

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga koos bevatsizumabiga või ilma, persisteriva, retsiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1
Taotluse number	1542
Kuupäev	05.05.20223

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatud:

Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga koos bevatsizumabiga või ilma on näidustatud persisteriva, retsiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 .²

RHK-10 diagnoosikoodide alusel:

C53.0 – emakakaela sisekaela pahaloomuline kasvaja

C53.1 – emakakaela väliskaela pahaloomuline kasvaja

C53.8 – emakakaela kattuvate osade pahaloomuline kasvaja

C53.9 – täpsustamata emakakaela pahaloomuline kasvaja

Hinnang: Taotluses esitatud teenuse osutamise näidustus on õige, asjakohane ning üle kantav Eesti oludesse.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud:

Emakakaelavähki diagnoositakse Eestis keskmiselt 170 uut juhtu aastas (Ojamaa et al 2018)⁷. 2019. aastal diagnoositi 161 esmast emakakaelavähi juhtu (Mägi et al. 2022)⁸. 35% juhtudest avastatakse kasvaja varajases, I staadiumis, mil haiguse retsiveerumise risk on madal (5-10%). 37% juhtudest diagnoositakse II ja III staadiumis, mil 5-aasta jooksul, peale tervistava eesmärgiga ravi, retsiveeruvad keskmiselt 30% juhtudest. Ligi 20% juhtudest diagnoositakse juba IV staadiumis. Emakakaelavähki on 12-14 aastaste tüdrukute vaksineerimise ja 30-50 aastaste naiste sõeluuringutel osalemisega võimalik vältida. Emakakaelavähki põhjustab kuni 99% juhtudest HPV (*human papilloma virus*), peamiselt alatüübid 16 ja 18. Viirus muundab aja jooksul emakakaela rakke ning suured raku muutused viivad vähi tekkeni. Vähieliseid rakumuutusi on võimalik sõeluuringuga tuvastada ning raviga vähki haigestumist vältida. Emakakaelavähil eristatakse üldiselt kahte morfoloogilist alatüüpi – lamerakulised vähid (80% juhtudest) ja adenokartsinoomid (15% juhtudest). Mõlema kasvaja alatüübi teket seostatakse HPV-ga. Eesti probleem on sõeluuringutel madal sihtgrupi osalemine ning uute vähijuhtude seas II-IV staadiumi suur osakaal. 66% esmasjuhtudest Eestis on 40-69-aastased naised⁷.

Varajases staadiumis on emakakaelavähi ravi kirurgiline, fertiilsuse säilitamine on osadel juhtudel võimalik. II-IVA staadiumi korral on raviks kombineeritud kiiritus- ja keemiaravi. IVB staadiumi ja haiguse retsiveerumisel/metastaseerumisel on ravivalikuks palliatiivne keemiaravi. Emakakaelavähi üldine 5-aasta suhteline elulemus Eestis on 68%, IV staadiumi korral diagnoosimisel vaid 22%.

Varajases staadiumis emakakaelavähil sümptomid puuduvad. Hilisemas staadiumis esineb menstruaaltsükli väliseid veritsusi, verejookse, valu vaagnas, vaagna põletikke, soole-tupekusepõie fistleid, metastaasidest põhjustatud sümptomaatikat.

Kuni aprillini 2022 oli Eestis kasutuses I rea palliatiivse süsteemravina platiinpreparaat (tsisplatiin või karboplatiin) ja paklitakseel. I ravirea järel retsiveerunud kasvajate korral oli ravivalikuks topotekaani, ifosfamiidi, gemtsitabiini monoterapia, mille puhul ühegi valiku korral oodatav ravivastus ei ületa 15%-i.

Aprillist 2022 lisandus I rea ravivalikule bevatsizumab, mis uuringu alusel (Tewari et al 2014, N Eng J Med) ⁹ pikendas progressioonivaba elulemust 5,9 kuult 8,2 kuule ning samuti pikendas bevatsizumabi lisamine keemiaravile üldelulemust 13,3 kuult 17,0 kuule.

Bevatsizumabi lisamine keemiaravile suurendas ka tüsistuste ja kõrvaltoimete riski. Uuringu alusel suurenes fistlite, nii aretriaalsete kui ka venoosete trombooside, verejooksu risk. Seetõttu kõikidele levinud emakakaelavähiga patsientidele ei saa bevatsizumabi keemiaravile lisada.

Uuringu KEYNOTE-826 alusel pikendas pembrolisumabi lisamine keemiaravile koos või ilma bevatsizumabita progressioonivaba elulemust 10,4 kuule võrreldes 8,2 kuuga ilma Pembrolisumabita¹. 24 kuu järel oli elus biomarker PD-L1 (CPS) skooriga ≥ 1 53% keemiaravi koos või ilma bevatsizumabita ja pembrolisumabi saanud patsientidest ning 41,7% pembrolisumabi mitte saanud patsientidest. Bevatsizumabi saanud patsiendid said ravist rohkem kasu.

