

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis paklitakseeliga, koos või ilma bevatsizumabita, plaatina preparaadi suhtes resistentse epiteelse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelme kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 väärtusega CPS \geq 1 ja kes on saanud ühte või kahte eelnevat süsteemse ravi liini.
Taotluse number	1743
Kuupäev	19.04.2026

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes.

Tegemist on esimese positiivse immuunkontrolli inhibiitoriga III faasi ravimuuringuga epiteelse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelme kartsinoomi raviks. Uuring ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 põhineb paljuski AURELIA uuringu keemiaravi alagruppide tulemuste analüüsil ja sellest tuleneval kasutajakogemusel plaatina suhtes resistentse kasvajaga. AURELIA uuringu kokkuvõttes oli vaid keemiaraviga (liposomaalne doksorubiitsiin, iganädalane paklitakseel, topotekaan) progressioonivaba elulemus 3,4 kuud ning bevatsizumabi lisamisel 6,7 kuud (1); samas eristus teistest iganädalase paklitakseeli kombinatsioon bevatsizumabiga progressioonivaba elulemusega 10,4 kuud ja suurima ravivastusega 51,7% vs järgmiselt parim 28,8% (2). Plaatina ühendi ja taksaani standardskeem karboplatiin ja paklitakseel mõlemad tehtuna kolmenädalase intervalliga ei välista järgneva iganädalaselt manustatava paklitakseeli toimimist kasvajas. Iganädalase paklitakseeliga seostatakse immunomodulaatorsete efektide teket, immuunvastuse tugevnemist tsütotoksiliste T-lümfotsüütide infiltratsiooniga kasvajas, kasvaja mikrokeskkonnas immuunsupressiivsete faktorite vähenemist. Iganädalase paklitakseeli ja bevatsizumabi sünergia täpne mehhanism on veel teadmata. Probleemiks on iganädalase paklitakseeli ja bevatsizumabi toimimise lõppedes järgmise keemiaravi rea tagasihoidlik toime. Seetõttu on iganädalase paklitakseeli (\pm bevatsizumab) toime tõhustamine ning progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse pikendamine immuunkontrollpunkti inhibiitori pembrolizumabi lisamisega raviskeemi taotluse patsientide jaoks kriitilise tähtsusega.

02.aprillil 2026 kiitis Euroopa Komisjon heaks KEYNOTE-B96 uuringul põhinedes näidustuse „KEYTRUDA® (pembrolizumab) Plus Paclitaxel \pm Bevacizumab for the Treatment of Adults With PD-L1 (CPS \geq 1) Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Carcinoma Who Have Received One or Two Prior Systemic Treatment Regimens“. Oodata on järgnevat Euroopa Raviameti EMA heakskiitu.

Nii AURELIA kui ka taotluse aluseks olev uuring kahjuks ei hõlmanud plaatina refraktaarse (plaatina ühendiga ravi ajal või ravi lõpetamisest 28 päeva jooksul progresseeruvat) munasarja-, munajuha- või primaarset kõhukelme kartsinoomiga patsiente, kellel heade otsuste uuringute puudumisel on peamiseks raviskeemiks samuti kujunenud iganädalane paklitakseel (\pm bevatsizumab). ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 uuringus oli refraktaarne haigus välja arvamise kriteeriumiks.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Esitatud haiguse või tervises seisundi iseloomustus (sh. etioloogia, levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane.

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

Taotluse aluseks on III faasi topeltpime mitmekeskuseline randomiseeritud platseebo kontrolliga uuring ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 plaatina suhtes resistentse epiteelse munasarja-, munajuhade- või primaarse kõhukelme kartsinoomiga, kes olid saanud ühte või kahte eelnevat süsteemset ravi sh. vähemalt ühte ravi plaatina preparaadiga. 643 patsiendi andmed lõpliku analüüsi põhjal (3). Taotluses on adekvaatselt kirjeldatud eelnevat lubatud ravi, kaasamiskriteeriume sh. üldseisundit, välistamise kriteeriume, stratifitseerimist randomiseerimisel. Uuringu disaini mõjutas võimalik bevatsizumabi eelnev kasutus (uuringus osalenutest lõpuks kokku 46%) ja seetõttu jäi bevatsizumabi tegemise otsus raviarsti teha (tehti 73% patsientidest) - sellest tingituna stratifitseeriti patsiendid bevatsizumabi saavateks ja mittesaavateks ning tehti nende tulemuste eraldi analüüs. Oluline oli teada saada, et kas PD-L1 CPS [combined positive score] ekspressiooni määr mõjutab tulemust.

