

Taotlus nr 1499 „Pembrolizumab kombinatsioonis lenvatinibiiga kaugelearenenud või retsiveerunud endomeetriumi kartsinoomi ravis, kellel haigus progresseerub ravi ajal või pärast ravi mis tahes plaatinat sisaldava raviskeemiga ning kellele ei sobi kuratiivne kirurgiline ravi ega kiiritusravi“

• **Palume täpsustust, kas kombinatsioonravi taotletakse nii pMMR kui ka MSI-H/dMMR patsientidele ning kas punktis 9.3. toodud patsientide prognoos sisaldab mõlemat subgruppi eeltoodust või mõnda (kumba) neist?**

Hetkel sisaldab prognoos mõlemat subgruppi. Eestis pole täna saadaval levinud emakavähi ja MSI-H korral monoteeraapia immuunraviga. Kui on võimalik immuunravi monoteeraapia pembrolisumabiga MSI-H subgrupile, võib need patsiendid lenvatinibi vajavatest patsientide hulgast välja arvata.

• **Palume täpsustada, kui suur osa taotletavatest patsientidest on kaugelearenenud emakavähiga ning kui suur on retsiveerunud haigusega patsiendid?**

Tegemist on palliatiivse keemiaravi (mitte adjuvantse) II ravireaga, kõikide patsientide puhul on tegemist kaugelearenenud ja/või varasemalt retsiveerunud haigusega. Esmaseid IV staadiumiga haigeid on Eestis aastas keskmiselt 20, lisanduvad varasemate staadiumite retsidiivid – ca 30 patsienti. II palliatiivse ravireani paraku kõik I palliatiivset keemiaravi saanud patsiendid ei ela, mistõttu 15-20 patsienti aastas (sh MSI-H subgrupp), kellel oleks II rea lenvatinibi ja pembrolisumabiga ravist kasu, on reaalne. Epidemioloogilised hinnangud näitavad, et emakavähki haigestumine on Eestis tõusutrendis, mistõttu võib iga-aastaselt mõni haige lisanduda.

Eestis sai 2021. aastal keemiaravi 327R-teenuskoodiga 157 patsienti (haigekassa.ee) 498 korral, seega 2021 andmete põhjal võiks uut ravi vajavate patsientide arv olla ca 20.

• **Palume kirjeldada kuidas ja millises faasis planeeritakse tuvastada patsiendi haiguse molekulaarne alatüüp ning kas seejuures kodeeritakse mõnda haigekassa tervishoiuteenuse koodi (milliseid ja kui mitu korda?).**

Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu POLE mutatsiooni määramiseks: 4 x 66618 Mutatsioonialalüüs sekveneerimisega

66618

289,92

POLE mutatsiooni määramiseks kasutatakse SA TÜK geneetika laboris paneeltestimist Illumina TruSight Oncology

500 tehnoloogiaga. Somaatilise (kasvajakoest) geenipaneeli testis on määratud ka MMR geenid. Hinnatakse MSI –stable, low, high. Paneeltestis jääb määramata MMR geeni võimalik metülatsioon, mis muudab terve (mitte muteerunud) geeni inaktiivseks ning tulemusena on kasvaja tunnuseks MSI-high (kõige sagedamini MLH1 geeni korral), kuid MMR geeni muutust ei esine. Seega on vajalik ka kasvajakoe immuunhistokeemiline uuring MSI määramiseks.

Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (üks klaas)

66804

35,89

Kasvaja histoloogilisen alatüüp määratakse patoloogi poolt kasutades immuunhistokeemilisi uuringuid. MSI määramiseks on vajalik koodi 66804 lisauuring üks kord. P53 määramine toimub samuti immuunhistokeemiliselt. P53 on oluline emakavähi histoloogilise alatüübi ja agressiivsuse määramisel. Selle muutuse korral vajab patsient agressiivsemat adjuvantset ravi.

Kõik molekulaarsed analüüsid tuleks teha kõikidel emakavähkidel enne adjuvantse või palliatiivse ravi otsustamist.

Kui tegemist on IV staadiumiga, on vajalik määrata MSI ja kasvajakoe täpne alatüüp (seroosne – P53 mutatsioonig või ilma, heledarakuline, endometrioidne – low grade või high grade (P53)).

MSI määramine immuunhistokeemilisel meetodil on rutiinpraktika vähikeskustes. Kasvajakoe geenipaneeli testi alustati 2021. aastal kõikidel emakavähi patsientidel.

o Milline on olnud emakavähi senine testimisalgoritm (keda ja kuna skriinida)?

Vt vastus ülalpool. Lähtume rahvusvahelistest ravijuhistest (NCCN) ja konsensuslikest juhenditest (ESGO-ESTRO-ESP).

o Kas taotletava teenuse rahastamine toob haigekassa jaoks kaasa alatüübi määramisega seonduvate teenuste kasutamise kordade arvu kasvu?