PD-L1 ekspressioon emakakaelavähi rakkudes on iseloomulik HPV-tekkesele kasvajale. 80% lamerakulistest emakakaelavähkidest on hinnatud PD-L1 skooriga ≥ 1 ning 64% adenokartsinoomidest (Liu M, Tewari K. Clin Adv Hem & Oncol 2022.; Mezache L et al. Mod Pathol 2015)^{10,11}.

Kombineeritud I rea palliatiivset süsteemravi keemiaravi, bevatsizumabi ja pembrolisumabiga vajab Eestis hinnanguliselt 20 patsienti aastas.

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on korrektsed ning vastavad kirjandusele. Täiendusi ei ole.

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

Taotluses esitatud:

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnadeks olid „Pembrolizumab Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer“, valikukriteeriumiks oli faas III kliiniline uuring.

Otsingu tulemusel leiti 3 kliinilise uuringu publikatsiooni, millest käsitleme antud taotluse valguses ainult esimest. Kuna teine on publikatsioon käsitleb Jaapani patsiente ja viimane publikatsioon käsitleb kulutõhusust USA-s, siis mõlemad publikatsioonid antud taotluse puhul ei ole asjakohased.

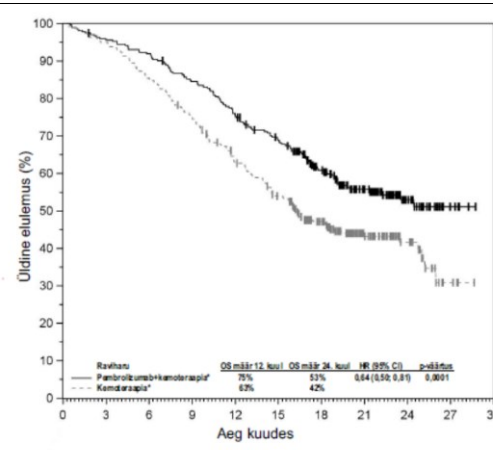
Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. Nicoletta Colombo 1, Coraline Dubot 1, Domenica Lorusso 1, M Valeria Caceres 1, Kosei Hasegawa 1, Ronnie Shapira-Frommer 1, Krishnansu S Tewari 1, Pamela Salman 1, Edwin Hoyos Usta 1, Eduardo Yañez 1, Mahmut Gümüş 1, Mivael Olivera Hurtado de Mendoza 1, Vanessa Samouëlian 1, Vincent Castonguay 1, Alexander Arkhipov 1, Sarper Toker 1, Kan Li 1, Stephen M Keefe 1, Bradley J Monk 1, KEYNOTE-826 Investigators Collaborators, Affiliations expand
PMID: 34534429 DOI: 10.1056/NEJMoa2112435

Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with persistent, recurrent or metastatic cervical cancer: Results from KEYNOTE-826. Nishio S, et al. Cancer Sci. 2022.
PMID: 35792064

Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab for treatment of US patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. Shi Y, et al. Gynecol Oncol. 2022. PMID: 34920886

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p>	<p>Pembrolizumabi efektiivsus kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga või paklitakseeli ja karboplatiiniga, koos bevatsizumabiga või ilma, hinnati uuringus KEYNOTE-826, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring 617-l persisteriva, retsiveerunud või esimese rea metastaatilise emakakaelavähiga patsiendil, kes ei olnud saanud kemoterapiat, välja arvatud juhul kui seda kasutati samaaegselt radiosensibiliseeriva aina. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli autoimmuunhaigus, mille tõttu nad olid vajanud süsteemset ravi 2 aasta jooksul enne ravi, või meditsiiniline seisund, mille tõttu nad vajasis immunosupressiooni.</p> <p>Randomiseerimine stratifitseeriti metastaatilise staatuse alusel algse diagnoosi ajal, uurija otsuse järgi kasutada bevatsizumabi ning PD-L1 staatuse järgi (CPS < 1 vs. CPS 1 kuni < 10 vs. CPS ≥ 10).</p> <p>Kokku 617 kaasatud patsiendist 548 patsiendil (89%) olid kasvajakasvaja, mis ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 1 uuringumeetodi PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit alusel. Neist 548 kaasatud patsiendist, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1, randomiseeriti 273 patsienti saama ravi pembrolizumabiga kombinatsioonis kemoterapiaga ja koos bevatsizumabiga või ilma ning 275 patsienti randomiseeriti saama platseebot kombinatsioonis kemoterapiaga ja koos bevatsizumabiga või ilma.</p> <p>Nende 548 patsiendi ravieelsed omadused olid järgmised: vanuse mediaan 51 aastat (vahemik: 22...82), 16% vanuses 65 või enam aastat; 59% euroopiidsest rassist, 18% asiaadid ja 1% mustanahalised; 37% hispaania või ladina-ameerika päritolu; vastavalt 56% ja 43% ECOG sooritusvõime staatusega 0 või 1; 63% said bevatsizumabi uuringuravina; 21%-l oli adenokartsinoomi ja 5%-l adenolamerakuline histoloogiline leid; persisteriva või retsiveeruva haigusega patsientidest (koos kaugmetastaasidega või ilma) oli 39% saanud eelnevalt ainult kemoradioterapiat ja 17% eelnevalt kemoradioterapiat koos kirurgilise raviga. 1,2</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>200 mg pembrolizumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel pluss kemoterapia, koos bevatsizumabiga või ilma alljärgnevalt:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Paklitakseel 175 mg/m² + tsisplatiin 50 mg/m² koos bevatsizumab 15mg/kg või ilma. -Paklitakseel 175 mg/m² + karboplatiin AUC 5 mg/ml/min koos bevatsizumab 15 mg/kg või ilma. <p>1,2</p>
<p>Võrdlusravi</p>	<p>Paklitakseel 175 mg/m² + tsisplatiin 50 mg/m² koos bevatsizumab 15mg/kg või ilma.</p>

