

## 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)	Tamro Eesti OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Pärnu mnt. 501, Laagri, 76401, Harjumaa
1.3 Taotleja telefoninumber	██████████
1.4 Taotleja e-posti aadress	pille.pihlakas@tamro.com
1.5 Kaastaotleja	NA
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	NA
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Pille Pihlakas
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	pille.pihlakas@tamro.com

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	NA
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<b>Dostarlimabi</b> ravi kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga patsientidele, kellel on dMMR/ MSI-H retsidiveerunud või kaugelearenenud endomeetriumi vähk, ja kes on kandidaadid süsteemsele ravile, 3-nädalane ravikuur.
2.3. Taotluse eesmärk	
<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	

- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)<sup>1</sup>
- 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)<sup>2</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmise<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmise<sup>4</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>5</sup>
- 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<sup>6</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Taotluse eesmärk on lisada uus ravimiteenus **dostarlimabi** ravi kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga täiskasvanud patsientidele, kellel on valepaardumisreparatsiooni geenide defektiga (*mismatch repair deficient, dMMR*)/ mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (*microsatellite instability-high, MSI-H*) retsidiveerunud või kaugelearenenud endomeetriumi vähk, ja kes on kandidaadid süsteemsele ravile.

#### Miks on uue ravimi lisamine vajalik?

- Äsja diagnoositud endomeetriumi vähki patsientidele on emaka eemaldamise operatsioon tüüpiline ravimeetod ja see võib olla kuratiivne haiguse varases staadiumis (I ja II staadium). Adjuvantravi kaalutakse ka operatsioonijärgselt, sõltuvalt haiguse retsidiveerumise riskist.[1], [2]
- Keemiaravi platinapõhise karboplatiin-paklitakseeliga peetakse esmatasandi ravistandardiks diagnoosimise hetkel kaugelearenenud või esmakordselt retsidiveerunud endomeetriumi vähiga patsientidel, sealhulgas patsientidel, kelle eeldatav prognoos kirurgia või kiiritusraviga või nende kombinatsiooni efektiivsuse osas on madal.[3], [4]
- Esmaselt kaugelearenenud või retsidiveeruva endomeetriumi vähki pikaajalised ravitulemused platinapõhise keemiaravi korral on kesised, hoolimata 50–60% ravivastuse määrast karboplatiini ja

<sup>1</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

paklitakseeli standardravile.

Dostarlimab on praegu Euroopa Liidus heaks kiidetud monoterapiana dMMR/MSI-H kaugelearenenud või retsidiveeruva endomeetriumi ravi täiskasvanud patsientidel, kes on progresseerunud eelneva plaatinat sisaldava ravi ajal või pärast seda.

Euroopa Ravimiameti (EMA) inimravimite komitee (CHMP) on andnud 12.oktoobril 2023 heakskiidu Dostarlimabi järgmisele näidustusele: Dostarlimabi ravi kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga täiskasvanud patsientidele, kellel on dMMR/MSI-H retsidiveerunud või kaugelearenenud endomeetriumi vähk, ja kes on kandidaadid süsteemsele ravile.

EL soovib dostarlimabi annust 500 mg (kombinatsioonis keemiaraviga) iga 3 nädala järel 6 tsükli jooksul, millele järgneb 1000 mg dostarlimabi monoterapiat iga 6 nädala järel kuni 3 aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni/vastuvõetamatu toksilisuseni.

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

**Dostarlimab** on näidustatud kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga täiskasvanud patsientidele, kellel on valepaardumisreparatsiooni geenide defektiga (*mismatch repair deficient*, dMMR)/mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (*microsatellite instability-high*, MSI-H) retsidiveerunud või kaugelearenenud endomeetriumi vähk, ja kes on kandidaadid süsteemsele ravile.

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

C54 Endomeetriumi vähk

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Endomeetriumi vähk on kõige sagedasem günekoloogiline kasvaja Eestis. 2020. aastal haigestus Eestis emakeha vähki 251 naist (Eesti Vähiregister, Tallinn 2023). 90% emakakehavähi juhtumitest moodustab emaka limaskestast ehk endomeetriumi vähk.

Endomeetriumi vähk on endomeetriumi pahaloomuline kasvaja, mis tavaliselt avaldub ebanormaalse tupeverejooksuga.[5]–[9] Muudeks sümptomiteks võivad olla vaagna- ja seljavalu, koldeleiu olemasolu või seletamatu kaalulangus.[10]–[13]

Enamik endomeetriumi vähki juhtudest diagnoositakse varakult (~ 80% I staadiumis), kui vähk paikneb endiselt emakas. Ligi 20% endomeetriumi kasvajatest avastatakse kaugelearenenud staadiumis (III/IV staadium), kus vähk on levinud piirkondlikult või teistesse kaugematesse kehapiirkondadesse ning on seotud oluliselt halvema prognoosiga.[14]

Endomeetriumi vähki ravi on patsiendi jaoks individuaalne, lähtudes tavaliselt staadiumist ja riskitasemest ning mis tahes varasemast ravist.

Kasvajate molekulaarse alarühma põhjal saab teha raviotsuseid. Endomeetriumi vähki kõigi vähitüüpide seas on kõige suurem valepaardumisreparatsiooni geenide defektiga (dMMR)/

mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (MSI-H) ehk dMMR/MSI-H kasvajate esinemissagedus. Nendel patsientidel on suurem tõenäosus saada täiendavat kasu immuunravist.[15], [16]

**Kirurgia** (nt täielik hüsterektoomia koos kahepoolse salpingo-ooforektoomiaga) emaka, emakakaela, munajuhade ja munasarjade eemaldamiseks on tüüpiline ravimeetod äsja diagnoositud varajases staadiumis (I/II) endomeetriumi vähiga patsientidele.[2]

**Adjuvantravi** kaalutakse operatsioonijärgselt, sõltuvalt patsiendi haiguse kordumise või progresseerumise riskist.[2] Tavaliselt tehakse madala riskiga kasvajatega patsientidele ainult operatsioon, samas kui kõrge riskiga kasvajatega patsiendid võivad saada kasu adjuvantravist, et veelgi vähendada kordumise riski. Keskmise riskiga kasvajatega patsientide osas puudub rahvusvaheline konsensus.[17]

**Esmase retsidiivi korral** patsientidel, kes ei ole varem kiiritusravi saanud ja kellel esineb lokoregionaalne retsidiiv, eelistatakse sageli kiiritusravi. Patsientidel, kellel esineb lokoregionaalne retsidiiv ja kes on saanud eelnevat adjuvantset kiiritusravi, võib kaaluda radikaalset operatsiooni, nagu eksenteratsioon (ühe või mitme kehaorgani täielik kirurgiline eemaldamine) ainult juhul, kui kasvaja täielik reseksioon on teostatav.[18]

**Esmaliini standardraviks** on karboplatiin+paklitakseel patsientidel, kellel on äsja diagnoositud primaarne kaugelearenenud endomeetriumi vähk või esmakordne retsidiiv mistahes staadiumis ja kes on rahvusvaheliste juhiste kohaselt kandidaadid süsteemsele ravile. See hõlmab patsiente, kelle eeldatav raviefekt ainult operatsiooni või kiiritusraviga või nende kombinatsiooniga on vähene. Immuunravi lisamine karboplatiini+paklitakseeli kombinatsioonile on tänu paranenud elumustulemustele tõusmas uueks eelistatud ravivõimaluseks primaarse kaugelearenenud või esmakordse korduva endomeetriumi vähi korral.

