosiga, täpsemaid andmeid ei ole.

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

**12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule**

Nõustun taotluses kirjeldatud tervishoiuteenustega, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule.

**12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule**

Nõustun taotluses kirjeldatud tervishoiuteenustega, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule.

**12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?**

Olenevalt, kuidas planeeritakse uut teenust kodeerida (kas koos või ilma 327R teenuskoodiga), võib koodi 327R kasutus muutuda.

**12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?**

Nõustun taotluses esitatuga, et tegemist ei ole uute ravijuhtudega.

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

Ei kaasne.

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

Ei kaasne.

**12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele**

Teaduslikult tõendatud mõju töövõimetuse kestusele ei ole teada.

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

Nõustun taotluses esitatuga, et omaosalus ei ole kohaldatav.

**14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Nõustun taotluses esitatuga.

**15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Nõustun taotluses esitatuga, et patsiendi isikupära võimalik mõju ravitulemusele ei ole kohaldatav.

#### 16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Kohaldamise tingimused tulenevad teenuse näidustusest, mis on onkoloogilises tavapraktikas alati kasutusel. Taotluses teenuse kohaldamise tingimusi ei ole kirjeldatud.

#### 17. Kokkuvõte

Taotluse eesmärgiks on lisada Eesti Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu uus kood primaarselt kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutel pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga. Taotluse aluseks on KEYNOTE-868 (NRG-GY018) uuring, mille tulemused kinnitavad, et pembrolizumabi lisamine karboplatiinile ja paklitakseelile (senine tavapraktika) on statistiliselt ja kliiniliselt oluline nii dMMR kui ka pMMR populatsioonis. Pembrolizumab kombinatsioonis kemoteraapiaga on eelistatud ravisoovitus esimese rea raviks NCCN 2024 ravijuhiste järgi ja ESMO MCBS Scorecardi hinnang on 4.

#### 18. Kasutatud kirjandus

- [1] Ramez N Eskander, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023 Jun 8;388(23):2159-2170. doi: 10.1056/NEJMoa2302312. Epub 2023 Mar 27. Saadaval: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36972022/>
- [2] Ravimi Keytruda (pembrolizumab) kinnitatud tooteinfo. Saadaval: [https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/keytruda-epar-product\\_information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/keytruda-epar-product_information_et.pdf)
- [3] European Society of Medical Oncology. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Saadaval: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)01207-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)01207-8/fulltext)
- [4] NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Uterine Neoplasms, NCCN Guidelines Version 3.2024. Saadaval: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
- [5] “Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer | NEJM.” Accessed: Nov. 22, 2023. [Online]. Available: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2216334?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2216334?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- [6] GSK., “A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY). Clinical Study Report. 2023.” 2023.
- [7] Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. Vähiregister. Saadaval: [https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_02Haigestumus\\_\\_04Pahaloomu\\_lisedKasvajad/?tablelist=true](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04Pahaloomu_lisedKasvajad/?tablelist=true)

- [8] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021; 31:12-39 Saadaval: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33397713/>
- [9] Bryan J et al. Management of Immune-Related Adverse Events Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. Saadaval: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.21.01440>.
- [10] Taotletud näidustuse EMA avalik hindamisaruanne. Saadaval: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0153-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0153-epar-assessment-report-variation_en.pdf)