	-Paklitakseel 175 mg/m ² + karboplatiin AUC 5 mg/ml/min koos bevatsizumab 15 mg/kg või ilma. Kõiki ravimeid manustati käsitletavas uuringus intravenoosse infusioonina. Kõiki uuringuraviseid manustati iga 3-nädalase ravitsükli esimesel päeval. Tsisplatiini võidi manustada iga 3-nädalase ravitsükli 2. päeval. ^{1,2}																																	
Uuringu pikkus	Ravi pembrolizumabiga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 24 kuud ^{1,2} Koskõlas uuringupublikatsioonis 1 tooduga oli uuringu mediaan jälgimisaeg randomiseerimisest kuni andmete jälgimise lõpuni (the median follow-up, defined as the time from randomization to the May 3, 2021, data cutoff for the first interim analysis) oli 22 kuud.																																	
Esmane tulemusnäitaja	Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS) (hinnatuna BICR korras RECIST 1.1 alusel). ^{1,2}																																	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte 2 kohaselt oli üldise elulemuse riskitiheduse suhe 0,64 (OS HR 0.64; 95% CI 0.50–0.81; p < 0.0001), patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 1, mis tähendab, et pembrolizumab pluss kemoteeraapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmas oli patsientide suremuse risk väiksem 36%, võrreldes kemoteeraapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmaga. Lisaks progressiooni vaba elulemuse riskitiheduse suhe oli 0,62 (HR 0.62; 95% CI 0.50–0.77; p < 0.001), patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 1, mis tähendab, et pembrolizumab pluss kemoteeraapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmas oli patsientide haiguse progressiooni risk väiksem 38% võrreldes kemoteeraapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmaga. ^{1,2}																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel pluss kemoteeraapia^a koos bevatsizumabiga või ilma^b n = 273</th> <th>Platseebo pluss kemoteeraapia^a koos bevatsizumabiga või ilma^b n = 275</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">OS</td> </tr> <tr> <td>Juhuga patsientide arv (%)</td> <td>118 (43%)</td> <td>154 (56%)</td> </tr> <tr> <td>Mediaan kuudes (95% CI)</td> <td>NR (19,8; NR)</td> <td>16,3 (14,5; 19,4)</td> </tr> <tr> <td>Riskitiheduste suhe^c (95% CI)</td> <td colspan="2">0,64 (0,50; 0,81)</td> </tr> <tr> <td>p-väärtus^d</td> <td colspan="2">0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="3">PFS</td> </tr> <tr> <td>Juhuga patsientide arv (%)</td> <td>157 (58%)</td> <td>198 (72%)</td> </tr> <tr> <td>Mediaan kuudes (95% CI)</td> <td>10,4 (9,7; 12,3)</td> <td>8,2 (6,3; 8,5)</td> </tr> <tr> <td>Riskitiheduste suhe^c (95% CI)</td> <td colspan="2">0,62 (0,50; 0,77)</td> </tr> <tr> <td>p-väärtus^d</td> <td colspan="2">< 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver raviharude järgi uuringus KEYNOTE-826 PD-L1 ekspressiooniga (CPS ≥ 1) patsientidel.</p>	Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel pluss kemoteeraapia ^a koos bevatsizumabiga või ilma ^b n = 273	Platseebo pluss kemoteeraapia ^a koos bevatsizumabiga või ilma ^b n = 275	OS			Juhuga patsientide arv (%)	118 (43%)	154 (56%)	Mediaan kuudes (95% CI)	NR (19,8; NR)	16,3 (14,5; 19,4)	Riskitiheduste suhe ^c (95% CI)	0,64 (0,50; 0,81)		p-väärtus ^d	0,0001		PFS			Juhuga patsientide arv (%)	157 (58%)	198 (72%)	Mediaan kuudes (95% CI)	10,4 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)	Riskitiheduste suhe ^c (95% CI)	0,62 (0,50; 0,77)		p-väärtus ^d	< 0,0001	
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel pluss kemoteeraapia ^a koos bevatsizumabiga või ilma ^b n = 273	Platseebo pluss kemoteeraapia ^a koos bevatsizumabiga või ilma ^b n = 275																																
OS																																		
Juhuga patsientide arv (%)	118 (43%)	154 (56%)																																
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (19,8; NR)	16,3 (14,5; 19,4)																																
Riskitiheduste suhe ^c (95% CI)	0,64 (0,50; 0,81)																																	
p-väärtus ^d	0,0001																																	
PFS																																		
Juhuga patsientide arv (%)	157 (58%)	198 (72%)																																
Mediaan kuudes (95% CI)	10,4 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)																																
Riskitiheduste suhe ^c (95% CI)	0,62 (0,50; 0,77)																																	
p-väärtus ^d	< 0,0001																																	