**Teise või hilisema raviliini ravi** kaalutakse patsientidele, kes ei reageeri esmavaliku ravile või progresseeruvad esmavaliku ravi foonil. Praegu puudub selle populatsiooni jaoks standardravi.[2] Sarnaselt esmavaliku standardravile on PD-1 inhibiitorid kujunenud uudseteks ja tõhusateks ravimeetoditeks:

- Dostarlimabi monoterapia on heaks kiidetud kaugelearenenud või korduva dMMR (ainult USA) või dMMR/MSI-H (ainult EL) endomeetriumi vähiga patsientidel, kes on progresseerunud platinapõhise keemiaravi ajal või pärast seda.[19]
- Pembrolizumabi monoterapia on heaks kiidetud kaugelearenenud (ja korduva [ainult EL]) dMMR/MSI-H endomeetriumi vähiga patsientidel, kellel haigus progresseerub pärast eelnevat süsteemset ravi.[20]
- Pembrolizumab+lenvatiniib on heaks kiidetud EL-is kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga patsientidel, kellel haigus progresseerub kas platinapõhise ravi ajal või peale seda.[20]

**Püsib suur katmata vajadus** kaugelearenenud või esmakordse retsidiveeruva haigusega patsientidel, kelle raviefektiivsus operatsiooni või kiiritusravi abil või nende kombinatsiooniga on vähene.

RUBY-1 uuringu andmed toetavad dostarlimabi efektiivsust endomeetriumi vähi esmase ravina, kui seda kasutatakse kombinatsioonis karboplatiini+paklitakseeliga, millele järgneb dostarlimabi monoterapia kuni 3 aasta jooksul.

## 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Antud taotlus tugineb Euroopa Ravimiameti hindamisaruandele ja ravimi Jemperli tooteinfo kohaselt taotletud näidustuse registreerimisel aluseks olnud uuringule RUBY.[21]

Dostarlimabi kliiniliste uuringute programm hõlmab erinevaid kasvajatüüpe, nagu günekoloogiline vähk (sealhulgas endomeetriumi- ja munasarjavähk), mitteväikerakk-kopsuvähk (NSCLC) ja kolorektaalne vähk (joonis 1).

#### Joonis 1: Dostarlimabi valitud kliiniliste uuringute programm mitme kasvajatüübi jaoks

Phase 1	Phase 2	Phase 3
<b>GARNET (NCT02715284)</b> Dostarlimab in advanced solid tumors (incl. endometrial cancer, NSCLC, and MSI-H tumors)	<b>JASPER (NCT03308942)</b> Niraparib ± dostarlimab in 2L NSCLC	<b>FIRST (NCT03602859)</b> Dostarlimab + niraparib + chemotherapy in ovarian cancer
<b>AMBER (NCT02817633)</b> TSR-022 (anti-TIM-3) ± dostarlimab in melanoma, NSCLC and CRC	<b>MOONSTONE (NCT03955471)</b> Dostarlimab + niraparib in ovarian cancer	<b>RUBY Part 1 (NCT03981796)</b> Dostarlimab + chemotherapy followed by dostarlimab in endometrial cancer
<b>CITRINO (NCT03250832)</b> TSR-033 (anti-LAG-3) ± dostarlimab in advanced solid tumors	<b>OPAL (NCT03574779)</b> Dostarlimab + niraparib + bevacizumab in ovarian cancer	<b>RUBY Part 2 (NCT03981796)</b> Dostarlimab + chemotherapy followed by dostarlimab + niraparib in endometrial cancer
<b>IOLite (NCT03307785)</b> Dostarlimab + niraparib, TSR-022, bevacizumab, and chemotherapy in advanced solid tumors	<b>PERLA (NCT04581824)</b> Dostarlimab+ chemo vs pembro + chemo in 1L NSCLC	<b>AZUR-2 (NCT05855200)</b> Dostarlimab in untreated colon cancer
	<b>COSTAR (NCT04655976)</b> TSR-022 + dostarlimab + chemo vs dostarlimab + chemo vs chemo alone in advanced NSCLC	
	<b>AZUR-1</b> Dostarlimab monotherapy in untreated dMMR/MSI-H locally advanced rectal cancer	
		<ul style="list-style-type: none"><li>Multiple tumor types</li><li>NSCLC</li><li>Ovarian cancer</li><li>Endometrial cancer</li><li>Colon/rectal cancer</li></ul>

Endomeetriumi vähki korral uuritakse dostarlimabi kasutamist monoteraapiana või kombinatsioonis teiste ravimitega ulatuslikus kliinilises programmis, sealhulgas:

**RUBY (NCT03981796):** käimasolev globaalne, 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline platseebokontrolliga uuring, milles hinnatakse dostarlimabi pluss karboplatiin+paklitakseel (*carboplatin+paclitaxel*, CP) ohutust ja efektiivsust, millele järgneb dostarlimabi monoteraapia (1. osa) või dostarlimabi pluss niraparibi (2. osa) primaarselt kaugelearenenud või esmakordse retsidiveeruva endomeetriumi vähiga patsientidel.

**GARNET (NCT02715284):** 1. faasi globaalne mitmekeskuseline annuse suurendamise ja kohordi laiendamise uuring, mis on näidanud, et dostarlimabi monoteraapia tagas kliiniliselt olulise ja püsiva üldise ravivastuse määra (*overall response rate*, ORR) patsientidel, kellel on kaugelearenenud või korduv dMMR/MSI-H endomeetriumi vähk, mis on progresseerunud platinapõhise keemiaravi ajal või selle järgselt.

