

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis kemoteraapiaga kõrge riskiga varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantraviks ja monoterapiana lõikusjärgses adjuvantraviks
Taotluse number	1502
Kuupäev	10.04.2022

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatud: Pembrolizumab kombinatsioonis kemoteraapiaga kõrge riskiga varajase kolmiknegatiivse rinnanaarmevähi neoadjuvantraviks ja monoterapiana operatsiooni järgseks adjuvantraviks. Kõrge riskiga patsiendid on II ja III staadiumis kolmiknegatiivse (negatiivsed on nii oestrogeen-, progesteron- ja HER2 retseptorid tuumori koes) rinnavähiga. Kolmiknegatiivse rinnavähi medikamentoosse ravi võimalusteks ongi seni olnud vaid keemiaravi, tegemist on aga agressiivsete ja ravile halvasti alluvate kasvajatega. Neoadjuvant ja adjuvantravi eesmärgiks on tervendav ravi, st. patsiendi vabastamine kasvajast. Eeldatav näidustus (EMA registreerimine eeldatavalt märts-aprill 2022): Pembrolizumab kombinatsioonis kemoteraapiaga on näidustatud kõrge riskiga varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantraviks ja monoterapiana operatsiooni järgseks adjuvantraviks.

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

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud: kõrge riskiga patsiendid II ja III staadiumis kolmiknegatiivse (negatiivsed on nii östrogeen-, progesteron- ja HER2 retseptorid tuumori koes) rinnavähiga. Kolmiknegatiivsed rinnavähid moodustavad kõikidest esmastest rinnavähi juhtudest 10-15%. Kolmiknegatiivne rinnavähk on teistest rinnavähi vormidest agressiivsem ja halvema kuluga, sest medikamentoosse ravina saab kasutada vaid keemiaravi, hormoonravi ja HER2-blokeeriv ravi ei toimi. Kolmiknegatiivne rinnavähk on sagedasem ka noorematel naistel ja sagedasim rinnavähi alamvorm pärilike geenimutatsiooniga (BRCA1/2) naistel. Immuunravi pembrolizumabi näol on uus ravivõimalus kolmiknegatiivse rinnavähi raviks lisatuna keemiaravile. Kõrge riskiga II ja III staadiumi kolmiknegatiivse rinnavähiga patsientidel on operatsioonieelne neoadjuvantravi suunatud kasvaja algkolde ja regionaalsete metastaaside vähendamisele, samuti võimalike levinud mikrometastaaside hävitamisele. Operatsioonijärgne adjuvantravi on suunatud võimalike organismi jäänud mikrometastaaside hävitamisele. Nii neoadjuvantravi kui adjuvantravi on suunatud patsiendi tervistumisele, sel eesmärgil on ravi võimalik teostada vaid üks kord, sest makrometastaaside tekkel on ravi juba palliatiivne. Seetõttu peavad nii neo- kui adjuvantravi olema maksimaalselt efektiivsed, et anda patsiendile maksimaalne paranemisvõimalus.

Hinnang: Taotleja poolt kirjeldatud haiguse iseloomustus on korrektne ja asjakohane.

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 „early triple negative breast cancer” AND „pembrolizumab ”,

filtriks oli III-faasi avaldatud uuring. Otsingu tulemusel leiti 1 publikatsioon (samuti taotluse viide 1).

Schmid P, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoal910549>

Ülal toodud publikatsioon kajastab taotletud ravi faas 3 registreerimisuuringu Keynote 522 esimest ja teist vaheanalüüsi (andmete jälgimisaja lõpuga 24.september 2018 ja 24.aprill 2019, vastavalt).

Taotluse esitamise hetkel on uuringu Keynote 522 pikajaaliseima jälgimisajaga andmeteks uuringu neljas vaheanalüüs (andmete jälgimisaja lõpuga 23.märts 2021).

Neljanda vaheanalüüsi andmed on esitletud ESMO Virtuaalsel Plenaariumil juulis 2021 (taotluse viited 2,3), samuti üle vaadatud ja kinnitatud Ameerika Ühendriikide ravimiameti FDA poolt vastavale tooteinfole juulis 2021 (taotluse viide 7).

Euroopa Ravimiameti poolne taotletud näidustuse registreerimise menetlemine toimub samuti neljanda vaheanalüüsi andmete alusel, eeldatav registreerimisaeg märts-aprill 2022.