	 <p>Ohustatute arv</p> <table border="1" data-bbox="782 660 1404 705"> <tr> <td>Pembrolizumab+kemoterapia*</td> <td>273</td> <td>260</td> <td>250</td> <td>229</td> <td>204</td> <td>181</td> <td>132</td> <td>82</td> <td>34</td> <td>6</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Kemoterapia*</td> <td>275</td> <td>261</td> <td>235</td> <td>206</td> <td>168</td> <td>140</td> <td>100</td> <td>55</td> <td>25</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> </table> <p>* Kemoterapia (pakitakseel ja tsisplatiin või pakitakseel ja karboplatiin) koos bevatsizumabiga või ilma</p> <p>Kokkuvõttes: pembrolizumab pluss kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmas täheldati statistiliselt ja kliiniliselt olulist kasu nii üldisele elule kui ka progressiooni vabale elule persisteriva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaevähiga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1.^{1,2}</p>	Pembrolizumab+kemoterapia*	273	260	250	229	204	181	132	82	34	6	0	Kemoterapia*	275	261	235	206	168	140	100	55	25	4	0
Pembrolizumab+kemoterapia*	273	260	250	229	204	181	132	82	34	6	0														
Kemoterapia*	275	261	235	206	168	140	100	55	25	4	0														
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<p>Sekundaarsed efektiivsuse tulemusmõõdikud olid üldine ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus, hinnatuna BICR korras RECIST 1.1 alusel.^{1,2}</p>																								
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt ja põhinedes Keynote-826 uuringu publikatsioonile on üldise ravivastuse määr pembrolizumab pluss kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmas 68% vs 50% kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmaga. Ravivastuse kestvuse mediaan kuudes pembrolizumab pluss kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmas oli 18,0 kuud vs 10, 4 kuud kemoterapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmaga.^{1,2}</p> <p>Sekundaarsed efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-826 patsientidel tabelina:</p> <table border="1" data-bbox="774 1635 1420 1848"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 273</th> <th>Platseebo pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 275</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Objektiivne ravivastuse määr</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ORR^a % (95% CI)</td> <td>68% (62; 74)</td> <td>50% (44; 56)</td> </tr> <tr> <td>Täielik ravivastus</td> <td>23%</td> <td>13%</td> </tr> <tr> <td>Osaline ravivastus</td> <td>45%</td> <td>37%</td> </tr> <tr> <td>Ravivastuse kestus</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mediaan kuudes (vahemik)</td> <td>18,0 (1,3+; 24,2+)</td> <td>10,4 (1,5+; 22,0+)</td> </tr> <tr> <td>% kestusega ≥ 12 kuud^b</td> <td>56</td> <td>46</td> </tr> </tbody> </table>	Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 273	Platseebo pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 275	Objektiivne ravivastuse määr			ORR ^a % (95% CI)	68% (62; 74)	50% (44; 56)	Täielik ravivastus	23%	13%	Osaline ravivastus	45%	37%	Ravivastuse kestus			Mediaan kuudes (vahemik)	18,0 (1,3+; 24,2+)	10,4 (1,5+; 22,0+)	% kestusega ≥ 12 kuud ^b	56	46
Tulemusnäitaja	Pembrolizumab 200 mg iga 3 nädala järel pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 273	Platseebo pluss kemoterapia* koos bevatsizumabiga või ilma n = 275																							
Objektiivne ravivastuse määr																									
ORR ^a % (95% CI)	68% (62; 74)	50% (44; 56)																							
Täielik ravivastus	23%	13%																							
Osaline ravivastus	45%	37%																							
Ravivastuse kestus																									
Mediaan kuudes (vahemik)	18,0 (1,3+; 24,2+)	10,4 (1,5+; 22,0+)																							
% kestusega ≥ 12 kuud ^b	56	46																							