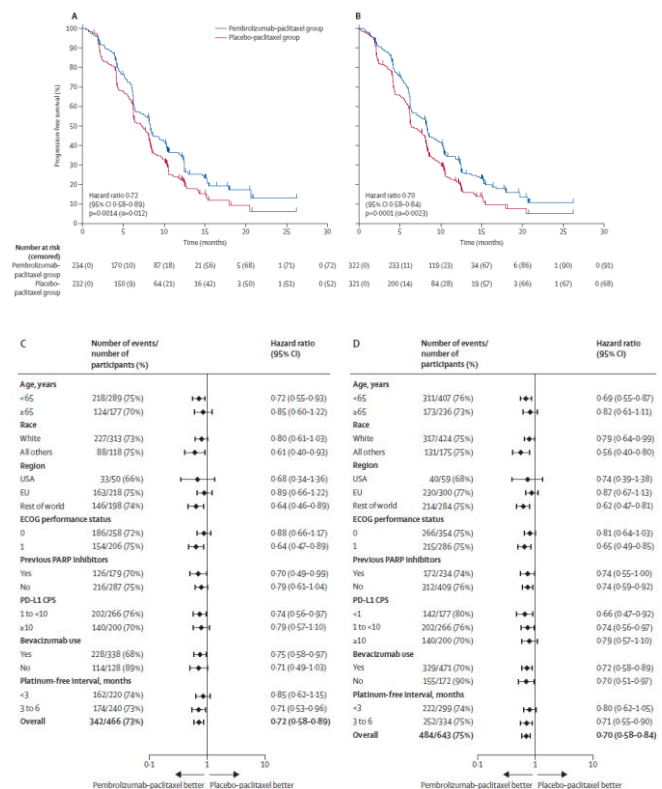
Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Pembrolizumab plus paclitaxel (n=322)	Placebo plus paclitaxel (n=321)
Age, years		
Median (IQR)	62 (53-69)	61 (53-68)
≥ 65	122 (38%)	114 (36%)
Race		
Asian	72 (22%)	58 (18%)
Black or African American	8 (2%)	6 (2%)
Multiple	12 (4%)	17 (5%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<1%)	1 (<1%)
White	207 (64%)	217 (68%)
Missing	22 (7%)	22 (7%)
ECOG performance status score*		
0	179 (56%)	175 (55%)
1	142 (44%)	144 (45%)
Missing	1 (<1%)	2 (1%)
Bevacizumab use		
Planned	235 (73%)	236 (74%)
Actual	235 (73%)	236 (74%)
PD-L1 combined positive score		
<1	88 (27%)	89 (28%)
1 to <10	133 (41%)	132 (41%)
≥ 10	101 (31%)	100 (31%)
FIGO 2014 stage at diagnosis		
IA to IIB	24 (7%)	26 (8%)
IIIA to IIIC	183 (57%)	189 (59%)
IVA to IVB	115 (36%)	106 (33%)