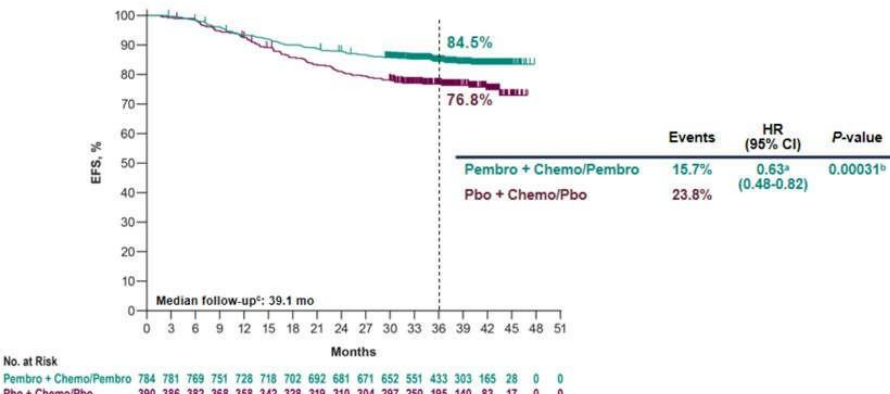
Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Taotletud ravi efektiivsust hinnati 3. faasi registreerimisuuringus KEYNOTE-522, mis oli randomiseeritud (2:1) topeltpime mitmekeskuseline platseebokontrolliga uuring patsientidel, kellel oli diagnoositud varem ravimata kõrge riskiga varjane kolmiknegatiivne rinnanäärmevähk (tuumori suurus > 1 cm, ≤2 cm läbimõõduga lümfisõlmede haaratusega või tuumori suurus > 2 cm, kui lümfisõlmed ei olnud haaratud. Patsiendid hõlmati uuringusse olenemata kasvaja PD-L1 ekspressioonist. Randomiseerimine stratifitseeriti järgmiste tunnuste järgi: lümfisõlmede haaratus (positiivne või negatiivne), tuumori suurus ((T1/T2 vs. T3/T4) ja karboplatiini manustamise skeem (iga kolme nädala järel või iganädalaselt). Patsiendid randomiseeriti ravi harudesse suhtega 2:1. Randomiseeritud 1174 patsiendi põhilised näitajad olid ravi ja platseebogrupi vahel vastavalt tasakaalus ¹ Väljavõte uuringupublikatsioonist ¹ :
--	--

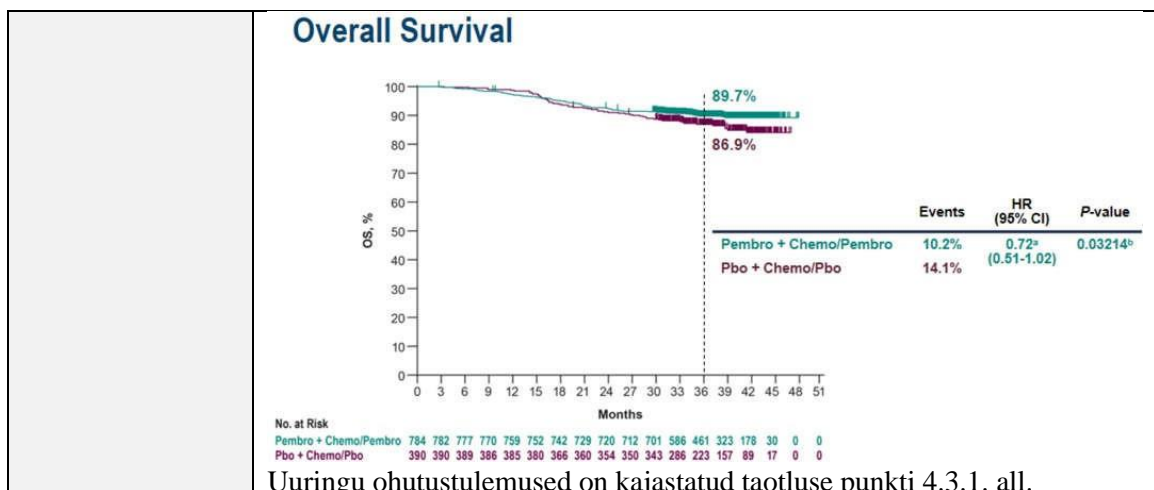
Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*		
Characteristic	Pembrolizumab– Chemotherapy (N=784)	Placebo– Chemotherapy (N=390)
Age		
Median (range) — yr	49 (22–80)	48 (24–79)
<65 yr — no. (%)	701 (89.4)	342 (87.7)
Menopausal status — no. (%)		
Premenopausal	438 (55.9)	221 (56.7)
Postmenopausal	345 (44.0)	169 (43.3)
PD-L1 status — no. (%)†		
Positive	656 (83.7)	317 (81.3)
Negative	127 (16.2)	69 (17.7)
ECOG performance-status score — no. (%)‡		
0	678 (86.5)	341 (87.4)
1	106 (13.5)	49 (12.6)
Lactase dehydrogenase level — no. (%)		
≤ULN	631 (80.5)	309 (79.2)
>ULN	149 (19.0)	80 (20.5)
Administration of carboplatin — no. (%)		
Every 3 wk	335 (42.7)	167 (42.8)
Weekly	449 (57.3)	223 (57.2)
Primary tumor classification — no. (%)		
T1 to T2	580 (74.0)	290 (74.4)
T3 to T4	204 (26.0)	100 (25.6)
Nodal involvement — no. (%)		
Positive	405 (51.7)	200 (51.3)
Negative	379 (48.3)	190 (48.7)
Overall disease stage — no. (%)		
Stage II	590 (75.3)	291 (74.6)
Stage III	194 (24.7)	98 (25.1)
HER2 status score — no. (%)§		
0–1	595 (75.9)	286 (73.3)
2+	188 (24.0)	104 (26.7)

Patsiendid said ravi neoadjuvantravina ja adjuvantravina. Crossover kahe faasi vahel ei olnud lubatud.

Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Neli operatsioonieelset tsükli pembrolizumabi annuses 200mg (manustatuna kolmenädalase tsükli esimesel päeval) raviskeemi tsükli 1-4 jooksul kombinatsioonis karboplatiiniga</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC 5 mg/mL/min iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval raviskeemi tsükli 1-4 jooksul või • AUC 1.5 mg/mL/min iga nädal päeval 1, 8, ja 15 raviskeemi tsükli 1-4 jooksul • ja kombinatsioonis paklitakseliga 80 mg/m² iga nädal päeval 1, 8, ja 15 raviskeemi tsükli 1-4 jooksul. <p>Eelnevale järgnevalt 4 täiendavat operatsioonieelset tsükli pembrolizumabi annuses 200mg (manustatuna kolmenädalase tsükli esimesel päeval) raviskeemi tsükli 5-8 jooksul, kombinatsioonis</p> <ul style="list-style-type: none"> • doksorubitsiiniga 60 mg/m² või epirubitsiiniga 90 mg/m² iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval raviskeemi tsükli 5-8 jooksul ja • tsüklofosfamiidiga 600 mg/m² iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval raviskeemi tsükli 5-8 jooksul.
--	--

	Eelnevale järgnevalt, operatsioonijärgselt, 9 täiendavat ravitsükli pembrolizumabi annuses 200mg (manustatuna kolmenädalase tsükli esimesel päeval).																									
Võrdlusravi	<p>Neli operatsioonieelset tsükli pembrolizumabi annuses 200mg (manustatuna kolmenädalase tsükli esimesel päeval) raviskeemi tsüklite 1-4 jooksul kombinatsioonis karboplatiiniga</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC 5 mg/mL/min iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval raviskeemi tsüklite 1-4 jooksul või • AUC 1.5 mg/mL/min iga nädal päeval 1, 8, ja 15 raviskeemi tsüklite 1-4 jooksul. • ja kombinatsioonis paklitakseeliga 80 mg/m² iga nädal päeval 1, 8, ja 15 raviskeemi tsüklite 1-4 jooksul. <p>Eelnevale järgnevalt 4 täiendavat operatsioonieelset tsükli pembrolizumabi annuses 200mg (manustatuna kolmenädalase tsükli esimesel päeval) raviskeemi tsüklite 5-8 jooksul, kombinatsioonis</p> <ul style="list-style-type: none"> • doksorubitsiiniga 60 mg/m² või epirubitsiiniga 90 mg/m² iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval raviskeemi tsüklite 5-8 jooksul ja • tsüklofosfamiidiga 600 mg/m² iga kolmenädalase tsükli esimesel päeval raviskeemi tsüklite 5-8 jooksul. <p>Eelnevale järgnevalt, operatsioonijärgselt, 9 täiendavat ravitsükli pembrolizumabi annuses 200mg (manustatuna kolmenädalase tsükli esimesel päeval).</p>																									
Uuringu pikkus	<p>Uuringu Keynote 522 publikatsiooni¹ kohaselt oli teise vaheanalüüsi (andmete jälgimisaja lõpp 24.aprill 2019) mediaanjälgimisajaks 15,5 kuud.</p> <p>Taotluse esitamise hetkel on uuringu Keynote-522 pikajaaliseima jälgimisajaga andmeteks uuringu neljas vaheanalüüs (andmete jälgimisaja lõpuga 23.märts 2021), mediaanjälgimisajaga 37,8 kuud².</p> <p>www.clinicaltrials.gov andmetel on uuringu lõpetamise kuupäevaks planeeritud 30.september 2025.</p>																									
Esmane tulemusnäitaja	<p>Uuringu esmased tulemusnäitajad olid</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. patoloogilise täieliku ravivastuse (pathological complete response, pCR) maar (ypT0/Tis ypN0) ja 2. sündmusvaba elulemus (event free survival, EFS). 																									
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>1. patoloogilise täieliku ravivastuse (pathological complete response, pCR) määr (ypT0/Tis ypN0)</p> <p>pCR pre-spetsifitseeritud analüüs toimus esimeses vaheanalüüsis, millega demonstreeriti statistiliselt oluline pCR suurenerine 13,6%¹.</p> <table border="1"> <caption>Table 2. Pathological Complete Response, According to Pathological Stage.*</caption> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>Pembrolizumab-Chemotherapy (N=401)</th> <th>Placebo-Chemotherapy (N=201)</th> <th>Estimated Treatment Difference[†]</th> <th>P Value</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>percentage points (95% CI)</td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pathological stage ypT0/Tis ypN0</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>No. of patients</td> <td>260</td> <td>103</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Percentage of patients with response (95% CI)</td> <td>64.8 (59.9–69.5)</td> <td>51.2 (44.1–58.3)</td> <td>13.6 (5.4–21.8)</td> <td>P<0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tooteinfos on kajastatud neljanda vaheanalüüsi kirjeldavad andmed, mille kohaselt oli uuringugrupi pCR 63,0% ja võrdlusgrupis 55,6%⁷.</p>	Variable	Pembrolizumab-Chemotherapy (N=401)	Placebo-Chemotherapy (N=201)	Estimated Treatment Difference [†]	P Value				percentage points (95% CI)		Pathological stage ypT0/Tis ypN0					No. of patients	260	103			Percentage of patients with response (95% CI)	64.8 (59.9–69.5)	51.2 (44.1–58.3)	13.6 (5.4–21.8)	P<0.001
Variable	Pembrolizumab-Chemotherapy (N=401)	Placebo-Chemotherapy (N=201)	Estimated Treatment Difference [†]	P Value																						
			percentage points (95% CI)																							
Pathological stage ypT0/Tis ypN0																										
No. of patients	260	103																								
Percentage of patients with response (95% CI)	64.8 (59.9–69.5)	51.2 (44.1–58.3)	13.6 (5.4–21.8)	P<0.001																						