Hinnang: Taotluses esitatud tõendus põhineb on korrektne ning taotlus baseerub KEYNOTE-826 uuringul (mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platsebokontrolliga uuring persisteriva, retsidiveerunud või esimese rea metastaatilise emakakaevähiga patsientidel, kes

ei olnud saanud kemoterapiat, välja arvatud juhul kui seda kasutati samaaegselt radiosensibiliseeriva ainenä, raviks pembrolizumab kombinatsioonis paklitakseeli ja tsiplatiiniga või paklitakseeli ja karboplatiiniga, koos bevatsizumabiga või ilma). Selle andmed kinnitavad, et pembolizumabi lisamine senisele tavapraktikale (keemiaravi +/- bevatsizumab) on statistiliselt ja kliiniliselt oluline.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud:

Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte 2 kohaselt:

Kliinilistes uuringutes on pembrolizumabi monoterapia ohutust hinnatud 7631-l erinevat tüüpi kasvajatega patsiendil nelja annuse (2mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala järel, 200 mg iga 3 nädala järel või 10 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 või 3 nädala järel) korral.

Selles patsiendipopulatsioonis oli jälgimisperioodi mediaan 8,5 kuud (vahemikus 1 päev kuni 39 kuud) ja pembrolizumabi kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus (31%), kõhulahtisus (22%) ja iiveldus (20%). Enamik monoterapia korral teatatud kõrvaltoimetest olid 1. või 2. raskusastmega. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ja rasked infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.4). Immuunsusega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli pembrolizumabi monoterapia adjuvantravi rühmas (n = 1480) kõigi raskusastmete puhul 36,1% ja 3. kuni 5. raskusastme puhul 8,9% ning metastaaside ravi rühmas (n = 5375) kõigi raskusastmete puhul 24,2% ja 3. kuni 5. raskusastme puhul 6,4%. Uusi immuunsusega seotud kõrvaltoimeid adjuvantravi puhul ei tuvastatud.

Väga sagedased ja sagedased kõrvaltoimed pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga ravitud patsientidel* tabelina (osaline väljavõte tooteinfo 5 tabelist 2):

Pembrolizumab kombinatsioonis kemoteraapiaga	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	-
Sage	Pneumoonia
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia
Sage	febriilne neutropeenia, lümfopeenia
Immuunsüsteemi häired	
Sage	infusioonireaktsioon ^a
Endokriinsüsteemi häired	
Väga sage	hüpofüüroos ^b
Sage	neerupealiste puudulikkus ^c , türeoidiit ^d , hüpertüroos ^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, peeringlus, düsgeusia
Sage	letargia
Silma kahjustused	
Sage	silmade kuivus
Südame häired	
Sage	südamerütmia ^f (kaasa arvatud kodade virvendus)
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	-
Sage	hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	düspnoe, köha
Sage	pneumoniit ^g
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhulahtisus, kõhuvalu ^h , iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus
Sage	koliit ⁱ , suu kuivus, gastriit
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	hepatiit ^j
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	alopeetsia, kihelus ^w , lõõve ^k ,
Sage	rasked nahareaktsioonid ^l , erüteem, dermatiit, kuiv nahk, vitiligo, ekseem, akneformne dermatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	lihaste ja luustiku valu ^{bb} , liigesevalu, müosiit ^{cc}
Sage	valu jäsemetes, artriit ^{dd}
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	äge neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	väsimus, jõuetus, ödeem ^{ee} , pürekcia
Sage	gripitaoline haigus, külmavärinad
Uuringud	
Väga sage	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
Sage	vere kreatiniinisalduse suurenemine, 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.

Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt oli 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus emakakaelavähiga patsientidel pembrolizumabi kombinatsioonravi puhul 82% ja ainult kemoteraapia puhul 75%.²

Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon), nahalõõbe raviks kasutatakse antihistamiinikume ning vajadusel paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), hüdrokortisooni sisaldavat

salvi, rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidseid põletikuvastased preparaadid. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete raskuse põhjal tuleb pembrolizumabi manustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide. Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormone, kas 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.²

Hinnang: Taotluses esitatud andmed kõrvaltoimete kohta on korrektsed. Need baseeruvad KEYNOTE-826 uuringul ning pembrolizumabi EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõttel. Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi on adekvaatne ning vastab rahvusvahelistele juhenditele. Täiendusi ei ole.