	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Histology</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>High-grade serous</td> <td>278 (86%)</td> <td>275 (86%)</td> </tr> <tr> <td>Clear cell</td> <td>24 (7%)</td> <td>26 (8%)</td> </tr> <tr> <td>Endometrioid</td> <td>9 (3%)</td> <td>4 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Low-grade serous</td> <td>6 (2%)</td> <td>10 (3%)</td> </tr> <tr> <td>Carcinosarcoma</td> <td>3 (1%)</td> <td>5 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>2 (1%)</td> <td>1 (<1%)</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Prior lines of therapy</th> </tr> <tr> <td>One line</td> <td>121 (38%)</td> <td>113 (35%)</td> </tr> <tr> <td>Two lines</td> <td>200 (62%)</td> <td>207 (64%)</td> </tr> <tr> <td>Three lines</td> <td>1 (<1%)</td> <td>1 (<1%)</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Prior exposure</th> </tr> <tr> <td>Anti-PD-1 or PD-L1</td> <td>7 (2%)</td> <td>7 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Bevacizumab</td> <td>149 (46%)</td> <td>146 (45%)</td> </tr> <tr> <td>PARP inhibitor</td> <td>112 (35%)</td> <td>123 (38%)</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Platinum-free interval, months</th> </tr> <tr> <td><3</td> <td>137 (43%)</td> <td>161 (50%)</td> </tr> <tr> <td>3 to 6</td> <td>183 (57%)</td> <td>155 (48%)</td> </tr> <tr> <td>>6</td> <td>2 (1%)</td> <td>5 (2%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data are n (%) or median (IQR). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. FIGO=International Federation of Gynecology and Obstetrics. PARP=poly(ADP-ribose) polymerase. *ECOG performance status scores range from 0 to 5, with 0 indicating no symptoms and higher scores indicating greater disability.</p> <p>Table 1: Baseline demographic and disease characteristics in the intention-to-treat population</p>	Histology			High-grade serous	278 (86%)	275 (86%)	Clear cell	24 (7%)	26 (8%)	Endometrioid	9 (3%)	4 (1%)	Low-grade serous	6 (2%)	10 (3%)	Carcinosarcoma	3 (1%)	5 (2%)	Other	2 (1%)	1 (<1%)	Prior lines of therapy			One line	121 (38%)	113 (35%)	Two lines	200 (62%)	207 (64%)	Three lines	1 (<1%)	1 (<1%)	Prior exposure			Anti-PD-1 or PD-L1	7 (2%)	7 (2%)	Bevacizumab	149 (46%)	146 (45%)	PARP inhibitor	112 (35%)	123 (38%)	Platinum-free interval, months			<3	137 (43%)	161 (50%)	3 to 6	183 (57%)	155 (48%)	>6	2 (1%)	5 (2%)
Histology																																																										
High-grade serous	278 (86%)	275 (86%)																																																								
Clear cell	24 (7%)	26 (8%)																																																								
Endometrioid	9 (3%)	4 (1%)																																																								
Low-grade serous	6 (2%)	10 (3%)																																																								
Carcinosarcoma	3 (1%)	5 (2%)																																																								
Other	2 (1%)	1 (<1%)																																																								
Prior lines of therapy																																																										
One line	121 (38%)	113 (35%)																																																								
Two lines	200 (62%)	207 (64%)																																																								
Three lines	1 (<1%)	1 (<1%)																																																								
Prior exposure																																																										
Anti-PD-1 or PD-L1	7 (2%)	7 (2%)																																																								
Bevacizumab	149 (46%)	146 (45%)																																																								
PARP inhibitor	112 (35%)	123 (38%)																																																								
Platinum-free interval, months																																																										
<3	137 (43%)	161 (50%)																																																								
3 to 6	183 (57%)	155 (48%)																																																								
>6	2 (1%)	5 (2%)																																																								
	<p>Patsientide jaotus on hea.</p> <p>Iga 42-päevase (kuuenädalase) ravitsükli 1. päeval manustati 400 mg pembrolizumabi 30 minuti jooksul. Maksimaalne kuuenädalaste pembrolizumab manustamistsüklite arv oli 18.</p> <p>Iga 21-päevase (kolmenädalase) ravitsükli 1., 8. ja 15. päeval manustati paklitakseeli 80mg/m² kuni talumatuse või haiguse progressioonini.</p> <p>Samuti oli lubatud bevatsizumabi kasutamine 10mg/kg iga 14-päevase (kahenädalase) ravitsükli jooksul kuni talumatuse või haiguse progressioonini.</p>																																																									
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus																																																										
Võrdlusravi	<p>Iga 21-päevase (kolmenädalase) ravitsükli 1., 8. ja 15. päeval manustati paklitakseeli 80mg/m² kuni talumatuse või haiguse progressioonini.</p> <p>Samuti oli lubatud bevatsizumabi kasutamine 10mg/kg iga 14-päevase (kahenädalase) ravitsükli jooksul kuni talumatuse või haiguse progressioonini.</p>																																																									
Uuringu pikkus	<p>Randomiseerimine 13.12.2021 – 03.07.2023, lõplik analüüs 05.09.2025 kui 369 surma PD-L1 positiivsete ja 512 surma kõigis uuringus osalejate hulgas keskm. jälgimisajaga 32,7(29,5-36,4) kuud</p>																																																									
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS), hinnatuna uurija poolt RECIST v1.1 alusel.</p>																																																									

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

Taotlus: Uurija poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse riskitiheduse suhe oli PD-L1 väärtusega $CPS \geq 1$ patsientidel taotletud raviga võrrelduna kontrollgrupiga 0,75 (PFS HR 0,75; 95% UV 0,61–0,91), mis tähendab, et **pembrolizumab kombinatsioonis paklitakseeliga, koos või ilma bevatsizumabita ravirühmas oli haiguse progressiooni risk 25% väiksem**, kui võrdlusrühmas (paklitakseel, koos või ilma bevatsizumabita).

Lisatud artiklist (3). Esimene vaheanalüüsis näitas, et pembrolizumab kombinatsioonis paklitakseeliga pikendas statistiliselt oluliselt progressioonivaba elulemust võrreldes paklitakseel platseeboga kui PD-L1 CPS oli 1 või kõrgem: keskmine 8,3 kuud võrreldes 7,2 kuud riskitiheduse suhtega (HR) 0,72; 95% usaldusvahemik (CI) 0,58-0,89; $p=0,0014$. Patsientide koguhulgas oli vastav vahe keskmine 8,3 kuud võrreldes 6,4 kuud riskitiheduse suhtega (HR) 0,70; 95% usaldusvahemik (CI) 0,58-0,84; $p<0,0001$.