	<p>2.sündmusvaba elulemus (event free survival, EFS).</p> <p>EFS on taotletud ravi kontekstis kõige olulisem esmane tulemusnäitaja, sest see kajastab kogu raviskeemi (neoadjuvant+adjuvantravi) tulernust ja sest see kajastab patsiendi haigusseisundi kulgu ajas. Eelnevaga kooskõlas on ESMO MCBS hinnangu rnetoodika kasutada OS tulemusi või OS puudumisel EFS tulernusi.</p> <p>ESMO MCBS hinnang A⁵ taotletud ravile põhineb uuringu Keynote 522 neljanda vaheanalüüsi tulemustele^{2, 3 7}.</p> <p>Uuringu Keynote 522 neljanda vaheanalüüsi kohaselt^{2,3} (mediaan jälgimisaeg 37,8 kuud) oli sündmustevaba elulemuse (EFS) riskitiheduste suhe (HR) 0,63 (95% CI 0,48-0,82). See tähendab, et uuringuravimi grupis oli patsientide sündmuse risk 37% väiksem võrreldes võrdlusgrupiga.</p> <p>36 kuu EFS määr oli uuringuravimi grupis 84,5% ja võrdlusgrupis 76,8%.</p> <p>Statistically Significant and Clinically Meaningful EFS at IA4</p>  <table border="1" data-bbox="989 996 1436 1086"> <thead> <tr> <th></th> <th>Events</th> <th>HR (95% CI)</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pembro + Chemo/Pembro</td> <td>15.7%</td> <td>0.63^a (0.48-0.82)</td> <td>0.00031^b</td> </tr> <tr> <td>Pbo + Chemo/Pbo</td> <td>23.8%</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Median follow-up: 39.1 mo</p> <p>No. at Risk</p> <table border="1" data-bbox="542 1243 1109 1276"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> <th>39</th> <th>42</th> <th>45</th> <th>48</th> <th>51</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pembro + Chemo/Pembro</td> <td>784</td> <td>781</td> <td>769</td> <td>751</td> <td>728</td> <td>718</td> <td>702</td> <td>692</td> <td>681</td> <td>671</td> <td>652</td> <td>551</td> <td>433</td> <td>303</td> <td>165</td> <td>28</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pbo + Chemo/Pbo</td> <td>390</td> <td>386</td> <td>382</td> <td>368</td> <td>358</td> <td>342</td> <td>328</td> <td>319</td> <td>310</td> <td>304</td> <td>297</td> <td>250</td> <td>195</td> <td>140</td> <td>83</td> <td>17</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Events	HR (95% CI)	P-value	Pembro + Chemo/Pembro	15.7%	0.63 ^a (0.48-0.82)	0.00031 ^b	Pbo + Chemo/Pbo	23.8%				0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	Pembro + Chemo/Pembro	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0	Pbo + Chemo/Pbo	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0
	Events	HR (95% CI)	P-value																																																																			
Pembro + Chemo/Pembro	15.7%	0.63 ^a (0.48-0.82)	0.00031 ^b																																																																			
Pbo + Chemo/Pbo	23.8%																																																																					
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51																																																				
Pembro + Chemo/Pembro	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0																																																				
Pbo + Chemo/Pbo	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0																																																				
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<p>Uuringu teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid patoloogilise täieliku ravivastuse määr alternatiivsete definitsioonide kohaselt (ypT0 ypN0 või ypT0/Tis) kogupopulatsioonis, patoloogilise täieliku ravivastuse määr kõigi definitsioonide kohaselt PD-L1 positiivsete patsientide hulgas, üldelulemus (overall survival, OS) kogu populatsioonis, üldelulemus (overall survival, OS) PD-L1 positiivsete patsientide hulgas ja ohutus ning elukvaliteet.</p>																																																																					
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Kokkuvõtlikuse eesmärgil kajastame siinkohal üldelulemuse (overall survival, OS) tulemusi.</p> <p>Uuringu Keynote 522 neljanda vaheanalüüsi kohaselt^{2,3} (mediaan jälgimisaeg 37,8 kuud) ei olnud üldelulemuse (OS) andmed veel küpsed, aga uuringuravim demonstreeris positiivset üldelulemuse (OS) trendi : üldelulemuse (OS) riskitiheduste suhe (HR) 0,72 (95% CI 0,51-1,02). See tähendab, et uuringuravimi grupis oli trend patsientide surma riski osas 28% väiksem võrreldes võrdlusgrupiga.</p> <p>36 kuu OS määr oli uuringuravimi grupis 89,7% ja võrdlusgrupis 86,9%.</p>																																																																					



Hinnang: Taotleja poolt esitatud taotlus baseerub III faasi kliinilisele uuringule, mis on randomiseeritud platseebo-kontrollitud topeltpime mitmekeskuseline uuring KEYNOTE-522, kus uuriti pembrolizumabi kombinatsioonis kemoterapiaga kõrge riskiga varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantraviks ja monoterapiana lõikusjärgses adjuvantraviks.

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

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud: Uuringus mõndeti eraldi ohutust neoadjuvant- ja adjuvantravi faasis. Toome samuti siinkohal ära väljavõtted uuringupublikatsioonist¹.

Neoadjuvantravi faasis esines raviga seotud kõikide raskusastmete kõrvaltoimeid 99% pembrolizurnab-kemoterapia grupis ja 99,7% kemoterapia grupis. Raviga seotud Grade ≥ 3 raskusastrnega kõrvaltoirnete esinemissagedus oli vastavalt 76,8% ja 72,2%.

Tõsiseid raviga seotud kõrvaltoimeid esines pembrolizurnab+kemoterapia grupis 32,5% ja kemoterapia grupis 19,5% patsientidel. Kõige sagedasemateks tõsisteks raviga seotud kõrvaltoimeteks olid :

- febriline neutropeenia (14,6% ja 12,1%, vastavalt);
- aneemia (2,6% ja 2,1%, vastavalt) ja
- pürektsia (2,6% ja 0,3%, vastavalt).