5. **Tervishoiuteenus osutamise kogemus maailmapraktikas**

Taotluses esitatud: Pole kohaldatav.

Hinnang: Taotluse aluseks on esitatud III faasi kliiniline uuring ning eelnevate punktide all on analüüsitud ravi tulemuslikkust ning ohutust.

Taotluses esitatud teenus on 13.10.2021 FDA poolt ja 03.05.2022mEMA poolt heaks kiidetud. Raviskeem on rahvusvaheliselt tunnustatud ja rahvusvahelistes ravijuhendites soovitatud (andmed taotluse 7.punkti all).

6. **Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Taotluses esitatud:

326R Emakakaela kasvaja kemoterapiakuur
Alates aprill 2022 on teenuskoodi sees ka bevatsizumab.

Hinnang: Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole.

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

Taotluses esitatud:

1. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) NCCN Guidelines Version 1.2022 Cervical Cancer³
2022

Eelistatud kombinatsioonravi :

-Pembrolizumab + cisplatin/paclitaxel ± bevacizumab for PD-L1–positive tumors(category 1)

-Pembrolizumab + carboplatin/paclitaxel± bevacizumab for PD-L1–positiive tumors (category 1)

-Cisplatin/paclitaxel/bevacizumab(category 1)

-Carboplatin/paclitaxel/bevacizum

Teised soovituslikud raviskeemid (Other Recommended Regimens):

- Cisplatin/paclitaxel (category 1)

- Carboplatin/paclitaxel (category 1 forpatients who have received prior cisplatin therapy)

-Topotecan/paclitaxel/bevacizumab(category 1)

-Topotecan/paclitaxel

- Cisplatin/topotecan

2. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up⁴

2017

Juhis on koostatud enne taotletud näidustuse registreerimist.

-Cisplatin-based doublets with topotecan or paclitaxel have demonstrated superiority to cisplatin monotherapy in terms of response rate and PFS.

-Paclitaxel and cisplatin combined with bevacizumab is considered the preferred first-line regimen in metastatic or recurrent cervical cancer based on the balance between efficacy and toxicity profile [I, A].

3. ESMO-MCBS Scorecard⁵

2022

ESMO-MCBS Scorecard on 4

Taotluse eesmärk on teha kättesaadavaks immuunravi-pembrolisumab kombinatsioonis kemoteraapiaga koos bevatsizumabiga või ilma, persisteriva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 .

Pembrolisumab kombinatsioonis kemoteraapiaga koos bevatsizumabiga või ilma taodeldav näidustus on soovitatud eelistatud esimese rea raviks NCCN 2022 ravijuhiste järgi, mida on käsitletud detailsemalt taotluse punktis 5.2 ja ESMO-MCBS Scorecardi hinnang mitte-kuuratiivses staadiumis on 4.^{3,5}

Keynote-826 uuringu põhjal raporteeriti pembrolisumab kombinatsioonis kemoteraapiaga koos bevatsizumabiga või ilma tulemusi võrreldes kemoteraapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmaga persisteriva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 . Uuringu esimesed tulemusnäitajad olid üldise elulemuse määr (OS) ja progressioonivaba elulemuse määr (PFS) (hinnatud tsentraalse sõltumatu hindaja poolt). Üldine ravivastuse määr (RR) oli teisene tulemusnäitaja. Uuringu esimese vaheanalüüsil tulemused presenteeriti mediaan jälgimisperioodiga 22 kuud. Mediaan OS ei olnud selleks hetkeks saavutatud kummaski ravirühmas aga suremuse risk oli 36 % madalam pembrolizumab kombinatsioonravi rühmas vs kemoteraapia koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmaga. 24 kuu elulemus pembrolizumab kombinatsioonravi rühmas oli 53.0% (95% CI, 46.0 - 59.4) vs. kemoteraapia ravirühmas 41.7% (95% CI, 34.9 to 48.2) ja üldise elulemuse riskitiheduse suhe 0,64 (OS HR 0.64; 95% CI 0.50–0.81; $p < 0.0001$), patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 1 , Mediaan PFS oli 10,4 kuud pembrolizumab kombinatsioonis kemoteraapiaga koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmas versus 8,2 kuud kemoteraapiaga koos bevatsizumabiga või ilma ravirühmas (HR 0.62; 95% CI 0.50–0.77; $p < 0.001$).¹

Andmed EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt oli 3...5. astme kõrvaltoimete esinemissagedus emakakaelavähiga patsientidel pembrolisumabi kombinatsioonravi puhul 82% ja ilma pembrolisumabita ravi korral 75%.²

Antud uuringule toetudes pikenes patsientide üldine elulemus ning ravist tingitud kõrvaltoimed olid standardraviga võrreldavad. 30-nädalase jälgimisperioodi jooksul ilmnis pembrolisumabi saanud patsientide grupis paranenud või stabiilne elukvaliteedi hindamise (EQ-5D-5L VAS) skoor kui platseebot saanud patsientidel (78,3% vs 71,7%)¹. Samuti täheldati pembrolisumabi saanud patsientidel pikem aeg üldseisundi halvenemiseni kui platseebo grupis. Pembrolisumabi 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 ilmnemiseni².