**Tabel 1 Dostarlimabi põhiuuringud kaugelearenenud või korduva endomeetriumiivähi korral**

Study identifier (key references)	Study design	Patient population	Treatments (duration)	Primary endpoint
<b>Dostarlimab combination therapy</b>				
<b>RUBY</b> <a href="#">NCT03981796</a>  <b>Part 1, fully enrolled</b> Initial data cutoff (28 September 2022): SGO presentation 2023; <sup>[4]</sup> ASCO presentation (PROs) 2023; <sup>[5]</sup> full publication 2023 <sup>[6]</sup>  <b>Part 2, active, not recruiting</b>	Global, multicentre, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study	Adults with primary advanced (stage III or IV) or first recurrent endometrial cancer Part 1: n=494 Part 2: n=270 (planned)	Stratified by MSI status, prior external pelvic radiotherapy, and disease status <b>Treatment arms: Part 1 (randomised 1:1)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dostarlimab 500 mg IV + carboplatin AUC 5 mg/mL/min IV + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W for cycles 1–6 followed by dostarlimab 1,000 mg IV Q6W up to 3 years</li> <li>Placebo + carboplatin AUC 5 mg/mL/min IV + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W for cycles 1–6 followed by placebo Q6W up to 3 years</li> </ul> <b>Treatment arms: Part 2 (randomised 2:1)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dostarlimab 500 mg IV + carboplatin AUC 5 mg/mL/min IV + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W for cycles 1–6 followed by dostarlimab 1,000 mg IV Q6W + niraparib PO 200–300 mg QD up to 3 years</li> <li>Placebo + carboplatin AUC 5 mg/mL/min IV + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W for cycles 1 to 6 followed by placebo IV Q6W + placebo PO QD up to 3 years</li> </ul>	<b>Part 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS HR in dMMR/MSI-H: 0.28 (95% CI: 0.16, 0.50); p&lt;0.001</li> <li>PFS HR in overall population: 0.64 (95% CI: 0.51, 0.80); p&lt;0.001</li> <li>OS HR in overall population: 0.64 (95% CI: 0.46, 0.87); p=0.0021<sup>a</sup></li> <li>OS HR in dMMR/MSI-H: 0.30 (95% CI: 0.13, 0.70); nominal p=0.0016</li> </ul> <b>Part 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>No results currently available (as of April 2023)</li> </ul>
<b>GARNET</b> <a href="#">NCT02715284</a>  <b>Active, recruiting<sup>b</sup></b> Initial data cutoff (8 July 2019): data on file CSR <sup>[7]</sup> ; SGO presentation 2020; full publication 2020 Latest data cutoff (1 November 2021): GSK data on file <sup>[8]</sup> and poster <sup>[9]</sup>	Global, multicentre, open-label, first-in-human Part 1: Dose escalation Part 2A: Safety and tolerability Part 2B: Cohort expansion (including 2 cohorts in endometrial cancer, cohorts A1 and A2)	Part 2B, Cohort A1/A2: Adults with advanced or recurrent endometrial cancer with progression on or after platinum-containing therapy: <ul style="list-style-type: none"> <li>Cohort A1: dMMR, or unknown dMMR but MSI-H</li> <li>Cohort A2: MMRp/MSS</li> </ul> Efficacy-evaluable population (IA2): Cohort A1: n=143 Cohort A2: n=156	Dostarlimab 500 mg every 3 weeks IV over 30 minutes for the first 4 cycles followed by dostarlimab 1,000 mg every 6 weeks IV over 30 minutes for up to 2 years	<b>Data as of 1 November 2021</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR: 45.5% (95% CI: 37.1, 54.0) in the A1 patient cohort and 15.4% (95% CI: 10.1, 22.0) in the A2 cohort</li> <li>DOR: Not reached in the A1 patient cohort (range: 1.2–47.2 months) and 19.4 months (range: 2.8–47.2) in the A2 cohort</li> </ul>

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

**RUBY (NCT03981796):** käimasolev globaalne 3. faasi randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline platseebokontrolliga uuring, milles hinnatakse dostarlimabi pluss CP ohutust ja efektiivsust, millele järgneb dostarlimabi monoterapia (1. osa) või dostarlimabi pluss niraparibi (2. osa) primaarse kaugelearenenud või esmakordse retsidiveeruva endomeetriumiivähiga patsientidel.

Antud taotluses fookuseerime eelkõige näidustuse põhise patsiendipopulatsiooni tulemustele.

Avaldatud uuring:

“Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer | NEJM.” [22]

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p>	<p>Kokku randomiseeriti ravile 494 primaarse kaugelearenenud või esmakordse retsiveeruva endomeetriumi vähiga täiskasvanuid vanuses <math>\geq 18</math> aastat patsienti, kusjuures patsientide demograafia ja algnäitajad olid ravirühmades sarnased.</p> <p>Positiivse dMMR/MSI-H staatusega patsientide osakaal oli 22% dostarlimabi pluss CP rühmas ja 26% platseebo pluss CP rühmas.</p> <p>RUBY-1 randomiseerimiseks kasutatud jaotuskriteeriumid olid MMR/MSI staatus, eelnev vaagnapiirkonna kiiritusravi ja haiguse staatus (st esmane III staadium, IV staadium või korduv).</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Dostarlimabi 500 mg iga 3 nädala järel (Q3W) pluss CP 6 tsükliks, millele järgnes dostarlimabi monoteraapia, 1000 mg iga 6 nädala järel (Q6W).</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Platseebo pluss CP 6 tsükli jooksul, millele järgnes platseebo[6]:</p> <p>Platseebo + karboplatiin AUC 5 mg/mL/min IV + paklitakseel 175 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W tsüklite 1–6 jaoks, millele järgneb platseebo Q6W kuni 3 aastat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Platseebo + karboplatiin AUC 5 mg/mL/min IV + paklitakseel 175 mg/m<sup>2</sup> IV Q3W tsüklite 1 kuni 6 jaoks, millele järgneb platseebo IV Q6W + platseebo PO QD kuni 3 aastat</li> </ul>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Ravi kestis kuni 3 aastat või kuni haiguse progresseerumiseni, ravi katkestamiseni toksilisuse tõttu, patsiendi või uurija algatatud katkestamiseni või surmani.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p> <p><i>Uuritava esmane teenuse mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Esmast tulemusnäitajat testiti järgmises järjekorras:[6]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uurija poolt hinnatud PFS dMMR/MSI-H populatsioonis</li> <li>• Uurija poolt hinnatud PFS kogu populatsioonis</li> <li>• Üldine elulemus (<i>overall survival, OS</i>) üldpopulatsioonis</li> </ul>



4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

**Esmane tulemusnäitaja: progressioonivaba elulemus (PFS) (uurija poolt hinnatud)**

**dMMR/MSI-H populatsioon**

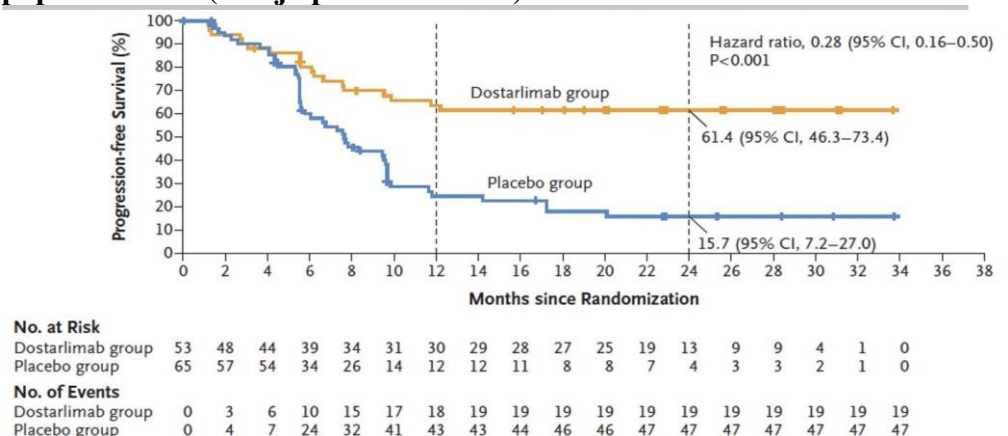
Jälgimisperioodi mediaan kestus oli 24,8 kuud (vahemik: 19,2, 36,9). Võrreldes platseebo pluss CP rühmaga vähenes dostarlimabi pluss CP rühma patsientide haiguse progresseerumise või suremuse risk statistiliselt oluliselt 72% võrra, (HR: 0,28; 95% CI: 0,16, 0,50; p<0,001) (joonis 2).