Table S7. Adverse Events Across All Treatments during Neoadjuvant Phase at the Second Interim Analysis.

Event	Pembrolizumab-Chemotherapy (N=781)		Placebo-Chemotherapy (N=389)	
	Any Grade	Grade ≥3 [†]	Any Grade	Grade ≥3 [†]
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event*	777 (99.5)	633 (81.0)	389 (100.0)	295 (75.8)
Treatment-related adverse event [‡]	773 (99.0)	600 (76.8)	388 (99.7)	281 (72.2)
Nausea	490 (62.7)	26 (3.3)	246 (63.2)	5 (1.3)
Alopecia	471 (60.3)	14 (1.8)	220 (56.6)	8 (2.1)
Anemia	430 (55.1)	142 (18.2)	215 (55.3)	58 (14.9)
Neutropenia	365 (46.7)	270 (34.6)	183 (47.0)	129 (33.2)
Fatigue	321 (41.1)	27 (3.5)	147 (37.8)	6 (1.5)
Diarrhea	230 (29.4)	17 (2.2)	92 (23.7)	5 (1.3)
ALT increased	199 (25.5)	41 (5.2)	96 (24.7)	9 (2.3)
Vomiting	199 (25.5)	18 (2.3)	85 (21.9)	6 (1.5)
Asthenia	191 (24.5)	25 (3.2)	99 (25.4)	9 (2.3)
Constipation	185 (23.7)	0	82 (21.1)	0
Neutrophil count decreased	185 (23.7)	146 (18.7)	112 (28.8)	90 (23.1)
Rash	170 (21.8)	7 (0.9)	59 (15.2)	1 (0.3)
Neuropathy peripheral	154 (19.7)	15 (1.9)	82 (21.1)	4 (1.0)
Decreased appetite	150 (19.2)	7 (0.9)	57 (14.7)	1 (0.3)
AST increased	148 (19.0)	19 (2.4)	61 (15.7)	1 (0.3)
Peripheral sensory neuropathy	148 (19.0)	12 (1.5)	71 (18.3)	5 (1.3)
Febrile neutropenia	144 (18.4)	138 (17.7)	65 (16.7)	62 (15.9)
Pyrexia	134 (17.2)	8 (1.0)	39 (10.0)	1 (0.3)
Stomatitis	130 (16.6)	11 (1.4)	54 (13.9)	0
Dysgeusia	123 (15.7)	0	48 (12.3)	0
Adverse event of interest [‡]	304 (38.9)	101 (12.9)	71 (18.3)	7 (1.8)
Infusion reaction	132 (16.9)	20 (2.6)	43 (11.1)	4 (1.0)
Hypothyroidism	107 (13.7)	3 (0.4)	13 (3.3)	0
Hyperthyroidism	36 (4.6)	2 (0.3)	4 (1.0)	0
Severe skin reaction	34 (4.4)	30 (3.8)	4 (1.0)	1 (0.3)
Adrenal insufficiency	18 (2.3)	10 (1.3)	0	0
Hypophysitis	14 (1.8)	8 (1.0)	1 (0.3)	0
Colitis	13 (1.7)	7 (0.9)	3 (0.8)	1 (0.3)
Thyroiditis	13 (1.7)	2 (0.3)	3 (0.8)	0
Hepatitis	11 (1.4)	9 (1.2)	2 (0.5)	0
Pneumonitis	10 (1.3)	3 (0.4)	5 (1.3)	1 (0.3)
Nephritis	7 (0.9)	7 (0.9)	0	0
Pancreatitis	4 (0.5)	4 (0.5)	0	0
Myocarditis	3 (0.4)	2 (0.3)	0	0
Myositis	3 (0.4)	0	0	0
Type 1 diabetes mellitus	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0
Uveitis	2 (0.3)	0	0	0
Encephalitis	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Sarcoidosis	1 (0.1)	0	0	0

*Listed are all adverse events that occurred during randomly allocated study treatment or within the 30 days thereafter (within 90 days for serious events). The as-treated population included all participants who underwent randomization and received ≥1 dose of study treatment. Events are listed in descending order of frequency in the pembrolizumab-chemotherapy group. The severity of adverse events was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.

[†]Adverse events that were attributed to study treatment by the investigator. Treatment-related adverse events that occurred in at least 15% of participants or those that were considered medically relevant are reported. Participants may have had more than one event.

[‡]Adverse events based on a list of terms specified by the sponsor and considered regardless of treatment attribution by the investigator that occurred in any participant are reported.

Raviga seotud kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi vähemalt ühe raviskeemi komponendiga 23,3% pembrolizumab+kemoterapia grupi patsientidest ja 12,3% platseebo+kemoterapia grupi patsientidest.

Adjuvantravi faas - kõrvaltoimed.

Märge eelnevast - adjuvantravi oli uuringugrupis pembrolizumabi monoterapia ja võrdlusgrupis platseebo. Enamus raviga seotud ja eelnevast spetsifitseeritud kõrvaltoimetest juhtus neoadjuvantravi faasis. Adjuvantravi faasis esines raviga seotud kõikide raskusastmete kõrvaltoimeid 48,1% pembrolizumab-kemoterapia grupis ja 43,0% kemoterapia grupis. Raviga seotud Grade 3 raskusastmega kõrvaltoimete esinemissagedus oli vastavalt 5,7% ja 1,9%.

Table S8. Adverse Events Across All Treatments during Adjuvant Phase at the Second Interim Analysis.

Event	Pembrolizumab-Chemotherapy (N=547)		Placebo-Chemotherapy (N=314)	
	Any Grade	Grade ≥3 [†]	Any Grade	Grade ≥3 [†]
	number of patients (percent)			
Any adverse event*	475 (86.8)	64 (11.7)	265 (84.4)	31 (9.9)
Treatment-related adverse event [†]	263 (48.1)	31 (5.7)	135 (43.0)	6 (1.9)
Adverse event of interest [‡]	45 (8.2)	11 (2.0)	18 (5.7)	1 (0.3)
Infusion reaction	10 (1.8)	0	4 (1.3)	0
Hypothyroidism	10 (1.8)	1 (0.2)	9 (2.9)	0
Severe skin reaction	9 (1.6)	4 (0.7)	0	0
Pneumonitis	5 (0.9)	2 (0.4)	2 (0.6)	1 (0.3)
Hyperthyroidism	4 (0.7)	0	3 (1.0)	0
Adrenal insufficiency	3 (0.5)	0	0	0
Colitis	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Myocarditis	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
Myasthenic syndrome	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Myositis	1 (0.2)	0	0	0
Nephritis	1 (0.2)	0	0	0
Type 1 diabetes mellitus	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Thyroiditis	0	0	1 (0.3)	0

*Listed are all adverse events that occurred during randomly allocated study treatment or within the 30 days thereafter (within 90 days for serious events). The as-treated population included all participants who underwent randomization and received ≥1 dose of study treatment. Events are listed in descending order of frequency in the pembrolizumab-chemotherapy group. The severity of adverse events was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.

[†]Adverse events that were attributed to study treatment by the investigator. There were no treatment-related adverse events that occurred in at least 15% of participants.

[‡]Adverse events based on a list of terms specified by the sponsor and considered regardless of treatment attribution by the investigator that occurred in any participant are reported.

Lisame siia täiendavalt uuringu Keynote 522 neljanda vaheanalüüsi kokkuvõtte² ohutuse osas.

Raviga seotud Grade 3 raskusastmega kõrvaltoimete esinemissagedus oli vastavalt 77,1% pembrolizumab+kemoterapia ja 73,3% platseebo+kemoterapia grupis. Raviga seostatud kõrvaltoimete tõttu surma esinemise sagedus oli 0,5% pembrolizumab+kemoterapia ja 0,3% platseebo+kemoterapia grupis.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid (ükskoik mis raskusaste) esines pembrolizumab+kemoterapia grupis 43,6% ja platseebo+kemoterapia grupis 21,9%.

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. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed 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 prednisolooni 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 korral⁸.

Hinnang: Taotleja on välja toonud andmed kõrvaltoimete kohta, mis on esitatud KEYNOTE-522 uuringus. Andmed on korrektsed. Samuti ühtivad ravimiameti ravimiomaduste kokkuvõttega⁹. Lisaks on esitatud juhised, kuidas kõrvaltoimeid ravida. Esitatud kõrvaltoimed ning nende käsitus on tavapärane igapäevatoos ning baseerub rahvusvahelistel ja kohalikel juhenditel. Parandusi ega täiendusi ei ole.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud: Ei ole kohaldatav, kuna on olemas tõenduspõhised andmed. Ravim sai taotletud näidustusel USA-s FDA müügiloo juulis 2021⁷. Euroopas saab pembrolizumab taotletud näidustusel eeldatavalt EMA müügiloo märts-aprill 2022.

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on korrektsed. Eelnevate punktide all on esitatud tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta III faasi uuringu põhjal. 10.04.2022 seisuga EMA müügiluba ei ole.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses esitatud: Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu

Kood 228R: Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoteraapia, kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur), sisaldab taotluse kontekstis järgmisi ravimeid:

- 1) Antratsükliinravi adjuvantkeemiaravi;
- 2) CMF kombinatsioonravi adjuvantkeemiaravina, kui patsiendil on ravi antratsükliinidega vastunäidustatud ning haigus on hea kuluga;
- 3) taksaani ja antratsükliini kombinatsioonravi regionaalsete metastaasidega kõrge riskiga haige adjuvantravis.

CMF raviskeemi praktikas ei kasutata enam, antratsükliinravi vastunäidustatuse korral kasutatakse dotsetakseeli ja tsüklofosfamiidi kombinatsiooni.

Alternatiivne ravi on neoadjuvantne ja adjuvantne keemiaravi ilma pembrolizumabita.

Hinnang: Taotluses on alternatiivse tõenduspõhise raviviisina välja toodud keemiaravi (228R), mis on tänasel päeval Eestis standardpraktika varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvant- ja adjuvantraviks.

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

Taotluses esitatud:

1. Society of Immunotherapy (SITC). 2021⁴. Kõrge riskiga kolmiknegatiivse rinnavähi neoadjuvantravis pembolizumabi kombinatsioonis keemiaraviga ja adjuvantravis monoravina arvestades uuringu KEYNOTE-522 tulemusi. Tõendus põhise tasel ei ole esitatud.

2. NCCN (versioon 8.2021). II ja III staadiumis kolmiknegatiivse rinnavähiga patsientide operatsioonieelses neoadjuvantravis pembolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeli keemiaraviga, millele järgneb pembrolizumab kombinatsioonis tsüklofosfamiidi ja doksorubiitsiini või epirubiitsiini, millele järgneb operatsioonijärgne adjuvantravi pembrolizumabiga. Kategooria 2A.

3.ESMO juhust ei ole veel kaasajastatud taotletud näidustuse osas. ESMO juhust on viimati uuendatud 2019. ESMO uuendab juhustega paraleelselt ravimite/näidustuste MCBS skooore. Taotletava ravi ESMO MCBS hinnanguks on kuratiivses kategoorias kõrgeim hinnang A⁵

Võrdluseks ongi senine standardne neoadjuvantne keemiaravi versus keemiaravi koos pembrolizumabiga neoadjuvantravis ja pembrolizumabi monoterapia adjuvantravis.

Uuringu Keynote 522 neljanda vaheanalüüsi kohaselt^{2,3} (mediaan jälgimisaeg 37,8 kuud) oli sündmuvaba elulemuse (EFS) riskitiheduste suhe (HR) 0,63 (95% CI 0,48-0,82). See tähendab, et uuringuravimi grupis oli patsientide sündmuse risk 37% väiksem võrreldes võrdlusgrupiga. 36 kuu EFS määr oli uuringuravimi grupis 84,5% ja võrdlusgrupis 76,8%. ESMO MCBS hinnang A⁵

Uuringu Keynote 522 neljanda vaheanalüüsi kohaselt^{2,3} (mediaan jälgimisaeg 37,8 kuud) ei olnud üldelulemuse (OS) andmed veel küpsed, aga uuringuravim demonstreeris positiivset üldelulemuse (OS) trendi : üldelulemuse (OS) riskitiheduste suhe (HR) 0,72 (95% CI 0,51-1,02). See tähendab, et uuringuravimi grupis oli trend patsientide surma riski osas 28% väiksem võrreldes võrdlusgrupiga. 36 kuu OS määr oli uuringuravimi grupis 89,7% ja võrdlusgrupis 86,9%.

Oodatavalt on järgmise (viienda) analüüsi jälgimisaeg neljanda vaheanalüüsiga 12 kuu võrra pikem ja andmete avaldamist on oodata ESMO 2022 erialakonverentsil.

Uuringu Keynote 522 neljanda vaheanalüüsi kokkuvõtte² ohutuse osas.

Raviga seotud Grade 3 raskusastmega kõrvaltoimete esinemissagedus oli vastavalt 77,1% pembrolizumab+kemoterapia ja 73,3% platseebo+kemoterapia grupis. Raviga seostatud kõrvaltoimete tõttu surma esinemise sagedus oli 0,5% pembrolizumab+kemoterapia ja 0,3% platseebo+kemoterapia grupis. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid (ükskõik mis raskusaste) eines pembrolizumab+kemoterapia grupis 43,6% ja platseebo+kemoterapia grupis 21,9%.

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on korrektset. SITC juhises on antud teenus märgitud LE: 2 (Randomized trial or observational study with dramatic effect). Ka NCCN (v2.2022)¹¹ on välja toodud sama näidustus ja kategooria. 2021.aasta St.Galleni konverentsi konsensussoovitus ei soovita kasutada varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi patsientide ravis immuunkontrollpunkti inhibiitoreid¹².

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, valdavalt 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 (pembrolizumab) 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: Taotluses esitatud andmed on õiged teenuse tegevuse kirjelduse kohta, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Kuluandmeid esitatud ei ole.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud: Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla ja onkoloogia tegevusloaga keskhaigla, kellel on varasem kogemus rinna kasvaja ravis.

Ambulatoorselt

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

Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed.

Täiendava väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.

Konkreetsed juhised ei ole, mis oleks minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv, et tagada kvaliteetne teenuse osutamine.

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on õiged teenuseosutaja valmisoleku kohta. Teenust saab osutada SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla-s (PERH), SA Tartu Ülikooli Kliinikum-s (TÜK), Ida-Tallinna Keskhaigla-s (ITK), SA Ida-Viru Keskhaiglas, Kuressaare Haigla SA-s ning SA Pärnu Haiglas sõltuvalt kas oma tegevusloaga või nn teise tervishoiuasutuse alt.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud: Ravikogemus pembrolizumabiga on olemas Eestis teistel näidustustel.

Hinnang: Käesolevalt antud teenus Eestis kasutuses ei ole, pembrolizumab on kasutusel Eestis teistel näidustustel.

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

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

Prognoos:

1.aasta:28-42 isikut, 8 ravijuhtu ühe isiku kohta aastas, 224-336 korda esitatud teenust aastas

2.aasta:28-42 isikut,11 ravijuhtu ühe isiku kohta aastas, 308-462 korda esitatud teenust aastas

3.aasta:28-42 isikut, 13 ravijuhtu ühe isiku kohta aastas, 364-546 korda esitatud teenust aastas

4.aasta:28-42 isikut, 13 ravijuhtu ühe isiku kohta aastas, 364-546 korda esitatud teenust aastas

Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositi 2018. aastal 836 esmast rinnavähi juhtu, neist lokaalses staadiumis 49,4%, regionaalsete lümfisõlmede haaratusega 30,6% ja naaberorganite haaratusega 3,2%. Arvestades taotluse sihtgrupiks just lümfisõlmede ja naaberorganite haaratusega patsiendid, saame leviku järgi absoluutarvuks 282 (30,6%+3,2%). Neist omakorda on taotletav ravi näidustatud kolmiknegatiivsetele rinnavähi juhtudele, mida on 10-15 % kõikidest rinnavähi juhtudest. Seega on ravi vajalik 28 kuni 42 patsiendile aastas. Maksimaalne pembrolizumab 3 nädalaste tsüklite arv on 17. Uuringupublikatsioonis on toodud pembrolizumab mediaan manustatud 3 nädalaste tsüklite arv 13². Kuna patsiendid lülituvad ravile aasta lõikes erinevalt, siis on keskmine ravipikkus eeldatavalt esimestel aastatel väiksem kui keskmiselt. Eeldame, et patsiendid saavad esimesel aastal keskmiselt 8 ravikuuri, alates 3 aastast võiks keskmine ravipikkus olla 13 ravikuuri.