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on korrektsed, ka viimases NCCN versioonis (v1.2023)¹² on välja toodud sama näidustus ja kategooria.

Korrektseks on esitatud taotletava teenuse lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud:

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 (pembrolisumab) 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.

Hinnang: Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud:

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus kasvajate ravis.

9.2. Varasem kogemus kasvajate ravis: Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus kasvajate ravis.

9.3. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt, kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses. Vajadusel on võimalik ka statsionaarne ravi.

9.4. Raviarve eriala: Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

9.5. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: Konkreetseid juhiseid pole.

9.6. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.

9.7. Teenuseosutaja valmisolek: Teenuse osutajad on valmis planeeritavateks ravimuudatusteks.

Hinnang: Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud: Ravikogemus pembrolisumabiga on Eestis olemas teistel näidustusel.

Hinnang: Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole.

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

Taotluses esitatud:

Pembrolisumabi manustatakse kas 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Eeldame järgnevas, et teenuskood oleks defineeritud kolmenädalase ravitsükli jaoks (ja kuuenädalase ravitsükli kasutamisel kasutatakse kahte kolme nädala teenuse koodi).

Prognoos:

- 1.aasta: 20 isikut, ravijuhtude arv ühe isiku kohta aastas - Euroopa Ravimiameti hindamisaruandes 6 on toodud keskmine pembrolizumab ravitsüklite arv 16,53 (mediaan 14)⁶, eeldame lihtsustatud eelarvemõju arvutamisel, et kõik patsiendid alustavad 1.Jaanuar. Tegelikult alustavad patsiendid üle kuude ja esimesel aastal on eeldatavad kulud umbes poole väiksemad - $20 * 16,53 * 50\% = 165$ teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
- 2.aasta: 20 isikut, sama, $20 * 16,53 = 331$ teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
- 3.aasta: 20 isikut, sama, sama
- 4.aasta: 20 isikut, sama, sama

Patsientide prognoos on võetud kolmes haiglas 1-s aastas ravi saanud IV staadiumiga emakakaelavähiga patsientide arv. See on kõrvutatud esmasjuhtude arvuga. Hinnanguliselt on IV staadiumiga, persisteriva, retsidiivi või esmase metastaatilise haigusega patsiente kuni 30 aastas. Vanusest, kaasuvatest haigustest, kasvajast tingitud probleemidest ja halvast üldseisundist tulenevalt keskmiselt 5-7 patsienti pole võimelised täies mahus onkospetsiifilist ravi, sh keemiaravi saama. Lisaks on arvutuslikult välja jäetud PD-L1 CPS <1 patsiendid.

Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel:

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.

Hinnang: Taotluses esitatud prognoosid patsientide kogu arvu ja teenuse osutamise kordade arvu kohta aastas kokku on hinnatud arvestades emakakaelavähki haigestumust ning pembrolizumabi keskmist ravitsüklite arvu. Prognoos on adekvaatne ning täpsemaid andmeid ei ole.

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

Taotluses esitatud:

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule:
- Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419
 - Teenusele lisandub biomarkeri immuno-histokeemiline analüüs:
 - Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 plokk), kood 66823,
 - Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804. Biomarkeri analüüs viiakse läbi valideeritud testiga.
 - Arsti korduv vastuvõtt, 3004
 - Vereanalüüsid: 66101; 66102; 66107 x 2; 66112; 66202
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule:
- Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419
 - Arsti korduv vastuvõtt, 3004
 - Vereanalüüsid: 66101; 66102; 66107 x 2; 66112; 66202
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? - Asendaks olemasolevaid paikmepõhiseid kemoterapia koode emakakaelavähi patsientide osas.
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? – Tegu ei ole uute ravijuhtudega.

- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. - Ei
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. - Ei
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusel: Kaudselt hinnates omab kindlasti positiivset mõju – pembrolizumab ravivastuse pikkus on pikk – haiguse progressiooni olulise edasi lükkamise või vältimisega paraneb elukvaliteet, säilib töövõime.

Hinnang: Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole.

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

Taotluses esitatud: Ei ole kohaldatav.

Hinnang: Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud: Teenust ei ole võimalik väärkasutada, sest teenust saavad ordineerida / välja kirjutada ainult vastava väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).

Hinnang: Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Taotluses esitatud: Ei ole kohaldatav.