Dostarlimab pluss CP ja platseebo pluss CP rühmades oli progressioonivaba elulemuse (*progression-free survival*; PFS) hinnanguline tõenäosus 12 kuu pärast vastavalt 63,5% (95% CI: 48,5, 75,3) ja 24,4% (95% CI: 13,9, 36,4).[23]

24 kuu pärast oli PFS-i hinnanguline tõenäosus dostarlimabi ja CP rühmas 4 korda suurem kui platseebo pluss CP rühmas (61,4% [95% CI: 46,3, 73,4] ja 15,7% [95% CI: 7,2, 27,0 vastavalt).

Ligikaudu 12 kuu pärast täheldati Kaplan-Meieri kõverate püsivat eraldumist, kusjuures dostarlimabi pluss CP rühmas ei teatatud edasistest progresseerumisjuhtumitest.

**Joonis 2: Kaplan-Meieri hinnangud PFS-ile dMMR/MSI-H populatsioonis (uurija poolt hinnatud)**



Abbreviations: CI – confidence interval; dMMR/MSI-H – mismatch repair deficient/microsatellite instability high; PFS – progression-free survival.

**Üldine elulemus (OS) dMMR/MSI-H populatsioon**

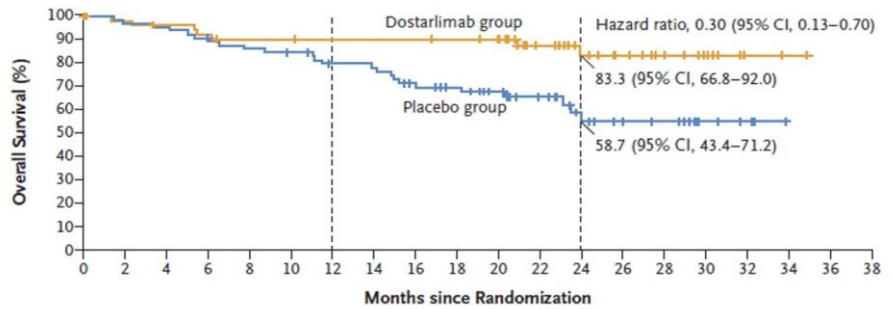
Võrreldes platseebo pluss CP rühmaga vähenes dostarlimabi pluss CP rühma patsientidel suremuse risk 70% (HR 0,30; 95% CI: 0,13, 0,70; nominaalne p = 0,0016) (joonis 3), **mis näitab pretsedendit kliinilist elulemuse eelist dostarlimabi pluss CP raviskeemi korral.**

Hinnanguline elulemus 12 ja 24 kuu pärast oli vastavalt 90,1% (95% CI: 77,8, 95,7) ja 83,3% (95% CI: 66,8, 92,0) dostarlimabi pluss CP rühmas ja 79,6% (95% CI: 67,5, 87,5) ja 58,7% (95% CI: 43,4, 71,2) platseebo pluss CP rühmas.

Ligikaudu 2-aastase keskmise jälgimisajaga täheldati platseebo pluss CP rühmas 24 surmajuhtu, võrreldes 7 juhuga dostarlimabi ja CP rühmas.



**Joonis 3: Kaplan-Meieri hinnanguline üldine elulemus (OS) dMMR/MSI-H populatsioonis**



No. at Risk	
Dostarlimab group	53 50 48 46 44 44 43 43 43 42 41 29 20 16 12 8 2 1 0
Placebo group	65 63 62 59 55 53 48 47 41 37 32 25 16 12 10 5 3 0
No. of Events	
Dostarlimab group	0 1 2 4 5 5 5 5 5 5 5 6 7 7 7 7 7 7 7
Placebo group	0 2 3 6 9 10 13 14 18 19 20 21 23 24 24 24 24 24 24

Abbreviations: CI – confidence interval; dMMR/MSI-H – mismatch repair deficient/microsatellite instability high; OS – overall survival.

**4.2.7 Teised tulemusnäitajad**

*Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati*

**RUBY-1-s hinnatud sekundaarsed tulemusnäitajad:**

- progressioonivaba elulemuse määr (PFS) pimendatud tsentraalse radioloogilise ülevaatuse (*blinded central imaging review, BICR*) põhjal
- üldine ravivastuse määr BICRi ja uurija hinnangul
- ravivastuse kestus BICRi ja uurija hinnangul
- haiguskontrolli määr BICRi ja uurija hinnangul
- progressioonivaba elulemuse määr (PFS) 2
- patsiendi teatatud tulemused (*patient-reported outcome, PRO*) (Euroopa Vähiuuringute ja Ravi Organisatsiooni elukvaliteedi küsimustik C30; EN24; EQ-5D-5L)
- farmakokineetilised ja immunogeensuse analüüsid

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

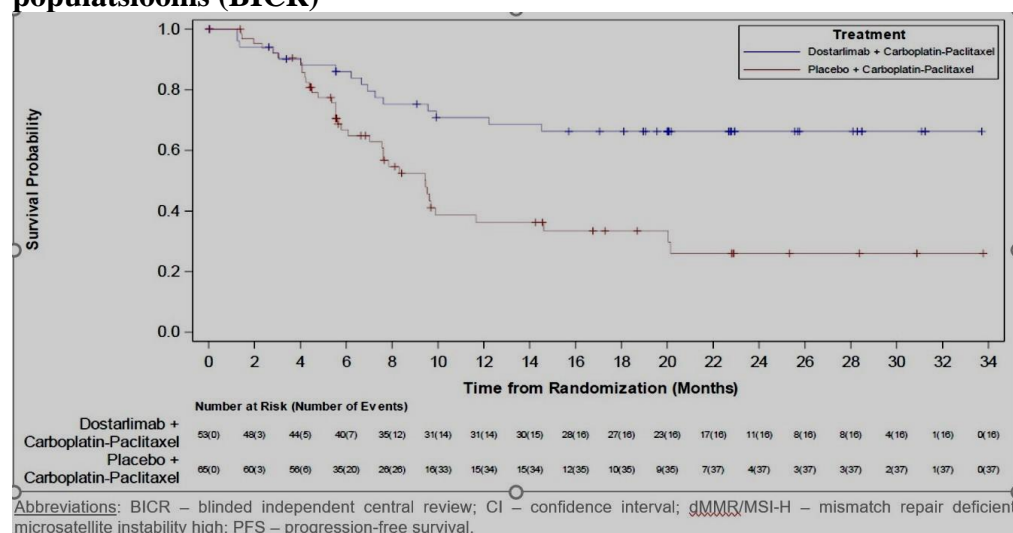
### Sekundaarne tulemusnäitaja: progressioonivaba elulemus (BICR) dMMR/MSI-H populatsioonis

BICR-i hinnatud progressioonivaba elulemus näitas head vastavust uurija poolt hinnatud PFS-iga dMMR/MSI-H populatsioonis.