4.2.7 Teised tulemusnäitajad	Teisene tulemusnäitaja oli üldelulemus (OS).																																																																																				
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Taotlus (täiendatud): Üldise elulemuse riskitiheduse suhe oli PD-L1 väärtusega CPS ≥ 1 patsientidel taotletud raviga võrrelduna kontrollgrupiga 0,74 (OS HR 0,74; 95% UV 0,61–0,94; $p < 0.0053$), mis tähendab, et pembrolizumab kombinatsioonis paklitakseeliga, koos või ilma bevatsizumabita ravirühmas oli suremuse risk 26% väiksem, kui võrdlusrühmas (paklitakseel, koos või ilma bevatsizumabita).</p> <p>Üldise elulemuse mediaan (2. vahepealne analüüs) oli taotletud ravi grupis 18,2 kuud ja kontrollgrupis 14,0 kuud riskitiheduse suhtega (HR) 0,76; 95% usaldusvahemik (CI) 0,61-0,94; $p=0,0053$.</p> <p>Lisatud artiklist (3). Lõplikus analüüsis oli OS kogu populatsioonis pembrolizumabi lisamisel keskmiselt 17,7 kuud ja platseeboga 14,0 kuud riskitiheduse suhtega (HR) 0,82; 95% usaldusvahemik (CI) 0,69-0,97; $p=0,011$.</p> <div data-bbox="762 994 1426 1809"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Subgroup</th> <th>Number of events/number of participants (%)</th> <th>Hazard ratio (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall</td> <td>321/464 (71%)</td> <td>0.76 (0.61-0.94)</td> </tr> <tr> <td>Age, years</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><65</td> <td>206/289 (71%)</td> <td>0.73 (0.55-0.96)</td> </tr> <tr> <td>≥65</td> <td>126/177 (71%)</td> <td>0.82 (0.58-1.16)</td> </tr> <tr> <td>Race</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>213/313 (74%)</td> <td>0.78 (0.60-1.02)</td> </tr> <tr> <td>All others</td> <td>90/118 (76%)</td> <td>0.70 (0.46-1.06)</td> </tr> <tr> <td>Region</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>USA</td> <td>35/50 (70%)</td> <td>0.82 (0.42-1.59)</td> </tr> <tr> <td>EU</td> <td>148/218 (68%)</td> <td>0.90 (0.65-1.24)</td> </tr> <tr> <td>Rest of world</td> <td>149/198 (75%)</td> <td>0.63 (0.46-0.88)</td> </tr> <tr> <td>ECOG performance status</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>179/258 (64%)</td> <td>0.83 (0.61-1.12)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>160/206 (78%)</td> <td>0.72 (0.53-0.99)</td> </tr> <tr> <td>Previous PARP inhibitors</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>124/181 (69%)</td> <td>0.85 (0.59-1.20)</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>208/285 (73%)</td> <td>0.71 (0.54-0.93)</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 CPS</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1 to <10</td> <td>293/365 (77%)</td> <td>0.79 (0.60-1.04)</td> </tr> <tr> <td>≥10</td> <td>129/201 (63%)</td> <td>0.72 (0.51-1.01)</td> </tr> <tr> <td>Bevacizumab use</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>229/338 (68%)</td> <td>0.75 (0.58-0.97)</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>103/128 (81%)</td> <td>0.75 (0.51-1.11)</td> </tr> <tr> <td>Platinum-free interval, months</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><3</td> <td>162/218 (74%)</td> <td>0.64 (0.47-0.88)</td> </tr> <tr> <td>3 to 6</td> <td>167/245 (68%)</td> <td>0.88 (0.65-1.19)</td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td>321/464 (71%)</td> <td>0.76 (0.61-0.94)</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>A - PD-L1 CPS 1 või kõrgem (teine vaheanalüüs) B - kogu populatsioon (lõppanalüüs) C - PD-L1 CPS 1 või kõrgem alagrupid; risk surra 24% väiksem D - kogu populatsiooni alagrupid, risk surra 18% väiksem</p>	Subgroup	Number of events/number of participants (%)	Hazard ratio (95% CI)	Overall	321/464 (71%)	0.76 (0.61-0.94)	Age, years			<65	206/289 (71%)	0.73 (0.55-0.96)	≥65	126/177 (71%)	0.82 (0.58-1.16)	Race			White	213/313 (74%)	0.78 (0.60-1.02)	All others	90/118 (76%)	0.70 (0.46-1.06)	Region			USA	35/50 (70%)	0.82 (0.42-1.59)	EU	148/218 (68%)	0.90 (0.65-1.24)	Rest of world	149/198 (75%)	0.63 (0.46-0.88)	ECOG performance status			0	179/258 (64%)	0.83 (0.61-1.12)	1	160/206 (78%)	0.72 (0.53-0.99)	Previous PARP inhibitors			Yes	124/181 (69%)	0.85 (0.59-1.20)	No	208/285 (73%)	0.71 (0.54-0.93)	PD-L1 CPS			1 to <10	293/365 (77%)	0.79 (0.60-1.04)	≥10	129/201 (63%)	0.72 (0.51-1.01)	Bevacizumab use			Yes	229/338 (68%)	0.75 (0.58-0.97)	No	103/128 (81%)	0.75 (0.51-1.11)	Platinum-free interval, months			<3	162/218 (74%)	0.64 (0.47-0.88)	3 to 6	167/245 (68%)	0.88 (0.65-1.19)	Overall	321/464 (71%)	0.76 (0.61-0.94)
Subgroup	Number of events/number of participants (%)	Hazard ratio (95% CI)																																																																																			
Overall	321/464 (71%)	0.76 (0.61-0.94)																																																																																			
Age, years																																																																																					
<65	206/289 (71%)	0.73 (0.55-0.96)																																																																																			
≥65	126/177 (71%)	0.82 (0.58-1.16)																																																																																			
Race																																																																																					
White	213/313 (74%)	0.78 (0.60-1.02)																																																																																			
All others	90/118 (76%)	0.70 (0.46-1.06)																																																																																			
Region																																																																																					
USA	35/50 (70%)	0.82 (0.42-1.59)																																																																																			
EU	148/218 (68%)	0.90 (0.65-1.24)																																																																																			
Rest of world	149/198 (75%)	0.63 (0.46-0.88)																																																																																			
ECOG performance status																																																																																					
0	179/258 (64%)	0.83 (0.61-1.12)																																																																																			
1	160/206 (78%)	0.72 (0.53-0.99)																																																																																			
Previous PARP inhibitors																																																																																					
Yes	124/181 (69%)	0.85 (0.59-1.20)																																																																																			
No	208/285 (73%)	0.71 (0.54-0.93)																																																																																			
PD-L1 CPS																																																																																					
1 to <10	293/365 (77%)	0.79 (0.60-1.04)																																																																																			
≥10	129/201 (63%)	0.72 (0.51-1.01)																																																																																			
Bevacizumab use																																																																																					
Yes	229/338 (68%)	0.75 (0.58-0.97)																																																																																			
No	103/128 (81%)	0.75 (0.51-1.11)																																																																																			
Platinum-free interval, months																																																																																					
<3	162/218 (74%)	0.64 (0.47-0.88)																																																																																			
3 to 6	167/245 (68%)	0.88 (0.65-1.19)																																																																																			
Overall	321/464 (71%)	0.76 (0.61-0.94)																																																																																			

	Selle viimase analüüsi (D alagrupid) põhjal tehti otsus PD-L1 CPS 1 või kõrgem populatsiooni kasuks (HR 0,76; 95% CI 0,62-0,93).
--	--

Kokkuvõttes on ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 uuringu PFS ja OS andmed põhjendatult aluseks teenuse taotlusele.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta. Paklitakseel sh. iganädalaselt manustatuna, bevatsizumab erinevates annustes ja manustamise sagedusega ning pembrolizumab on pikalt kasutuses olnud. Onkoloogiliste kasvajate ravis on emakakaela vähi ravi kogemus kombinatsiooniga paklitakseel + karboplatiin + bevatsizumab + pembrolizumab.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Ameerika Ühendriikides läbi viidud II faasi avatud uuringus 42 patsiendiga tehti iganädalast paklitakseeli tavaannusega 80 mg/m² ja pembrolizumabi klassikaliselt 200mg iga 3 nädala tagant, bevatsizumabi ei lisatud (4). Uuringu patsientide 6. kuu tulemused: progressioonivaba elulemus 55,3% ja keskmine progressioonivaba elulemus 6,87 kuud; üldine ravivastus 46,3%; haiguse kontrolli määr 78,0%. Nendest patsientidest olid radioloogiliste RECIST kriteeriumite järgi hinnatavad 37 ehk ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 uuringu kontingendiga võrreldavad ja nende tulened olid: progressioonivaba elulemus 58,6% ja keskmine progressioonivaba elulemus 7,23 kuud; üldine ravivastus 51,4%; haiguse kontrolli määr 86,5%. Kuna kasvaja levik kõhukelmel ehk peritoneumil on sageli halvasti hinnatav ning RECIST ei ole alati rakendatav või ei peegelda piisavalt tegelikku seisut, siis uuringu patsientide koguarvu tulemused viitavad tegeliku toime tulemuslikkusele. Pembrolizumabi manustamine 200mg iga 3 nädala tagant või 400 mg iga 6 nädala tagant on mõlemad kasutuses ja tulemust ei mõjuta.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Nõus taotluses kirjutatuga, et pembrolizumab lisatakse tänasele ravile ja ei asendaks tänast ravi.

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

European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) munasarja vähi ravijuhis on aastast 2018, ESGO 2026 kongressil olid uuringu ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 tulemuste presentatsioon üheks põhisündmuseks ning näidati 2026 ravijuhise töövarianti, kus vastav osa lisatud. European Society of Medical Oncology (ESMO) munasarja vähi ravijuhis pärineb aastast 2023, Epithelial Ovarian Cancer Express Update vastava näidustusega veel puudub (2026 seni lisatud rukapariib, mirvetuksimab soravtansiin). Rahvuslikesse ravijuhistesse on oodata ravikseemi lisamist peale EMA heakskiitu. FDA on kinnitanud sama näidustuse 10. veebruaril 2026 ja NCCN versioon 4.2026 ehk ka Eestis onkoloogide poolt aktsepteeritud juhises on raviskeem olemas:

Useful in Certain Circumstances

- Albumin-bound Paclitaxel/Carboplatin (for confirmed taxane hypersensitivity)^z
- Carboplatin/Paclitaxel (for age >70)^{h,u,z}

Immunotherapy^v

- Dostarlimab-gxly (for dMMR/MSI-H recurrent or advanced tumors)⁴²
- Paclitaxel + Pembrolizumab ± Bevacizumab (for PD-L1-positive tumors [CPS≥1])^{h,r,s,bb,61}
- Pembrolizumab (for patients with MSI-H or dMMR solid tumors, or TMB-H tumors ≥10 mutations/megabase)⁴³
- For clear-cell carcinoma
 - ▶ Ipilimumab + Nivolumab^{62,63}

Alternatiivne raviviis on juba kasutuses olev ja Tervishoiuteenustes 325R koodi loetelus olev „bevatsizumabi kombinatsioon paklitakseeeliga patsientidele, kellel on platinapreparaadi suhtes resistentne epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi retsidiiv ja kes ei ole eelnevalt saanud üle kahe keemiaravi skeemi ning kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF-inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega.“

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta on asjakohased ja õiged.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses toodud näidustusega teenust ei ole varasemalt Eestis osutatud, ka mitte Vähiravi fondi Kingitud Elu kaudu kuna uuringu tulemused on artiklina publitseeritud alles 18.04.2026 ja EMA heakskiit on ootel. Taotluse raviskeemi komponentidega on ravikogemus Eestis olemas teistel näidustusel.

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

Taotluses on välja toodud näidustusele vastava patsientide arvu kujunemine Eestis ühe aasta lõikes. Eestis ei ole epiteelse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelme kartsinoomi diagnostikas PD-L1 määratud, haiglatel puuduvad günekoloogiliste kasvajaliste haiguste kõiki raviviise hõlmavad andmekogud. Patsientide arv 18 on saanud Eesti andmeid ja eelkõige ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 uuringu kirjelduses olevaid andmeid kombineerides. PD-L1 positiivse kasvaja korral pembrolizumabi saanutel oli progressioonivaba elulemus 8,3 kuud ehk 32,5 (18,4 – 60,6) nädalat ja 18 uue patsiendi korral aastas annab see konstantse patsiendivoo. Esimesel aastal sõltub patsientide arv Tervishoiu teenuste loetellu

lülitamise kuupäevast. Ei peaks välja jätta PD-L1 positiivseid patsiente, kellel on Tervishoiu teenuste loetelusse kandmise hetkel juba käimas ravi igapäevase paklitakseeli ja bevatsizumabiga. Patsientide arv ei ole suur, iga neljas võib saada pikaajalist kasu ehk olla ravil kaks aastat aga võib olla ka eeldatavast rohkem kiireid progressioone – aastate lõikes võib olla kõikumisi patsientide arvus 1-2 piires.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule ja ei olnud taotluses märgitud – kasvajamarkerid 66707 x 2 (HE4, CA125) ja pembrolizumabiga seotud laborianalüüside koodid 66706 x 3 (TSH, fT4, kortisool), 66118 (glükohemoglobiin) endokriinelundite autoimmuunse kahjustuse tekkele jälgimiseks rutiinselt. Pembrolizumabiga ravi korral kardiomarkereid nagu troponiin (66707) ja NTproBNP (66706 natriureetilised peptiidid) regulaarselt ei määrata, ravi alguses fikseeritakse väärtused ja edasi määramised kõrvaltoime kahtlusel või tekkel. Ravi alustamisel peaks olema tehtud elektrokardiograafia (6361) ja soovitatavalt ka ehkardiograafia (6340), kordamine kõrvaltoime kahtlusel või tekkel.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule – ei olnud vaja täiendada.

12.3. Nõus – ei asenda. Taotluses sisalduv pembrolizumab võiks olla lisaks tänasele keemiaravi koodile 325R Munasarjakasvajate kemoterapia kuur.

12.4. Nõus – ei ole tegu uute ravijuhtudega, vaid selektsiooniga.

12.5. Nõus, PD-L1 määramine on ühekordne teenus.

12.6. Nõus vastusega „ei“.

12.7. Andmeid ei leidnud.

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

Nagu varasemaltki Tervisekassa poolt heaks kiidetud ja rahastatavate onkoloogiliste tervishoiuteenuste puhul, ei saa eeldada patsiendi omaosalust.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Ei ole. Ravist kasu saavate patsientide grupp ei ole suur ja peab vastama kõigile kolmele tingimusele: plaatina resistentne kasvaja ehk retsidiiv 6 kuu jooksul viimasest plaatina preparaadi manustamisest, maksimaalselt 2 eelnevat raviliini ja kasvaja PD-L1 positiivsus.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele kokkuvõttes puudub kuna praeguste tehnoloogiatega ei ole võimalik seda hinnata.

Haiguse omapära võib ravi tulemust mõjutada – raviskeem igapäevane paklitakseel + pembrolizumab toimib üldise elulemuse osas paremini kui retsidiiv tekib < 3 kuud võrreldes retsidiivi tekkega 3-6 kuu sees, progressioonivaba elulemuse osas on vastupidine statistiline tulemus. AURELIA uuringus oli plaatina-vaba intervalliga <

3 kuu patsiente grupis iganädalane paklitakseel kombinatsioon bevatsizumabiga 27% aga selle alagrupi tulemusi ei õnnestunud leida. Bevatsizumabi lisamine raviskeemi sõltub kliinilisest situatsioonist - näiteks olulise astsiidi olemasolul võiks aidata paremat ravitulemust saada, aga peab arvestama spetsiifiliste kõrvaltoimete võimaliku lisandumisega, kaasuvate haigustega. On teada, et eelneva PARP-inhibiitori kasutuse järgi keemiaravi efektiivus langeb, seda on näha ka uuringu ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 tulemustes ehk see ei ole erandlik – pigem on vähimigi raviefekt selles grupis oluline.

Mittemõõdetav ja mitte-ennustatav isikupära põhjustab/mõjutab perifeerse neuropaatia teket paklitakseelist, mille annuse langetamine ei ole nii kriitilise kui vajadus paklitakseel permanentset katkestada - sel juhul saab pembrolizumabiga ravi jätkata kuni haiguse progressioonini, mittetalutava toksilisuseni või maksimaalselt kokku 24 kuud ravi algusest (18 manustamist 6-nädalase intervalliga); bevatsizumabi manustamisel ei olnud konkreetset ajalist piirangut ehk kasutati kuni haiguse progressioonini, mittetalutava toksilisuseni.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Kohaldamise tingimused on kirjeldatud, ei olnud vaja täiendada.

17. Kokkuvõte

Tegemist oleks väga olulise ravivõimaluse lisandumisega plaatina suhtes resistentse epiteelse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelme kartsinoomi ravis. Seni kasutuses olnud iganädalase paklitakseeli ja bevatsizumabi kombinatsiooni pikemal toimimisel osutub sageli piiranguks toksilisus eelkõige paklitakseeli poolt, ainult bevatsizumabiga edasi jätkamine ei kindlusta raviefekti püsima jäämist. Järgmised keemiaravi read - topotekaan või liposomaalne pegüleeritud doksorubiin (ei ole Tervisekassa poolt kompenseeritavate ravimite loetelus) või gemtsitabiin või enamasti viimase valikuna etoposiid (Vepesid kapslid) - toimivad sageli vaid lühikest aega või on toimetu. Iganädalasele paklitakseelile pembrolizumabi lisamisest tekib sünergia keemiaravi ja immuunkontrollpunkti inhibiitori vahel ning kasvaja suhtes kontrolli olemasolul ja paklitakseelist toksilisuse tekkel saab jätkata ainult pembrolizumabiga. Immuunkontrolli inhibiitori efekt võib kesta ka peale manustamise lõpetamist kahe ravivaasta täituses. Uuringus tekib 30 kuul üldises elulemuses platoo ca 24% patsientidest ehk iga neljas patsient saaks pikaajalist kasu.

Bevatsizumabi lisamine iganädalase paklitakseeli ja pembrolizumabi kombinatsioonile peab jääma võimaluseks, kuna ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 uuringu tulemused viitavad mõnevõrra paremale tulemusele (riskitiheduse suhte põhjal – nii progressioonivabas elulemuses kui üldises elulemuses). Hüpoksia kasvajas indutseerib PD-L1 ekspressiooni aga bevatsizumab korrastab verevarustust kasvajas ja seeläbi vähendab hüpoksiat, samas bevatsizumab võib parandada keemiaravi (paklitakseeli) jõudmist kehvema verevarustusega kasvaja osadesse – vastandlikud toimed seletavad suurema statistilise vahe puudumist. Kliiniline leid, PD-L1 ekspressiooni määr, kasvaja morfoloogiliste ja radioloogiliste omaduste analüüs ning kaasuvate haiguste profiil võivad aidata onkoloogil teha otsust bevatsizumabi kasutamise osas. Kaaluda võib bevatsizumabi teistkordset kasutamist kui ajaliselt piiratud kasutamise (15 kuud) lõpetamisest on piisavalt kaua aega möödas ja plaatina resistentse retsidiivi tekkel võib uuesti eeldada kliinilist kasu.

On olemas pikaajaline kogemus iganädalase paklitakseeli ning iganädalase paklitakseeli ja bevatsizumabi kombinatsiooni kasutamise munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelme kartsinoomi ravis. Teiste kasvaja-koormete ravis on samuti pikaajaline kogemus pembrolizumabi monoteeraapiaga ja kombinatsioonis erinevate keemiaravi skeemidega. Kõrvaltoimete profiilis ja kõrvaltoimete ravis uut ei lisandu. PD-L1 immunohistokeemiline määramine on pikalt kasutusel.

Pembrolizumabi lisamine raviskeemi lisavisiite ei tekita, soodsa toime korral võib patsient ravi saada kauem kui seniste ravivõimaluste juures aga ravi pembrolizumabiga on piiratud 2 aastaga. Kuna antud ravinäidustusega patsientide arv ei ole suur, siis olulist lisakoormust meditsiini-asutustele sellest ei teki.

Teen ettepaneku ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 uuringu tulemuste põhjal lisada taotletav teenus Tervishoiuteenuste loetelusse EMA poolt näidustuse kinnitamise järgi. Võib kaaluda senisele koodile 325R (Munasarjakasvajate kemoteeraapia kuur) eraldi pembrolizumabi koodi lisamist kuna pikema ravi kestvuse korral on suur tõenäosus keemiaravist kõrvaltoimete tekkele ning arvestatava keemiaravi mahu ja hea ravitulemuse korral oleks mõistlik minna üle pembrolizumabi (\pm bevatsizumabi) manustamisele.

18. Kasutatud kirjandus

1. Pujade-Lauraine E et al. Bevacizumab Combined with Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1303-1308. doi: 10.1200/JCO.2013.51.4489.
2. Poveda AM et al. LBA26 - Weekly Paclitaxel (PAC), Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) or Topotecan (TOP) \pm Bevacizumab (BEV) in Platinum (PT)-Resistant Recurrent Ovarian Cancer (OC): Analysis by Chemotherapy (CT) Cohort in the GCIG Aurelia Randomised Phase III Trial. *Annals of Oncology* Sept.2012; vol. 23, suppl. 9, p ixel7.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420343313>
3. Colombo N et al. Pembrolizumab plus weekly paclitaxel in platinum-resistant recurrent ovarian cancer (ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 18 April 2026; vol. 407, 1525-1537. Lisatud eraldi failina.
Artikli lk. 1527 Methods. Study design and participants. Veega lause „Participants who had radiographic evidence of disease progression of 6 months or less after the last platinum regimen and those with primary platinum-refractory disease (radiographic evidence of disease progression while receiving or within 28 days of the last dose of first-line platinum-based chemotherapy) were excluded from the study.“
Protokollis on sissearvamise kriteeriumiks “3. Has radiographic evidence of disease progression within 6 months (180 days) after the last dose of platinum-based chemotherapy for OC (ie, platinum-resistant disease).“

4. Wenham RM et al. A phase 2 study of pembrolizumab and weekly paclitaxel for platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *Int. Journal of Gynecological Cancer*. In press (online 13 Dec 2025).