Hinnang: Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluses esitatud: ei ole esitatud

Hinnang: Tervisekassa võtab ravi pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga koos bevatsizumabiga või ilma tervishoiuteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle persisteriva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 .

17. Kokkuvõte

Eesti Onkoterapia Ühing on esitanud Eesti Haigekassale taotluse, et kas täiendada olemasolevat emakakaelavähi kemoterapiakuuri koodi 326R või luua uus TTL kood raviks pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga koos bevatsizumabiga või ilma, persisteriva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi raviks täiskasvanutel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 1 .

Taotlus baseerub KEYNOTE-826 uuringul (mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring persisteriva, retsidiveerunud või esimese rea metastaatilise emakakaelavähiga patsiendil, kes ei olnud saanud kemoterapiat, välja arvatud juhul kui seda kasutati samaaegselt radiosensibiliseeriva aინena, raviks pembrolizumab kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga või paklitakseeli ja karboplatiiniga, koos bevatsizumabiga või ilma). Selle andmed kinnitavad, et pembrolizumabi lisamine senisele tavapraktikale (keemiaravi +/- bevatsizumab) on statistiliselt ja kliiniliselt oluline.

Emakakaelavähi IVB staadiumi ja haiguse retsiveerumisel/metastaseerumisel on ravivalikuks palliatiivne keemiaravi. Kuni aprillini 2022 oli Eestis kasutuses I rea palliatiivse süsteemravina plaatinapreparaat (tsisplatiin või karboplatiin) ja paklitakseel. I ravirea järel retsiveerunud kasvajate korral oli ravivalikuks topotekaani, ifosfamiidi, gemtsitabiini monoterapia, mille puhul ühegi valiku korral oodatav ravivastus ei ületa 15%-i. Aprillist 2022 lisandus I rea ravivalikule bevatsizumab, mis pikendas progressioonivaba elulemust 8,2 kuule ning üldelulemust 17,0 kuule.

Uuringu KEYNOTE-826 alusel pikendas pembrolisumabi lisamine keemiaravile koos või ilma bevatsizumabita progressioonivaba elulemust 10,4 kuule võrreldes 8,2 kuuga ilma pembrolisumabita. 24 kuu järel oli elus biomarker PD-L1 (CPS) skooriga ≥ 1 53% keemiaravi koos või ilma bevatsizumabita ja pembrolisumabi saanud patsientidest ning 41,7% pembrolisumabi mitte saanud patsientidest.

Taotluses esitatud ravi on samal näidustusel välja toodud NCCN soovitusel.

Kuna metastaseerunud, persisteriva või retsiveerunud emakakaelavähi süsteemravivastused puuduvad head ravivalikud, mis annaksid häid tulemusi nii progressioonivaba elulemuse kui ka üldelulemuse osas, on vajalik lisada efektiivne ravi Eesti Haigekassa poolt rahastavate tervishoiuteenuste loetellu.

18. Kasutatud kirjandus

1. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. Colombo N, et al. N Engl J Med. 2021. PMID: 34534429 Clinical Trial. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534429/>
2. Ravimi Keytruda (pembrolizumab) kinnitatud tooteinfo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-productinformation_et.pdf
3. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) NCCN Guidelines Version 1.2022 Cervical Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
4. Published in 2017 – Ann Oncol (2017) 28 (suppl 4): iv72–iv83. Authors: C. Marth, F. Landoni, S. Mahner, M. McCormack, A. Gonzalez-Martin and N. Colombo. [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)42148-0/pdf](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)42148-0/pdf)
5. ESMO-MCBS Scorecard <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-306-1>
6. Euroopa Ravimiameti hindamisaruanne taotletud näidustusele. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0117-eparassessment-report-variation_en.pdf
7. Ojamaa K, Innos K, Baburin A et al. Trends in cervical cancer incidence and survival in Estonia from 1995 to 2014. BMC Cancer 2018; 18:1075. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5006-1>
8. Mägi M, Härmaorg P, Kullamaa L et al. Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015-2019. Tervise Arengu Instituut 2022. Saadaval: https://tai.ee/sites/default/files/2022-05/V%C3%A4hk_Eestis_haigestumus_2019_ja_elulemus_2015_2019.pdf
9. Tewari K, Sill M, Long H et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Eng J Med 2014; 370:734-743. DOI: 10.1056/NEJMoa1309748
10. Liu M, Tewari K. Current and emerging immunotherapies for recurrent cervical cancer. Clinical Advances in Hematology & Oncology 2022; 20:108-115
11. Mezache L, Paniccia B, Nyinawabera A et al. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. Mod Pathol 2015; 12:1594-602. DOI: 10.1038/modpathol.2015.108
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines in oncology: cervical cancer version 1.2023-January 06,2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf