

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi raviks patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ja kes ei ole saanud eelnevalt kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks
Taotluse number	1506
Kuupäev	10.04.2022

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatud: Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga on näidustatud lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ja kes ei ole saanud eelnevalt kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.

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

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud: Eesti Vähiregistri andmetel¹ on rinnanäärme vähk kõige sagedasem vähidiagnoos Eesti naistel. Aastal 2018 diagnoositi 836 uut rinnavähi haigestumisjuhtu, mis moodustas 19.3% kõigist uutest pahaloomulistest kasvajatest naistel. Rinnavähkidest on 10-15% kolmiknegatiivse alatüübiga (triple-negative breast cancer, TNBC), mille korral kasvaja ei ekspresseeri histoloogilisel uuringul hormoonretseptoreid (östrogeen- ja progesteronretseptreid) ja millel puudub HER2-retseptori üle-ekspressioon. Kliiniliselt on kolmiknegatiivne rinnavähk agressiivne ning metastaseerumise korral rinnavähkidest halvima prognoosiga. Metastaatilise haigus on ravimatu ning üldise elulemuse mediaan on keemiaraviga 10-18 kuud. TNBC esineb sagedamini noortel naistel ja diagnoositakse tihti kaugelearenenud staadiumis²⁻⁸. Vastavalt rahvusvahelistele ravijuhistele on täna metastaatilise TNBC esmavaliku ravis soovitatud nii keemiaravi kombinatsioone, sihtmärkravi kui immuunravi:

- keemiaravi kombinatsioonidega on üldise elulemuse mediaan 10-18 kuud esmase ravivaliku korral^{2,3,6,7}
- BRCA mutatsioon positiivse kolmiknegatiivse rinnavähi puhul (11% TNBC-st) on lisaks keemiaravile võimalik kasutada sihtmärkravimina PARP inhibiitorit (Eestis rahastamata). Olapariibi lisamisega on saavutatud üldise elulemuse mediaan 19,3 kuud^{4,9}
- Uue toimemehhanismiga ravi – immuunravi korral on saavutatud PDL1-positiivsetel haigetel üldise elulemuse mediaanväärtus 23-25 kuud^{6,10,11}
- Trop-2 vastane antikeha-keemiaravi konjugaat sacituzumab govitecan parandab metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi 3. raviliinis keskmist elulemust 5.4 kuud (12.1 vs 6.7 kuud).¹² Preparaat on Eestis rahastamata ning taotluse kirjutamise hetkel EMA poolt veel registreerimata (CHMP komisjoni positiivne otsus 15.10.2021)

Hinnang: Taotleja poolt kirjeldatud haiguse iseloomustus on korrektne ja asjakohane ning vastab kasutatud kirjanduses viidatud algallikates olevatele andmetele.

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

Taotluses esitatud: Näidustuse aluseks olev kliinilise uuring on III faasi randomiseeritud platseebo-kontrollitud topeltpime mitmekeskuseline uuring KEYNOTE-355, kus uuriti pembrolizumabi lisamise efektiivsust keemiaravile lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi 1. liini ravis^{10,11}

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes:

Pembrolizumabi efektiivsust kombinatsioonis paklitakseeli, nab-paklitakseeli või gemtsitabiini ja karboplatiiniga hinnati uuringus KEYNOTE-355, mis oli randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline platseebo-kontrollitud uuring. Uuringusse kaasamise põhikriteeriumid olid lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritav või metastaatiline TNBC sõltumata kasvaja PD-L1-ekspressioonist, eelnevalt kaugelearenenud haiguse raviks kemoterapiat mittesaanud patsiendid.

Peamised väljaarvamiskriteeriumid olid: üldseisund ECOG ≥ 2 , aktiivse autoimmuunhaiguse olemasolu (on vajanud süsteemset ravi viimase 2 aasta jooksul), haigusvaba intervall alla 6 kuu viimasest kuratiivsest ravist, aktiivsete kesknärvisüsteemi metastaaside olemasolu (varasemalt ravitud stabiilsete kesknärvisüsteemi metastaaside puhul oli ravi lubatud).

