

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Merck Sharp & Dohme OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	A. H. Tammsaare tee 47, Tallinn 11316
1.3 Taotleja telefoninumber	█
1.4 Taotleja e-posti aadress	andres.muursepp@msd.com
1.5 Kaastaotleja	Eesti Onkoterapia Ühing
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Kristiina Ojamaa
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	█
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Kristiina.Ojamaa@kliinikum.ee
2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	Taotluse eesmärgiks on luua uus TTL kood : Pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga primaarselt kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutel.
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga primaarselt kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutel.
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

<input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁵ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁶ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 ⁷
<p>2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus</p> <p><i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i></p>
<p>Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus efektiivne raviskeem :</p> <p>Pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga primaarselt kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutel.</p>

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p>NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	<p>Pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga on näidustatud primaarselt kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanutele. ²</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>C54- Endomeetriumi vähk (C54.0;C54.1; C54.2; C54.3;C54.8; C54.9)</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, ehulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressurside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

Endomeetriumi ehk emakavähk on kõige sagedasem günekoloogiline pahaloomuline kasvaja Eestis. Igal aastal haigestub Eestis emakavähki keskmiselt 239 naist (Vähiregister, vaadatud 01.10.2024). Peamiseks haiguse riskifaktoriks on ülekaal. 56% endomeetriumi vähki haigestunutest on vanuses 55-74 aastat. Sagedaseimaks esmaseks sümptomiks on postmenopausaalne veritsus, mis üldjuhul tekib juba haiguse varases staadiumis.

Valdav enamus (66%) kasvajatest avastatakse I staadiumis, mil ravitulemused on väga head⁹. 11% kasvajatest avastatakse III staadiumis ning 8% juhtudest on avastamise hetkel juba kaugmetastaasidega, IV staadiumis. Keskmiselt 10% I staadiumi kasvajatest metastaseerub kahe ravijärgse aasta jooksul.

IV staadiumi (IV A ja IV B staadiumid) eeldatavaks 5-aasta suhteliseks elulemuseks Eestis on vaid 27%.⁹ Kaugmetastaasidega, IVB staadiumi emakakeha vähi 5-aasta elulemus on väga madal, kõigest 15%, mistõttu ravi tõhustamine selles patsientide grupis on oluline.³

Varasemalt on histoloogiliselt klassifitseeritud endomeetriumi vähki peamiselt kahe alatüübina. I tüübi puhul prevaleerub histoloogiliselt endometrioidne, kõrgelt diferentseerunud kartsinoom. Seda haigust iseloomustab varasem avastamine ja pikem elulemus (5-aasta suhteline elumus Eestis 85%). Teise alatüübi puhul on sagedaseimaks histoloogiliseks alavormiks madalalt diferentseerunud seroosne kartsinoom, mida iseloomustab kasvaja agressiivne kulg ja seega lühem elulemus (5-aasta suhteline elulemus 49%)⁹. Alates 2021. aastast eristatakse endomeetriumi vähi korral 4 molekulaarset alatüüpi ning alagruppidesse jaotamine toimub kasvaja molekulaarse profiili alusel¹⁰. Nendeks on POLE mutatsiooniga kasvajakasvajad, MSI-H/dMMR (kõrge mikrosatelliitide ebastabiilsusega/*mismatch repair deficiency*) kasvajakasvajad, madala koopiade arvuga kasvajakasvajad ja kõrge koopiade arvuga kasvajakasvajad. 30% endomeetriumi kartsinoomidest kuuluvad MSI-H/dMMR molekulaarsesse alagruppi¹⁰. Kasvaja molekulaarset profiili on võimalik Eestis määrata Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetikakeskuses, MSI määramiseks saab kasutada lisaks immuunhistokeemilist meetodit. Vastavalt endomeetriumi vähi rahvusvahelisele ravijuhisele¹⁰ teostatakse Eestis kõidele esmastele endomeetriumi vähiga patsientidele molekulaarne profileerimine.

Peamiseks ja tõhusaimaks raviviisiks on endomeetriumi vähi puhul kirurgiline ravi. Kirurgiline ravi tsütoreduktsiooni eesmärgil parandab elulemust ja on oluliseks raviviisiks ka kaugelearenenud ja metastaseerunud kasvajakasvajate korral. Adjuvantseks raviks kasutatakse olenevalt kasvaja molekulaarsest profiilist kiiritusravi või selle kombinatsiooni keemiaraviga. Kasvajate molekulaarne profileerimine annab võimaluse osade kasvajakasvajate puhul adjuvantsest ravist loobuda (POLE mutatsiooni korral) ning vastupidi soovitab polükemoteraapiat koos või ilma kiiritusravita agressiivsema alatüübi korral (N: kõrge koopiade arvuga kasvajakasvajad).

Kaugelearenenud kasvajakasvajate korral on põhiraviviisiks süsteemravi.

Kaugelearenenud või retsidiveerunud kasvajakasvajate korral on tänaseni Eestis esmavalikuks palliatiivne keemiaravi karboplatiini ja paklitakseeliga. I raviliini järgselt on siiani olnud järgneva ravivalikuks doksorubiini monoterapia, harvem on leidnud kasutust iganädalane paklitakseeli raviskeem. Kui karboplatiini ja paklitakseeli sisaldavast ravist on haiguse retsidiveerumisel/pogresseerumisel möödunud enam kui 6 kuud, võib kasutada edasiseks raviks sama raviskeemi.^{4,5} Eestis on kättesaadav immuunravi pembrolizumabiga MSI-H/dMMR (kõrge mikrosatelliitide ebastabiilsusega/*mismatch repair deficiency*) kasvajakasvajate korral kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomi korral, kui haigus on edasi arenenud eelneva plaatinat sisaldava ravi ajal või järel. Pembrolizumab ja lenvatiiniibi kombinatsioon on heaks kiidetud EL-is kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kui haigus progresseerub ravi ajal või pärast ravi mis tahes plaatinat sisaldava raviskeemiga ning kui ei sobi kuratiivne kirurgiline ravi ega kiiritusravi. Raviskeem ei ole Eestis rahastatud ja seega pole kättesaadav.