Dostarlimabi pluss CP rühma patsientidel vähenes suremuse risk 71% võrreldes platseebo pluss CP rühmaga (HR: 0,29; 95% CI: 0,16, 0,54; nominaalne  $p < 0,0001$ ) (joonis 4).[23]

PFS-i hinnanguline tõenäosus 12. ja 24. kuul oli 70,8% (95% CI: 55,7, 81,6) ja 66,3% (95% CI: 50,8, 77,9) dostarlimabi pluss CP rühmas ja 36,2% (95% CI: 23,0, 49,6) ja 26,0% (95% CI: 13,5, 40,5) platseebo pluss CP rühmas.[23], [24]

### Joonis 4: Kaplan-Meieri hinnangud PFS-ile dMMR/MSI-H populatsioonis (BICR)



### Progressioonivaba elulemuse määr MMRp/MSS populatsioonis

BICR-i hinnatud PFS sarnanes uurija poolt hinnatud PFS-iga MMRp/MSS-i populatsioonis, HR oli 0,79 (95% CI: 0,60, 1,04) dostarlimabi pluss CP vs platseebo pluss CP puhul.[23]

PFS-i hinnanguline tõenäosus 12. ja 24. kuul oli 44,9% (95% CI: 36,8, 52,7) ja 35,1% (95% CI: 27,0, 43,2) dostarlimabi pluss CP rühmas ja 37,0% (95% CI: 29,1, 44,8) ja 25,1% (95% CI: 17,7, 33,2) platseebo pluss CP rühmas.[23]

### Üldine ravivastuse määr ja haiguskontrolli määr (uurija poolt hinnatud) dMMR/MSI-H populatsioonis

#### Üldine ravivastuse määr (ORR)

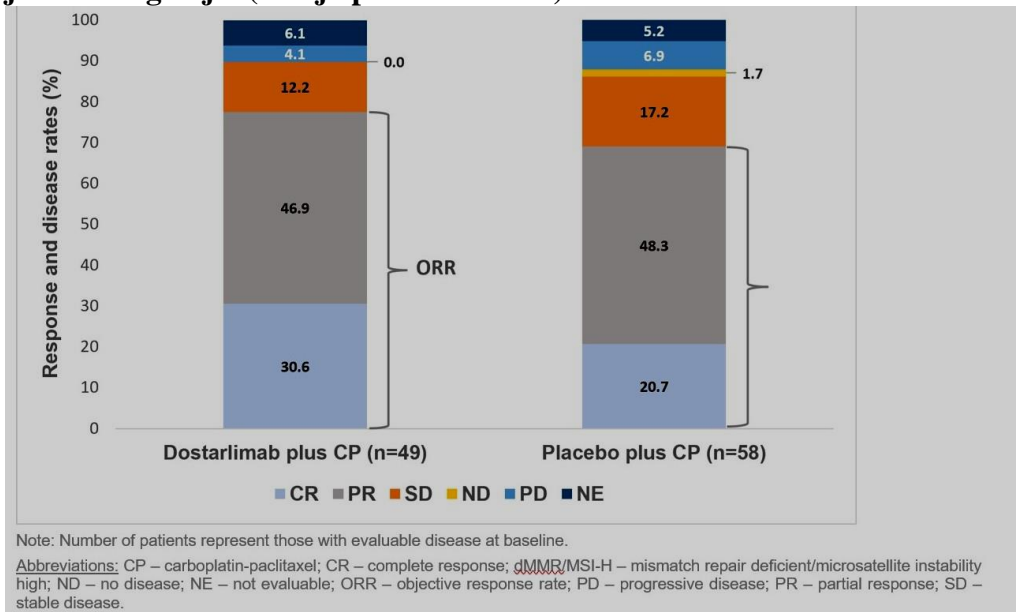
Uuringu alguses hinnati haigusseisundi näitajaid kokku 107 patsiendil kes kaasati ravivastuse hindamiseks (49 patsienti dostarlimabi pluss CP rühmas ja 58 platseebo pluss CP rühmas).

Dostarlimabi pluss CP rühma patsientidel oli uurija hinnangul kõrgem üldine

ravivastuse määr kui platseebo pluss CP rühmas (vastavalt 77,6% [95% CI: 63,4, 88,2] vs 69,0% [95% CI: 55,5, 80,5]).

Samamoodi oli täieliku ravivastuse (*complete response*, CR) määr kõrgem dostarlimabi pluss CP rühmas võrreldes platseebo pluss CP rühmaga (vastavalt 30,6% vs 20,7%)[11]. Joonisel 5 on kujutatud dMMR/MSI-H populatsiooni ravivastuse määra.

**Joonis 5: dMMR/MSI-H populatsiooni ravivastuse mediaanmäärad järeluuringu ajal (uurija poolt hinnatud)**



Üldise ravivastuse määrad (ORR) BICR-hinnangu järgi olid kooskõlas uurija poolt hinnatud üldise ravivastuse määradega dMMR/MSI-H populatsioonis.[23]

**Haiguskontrolli määr (DCR)**

Haiguskontrolli määr (*disease control rate*, DCR) uurija hinnangul oli kõrge ja sarnane dostarlimabi pluss CP (89,8% [95% CI: 77,8, 96,6]) ja platseebo pluss CP rühmas (87,9%; [95% CI: 76,7, 95,0]).[25]

BICR-hinnangu alusel saadud haiguskontrolli määrad olid kooskõlas uurija poolt hinnatud väärtustega dMMR/MSI H populatsioonis.[23]

**Ravivastuse kestus (uurija poolt hinnatud)**

**dMMR/MSI-H populatsioon**

Dostarlimabi pluss CP raviskeem pikendas ravivastuse kestust võrreldes platseebo pluss CP-ga dMMR/MSI-H populatsioonis.