Tõenäoliselt mitte. Alatüüpide määramine on alates 2021. aastast kõikidest vähikeskustes kasutuses. Kui kasvaja molekulaarsed alatüüpi MSI osas hakatakse määrama lenvatinibi ja pembrolisumabi ravi jaoks ehk siis palliatiivse onkopsüüfilise ravi jaoks ning tesises ravireas, planeerime MSI lisamääramist ca 10-20 patsiendile aastas. POLE mutatsiooni määramine geenipaneeli testiga tuleb teostada mittelevinud kasvaja korral, et otsustada adjuvantse kiiritus- ja/või keemiaravi üle. IV staadiumi puhul ei ole oluline.

• Palume taotlust täiendada andmetega, kui suurele osale endomeetriumi vähiga patsientidest ei sobi kuratiivne kirurgiline ravi ega kiiritusravi (võimalusel Eesti andmed) ning nende sobimatuse peamised põhjused.

Taotlus on esitatud raviks patsientidele, kellel on diagnoositud kaugelearenenud või retsiveerunud (saanud eelnevalt kuratiivse ravi – kas ainult kirurgilise või kirurgilise ravi, millele on järgnenud adjuvantne keemia- ja/või kiiritusravi) IV staadiumi emakavähk ning kes on juba eelnevalt saanud IV staadiumi tõttu palliatiivset keemiaravi karboplatiini ja paklitakseeliga. Lenvatiniibi ja pembrolisumabi kombinatsioonravi on näidustatud, kui vähk on progresseerunud peale I rea palliatiivset süsteemravi karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsiooniga.

Kuratiivne ravi (kirurgiline või kirurgiline ravi kombinatsioonis kiiritus- ja/või keemiaraviga) ei ole IV staadiumi korral võimalik. Kuratiivset ravi saavad patsiendid, kellel kasvaja diagnoositakse I-III staadiumis. Vaatamata kuratiivsele ravile, retsiveeruvad (tekivad kaugmetastaasid, lokaalne retsidiiv) kahe aasta jooksul 7%-40% I-III staadiumiga kuratiivselt ravitud haigetest. Põhjused on teadmata.

Kirurgilist ravi teostatakse palliatiivsel eesmärgil emakavähi korral kasvajakoe vähendamiseks ja kasvaja tingitud sümptomite leevendamiseks (verejooksude ennetamiseks, raviks). Kui IV staadiumiga emakavähi patsiendi üldseisund on niivõrd halb, et emaka eemaldamine kirurgiliselt pole võimalik, võib kaaluda palliatiivset kiiritusravi verejooksude peatamiseks.

Eestis on kirurgiliselt (nii kuratiivsel kui ka palliatiivsel eesmärgil) ravitud kuni 86% kõikidest emakavähkidest. Põhjamaades on ravitakse nii kuratiivsel või palliatiivsel eesmärgil 95% emakavähi patsientidest.

Palliatiivne ravi onkoloogias on elupikendav ja elukvaliteeti parandav onkospetsiifiline ravi. Seega kuratiivse ravi tegemine või tegemata jätmine ei peaks mõjutama lenvatiniibi ja pembrolizumabi eeldatavat vajadust.

• Euroopa Raviamet on viidanud, et MSI-H/dMMR puhul pole kombinatsioonravi (Ienva+pembro) kliiniline aktiivsus oluliselt erinev võrreldes pembrolizumab monoterapiaga. Ka ravijuhised soovivad kasutada viidatud subgrupis pembrolizumab monoterapiat.

o Kui suur on hetkel taotletavas settingus MSI-H/dMMR patsientide prognoos?

Kirjanduse järgi peaks olema keskmiselt 20%, ehk palliatiivse ravi II ravireas kuni 5 patsienti aastas. Täpsed andmed Eesti kohta puuduvad.

o Kas taotletavate patsientide puhul, kellel on molekulaarne alatüüp MSI-H/dMMR võiks kombinatsioonravi asemel olla kättesaadav pembrolizumab monoterapia?

Jah, võiks küll.

o Juhul, kui taotleja hinnangul on kombinatsioonravigil siiski selles settingus oluline kliiniline eelis, siis palume see välja tuua.

Ei ole.

• Haigekassa kaalub alates 01.04.2022 eraldiseisva teenusena bevatsizumabi rahastamist kõigile patsientidele, kes sellist ravi vajaksid (sõltumata näidustusest). Millised patsiendisegmendid oleksid emakavähi korral potentsiaalselt bevatsizumabi kasutajad (teenuse paremaks planeerimiseks palume ka võimalikku patsientide arvu prognoosi)?

Emakavähi korral bevatsizumab sagedastes standardravi skeemides kaustusel ei ole.

o kas ja kuidas mõjutab bevatsizumabi edaspidine kättesaadavus käesoleva taotluse aluseid patsiente ja selle arvu prognoosi?

Ei mõjuta.

• Palume edastada järgnevate taotluses viidatud publikatsioonide täistekstid:

Lisatud kirja manuses.

o Uuringu 309/KEYNOTE-775 eelretsenseeritud ajakirjas avalikustatud publikatsioon (värskeim) ja taotluses viidatud konverentsi ettekanne.

o Ojamaa K, Veerus P, Baburin A et al. Increasing incidence and survival of corpus uteri cancer in Estonia over the past two decades. Cancer Epidemiol 2019; 62:101566.

o Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021; 31:12-39