Eestis 327R teenuses kajastatud ifosfamiidi sisaldav ravikeem on kasutusel vaid emaka sarkoomide korral.

Karboplatiini ja paklitakseeli raviskeemi peamiseks kõrvaltoimeteks on allopeetsia, perifeerne polüneuropaatia ja hematoloogiline toksilisus.

Antud taotluse eesmärgiks on lisada kaugelearenenud või retsiveerunud endomeetriumi I rea ravivalikutesse karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsioon immuunkontrollpunkti inhibiitori pembrolizumabiga kõikidele endomeetriumi molekulaarsetele algruppidele olenemata MSI või MMR staatusest.

Levinud emakavähi progressioonivaba paranemist immuunkontrollpunkti inhibiitori lisamisega raviskeemi ainult MSI-H/dMMR alagrupis on näidanud ka varasemad uuringud^{12,13}. Uuring KEYNOTE-868 alusel pikeneb nii MSS/pMMR (*microsatellite instability-high/mismatch repair proficient*) kui ka MSI-H/dMMR gruppides oluliselt progressioonivaba elulemus.¹

Antud taotlus, pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga, parandaks progressioonivaba elulemust primaarselt kaugelearenenud või retsiveerunud endomeetriumi kartsinoomiga patsientidel.

Pembrolizumab kombinatsioonis kemoteeraapiaga süsteemravi vajab Eestis hinnanguliselt 59 patsienti aastas.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

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

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnadeks olid „Pembrolizumab for primary advanced or recurrent endometrial carcinoma“, valikukriteeriumiks oli faas III kliiniline uuring.

Otsingu tulemusel leiti 1 kliinilise uuringu publikatsiooni, mida antud taotluse valguses käsitleme:

[Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer.](#)

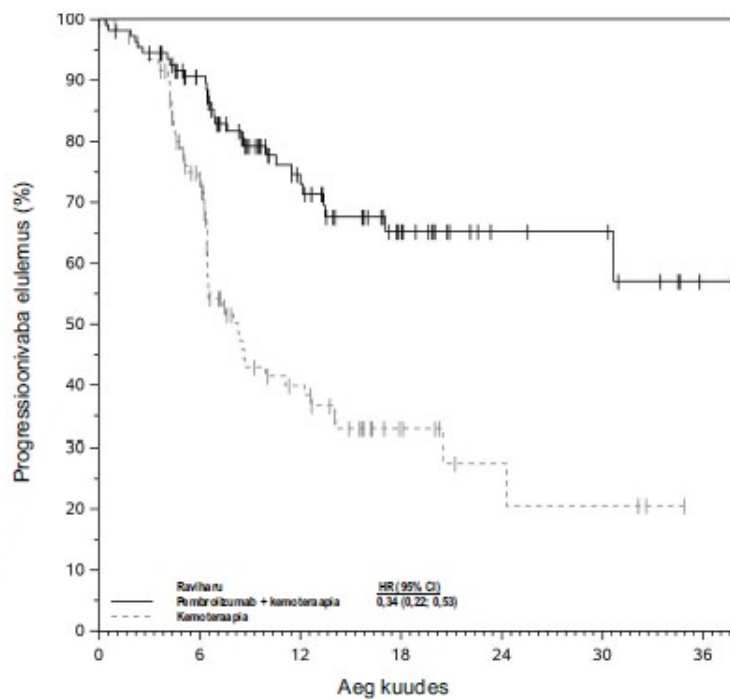
Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, Mannel R, Shahin MS, Cantuaria GH, Girda E, Mathews C, Kavecansky J, Leath CA 3rd, Gien LT, Hinchcliff EM, Lele SB, Landrum LM, Backes F, O'Cearbhaill RE, Al Baghdadi T, Hill EK, Thaker PH, John VS, Welch S, Fader AN, Powell MA, Aghajanian C. *N Engl J Med.* 2023 Jun 8;388(23):2159-2170. doi: 10.1056/NEJMoa2302312. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972022

Uuringupublikatsioonis toodud andmete jälgimisaeg on väikeses ajanihkes võrrelduna tooteinfo² toodud andmetega. Tooteinfo² toodud andmed on täiendavalt üle vaadatud Euroopa Ravimiameti poolt. Antud taotluses esitame andmed kooskõlas kinnitatud tooteinfo² välja tooduga.