Randomiseerimine stratifitseeriti järgmiste tunnuste järgi: kemoterapia (paklitakseel või nab-paklitakseel vs. gemtsitabiin ja karboplatiin), kasvaja PD-L1-ekspressioon (CPS ≥ 1 vs. CPS < 1) ning eelnev neoadjuvantne ravi sama klassi kemoterapiaga (jah või ei).

PD-L1-positiivsust määrati CPS skooriga (PD-L1 positiivsed tuumorirakud ning immuunrakud jagatud kõigi tuumorirakkudega), PD-L1 positiivsuse määramiseks kasutati 22C3 antikeha.

Patsiendid randomiseeriti ravi harudesse suhtega 2:1.

Uuringus KEYNOTE-355 randomiseeritud 847 patsiendist: - 636-l (75%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga ≥ 1 - 323-l (38%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PDL1 CPS-iga ≥ 10

Kasvaja PD-L1 ekspressiooniga CPS ≥ 10 323 patsiendi ravieelsed näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 53 aastat (vahemik: 22 kuni 83); 20% 65-aastased või vanemad; 100% naissoost; 69% valgenahalised, 20% asiaadid ja 5% mustanahalised; ECOG sooritusvõime skooriga 0 (61%) ja 1 (39%); 67% olid menopausijärgses faasis; 3%-l olid anamneesis ajumetastaasid; ning 20%-l oli haigusevaba intervall < 12 kuud.

Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus: 200 mg pembrolizumabi 1. päeval iga 3 nädala järel kombinatsioonis nab-paklitakseeliga annuses 100 mg/m² 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel või 90 mg/m² paklitakseeli 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel või 1000 mg/m² gemtsitabiini ja AUC 2 mg/ml/min karboplatiini 1. ja 8. päeval iga 21 päeva järel.

Ravi pembrolizumabiga kombinatsioonis kemoterapiaga jätkati kuni RECIST 1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini uuriva arsti hinnangul, mittevastavõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud. Kemoterapiat võidi jätkata standardraviskeemi järgi.

Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus: Võrdlusravimiks oli nab-paklitakseeliga annuses 100 mg/m² 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel või 90 mg/m² paklitakseeli 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel või 1000 mg/m² gemtsitabiini ja AUC 2 mg/ml/min karboplatiini 1. ja 8. päeval iga 21 päeva järel.

Uuringu pikkus: 09.01.2017 – 12.06.2018

Teine vaheanalüüs - 11.12.2019 (PFS tulemused)

Lõppanalüüs – 15.06.2021 (OS tulemused)

Mediaan jälgimisaeg pembrolizumab + keemiaravi grupis: 44 kuud

Mediaan jälgimisaeg kontrollgrupis: 44,4 kuud

Esmane tulemusnäitaja: Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS) (hinnatuna BICR korras RECIST 1.1 alusel) CPS ≥ 10 , CPS ≥ 1 ja ITT populatsioonis^{10,11}

Esmase tulemusnäitaja tulemus: PFS andmed põhineses Keynote-355 uuringu publikatsioonile (jälgimisaja mediaaniga 25,9 kuud pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga ravi rühmas ja 26,3 kuud võrdlusravimi ehk kemoterapia rühmas):

Patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 10 , oli progressiooni vaba elulemus 9,7 kuud pembrolizumab + keemiaravi grupis ning 5,6 kuud keemiaravi grupis, riskitiheduse suhe 0,65 (HR 0,65; 95% CI 0,49; 0,86; p-väärtus 0,0012). See tähendab, et pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga oli patsientide haiguse progressiooni risk väiksem 35% võrreldes keemiaraviga.

PFS (PD-L1 CPS ≥ 1) 7,6 kuud pembrolizumabiga ja 5,6 kuud keemiaraviga (HR=0,74; 95%CI: 0,61–0,90;p=0,0014 –ei olnud statistiliselt oluline vahe)

PFS (ITT) 7,5 kuud pembrolizumabiga ja 5,6 kuud keemiaraviga (HR=0,82; 95%CI: 0,69-0,97); statistilist olulisust ei testitud uuringu hierarhilise ülesehituse tõttu.

Publikatsiooni järgselt avalikustati 2021. a ESMO kongressil üldise elulemuse (OS) andmed, mis on kantud EMA kinnitatud tooteinfole.

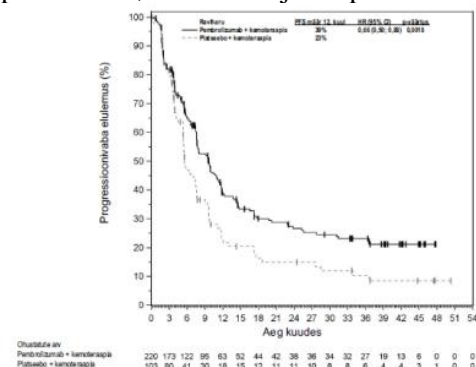
Patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga ≥ 10 oli üldine elulemus 23,0 kuud pembrolizumab + keemiaravi grupis ning 16,1 kuud keemiaravi grupis, riskitiheduse suhe 0,73 (HR 0,73; 95% CI 0,55; 0,95; p-väärtus 0,0093). See tähendab, et pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga oli patsientide suurem risk väiksem 27%, võrreldes keemiaraviga.

Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-355 patsientidel CPS-iga ≥ 10 tabelina.

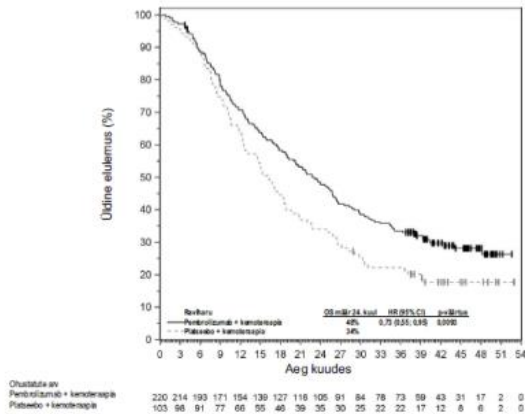
Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver raviharuh järgi uuringus KEYNOTE-355 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab kemoterapiaga* n = 220	Platseebo kemoterapiaga* n = 103
PFS[†]		
Juhuga patsientide arv (%)	144 (65%)	81 (79%)
Riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-väärtus [§]	0,0018	
Mediaan kuudes (95% CI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
OS		
Juhuga patsientide arv (%)	155 (70%)	84 (82%)
Riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-väärtus [§]	0,0093	
Mediaan kuudes (95% CI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)

Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver raviharuh järgi uuringus KEYNOTE-355 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 :



Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver raviharuh järgi uuringus KEYNOTE-355 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 :



Kokkuvõttes: raviga pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga täheldati statistiliselt ja kliiniliselt olulist kasu nii üldisele elulemusele (OS 23.0 vs 16.1 kuud) kui ka progresssioonivabale elulemusele (PFS 9.7 vs 5.6 kuud) patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 .^{1,2}

Teised tulemusnäitajad: Sekundaarsed efektiivsuse tulemusmõdikud olid üldine ravivastuse määr (ORR), haiguse kontrollmäär (DCR) ja ravivastuse kestus (DOR), hinnatuna BICR korras RECIST 1.1 alusel.^{10,11}

Teiste tulemusnäitajate tulemused: Publikatsiooni järgselt avalikustati 2021. a ESMO kongressil Sekundaarse efektiivsuse tulemusmõdikud, mis on kantud EMA kinnitatud tooteinfole.

ORR (PD-L1 CPS ≥ 10) 52.7% pembrolizumabiga ja 40.8% keemiaraviga ORR (PD-L1 CPS ≥ 1) 44.9% pembrolizumabiga ja 38.9% keemiaraviga ORR (ITT) 40.8% pembrolizumabiga ja 37.0% keemiaraviga

DCR (PD-L1 CPS ≥ 10) 65.0% pembrolizumabiga 54.4% keemiaraviga DCR (PD-L1 CPS ≥ 1) 58.6% pembrolizumabiga ja 53.6% keemiaraviga DCR (ITT) 56.0% pembrolizumabiga ja 51.2% kuud keemiaraviga

DOR (PD-L1 CPS ≥ 10) 12.8 kuud pembrolizumabiga ja 7.3 kuud keemiaraviga DOR (PD-L1 CPS ≥ 1) 10.1 kuud pembrolizumabiga ja 6.8 kuud keemiaraviga DOR (ITT) 10.1 kuud pembrolizumabiga ja 6.5 kuud keemiaraviga

Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-355 patsientidel CPS-iga ≥ 10 tabelina:

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab kemoterapiaga* n = 220	Platseebo kemoterapiaga* n = 103
Objektiivne ravivastuse määr[†]		
ORR % (95% CI)	53% (46; 60)	41% (31; 51)
Täielik ravivastus	17%	14%
Osaline ravivastus	36%	27%
Ravivastuse kestus[‡]		
Mediaan kuudes (vahemik)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% kestusega ≥ 6 kuud [§]	82%	60%
% kestusega ≥ 12 kuud [¶]	56%	38%

Hinnang: Taotleja poolt esitatud taotlus baseerub III faasi kliinilisele uuringule, mis on randomiseeritud platseebo-kontrollitud topeltpime mitmekeskuseline uuring KEYNOTE-355, kus uuriti pembrolizumabi lisamise efektiivsust keemiaravile lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi 1. liini ravis

Taotluses esitatud andmed on korrektsed ning vastavad uuringu andmetele. Kõnealune uuring on asjakohane ning nii statistiliselt kui ka kliiniliselt oluline kõnealuse teenuse osutamisel.

IMpassion-130 (III faasi platseebo-kontrollitud topeltpimedas randomiseeritud kliiniline uuring, kus on hinnatud atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga TNBC 1.ravireas) uuringu alusel on esitatud Haigekassale taotlus 1417, mis käsitleb sama patsientide sihtrühma.

Teisi asjakohased uuringuid selle teenuse osutamise juurde lisada ei ole.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Kõrvaltoimed pembrolizumab+keemiaravi vs keemiaravi harus

3-4 astme kõrvaltoimed

Aneemia (16% vs 15%)

Neutropeenia (30 vs 30)

1-4 astme kõrvaltoimetest esines väga sageda määraga:

-Aneemia (49 vs 46%)

-Neutropeenia (41 vs 38%)

-Iiveldus (39 vs 41%)

-Alopeetsia (33 vs 33%)

-Väsimus (28 vs 30%)

-Artralgia (25.9 vs 20.6%)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

3-4. astme kõrvaltoimed

-Iiveldus (2 vs 1%)

-Alopeetsia (1 vs 1%)

-Väsimus (3 vs 2%)

-ALAT tõus (6 vs 5%)

Immuunraviga seotud võimalikud kõrvaltoimed (Grade 1-4):

-Hüpotüroidism (15% vs 3%), G3-4 ($< 1\%$ vs 0%)

-Hüpertüroidism (5 vs 1%), G3-4 ($< 1\%$ vs 0%)

-Pneumoniit (2 vs 0%), G3-4 (1 vs 0%)

-Nahareaktsioonid (2 vs $< 1\%$), G3-4 (2 vs 0%)

-Koliit (2 vs 1%), G3-4 ($< 1\%$, vs 0%)

Rasked kõrvaltoimed

Grade 3-4: 78 vs 74%

Raviga seotud surmajuhte esines pembrolizumab + keemiaravi rühmas 2 ($< 1\%$): äge neerupuudulikkus ja kopsupõletik

Platseebo + keemiaravi rühmas ei esinenud ühtegi surmajuhtu.

Ükski immuunraviga seotud kõrvaltoime surmani ei viinud.

Võimalikud tüsistused

Kõrvaltoimete tõttu võib patsient vajada pikaajalist immuunmoduleerivat ravi. Endokrinopaatia korral võib vajada pikaajalist asendusravi.

Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon), nahalööbe raviks kasutatakse antihistamiinikume ning

vajadusel paikseid antibakteriaalse toimega salve (klindamütsiin), hüdrokortisooni sisaldavat salvi, rasketel juhtudel suukaudseid AB ravimeid (doksütsükliin). Kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid.

Neutropeeniliste tüsistuste raviks ja vältimiseks kasutatakse kasvufaktoreid (filgrastiim). Infektsioonide tekkel antibakteriaalseid ravimeid vastavalt käsitlusjuhistele.

Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormone:

- 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni raskusastmega 2 immuunreaktsiooni puhul po. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul.
- 125mg metüülprednisolooni iv, kui tegemist 3-4 raskusastmega immuunreaktsiooniga, seejärel 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul.