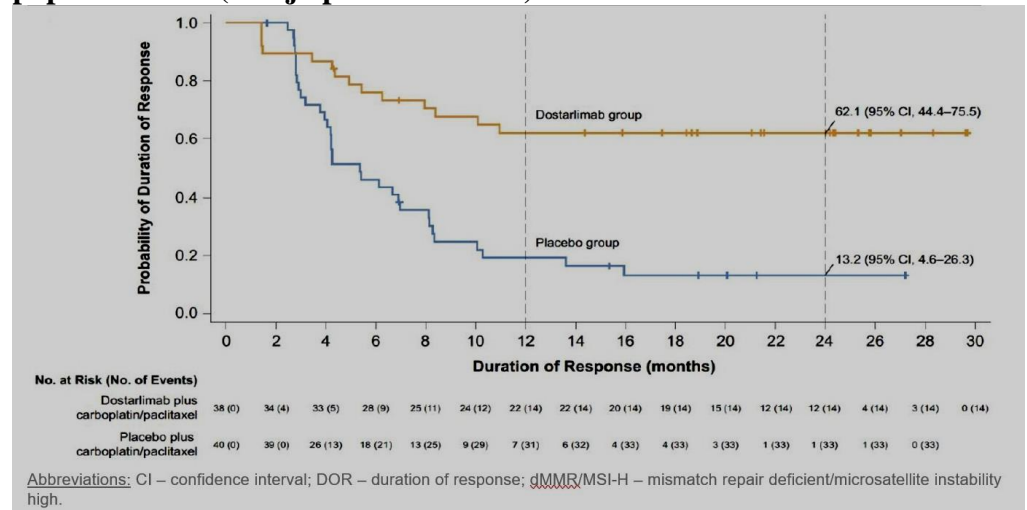
Uurija hinnangul ei saavutatud ravivastuse mediaankestust dostarlimabi ja CP rühma patsientidel (95% CI: 10,1, ei ole hinnatav [NE]) samas kui platseebo pluss CP rühmas oli see 5,4 kuud (95% CI: 3,9, 8,1).

Dostarlimabi pluss CP rühma patsientidel oli ravivastuse kestuse tõenäosus 12 kuu jooksul suurem kui platseebo pluss CP rühmas (vastavalt 62,1% [95% CI: 44,4, 75,5] vs 19,2% [95% CI: 8,6, 33,1] ).

Seda erinevust täheldati ka 24-kuulise hinnangulise ravivastuse säilimise

tõenäosuse puhul (62,1% [95% CI: 44,4, 75,5] dostarlimabi pluss CP rühmas vs 13,2% [95% CI: 4,6, 26,3] platseebo pluss CP rühmas rühm; joonis 6).[11] Ravivastuse kestuse (*duration of response*, DOR) tulemused BICR-i kohta olid kooskõlas uurija hinnangul teatatud tulemustega.[23]

**Joonis 6: Kaplan-Meieri hinnangud ravivastuse kestusele dMMR/MSI-H populatsioonis (uurija poolt hinnatud)**



4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus [26]

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	<p>Väga sagedad kõrvaltoimed:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia);</li> <li>• kilpnäärme alatalitus;</li> <li>• kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine;</li> <li>• naha punetus või lööve, villid nahal või limaskestadel, naha sügelus;</li> <li>• liigesevalu;</li> <li>• kõrge kehatemperatuur, palavik;</li> <li>• maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres</li> </ul>
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	<p>Sagedad kõrvaltoimed:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kilpnäärme ületalitus;</li> <li>• neerupealiste hormoonide vähenenud eritumine (neerupealiste puudulikkus);</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kopsupõletik;</li> <li>• soolelimaskesta põletik;</li> <li>• kõhunäärme põletik;</li> <li>• maopõletik;</li> <li>• maksapõletik;</li> <li>• lihasevalu;</li> <li>• külmavärinad;</li> <li>• infusioonireaktsioon;</li> <li>• infusiooni suhtes tekkiv ülitundlikkusreaktsioon</li> </ul>
Rasked kõrvaltoimed	Kõige sagedamini teatatud $\geq 3$ astme TEAE-d olid aneemia (11,5% [dostarlimab pluss CP] vs 20,0% [platseebo pluss CP]), neutropeenia (17,3% [dostarlimab pluss CP] vs 12,3% [platseebo pluss CP]), neutrofiilide arvu vähenemine arv (7,7% [dostarlimab pluss CP] vs 18,5% [platseebo pluss CP]) ja valgete vereliblede arvu vähenemine (3,8% [dostarlimab pluss CP] vs 12,3% [platseebo pluss CP]).[23]
Võimalikud tüsistused	
<b>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</b>	
<p>Enamike immuunsüsteemiga seotud tüsistuste korral on soovitatud raviskeemi muutust ning vajadusel ravi kortikosteroididega.</p> <p>Teatud kõrvaltoimete esinemisel on vajalik ravi alaline katkestamine (nt. müokardiit, rasked neuroloogilised kõrvaltoimed jt SPC kirjeldatud ravikatkestamist vajavad seisundid).</p>	

#### 4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

NA

### 5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused	
1. Tervishoiuteenuste loetelu	327R		
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovitud aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
ESMO Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[14]	2021	Immuunoteraapiat soovitatakse kasutada kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga patsientidel, kes on pärast eelnevat süsteemset ravi progresseerunud, lähtudes molekulaarsest klassifikatsioonist. Need soovitused lisati järgmiste kliiniliste uuringute tulemusena:  Uuringud GARNET[28] ja KEYNOTE-158, mis näitasid vastavalt dostarlimabi ja pembrolizumabi monoterapia efektiivsust dMMR/MSI-H kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga patsientidel.	
NCCN Guidelines for Uterine Neoplasms V.2.2023 –Follow-up on 04/07/23 [27]	2023	Arvestades uuringute RUBY-1 ja NRG-GY018 paljulubavaid andmeid, mis näitasid immuunsüsteemi inhibiitorite pluss keemiaravi kliinilist kasu kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga korral, uuendas NCCN 2023. aasta aprillis oma ravijuhiseid, et lisada dostarlimab või pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiiniga + paklitaksel eelistatud esmavaliku ravina nendele patsientidele.	
5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega			
Dostarlimab pluss karboplatiin-paklitaksel (CP) on soovitatav ravivõimalus valepaardumisreparatsiooni geenide defektiga ( <i>mismatch repair deficient</i> , dMMR) / mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega ( <i>microsatellite instability-high</i> , MSI-H) esmase kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga korral.[27], [28]			
118 dMMR/MSI-H primaarse kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga patsiendil			

läbiviidud analüüsis oli ravi dostarlimabi ja CP-ga 24,79-kuulise mediaan jälgimisperioodi järel

- statistiliselt olulise ja kliiniliselt tähendusliku püsiva progresseerumisvaba elulemuse kasuga (mediaan PFS: NR vs 7,7 kuud; riskisuhe [HR]: 0,28,  $p < 0,001$ ).
- kliiniliselt olulise üldise elumuse (*overall survival*, OS) tõusuga (HR: 0,30; nominaalne  $p = 0,0016$ ) ja dostarlimab pluss CP ravi seostati 24. kuul üldise elumusega 83,3% vs 58,7% platseebo pluss CP puhul.