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

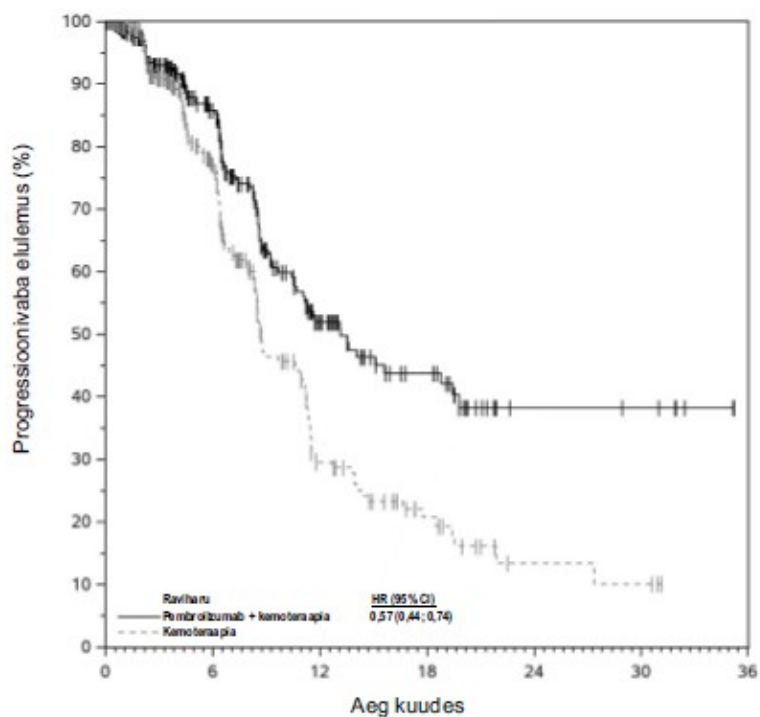
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis paklitakseeli ja karboplatiiniga hinnati uuringus KEYNOTE-868 (NRG-GY018), mis oli randomiseeritud mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga uuring 810-l kaugelearenenud või retsidiiveerunud endomeetriumi kartsinoomiga patsiendil, sh dMMR ja pMMR kasvajatega patsiendid. Patsiendid ei olnud varem saanud süsteemset ravi või olid saanud eelnevalt kemoterapiat adjuvantravi skeemi alusel. Eelnevalt adjuvantset kemoterapiat saanud patsiendid sobisid uuringusse, kui nende kemoterapiavaba intervall oli vähemalt 12 kuud. Uuringusse ei sobinud endomeetriumi sarkoomiga, sh kartsinosarkoomiga patsiendid, aktiivse autoimmuunhaigusega patsiendid ja immunosupressiooni vajava haigusseisundiga patsiendid. Randomiseerimine stratifitseeriti MMR staatuse, ECOG sooritusvõime (0 või 1 vs. 2) ja eelneva adjuvantse kemoterapia järgi.^{1,2}</p> <p>810-st randomiseeritud patsiendist 222-l (27%) oli dMMR kasvaja staatus ja 588-l (73%) pMMR kasvaja staatus.</p> <p>dMMR populatsiooni omadused olid järgmised: vanuse mediaan 66 aastat (vahemik: 37...86), 55% vanuses 65 või enam aastat; 79% valgenahalised, 9% mustanahalised ja 3% asiaadid; 5% hispaania või ladina-ameerika päritolu; 64% ECOG sooritusvõime staatusega 0, 33% ECOG sooritusvõime staatusega 1 ja 3% ECOG sooritusvõime staatusega 2; 61%-l oli haiguse retsidiiv ja 39%-l oli primaarne või püsiv haigus; 5% olid eelnevalt saanud adjuvantset kemoterapiat ja 43% olid eelnevalt saanud radioterapiat. Histoloogilistest alatüüpidest olid esindatud endometrioidne kartsinoom (24% 1. aste, 43% 2. aste ja 14% 3. aste), mujal täpsustamata adenokartsinoom (11%) ja teised (8%, sh dediferentseerunud/diferentseerumata, seroosne ja segatüüpi epitelialne).</p> <p>pMMR populatsiooni omadused olid järgmised: vanuse mediaan 66 aastat (vahemik: 29...94), 54% vanuses 65 või enam aastat; 72% valgenahalised, 16% mustanahalised ja 5% asiaadid; 6% hispaania või ladina-ameerika päritolu; 67% ECOG sooritusvõime staatusega 0, 30% ECOG sooritusvõime staatusega 1 ja 3% ECOG sooritusvõime staatusega 2; 56%-l oli haiguse retsidiiv ja 44%-l oli primaarne või püsiv haigus; 26% olid eelnevalt saanud adjuvantset kemoterapiat ja 41% olid eelnevalt saanud radioterapiat. Histoloogilistest alatüüpidest olid esindatud endometrioidne kartsinoom (17% 1. aste, 19% 2. aste ja 16% 3. aste), seroosne (26%), mujal täpsustamata adenokartsinoom (10%), selgerakuline kartsinoom (7%) ja teised (5%, sh segatüüpi epitelialne ja dediferentseerunud/diferentseerumata).^{1,2}</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel, paklitakseeli 175 mg/m² ja karboplatiini AUC 5 mg/ml/min 6 tsükli, seejärel 400 mg pembrolizumabi iga 6 nädala järel kuni 14 tsükli.^{1,2}</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Platseebo iga 3 nädala järel, paklitakseeli 175 mg/m² ja karboplatiini AUC 5 mg/ml/min 6 tsükli, seejärel platseebo iga 6 nädala järel kuni 14 tsükli.^{1,2}</p>