Immunravi kõrvaltoimete diagnoosimiseks ning raviks on koostatud rahvusvahelised ravijuhised nii Ameerika onkoloogide ühenduse (ASCO) kui Euroopa onkoloogide ühenduse (ESMO) poolt. Immunraviga tegelev raviasutus peab olema nimetatud juhiste kursis ning koordineeriva ravi vastavalt juhistele

Hinnang: Taotleja on välja toonud andmed kõrvaltoimete kohta, mis on esitatud KEYNOTE-355 uuringus. Andmed on korrektsed. Samuti ühtivad ravimiameti ravimomaduste kokkuvõttega¹⁰. Lisaks on esitatud juhised, kuidas kõrvaltoimeid ravida. Esitatud kõrvaltoimed ning nende käsitlus on tavapärane igapäevatoos ning baseerub rahvusvahelistel (välja toodud ASCO, ESMO) ja kohalikel juhenditel. Parandusi ega täiendusi ei ole.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud: Pembrolizumab on taotletava näidustusega heaks kiidetud FDA poolt 13.11.2020 ja Euroopa Ravimiameti CHMP komisjon poolt 16.09.2021 Taotluse koostajal puuduvad andmed teiste riikide kohta, kus ravim on kättesaadav kindlustatuile

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on korrektsed. Eelnevate punktide all on esitatud tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta III faasi uuringu põhjal. 08.03.2022 teavitas NICE (National Institute for Health and Care Excellence), et ei kiida heaks kõnealust näidustust Suurbritannias. Otsus tuleneb sellest, et seal juba on heaks kiidetud samal näidustusel ravi atesolizumabiga ning puudub neid omavahel võrdlev uuring. Eesti konteksti seda ei saa üle kanda, sest atesolizumab ei ole rahastatud.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses esitatud: 1.keemiaravi – 228R

Hinnang: Taotluses on alternatiivse tõenduspõhise raviviisina välja toodud keemiaravi (228R), mis on tänasel päeval Eestis standardpraktika mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi (triplenegative breast cancer, TNBC) raviks täiskasvanud patsientidele.

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

Taotluses esitatud:

1.NCCN (versioon 1.2022¹³) - Pembrolizumab + keemiaravi (nab-paklitakseel, paklitakseel või gemtsitabiin koos karboplatiniga) PD-L1 positiivse (CPS \geq 10) TNBC ravis. Kategooria 1 (eelistatud 1. liini ravi)

2. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer¹⁴. Metastaatilise TNBC 1. liini raviks on PD-L1 positiivsuse korral (CPS ≥ 10) pembrolizumab koos paklitakseeli, nab-paklitakseeli või karboplatiin–gemtsitabiiniga on üheks valikravimiks kui haigusvaba intervall on üle 6 kuu. I-A

Pembrolizumab kombinatsioonis kemoteeraapiaga on näidustatud lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ja kes ei ole saanud eelnevalt kemoteeraapiat metastaatilise haiguse raviks. Vastava näidustusega on pembrolizumab heaks kiidetud FDA poolt 13.11.2020 ja Euroopa Raviameti CHMP komisjon poolt 16.09.2021 Näidustus põhineb KEYNOTE-355 uuringul, kus pembrolizumabi lisamine keemiaravile parandas CPS-iga ≥ 10 (38% patsientidest) statistiliselt oluliselt nii üldist elulemust (OS 23.0 vs 16.1 kuud) kui ka progressioonivaba elulemust (PFS 9.7 vs 5.6 kuud). Ka teised tulemusnäitajad toetavad CPS ≥ 10 rühmas pembrolizumabi lisamise kasu keemiaravile (ORR 52.7% vs 40.8%, DCR 65.0% vs 54.4% ja DOR 12.8 vs 7.3 kuud).

Arvestades metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi agressiivsust ning halba prognoosi, on tegemist kliiniliselt olulise tulemusega. Seda peegeldab ka kahe suurima vähiraviorganisiooni NCCN ja ESMO uuendatud ravijuhendid, kus pembrolizumab on 1. kategoori soovitusena 1. liini ravivalik metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi puhul Kuna pembrolizumabi statistiliselt ja kliiniliselt oluline raviefekt avaldus just neil PD-L1- positiivsetel patsientidel, kel CPS oli ≥ 10 , on oluline enne ravi alustamist määrata TNBC patsientidel PD-L1 ekspressioon 22C3 antikehaga, vähendamaks pembrolizumabi tõendus põhisuseta kasutamist.

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on korrektsed, ka NCCN (v2.2022)¹⁷ on välja toodud sama näidustus ja kategooria.

Adekvaatselt on esitatud taotletava teenuse lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. Parandusi ega täiendusi ei ole.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud: Teenust saab osutada selleks ettenähtud osakonnas (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)

Nii pembrolizumab kui ka sellega kombinatsioonis manustatav keemiaravi (paklitakseel, gemtsitabiin koos karboplatiiniga või nab-paklitakseel) on intravenoossed preparaadid. Enne järgmise ravikuuri manustamist tehakse tavapärased vereanalüüsid ja hinnatakse patsiendi seisundit ning ravitaluvust.

Ravimi infusioonilahuse ettevalmistamine haigla apteegis ja ravimi manustamine ambulatoorse ravi osakonnas on tavapärased ning mingeid erinõudeid ei kohaldu

Pembrolizumabi soovitatav annus on 200 mg iga 3 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Pembrolizumabiga kombinatsioonis manustatava keemiaravi manustamisskeemid on järgmised 1. Paklitakseel 90 mg/m² 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel 2. Gemtsitabiin 1000 mg/m² ja karboplatiin AUC 2 mg/ml/min, mõlemad 1. ja 8. päeval iga 21 päeva järel 3. Nab-paklitakseel annuses 100 mg/m² 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel

Eestis on nab-paklitakseel oma kalli hinna tõttu rahastatud vaid pankrease adenokartsinoomi 1. liini raviks ning selle kasutuskogemuse rinnavähi raviks puudub. Sõltuvalt nab-paklitakseeli geneeriku hinnast on taotlusega seotud võimalikke eelarvekulude vähendamiseks võimalik Eesti tingimustes piiritleda keemiaravipartnerite valik kahe valikuga: paklitakseel või gemtsitabiin+karboplatiin.

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on õiged teenuse tegevuse kirjelduse kohta, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Samuti on õiged taotleja poolt esitatud kuluandmed. Parandusi ega täiendusi ei ole.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud: Teenust osutavad vaid vähiraaviga tegelevad tervishoiuasutused, kellel on olemas vastav tegevusluba:

-SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH)

-SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK)

-Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)

Ambulatoorne raviteenus

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

Personali täiendõppe vajadus puudub.

Ravi määrab süsteemravi pädevust omav onkoloog.

Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed.

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on õiged teenuseosutaja valmisoleku kohta. Äratoodud tervishoiuasutuste kõrval saab teenust osutada ka SA Ida-Viru Keskhaiglas, Kuressaare Haigla SA-s ning SA Pärnu Haiglas sõltuvalt kas oma tegevusloaga või eelnevatelt välja toodud tervishoiuasutuste alt.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud: Puudub

Hinnang: Käesolevalt antud teenus Eestis kasutuses ei ole. Ravikogemus pembrolizumabiga on olemas Eestis teistel näidustustel.

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

Taotluses esitatud: Pembrolisumaabi manustatakse 200 mg iga 3 nädala järel. Uuringus oli keskmine pembrolizumabi manustamiskordade arv 8 (24.2 nädalat) Keemiaravi preparaate manustati nabpaklitakseeli puhul keskmiselt 23.1 nädalat, paklitakseeli puhul keskmiselt 21.6 nädalat ja karboplatiin+gemtsitabiin puhul keskmiselt 22.1 nädalat.

Prognoos:

1.aasta: 10 isikut, 6 ravijuhtu ühe isiku kohta aastas, 60 korda esitatud teenust aastas

2.aasta: 14 isikut, 8 ravijuhtu ühe isiku kohta aastas, 98 korda esitatud teenust aastas

3.aasta: 14 isikut, 8 ravijuhtu ühe isiku kohta aastas, 112 korda esitatud teenust aastas

4.aasta: 15 isikut, 8 ravijuhtu ühe isiku kohta aastas, 120 korda esitatud teenust aastas

Eesti Vähiregistri andmetel ¹ (esmasjuhud leviku järgi diagnoosimisel, naised) oli 2018. aastal 836 esmast rinnavähi juhtu, neist kaugmetastaasidega või kaugelearenenud haigusega oli kokku 111 (13%). (56 juhul/ 7%) pole haiguse staadium registris märgitud). Koliknegatiivseid on PERHi viimase 5 aasta statistika põhjal neist 10.2%, ehk 2018 aasta statistikale tuginedes vastavalt 85 kolmiknegatiivset patsienti. Neist on algselt metastaatiline või metaseerub pärast radikaalset ravi 40%, ehk 34 patsienti. Neist PD-L1 positiivsed on 38%, ehk 13 patsienti aastas. ¹⁵

Täpsete andmebaaside puudumise tõttu on patsientide arv oletuslik. Täpsema 4 aasta prognoosi andmete esitamiseks oleme palunud tootjal Eesti Haigekassale otse esitada ravi pikkust käsitlevad mudeldatud andmed.

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla – 229R – 60% teenuse mahust

SA Tartu Ülikooli Kliinikum – 229R – 25% teenuse mahust

AS Ida-Tallinna Keskhaigla – 229R – 15% teenuse mahust

Hinnang: Võimalikud raviskeemid ja nende prognoositavad manustamised on korrektsed. Kui tugineda Eesti Vähiregistri andmetele ja toodud kirjandusele, siis prognoositav patsientide arv aastate lõikes tundub reaalne.

Taotluses ei ole ära toodud, kas üks raviarve on üks ravikuur või üks manustamine. Sõltuvalt sellest varieerub kas kodeeritaks iga kuu 1, 3 või 4 korda ning ka prognoosid on siis erinevad. Taotluses on toodud, et osutatakse 229R teenust, õige on 228R teenus.

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

Taotluses esitatud: Ravimi manustamisega ei lisandu praegu kehtiva standardraviga võrreldes ühtegi lisateenust. Sarnaselt keemiaraviga eelneb ravi manustamisele onkoloogi ambulatoorne visiit, tavapärased vereanalüüsid, ravimi infusioonilahuse valmistamine ja keemiaravi manustamine.

Teenusele lisandub biomarkeri immunohistokeemiline analüüs: Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804

Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule. - Ei ole kohaldatav.

Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? - Teenus ei asenda olemasolevat vaid täiendab.

Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Uusi ravijuhte ei prognoosi, sest teenus toimub üheaegselt praegu kehtiva teenusega.

Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. - Teenuse osutamisega ei kaasne vajadust profülaktiliselt välja kirjutada (soodus)ravimeid ja/või meditsiiniseadmeid. Teenuse osutamisega kaasnevate kõrvaltoimete ohjamiseks vajaminevad ravimid on loetletud ohutuse peatükis.

Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. - Haiguse progressiooni kontrolluuringud on võrreldavad praeguse nõ jälgimisperioodi uuringutega, mistõttu lisakulutusi ette ei ole näha. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusel. - Andmed puuduvad

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased. Parandusi ega täiendusi ei ole.

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

Taotluses esitatud: Ei ole kohaldatav

Hinnang: Hinnatud vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut:

1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda – EI;

- 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele – teenuse eesmärk on pikendada mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi (triplenegative breast cancer, TNBC) patsientide üldist elulemust;
- 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub – EI.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud: Ravim manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järeelvalve all, seega on vähetõenäoline, et ravimit saaks väärkasutada.

Ravi viivad läbi üksnes onkoloogid.

Teenuse kasutamine on põhjendatud vaid eelpool nimetatud kriteeriumite alusel.

Teenuse liigkasutamise tõenäosus – Puudub. Ravi manustatakse 1. liinis. Progressiooni korral pole patsiendi ega arsti huvides raviga jätkamine.

Ohutuse seisukohalt puudub vajadus lisatingimuste sätestamiseks.

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased. Parandusi ega täiendusi ei ole

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Taotluses esitatud: Ei kohaldu

Hinnang: Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluses esitatud: Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks peab see vastama eelpooltoodud tingimustele.

Hinnang: Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole.

17. Kokkuvõte

Eesti Onkoterapia Ühing on esitanud Eesti Haigekassale taotluse, et lisada tervishoiuteenusele 228R pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi ravis patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ja kes ei ole saanud eelnevalt kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.

Varasemalt on esitatud Haigekassale taotlus IMpassion-130 (III faasi platseebo-kontrollitud topeltpimedada randomiseeritud kliiniline uuring, kus on hinnatud atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga TNBC 1.ravireas) uuringu alusel, mis käsitleb sama patsientide sihtrühma. Kuid see ei ole Eesti Haigekassa poolt rahastavate tervishoiuteenuste loetelus.

Kolmniknegatiivse rinnanäärmevähi standardravi tänasel päeval Eestis on keemiaravi. Sellega on üldise elulemuse mediaan 10-18 kuud. Käesolev taotlus baseerub III faasi randomiseeritud platseebo-kontrollitud topeltpimedale mitmekeskuselisele uuringule KEYNOTE-355, kus uuriti pembrolizumabi lisamise efektiivsust keemiaravile lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi 1. liini ravis.

Raviga pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga täheldati statistiliselt ja kliiniliselt olulist kasu nii üldisele elulemusele (OS 23.0 vs 16.1 kuud) kui ka progressioonivabale elulemusele (PFS 9.7 vs 5.6 kuud) patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 . Samuti on uuringus kasutatud ravimite kõrvaltoimete profiil aktsepteeritav ning ühtib juba varasemalt uuringutes kirjeldatutega.

Teenus täiendaks praegust 228R tervishoiuteenust. Teenusele lisandub biomarkeri immunohistokeemiline analüüs (kood 66804), muid täiendusi ei ole. Teenust osutavad onkoloogid eelpool nimetatud kriteeriumite alusel, seeläbi on tagatud teenuse ohutu ja optimaalne kasutus.

Taotluses esitatud ravi on samal näidustusel välja toodud nii NCCN kui ka ESMO soovitusel. Kuna kolmiknegatiivne rinnavähk on agressiivne ning metastaatilistest rinnavähkidest halvima prognoosiga, on vajalik lisada efektiivne ravi Eesti Haigekassa poolt rahastavate tervishoiuteenuste loetellu.

18. Kasutatud kirjandus

1. Eesti Vähiregister
https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/?tablelist=true
2. Bonotto M, Gerratana L, et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. *Oncologist*. 2014 Jun;19(6):608-1
<http://theoncologist.alphamedpress.org/content/19/6/608.long>
3. Gobbi E, Ezzalfani M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer*. 2018 Jun;96:17-24
[https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(18\)30733-0/fulltext](https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(18)30733-0/fulltext)
4. Couch FJ, Hart SN, et al. Inherited Mutations in 17 Breast Cancer Susceptibility Genes Among a Large Triple-Negative Breast Cancer Cohort Unselected for Family History of Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 1; 33(4): 304–311.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4302212/>
5. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019 Sept 23. 5;66 (2019)
<https://www.nature.com/articles/s41572-019-0111-2>
6. Schmid P, Adams S, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2108-2121
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809615>
7. Twelves C, Cortes J, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Dec;148(3):553-61
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4243003/>
8. Tutt A, Tovey H, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018 May;24(5):628-63
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6372067/>
9. Robson ME, Tung N, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):558-566
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6503629/>
10. Pembrolizumab - 2021 kinnitatud tooteinfo
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf
11. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-

- negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet*. 2020, Dec; P1817-1828
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32531-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32531-9/fulltext)
12. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021 Apr; 384:1529-1541
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028485>
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines in oncology: breast cancer version 1.2022-November 24,2021
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
14. Gennari A, Andre F, Barrios CH et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer; *Ann Oncol*. 2021; 32 (11): 1475-1495
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext)
15. Liedtke C, Mazouni C, et al. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 26, no. 8, 2016
https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2007.14.4147?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
16. NICE Guidance. Pembrolizumab in combination for untreated, locally recurrent inoperable or metastatic, triple negative breast cancer
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10417>
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines in oncology: breast cancer version 2.2022-December 20,2021
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
18. NICE draft guidance does not recommend pembrolizumab plus chemotherapy for triple negative breast cancer.
<https://www.nice.org.uk/news/article/nice-draft-guidance-does-not-recommend-pembrolizumab-plus-chemotherapy-for-triple-negative-breast-cancer>