78 patsiendiga analüüsis, kellel esines dMMR/MSI-H esmane kaugelearenenud või korduv endomeetriumi vähk 24,79-kuulise mediaan jälgimisperioodi jooksul, saavutati dostarlimabi ja CP ravi korral püsiv ravivastus 24. kuul 62,1% patsientidest, võrreldes 13,2% patsientidega, keda raviti platseebo pluss CP-ga.

Läbiviidud uuringu vaheanalüüs näitas, et 24,79-kuulise mediaan jälgimisperioodi jooksul 118 primaarse kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga dMMR/MSI-H patsiendist 107 patsiendil tagas ravi dostarlimabi ja CP-ga kliiniliselt olulise üldise ravivastuse määra tõusu (+8,6%) ja üldise ravivastuse määra tõusu (+9,9%).

Dostarlimab pluss CP ravi on aktsepteeritava ohutusprofiiliga dMMR/MSI-H esmase kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga korral. Esines  $\geq 3$  astme raviga seotud kõrvalnähtude mõningane suurenemine (57,7% vs 49,2% platseebo pluss CP korral) ning ravi katkestamise määra mõningane suurenemine (15,4% vs 10,8%, vastavalt dostarlimabile või platseebole omistatud TEAE-de tõttu),

Patsientide poolt raporteeritud tulemused dMMR/MSI-H esmase kaugelearenenud või korduva endomeetriumi vähiga patsientide kohta näitavad, et dostarlimabi pluss CP-ga ravitud patsientide üldine elukvaliteet on keemiaravi faasi lõpus platseebo pluss CP-ga võrreldes oluliselt paranenud (erinevus algtasemest: 9,4 tsükli 7, nominaalne  $p = 0,01$ ).

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

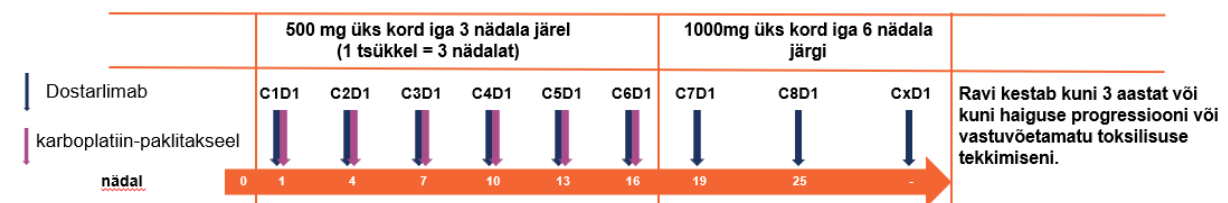
### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Tervishoiuteenust osutatakse haiglas või kliinikus vähiravi kogemusega erialarsti järelevalve all.

Dostarlimabi soovitatav annus monoterapiana on 500 mg iga 3 nädala järel (6 annust), millele järgneb 1000 mg manustamine iga 6 nädala järel kõigi järgnevate tsüklite puhul.

Arst manustab dostarlimabi veenisiseselt (intravenoosse infusioonina) umbes 30 minuti jooksul.

Annustamisskeem JEMPERLI'ga ravi saavatele patsientidele:



Dostarlimabi manustamine soovitatud skeemi järgi kestab kuni 3 aastat või kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.



<b>7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks</b>	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Teenuse osutajaks on onkoloogia tegevuslooga keskhaigla või kohalik haigla, kellel on varasem kogemus endomeetriumi vähi ravis.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ambulatoorselt.
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Ravi ordineerivad 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>	Tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu jaoks ei ole juhiseid.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Ravi ordineerivad 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	
Teenuseosutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.	

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei ole
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 ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	1		
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	12	17,38	209
2. aasta	23 uut + 7 jätkab	17,38	521
3. aasta	23 uut + 21 jätkab	17,38	765
4. aasta	23 uut + 28 jätkab	17,38	886
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvud hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<b>Jemperli raviks sobilike uute patsientide arvu eeldus aastas</b>			
Eesti Vähiregistri andmetel perioodil 2015-2020 diagnoositi keskmiselt 240 emakakehavähi (C54) esmasjuhtu aastas.			
Nendest eeldatavalt ligi 90% on endomeetriumi vähi patsiendid ehk 216 patsienti.			
Nendest:			
FIGO I ja II 80% - 173 patsienti			
Kaugelearenenud diagnoosimisel 20% - 43 patsienti			
Taasteke I ja II staadiumis 20% - 35 patsienti			
Kokku: 78 patsienti			

Nendest dMMR/MSI-H 30% ehk **23 patsienti** – Jempreli raviks sobilikud patsiendid.

### Ravikestuse mõju patsientide arvule aastas

Esimesel aastal on eeldatud, et mitte kõik patsiendid ei alusta ravi koheselt, seega keskmiselt on ravil 12 patsienti, järgnevatel aastatel on eeldatud, et lisandub juurde 23 patsienti aastas.

Jemperli ravikestus on kuni 3 aastat või kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Taotletava näidustuse aluseks oleva uuringu RUBY andmetel oli Jemperli patsientide rühma progressiooni vaba elulemus 12 kuu möödudes 63,5% ning 24 kuu möödudes 61,4%. Seega võib eeldada, et pärast esimese ravi aasta möödumist püsib ravi jätkavate patsientide arv stabiilsena 60% juures. Ravi 2.sel ja 3.ndal aastal jätkavate patsientide arvutuse aluseks on võetud 60% ravi alustavatest patsientidest ning maksimaalne ravikestus on 3 aastat.

### Teenuste arv ühe patsiendi kohta aastas

Ravimit manustatakse esimesel kuuel tsüklil 500 mg iga 3 nädala järel ning edasi 1000 mg iga 6 nädala järel, mis teeb jooksvalt 3 nädala keskmiseks annuseks 500 mg. Seetõttu oleme arvestustes eeldanud 1 teenust ehk 500 mg 3 nädala kohta, mis annab vajaliku paindlikkuse arveldamisel.

Aastasse on arvestatud 52,14 nädalat ning 17,38 3-nädalast tsüklit. Seega vajab iga patsient keskmiselt 17,38 teenust aastas.

### 9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Teenuse osutajaks on onkoloogia tegevuslooga keskhaigla või kohalik haigla, kellel on varasem kogemus endomeetriumivähi ravis.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
NA		

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

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>	Eriarsti korduv vastuvõtt, kood 3004, 1 kord 3 nädala jooksul. Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine kuni 24 tundi, kood 7419, 1 kord 3 nädala jooksul.  Uus teenus
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Eriarsti korduv vastuvõtt, kood 3004, 1 kord 3 nädala jooksul. Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine kuni 24 tundi, kood 7419, 1 kord 3 nädala jooksul. Endomeetriumivähi kemoterapiakuur, kood 327R, 1 kord iga 3 nädala tagant.

<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?</p> <p><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></p>	Asendab teenust 327R
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	Ei ole tegemist uute juhtudega, kuid pikeneb ravil oldud aeg.
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u></p>	NA
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u></p>	NA
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p>	Vastavad andmed puuduvad
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	N/A

## 11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitatakse jaanuaris 2024.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Esitatakse jaanuaris 2024.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
NA		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Omaosalus ei ole põhjendatud.		

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Tervishoiuteenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline, sest teenust osutavad ainult erialase väljaõppe saanud onkoloogid vastavalt näidustusele osakonnas, kus on tagatud ravi manustamise kvaliteedikontroll.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Tervishoiuteenuse liigkasutamine on väga ebatõenäoline, sest ravi osutatakse vaid konkreetsele sihtgrupile vastaval näidustusel.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Ei ole kohaldatav.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
Kõik dostarlimabi väljakirjutavad arstid peavad patsienti teavitama patsiendi kaardist, mis selgitab, mida teha immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete mis tahes sümptomi tekkimisel. Arst annab igale patsiendile patsiendi kaardi.	

### 13. Kasutatud kirjandus

- [1] “Surgery for Uterine (Endometrial) Cancer | Memorial Sloan Kettering Cancer Center.” Accessed: Nov. 22, 2023. [Online]. Available: <https://www.mskcc.org/cancer-care/types/uterine-endometrial/treatment/surgery>
- [2] “Current recommendations and recent progress in endometrial cancer - Brooks - 2019 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library.” Accessed: Nov. 22, 2023. [Online]. Available: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21561>
- [3] E. V. Connor and P. G. Rose, “Management Strategies for Recurrent Endometrial Cancer,” *Expert Rev Anticancer Ther*, vol. 18, no. 9, pp. 873–885, Sep. 2018, doi: 10.1080/14737140.2018.1491311.
- [4] D. S. Miller *et al.*, “Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209),” *J Clin Oncol*, vol. 38, no. 33, pp. 3841–3850, Nov. 2020, doi: 10.1200/JCO.20.01076.
- [5] T. Dörk, P. Hillemanns, C. Tempfer, J. Breu, and M. C. Fleisch, “Genetic Susceptibility to Endometrial Cancer: Risk Factors and Clinical Management,” *Cancers (Basel)*, vol. 12, no. 9, p. 2407, Aug. 2020, doi: 10.3390/cancers12092407.
- [6] J. J. Kim and E. Chapman-Davis, “Role of Progesterone in Endometrial Cancer,” *Semin Reprod Med*, vol. 28, no. 1, pp. 81–90, Jan. 2010, doi: 10.1055/s-0029-1242998.
- [7] T. Kimura, S. Kamiura, T. Yamamoto, H. Seino-Noda, H. Ohira, and F. Saji, “Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer,” *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, vol. 85, no. 2, pp. 145–150, 2004, doi: 10.1016/j.ijgo.2003.12.001.
- [8] “Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis - PMC.” Accessed: Nov. 22, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7356541/>
- [9] V. Seebacher *et al.*, “The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study,” *BMC Cancer*, vol. 9, p. 460, Dec. 2009, doi: 10.1186/1471-2407-9-460.
- [10] J. Kodama, N. Seki, Y. Ojima, K. Nakamura, A. Hongo, and Y. Hiramatsu, “Correlation of presenting symptoms and patient characteristics with endometrial cancer prognosis in Japanese women,” *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, vol. 91, no. 2, pp. 151–156, 2005, doi: 10.1016/j.ijgo.2005.08.002.
- [11] J. B. Pakish *et al.*, “Endometrial Cancer Associated Symptoms: A Case-Control Study,” *J Womens Health (Larchmt)*, vol. 25, no. 11, pp. 1187–1192, Nov. 2016, doi: 10.1089/jwh.2015.5657.
- [12] C. J. Riedinger *et al.*, “The contemporary presentation and diagnosis of endometrial cancer recurrence: When, where, and how?,” *Gynecologic Oncology*, vol. 167, no. 2, pp. 174–180, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.ygyno.2022.09.014.
- [13] A. F. Vaz, A. M. Pinto-Neto, D. M. Conde, L. Costa-Paiva, S. S. Morais, and S. B. Esteves, “Quality of life of women with gynecologic cancer: associated factors,” *Arch Gynecol Obstet*, vol. 276, no. 6, pp. 583–589, Dec. 2007, doi: 10.1007/s00404-007-0397-2.
- [14] A. Oaknin *et al.*, “Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆,” *Annals of Oncology*, vol. 33, no. 9, pp. 860–877, Sep. 2022, doi:

10.1016/j.annonc.2022.05.009.

- [15] “Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types - PMC.” Accessed: Nov. 22, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5972025/>
- [16] M. Lorenzi, M. Amonkar, J. Zhang, S. Mehta, and K.-L. Liaw, “Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review,” *Journal of Oncology*, vol. 2020, p. e1807929, Mar. 2020, doi: 10.1155/2020/1807929.
- [17] H. Rütten *et al.*, “Recurrent Endometrial Cancer: Local and Systemic Treatment Options,” *Cancers*, vol. 13, no. 24, Dec. 2021, doi: 10.3390/cancers13246275.
- [18] “ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma | International Journal of Gynecologic Cancer.” Accessed: Nov. 22, 2023. [Online]. Available: <https://ijgc.bmj.com/content/31/1/12.long>
- [19] “JEMPERLI (dostarlimab-gxly) injection”.
- [20] EMA, “KEYTRUDA - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.” 2022. [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf)
- [21] Tesaro, Inc., “A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY),” *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT03981796, Aug. 2023. Accessed: Jan. 01, 2023. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03981796>
- [22] “Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer | NEJM.” Accessed: Nov. 22, 2023. [Online]. Available: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2216334?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2216334?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- [23] GSK., “A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) plus Carboplatin-paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-paclitaxel in Patients with Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY). Clinical Study Report. 2023.” 2023.
- [24] M. A. Powell *et al.*, “Dostarlimab for primary advanced or recurrent (A/R) endometrial cancer (EC): Outcomes by blinded independent central review (BICR) of the RUBY trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY).,” *JCO*, vol. 41, no. 16\_suppl, pp. 5503–5503, Jun. 2023, doi: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.5503.
- [25] M. R. Mirza *et al.*, “Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer,” *N Engl J Med*, vol. 388, no. 23, pp. 2145–2158, Jun. 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2216334.
- [26] K. J. K. Koostis, “1. Jemperli SPC et”.
- [27] NCCN, “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Uterine Neoplasms. V2.,” 2023. [Online]. Available: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations/GetFileFromFileManagerGuid?FileManagerGuidId=aa61a6ec-b8b5-4f8c-b4f7-7cc386287811>
- [28] M. L. Disis *et al.*, “Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gynecologic cancer,” *J Immunother Cancer*, vol. 11, no.



6, p. e006624, Jun. 2023, doi: 10.1136/jitc-2022-006624.

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2023
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	Pille Pihlakas
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	NA