4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Ravi jätkati kuni haiguse progressioonini, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 20 tsüklit (kuni ligikaudu 24 kuud).^{1,2}</p> <p>Kooskõlas toote omaduste kokkuvõttel tooduga² oli uuringu mediaan jälgimisaeg dMMR ja pMMR populatsioonides vastavalt 13,6 kuud (vahemik: 0,6...39,4 kuud) ja 8,7 kuud (vahemik: 0,1...37,2 kuud).</p>																																		
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli RECIST 1.1 alusel uurija poolt hinnatud PFS dMMR ja pMMR populatsioonides. ^{1,2}																																		
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte² kohaselt tõestati uuringus statistiliselt olulist PFS-i paranemist pembrolizumabi ja kemoterapia rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseebo ja kemoterapia kombinatsiooniga nii dMMR kui ka pMMR populatsioonides. Jälgimisperioodi aja mediaanid olid dMMR ja pMMR populatsioonides vastavalt 13,6 kuud (vahemik: 0,6...39,4 kuud) ja 8,7 kuud (vahemik: 0,1...37,2 kuud) oli progressiooni vaba elulemuse riskitiheduse suhe dMMR populatsioonis 0,34 (95% CI 0,22; 0,53 p-väärtus < 0,0001) ja pMMR populatsioonis 0,57 (95% CI 0,44; 0,74 p-väärtus < 0,0001). See tähendab, et pembrolizumab pluss kemoterapia ravirühmas vähenes patsientide haiguse progressiooni risk 66% dMMR populatsioonis ja 43 % pMMR populatsioonis võrreldes kemoterapia ravirühmaga.^{1,2}</p> <table border="1" data-bbox="555 1151 1495 1491"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Tulemusnäitaja</th> <th colspan="2">dMMR populatsioon</th> <th colspan="2">pMMR populatsioon</th> </tr> <tr> <th>Pembrolizumab koos kemoterapiaga* n = 110</th> <th>Platseebo koos kemoterapiaga* n = 112</th> <th>Pembrolizumab koos kemoterapiaga* n = 294</th> <th>Platseebo koos kemoterapiaga* n = 294</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Juhuga patsientide arv (%)</td> <td>29 (26%)</td> <td>60 (54%)</td> <td>95 (32%)</td> <td>138 (47%)</td> </tr> <tr> <td>Mediaan kuudes (95% CI)</td> <td>NR (30,7; NR)</td> <td>8,3 (6,5; 12,3)</td> <td>13,1 (10,6; 19,5)</td> <td>8,7 (8,4; 11,0)</td> </tr> <tr> <td>Riskitiheduste suhe[†] (95% CI)</td> <td colspan="2">0,34 (0,22; 0,53)</td> <td colspan="2">0,57 (0,44; 0,74)</td> </tr> <tr> <td>p-väärtus[‡]</td> <td colspan="2">< 0,0001</td> <td colspan="2">< 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver dMMR populatsioonis uuringus KEYNOTE-868 (NRG-GY018):</p>	Tulemusnäitaja	dMMR populatsioon		pMMR populatsioon		Pembrolizumab koos kemoterapiaga* n = 110	Platseebo koos kemoterapiaga* n = 112	Pembrolizumab koos kemoterapiaga* n = 294	Platseebo koos kemoterapiaga* n = 294	PFS					Juhuga patsientide arv (%)	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)	Mediaan kuudes (95% CI)	NR (30,7; NR)	8,3 (6,5; 12,3)	13,1 (10,6; 19,5)	8,7 (8,4; 11,0)	Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)		p-väärtus [‡]	< 0,0001		< 0,0001	
Tulemusnäitaja	dMMR populatsioon		pMMR populatsioon																																
	Pembrolizumab koos kemoterapiaga* n = 110	Platseebo koos kemoterapiaga* n = 112	Pembrolizumab koos kemoterapiaga* n = 294	Platseebo koos kemoterapiaga* n = 294																															
PFS																																			
Juhuga patsientide arv (%)	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)																															
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (30,7; NR)	8,3 (6,5; 12,3)	13,1 (10,6; 19,5)	8,7 (8,4; 11,0)																															
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)																																
p-väärtus [‡]	< 0,0001		< 0,0001																																



Ohustatute arv	110	85	45	24	10	9	2
Pembrolizumab + kemoterapia	112	69	25	9	4	3	0
Kemoterapia							

Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver pMMR populatsioonis uuringus KEYNOTE-868 (NRG-GY018):



Ohustatute arv	294	162	57	29	7	6	0
Pembrolizumab + kemoterapia	294	144	36	15	4	3	0
Kemoterapia							

	Kokkuvõttes: pembrolizumab kemoterapiaga kombinatsioonis ravirühmas täheldati statistiliselt ja kliiniliselt olulist kasu progressiooni vabale elulemisele primaarselt kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi nii dMMR kui ka pMMR kartsinoomiga patsientidel. ^{1,2}																																																						
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate hulka kuulusid OS, ORR ja ravivastuse kestus dMMR ja pMMR populatsioonides. ^{1,2}																																																						
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte² kohaselt OS-i tulemusnäitajad ei ole veel piisavalt küpsed, kuna jälgimisperioodi pikkuse mediaanid olid dMMR ja pMMR populatsioonides vastavalt 13,6 kuud (vahemik: 0,6...39,4 kuud) ja 8,7 kuud (vahemik: 0,1...37,2 kuud). Numbriliselt oli üldise elulemise riskitiheduste suhe (95% CI) 0,55 (0,25; 1,19) dMMR ja 0,79 (0,53; 1,17) pMMR populatsioonis. Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajatest ORR oli dMMR populatsioonis 78% uuritavas ravirühmas vs 69 % platseebo/keemiaravirühmas ja 61% vs 51% vastavalt pMMR populatsioonis.</p> <p>Allpoololevas tabelis on kokku võetud teised efektiivsustulemused MMR staatuse järgi:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Tulemusnäitaja</th> <th colspan="2">dMMR populatsioon</th> <th colspan="2">pMMR populatsioon</th> </tr> <tr> <th>Pembrolizumab koos kemoterapiaga* n = 110</th> <th>Platseebo koos kemoterapiaga* n = 112</th> <th>Pembrolizumab koos kemoterapiaga* n = 294</th> <th>Platseebo koos kemoterapiaga* n = 294</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">OS</td> </tr> <tr> <td>Juhuga patsientide arv (%)</td> <td>10 (9%)</td> <td>17 (15%)</td> <td>45 (15%)</td> <td>54 (18%)</td> </tr> <tr> <td>Mediaan kuudes (95% CI)</td> <td>NR (NR; NR)</td> <td>NR (NR; NR)</td> <td>28,0 (21,4; NR)</td> <td>27,4 (19,5; NR)</td> </tr> <tr> <td>Riskitiheduste suhe[†] (95% CI)</td> <td colspan="2">0,55 (0,25; 1,19)</td> <td colspan="2">0,79 (0,53; 1,17)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Objektiivne ravivastuse määr</td> </tr> <tr> <td>Ravieelselt mõõdetava haigusega patsientide arv</td> <td>n = 95</td> <td>n = 95</td> <td>n = 220</td> <td>n = 235</td> </tr> <tr> <td>ORR[‡] % (95% CI)</td> <td>78% (68; 86)</td> <td>69% (59; 79)</td> <td>61% (55; 68)</td> <td>51% (45; 58)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Ravivastuse kestus</td> </tr> <tr> <td>Mediaan kuudes (vahemik)</td> <td>NR (0,0+; 33,0+)</td> <td>4,4 (0,0+; 32,8+)</td> <td>7,1 (0,0+; 32,8+)</td> <td>6,4 (0,0+; 20,1+)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Kemoterapia (paklitakseel ja karboplatiin) [†] Stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal [‡] Ühepoolne p-väärtus stratifitseeritud logaritmilise astak testi alusel (võrreldes alfapiiriga, mis on dMMR-i puhul 0,00207 ja pMMR-i puhul 0,00116) [†] Ravivastus: parim objektiivne ravivastus oli kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus NR = ei saanud</p>	Tulemusnäitaja	dMMR populatsioon		pMMR populatsioon		Pembrolizumab koos kemoterapiaga* n = 110	Platseebo koos kemoterapiaga* n = 112	Pembrolizumab koos kemoterapiaga* n = 294	Platseebo koos kemoterapiaga* n = 294	OS					Juhuga patsientide arv (%)	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)	Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	28,0 (21,4; NR)	27,4 (19,5; NR)	Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)		Objektiivne ravivastuse määr					Ravieelselt mõõdetava haigusega patsientide arv	n = 95	n = 95	n = 220	n = 235	ORR [‡] % (95% CI)	78% (68; 86)	69% (59; 79)	61% (55; 68)	51% (45; 58)	Ravivastuse kestus					Mediaan kuudes (vahemik)	NR (0,0+; 33,0+)	4,4 (0,0+; 32,8+)	7,1 (0,0+; 32,8+)	6,4 (0,0+; 20,1+)
Tulemusnäitaja	dMMR populatsioon		pMMR populatsioon																																																				
	Pembrolizumab koos kemoterapiaga* n = 110	Platseebo koos kemoterapiaga* n = 112	Pembrolizumab koos kemoterapiaga* n = 294	Platseebo koos kemoterapiaga* n = 294																																																			
OS																																																							
Juhuga patsientide arv (%)	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)																																																			
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	28,0 (21,4; NR)	27,4 (19,5; NR)																																																			
Riskitiheduste suhe [†] (95% CI)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)																																																				
Objektiivne ravivastuse määr																																																							
Ravieelselt mõõdetava haigusega patsientide arv	n = 95	n = 95	n = 220	n = 235																																																			
ORR [‡] % (95% CI)	78% (68; 86)	69% (59; 79)	61% (55; 68)	51% (45; 58)																																																			
Ravivastuse kestus																																																							
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (0,0+; 33,0+)	4,4 (0,0+; 32,8+)	7,1 (0,0+; 32,8+)	6,4 (0,0+; 20,1+)																																																			

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

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenususe tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ esinemissagedus	tüsistuse	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus																																																														
Väga sage (≥1/10)		<p>Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte² kohaselt:</p> <p>Pembrolizumabi ohutust kombinatsioonis kemoteraapiaga või kemoradioteraapiaga on hinnatud kliinilistes uuringutes 6093-l erinevat tüüpi kasvajatega patsiendil, kes said pembrolizumabi annuses 200 mg, 2 mg/kg kehakaalu kohta või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel. Selles patsiendipopulatsioonis olid kõige sagedamad kõrvaltoimed aneemia (53%), iiveldus (52%), kõhulahtisus (36%), väsimus (35%), kõhukinnisus (32%), oksendamine (28%), neutrofiilide arvu vähenemine (28%) ja vähenenud söögiisu (27%).</p> <p>Väga sagedased ja sagedased kõrvaltoimed pembrolizumab kombinatsioonis kemoteraapiaga ravitud patsientidel* tabelina (osaline väljavõte tooteinfo² tabelist 2):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pembrolizumab kombinatsioonis kemoteraapiaga kemoradioteraapiaga</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Infektsioonid ja infestatsioonid</td> </tr> <tr> <td>Väga sage</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>Pneumoonia</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Vere ja lümfisüsteemi häired</td> </tr> <tr> <td>Väga sage</td> <td>neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia,</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>febriilne neutropeenia, lümfopenia, leukopeenia</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Immuunsüsteemi häired</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>infusioonireaktsioon^a</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Endokriinsüsteemi häired</td> </tr> <tr> <td>Väga sage</td> <td>hüpotüreos^b</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>neerupealiste puudulikkus^c, türeoidiit^d, hüpertüreos^e</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Ainevahetus- ja toitumishäired</td> </tr> <tr> <td>Väga sage</td> <td>hüpokaleemia, söögiisu vähenemine</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>hüponatreemia, hüpokaltseemia</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Psühhiaatrilised häired</td> </tr> <tr> <td>Väga sage</td> <td>unetus</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Närvisüsteemi häired</td> </tr> <tr> <td>Väga sage</td> <td>perifeerne neuropaatia, peavalu, pearinglus</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>Letargia, düsgeusia</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Silma kahjustused</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>silmade kuivus</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Südame häired</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>südamearütmia[†] (kaasa arvatud kodade virvendus)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Vaskulaarsed häired</td> </tr> <tr> <td>Väga sage</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>hüpertensioon</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</td> </tr> <tr> <td>Väga sage</td> <td>düspnoe, köha</td> </tr> <tr> <td>Sage</td> <td>pneumoniit^p</td> </tr> </tbody> </table>		Pembrolizumab kombinatsioonis kemoteraapiaga kemoradioteraapiaga	Infektsioonid ja infestatsioonid		Väga sage	-	Sage	Pneumoonia	Vere ja lümfisüsteemi häired		Väga sage	neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia,	Sage	febriilne neutropeenia, lümfopenia, leukopeenia	Immuunsüsteemi häired		Sage	infusioonireaktsioon ^a	Endokriinsüsteemi häired		Väga sage	hüpotüreos ^b	Sage	neerupealiste puudulikkus ^c , türeoidiit ^d , hüpertüreos ^e	Ainevahetus- ja toitumishäired		Väga sage	hüpokaleemia, söögiisu vähenemine	Sage	hüponatreemia, hüpokaltseemia	Psühhiaatrilised häired		Väga sage	unetus	Sage	-	Närvisüsteemi häired		Väga sage	perifeerne neuropaatia, peavalu, pearinglus	Sage	Letargia, düsgeusia	Silma kahjustused		Sage	silmade kuivus	Südame häired		Sage	südamearütmia [†] (kaasa arvatud kodade virvendus)	Vaskulaarsed häired		Väga sage	-	Sage	hüpertensioon	Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Väga sage	düspnoe, köha	Sage	pneumoniit ^p
	Pembrolizumab kombinatsioonis kemoteraapiaga kemoradioteraapiaga																																																															
Infektsioonid ja infestatsioonid																																																																
Väga sage	-																																																															
Sage	Pneumoonia																																																															
Vere ja lümfisüsteemi häired																																																																
Väga sage	neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia,																																																															
Sage	febriilne neutropeenia, lümfopenia, leukopeenia																																																															
Immuunsüsteemi häired																																																																
Sage	infusioonireaktsioon ^a																																																															
Endokriinsüsteemi häired																																																																
Väga sage	hüpotüreos ^b																																																															
Sage	neerupealiste puudulikkus ^c , türeoidiit ^d , hüpertüreos ^e																																																															
Ainevahetus- ja toitumishäired																																																																
Väga sage	hüpokaleemia, söögiisu vähenemine																																																															
Sage	hüponatreemia, hüpokaltseemia																																																															
Psühhiaatrilised häired																																																																
Väga sage	unetus																																																															
Sage	-																																																															
Närvisüsteemi häired																																																																
Väga sage	perifeerne neuropaatia, peavalu, pearinglus																																																															
Sage	Letargia, düsgeusia																																																															
Silma kahjustused																																																																
Sage	silmade kuivus																																																															
Südame häired																																																																
Sage	südamearütmia [†] (kaasa arvatud kodade virvendus)																																																															
Vaskulaarsed häired																																																																
Väga sage	-																																																															
Sage	hüpertensioon																																																															
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired																																																																
Väga sage	düspnoe, köha																																																															
Sage	pneumoniit ^p																																																															

	Seedetrakti häired	
	Väga sage	kõhulahtisus, kõhuvalu ^q , iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus
	Sage	koliit ^r , suu kuivus, gastriit
	Maksa ja sapiteede häired	
	Sage	hepatiit ^u
	Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
	Väga sage	alopeetsia, kihelus ^w , lööve ^x ,
	Sage	rasked nahareaktsioonid ^y , erüteem, dermatiit, kuiv nahk, ekseem, akneformne dermatiit
	Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
	Väga sage	lihaste ja luustiku valu ^{bb} , liigesevalu,
	Sage	valu jäsemetes, artriit ^{dd} , müosiit ^{cc}
	Neerude ja kuseteede häired	
	Sage	äge neerupuudulikkus
	Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
	Väga sage	väsimus, jõuetus, ödeem ^{gg} , pürektsia
	Sage	gripitaoline haigus, külmavärinad
	Uuringud	
	Väga sage	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine
	Sage	alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, hüperkaltseemia, vere bilirubiinisalduse suurenemine
	*Kõrvaltoimete esinemissagedused, mis on esitatud tabelis, ei pruugi täielikult tuleneda ainult pembrolizumabi mõjust, vaid võimalik on olemasoleva haiguse või kombinatsioonis kasutatavate teiste ravimpreparaatide soodustav mõju.	
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Vt eelnevat lõiku.	
Rasked kõrvaltoimed	Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt oli 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus endomeetriumi kartsinoomiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 59% ja ainult kemoterapia puhul 46%. ²	
Võimalikud tüsistused		
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p>		
<p>Aneemia ravi toimub vastavalt aneemia tekkepõhjusele. Suurema raskusastme korral ja sümptomaatiliste patsientide korral võib olla vajalik erütromassi ülekannete tegemine. Iivelduse ja oksendamise puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon). Väsimuse korral eriravi puudub. Kõhulahtisuse korral on esmavalikuks loperamiid ja piisav vedeliku tarbimine. Kõhulahtisuse tekkepõhjused võivad keemiaravi ja immuunravi korral olla kombineeritud. Kõhukinnisuse korral on olulisel kohal öde-nõustaja ja arsti konsultatsioon tootumise nõustamise ja</p>		

käsimüügiravimite kasutamise osas.

Neutrofiilide arvu languse korral olenevalt raskusastmest kasuatakse keemiaravi doosi vähendamist, keemiaravi infusiooni edasilükkamist või ära jätmist. Neutrofiilide arvu tõstmiseks kasutatakse filgrastimi süsteid, tervisekassa teenuse kood 304R -üks süste.

Kõrvaltoimete ilmnemisel pembrolizumabi doosi ei vähendata.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete spekter on erinev ning võib vajada erinevate spetsialistide kaasamist. Eestis kasutatakse immuunravist tingitud kõrvaltoimete käsitlemiseks rahvusvahelisi ravijuhiseid.¹⁴

Endokrinopaatiate korral on 2.-4. astme kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi korraldatud koostöös endokrinoloogiga.

Hüpotüreooosi korral on vajalik kilpnäärmehormoonide asendus, milleks on L-Thyroxini manustamine. Kerge kuni mõõduka hüpertüreooosi korral on esmavalikuks jälgimine ja sümptomaatiline ravi. Neerupeatiliste puudulikkuse korral on vajalik asendusravi hüdrokortisooniga.

Olenevalt kõrvaltoimest ja selle raskusest, tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata, manustada lisaks kortikosteroidide või ravi katkestada. Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid kortikosteroidide, 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni. Pärast paranemist 1. raskusastmele või alla selle, tuleb alustada kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul.

Pembrolizumabi manustamist võib uuesti alustada 12 nädala jooksul pärast viimast annust, kui kõrvaltoime on paranenud 1. raskusastmele või alla selle ja kortikosteroidi annust on vähendatud ≤ 10 mg prednisooni või samaväärse ravimi ööpäevase annuseni.

Ravi pembrolizumabiga tuleb lõplikult katkestada, kui kordub mis tahes immuunsüsteemiga seotud 3. raskusastme kõrvaltoime ja mis tahes immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime 4. raskusastme toksilisuse korral, välja arvatud hormoonasendusravile alluvate endokrinopaatiate korral.³

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Pole kohaldatav.

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaelgitus / märkused
<i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Tervishoiuteenused (ravimiteenused)	327R Endomeetriumi kasvaja kemoterapiakuur	

2.				
3.				
<p>5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes</p> <p><i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i></p>				
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		
		Soovitused taotletava teenuse osas		
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas		
		Soovituse tugevus ja soovituseliseks oleva tõendus põhise tase		
1. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines Version 3.2024 Endometrial Carcinoma ³	2024	<p>Primaarne või adjuvantravi (staadium I–IV) ja retsidi veerunud endomeetriumi kartsinoomi eelistatud esimese rea ravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karboplatiin / paklitakseel / pembrolizumab (III–IV staadiumi kasvajatetele) ja kartsinosarkoom (kategooria 1) 		Vt. eelmist tulpa
		<ul style="list-style-type: none"> • Karboplatiin/paklitakseel • Karboplatiin/paklitakseel/dostarlimab (III–IV kasvaja) (kat 1); • Karboplatiin/paklitakseel/durvalumab (III–IV dMMR kasvaja) (kat 1) • Karboplatiin/paklitakseel/trastuzumab (III/IV HER2-positiivne emaka seroosne kartsinoom) -Karbo/pakli/trastuzumab (or HER2-positive carcinosarcoma) 		
2. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ⁴	2022	Juhis on koostatud enne taotletud näidustuse registreerimist.		
		<p>-Esimese rea ravisoovituseks on ära toodud karboplatiin koos paklitakseeliga (I, A)</p> <p>-Pembrolizumab koos lenvatinibiiga on siin juhistes teise rea ravisoovitustes nii pMMR kui ka MSI-H/dMMR populatsiooni puhul (I, A)</p>		Vt. eelmist tulpa
ESMO-MCBS Scorecard ⁵	2024	ESMO-MCBS Scorecard on 4		
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega</p> <p><i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i></p> <p><i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>				

Taotluse eesmärk on teha kättesaadavaks immuunravi-pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga primaarselt kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomiga patsientide esimese rea raviks täiskasvanutel.

Pembrolizumab kombinatsioonis kemoteraapiaga raviskeem on eelistatud ravisoovitus esimese rea raviks NCCN 2024 ravijuhiste järgi, mida on käsitletud detailsemalt taotluse punktis 5.2 ja ESMO-MCBS *Scorecardi* hinnang mitte-kuratiivses staadiumis on 4.^{4,6}

KEYNOTE-868 uuringu põhjal raporteeriti pembrolizumab kemoteraapiaga kombinatsiooni tulemusi võrreldes kemoteraapiaga primaarselt kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomiga patsientidel. Uuringu esmased tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemuse määr (PFS). Pembrolizumab pluss kemoteraapia ravirühmas vähenes patsientide haiguse progressiooni risk mõlemas uuritavas ravirühmas, 66% dMMR populatsioonis ja 43 % pMMR populatsioonis võrreldes ainult kemoteraapiat saanud ravirühmaga.^{1,2}

Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt oli 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus endomeetriumi kartsinoomiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 59% ja ainult kemoteraapia puhul 46%.²

Pembrolizumabi soovitatav annus kombinatsioonravi osana on 200 mg iga 3 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Patsiente tuleb pembrolizumabiga ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni või kuni 2 aastat^{1,2}.

Kombineeritud kemoteraapiaga süsteemravi koos pembrolizumabiga vajab Eestis hinnanguliselt 59 patsienti aastas.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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

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, tsentraalne ravimite lahustamise keskus, kehtestatud tsütotoksiliste ainete käitlemise kord).

Täiskasvanutel on KEYTRUDA (pembrolizumab) soovitatav annus kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Enne ja pärast ravimi manustamist on vajalik kanüüli voolutus kokku NaCl 0,9% 100,0 ml.

Tooteinfo on toodud uuringus kasutatud raviskeem²:

200 mg pembrolizumabi iga 3 nädala järel, paklitakseeli 175 mg/m² ja karboplatiini AUC 5 mg/ml/min 6 tsükli, seejärel 400 mg pembrolizumabi iga 6 nädala järel kuni 14 tsükli.

Kõik uuringuravimid manustati intravenoosse infusioonina iga ravitsükli 1. päeval. Ravi jätkati kuni haiguse progressioonini, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 20 tsükli (kuni ligikaudu 24 kuud).

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus kasvajate ravis
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt, kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses. Vajadusel on võimalik ka statsionaarne ravi.
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Konkreetsed juhiseid ei ole.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ravikogemus pembrolizumabiga on Eestis olemas teistel näidustusel.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Pole kohaldatav

8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Pole kohaldatav
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Pole kohaldatav
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Pole kohaldatav
8.6 Ravi tulemused Eestis	Pole kohaldatav

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

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	<p>Pembrolizumabi manustatakse kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina.</p> <p>Eeldame järgnevas, et teenuskood oleks defineeritud kolmenädalase ravitsükli jaoks (ja kuuenädalase ravitsükli kasutamisel kasutatakse kahte kolme nädala teenuse koodi).</p>
--	---

9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	29 uut patsienti (eeldame, et esimesel aastal saab ravi pool võimalikust patsiendi-populatsioonist)	<p>Euroopa Raviameti hindamisaruandes¹¹ (table 52) on toodud taotletud ravi kasutus päevades 212 päeva (median 170 päeva. Päevade arvutamisel ravitsükliteks on toodud samas kasutatud definitsiooni – päevade arv = viimase doosi kuupäev-esimese doosi kuupäev+1. Keskmise kolmenädalase tsükli 200mg pembrolizumab manustamiste arv=(päevade arv-1)/21+1=(212-1)/21+1=11,05 kolmenädalast ravitsükli (mediaan 9,05)</p>	<p>Arvutustehe 9.2.2*9.2.3</p> <p>29*11,05=320 kolmenädalast ravitsükli</p>
2. aasta	59 uut patsienti	Sama	59 * 11,05 = 652
3. aasta	59	Sama	Sama
4. aasta	59	Sama	Sama

9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositi perioodil 2017-2021 keskmiselt 239 emakakehavähi (C54) esmasjuhtu aastas.

Nendest eeldatavalt ligi 90% on endomeetriumi vähi patsiendid ehk 216 patsienti. Nendest patsientidest on FIGO I ja II staadiumiga 80% - 173 patsienti, mis antud näidustuse põhjal jäävad arvutusest välja.

Primaarselt kaugelarenenud staadiumiga on diagnoosimisel 20% - 43 patsienti. I ja II staadiumi esmasdiagnoositutest retsidiveeruvad hilisemalt 20% - 35 patsienti. Kokku: 78 patsienti

Üldseisundi tõttu ravile sobivaid on nendest ligikaudu 75% (kirjanduses on Ameerika Ühendriikide reaalelu andmete näitel kaugelarenenud või retsidiveerunud ravi määr 65%⁸).

Kokkuvõttes, võiks Eestis arvutuslikult vajada pemrolizumab kemoterapia kombinatsioonravi antud näidustusel keskmiselt 59 patsienti aastas.^{7,8,9}

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.
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia	Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel pole ette prognoositav.
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	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 <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419 Arsti korduv vastuvõtt, 3004 Vereanalüüsid: 66101; 66102; 66106 x 2; 66107 x 2; 66112; 66202; 66706 x 3.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419 Arsti korduv vastuvõtt, 3004 Vereanalüüsid: 66101; 66102; 66106 x 2; 66107 x 2; 66112; 66202
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda	Taotletav teenus ei asenda olemasolevaid teenuskoode.

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>	
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	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 <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. 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>	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> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	Ei
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Kaudselt hinnates omab kindlasti positiivset mõju – pembrolizumab ravivastuse pikkus on pikk - haiguse progressiooni olulise edasi lükkamise või vältimisega Paraneb elukvaliteet, säilib töövõime.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Me ei ole täna võimelised seda arvutama.

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil

puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulгимüügi väljamüügi hind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Esitatakse eraldi, kooskõlas kehtivate regulatsioonidega.

Küsimuste korral seoses kulutõhususe ja haigekassa eelarvemõjude ning ravimi hinna ja/või võimaliku riskijagamise skeemi kohta palun pöörduda ravimi müügiloha hoidja esindaja poole:

Andres Müürsepp,
Merck Sharp & Dohme OÜ
A.H, Tammsaare tee 47,
Tallinn 11316
email: andres.muursepp@msd.com
tel : ■

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloha hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raport esitatakse müügiloha hoidja esindaja poolt.

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

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Näidustus on registreeritud 2024.a.		

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

⁹ Kätesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

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

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i></p>	<p>Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust 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><i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></p>	
<p></p>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

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

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

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

1. 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
3. Canadian Cancer Society. Survival statistics for uterine cancer. Saadaval: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/uterine/prognosis-and-survival/survival-statistics>.
4. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Uterine Neoplasms, NCCN Guidelines Version 3.2024. Saadaval: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
5. 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)
6. ESMO-MCBS Scorecard. Saadaval: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-453-1>
7. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. Vähiregister. Saadaval: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/?tablelist=true
8. Coleman RL, et al. 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 Oct 27;10(2):82-90. doi: 10.36469/001c.87853. Saadaval: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37905183/>
9. Ojamaa K, Veerus P, Baburin A et al. Increasing incidence and survival of corpus uteri cancer in Estonia over the past two decades. Cancer Epidemiol 2019; 62:101566 Saadaval: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326850/>
10. 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/>
11. Peterson L, Kipp B, Halling K et al. Molecular Characterization of Endometrial Cancer. A Correlative Study Assessing Microsatellite Instability, MLH1 Hypermethylation, DNA

Mismatch Repair Protein Expression, and PTEN, PIK3CA, KRAS, and BRAF Mutation Analysis. Int J Gynecol Pathology 2012; 31:195-205 Saadaval: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22498935/>

12. Mirza M et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer, NEJM 2023. Saadaval: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36972022/>

13. Westin S 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 2023; Saadaval: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37864337/>

14. 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>.

15. 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

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2024
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Andres Müürsepp</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>	<i>Kristiina Ojamaa</i>