Täpsema patsientide arvu ennustamiseks puudub teenuse taotluse koostajal andmed.
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla – Onkoloogia – Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel pole ette prognoositav
SA Tartu Ülikooli Kliinikum – Onkoloogia – Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel pole ette prognoositav
AS Ida-Tallinna Keskhaigla – Onkoloogia – Täpne sihtgrupi patsientide jaotumine raviasutuste vahel pole ette prognoositav

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.

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

Taotluses esitatud:

Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotleva teenuse kasutamisel ravijuhule – tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419

Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule – neoadjuvantravi faasis tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi, 7419

Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? - Ei

Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? - Ei

Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. – Puudub vajadus lisanduvatele teenustele.

Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusel – Taotletava teenuse puhul võib eeldada töövõimetusel väiksemat kestvust kuna oodatav patsient on tööealine (uuringus 48-49 aasta vanune) ja kuna taotletav ravi suurendab sündmustevaba elulemust (EFS). Tootja püüab töövime kaotamise edasi lükkamist kajastada esitatavas kuluefektiivsusmudelil.

Hinnang: Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased. Täpsustuseks, et KEYNOTE-522 uuringus olid patsiendid vanuses 22-80 ning nende keskmine vanus oli 48-49 ning peaaegu 90% patsientidest olid alla 65 vanused.

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: Ravi viiakse läbi kompetentsiga onkoloogia osakondades, kus on ka ravi manustamise kvaliteedikontrolli mehhanismid. Väärkasutamise tõenäosus on seega madal. Liigkasutamise tõenäosus on madal, sest ravi viiakse läbi kindla sihtgrupiga patsientidel.

Hinnang: Nõustun taotluses esitatuga. 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: Vajalik oleks sätestada ravi kasutamise sihtgrupp - II ja III staadiumis kolmiknegatiivse rinnavähiga patsientide operatsioonieelses neoadjuvantravis pembrolizumab kombinatsioonis karboplatiini ja taksaani keemiaraviga, millele järgneb pembrolizumab kombinatsioonis tsüklofosfamiidi ja doksorubitsiini või epirubitsiini, millele järgneb operatsioonijärgne adjuvantravi pembrolizumabiga.

Hinnang: Nõustun taotluses esitatuga. Täiendusi ei ole

17. Kokkuvõte

Eesti Onkoteraapia Ühing on esitanud Eesti Haigekassale taotluse, et lisada tervishoiuteenuste loetellu uus teenus. Tervishoiuteenuse nimetus on pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga kõrge riskiga varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantraviks ja monoterapiana lõikusjärgses adjuvantraviks.

Kolmiknegatiivsed rinnavähid moodustavad kõikidest esmastest rinnavähi juhtudest 10-15%. Kolmiknegatiivne rinnavähk on teistest rinnavähi vormidest agressiivsem ja halvema kuluga. Immuunravi pembrolizumabi näol on uus ravivõimalus kolmiknegatiivse rinnavähi raviks lisatuna keemiaravile. Kõrge riskiga II ja III staadiumi kolmiknegatiivse rinnavähiga patsientidel on operatsioonieelne neoadjuvantravi suunatud kasvaja algkolde ja regionaalsete metastaaside vähendamisele, samuti võimalike levinud mikrometastaaside hävitamisele. Operatsioonijärgne adjuvantravi on suunatud võimalike organismi jäänud mikrometastaaside hävitamisele. Nii neoadjuvantravi kui adjuvantravi on suunatud patsiendi tervistumisele. Seetõttu peavad nii neo- kui adjuvantravi olema maksimaalselt efektiivsed, et anda patsiendile maksimaalne paranemisvõimalus.

Taotlus baseerub III faasi kliinilisele uuringule, mis on randomiseeritud platseebo-kontrollitud topeltpime mitmekeskuseline uuring KEYNOTE-522, kus uuriti pembrolizumabi kombinatsioonis kemoterapiaga kõrge riskiga varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantraviks ja monoterapiana lõikusjärgses adjuvantraviks. Uuringu tulemusel oli uuringuravimi grupis sündmustevaba elulemuse (EFS) risk 37% väiksem võrreldes võrdlusgrupiga. 36 kuu EFS määr oli uuringuravimi grupis 84,5% ja võrdlusgrupis 76,8%. Lisaks oli uuringugrupi pCR 63,0% ja võrdlusgrupis 55,6%. Uuringus kasutatud ravimite kõrvaltoimete profiil aktsepteeritav ning ühtib juba varasemalt uuringutes kirjeldatutega.

Kuna kolmiknegatiivne rinnavähk on apressiivne, on vajalik lisada efektiivne ravi Eesti Haigekassa poolt rahastavate tervishoiuteenuste loetellu.

18. Kasutatud kirjandus

1. Schmid P, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoal910549.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoal910549>
Kommentaari: uuring Keynote 522, IA1 (data cutoff 24.9.2018), IA2 (data cutoff 24.4.2019)
2. Abstrakt
Schmid P, et al. KEYNOTE-522: phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. *ESMO Virtual Plenary*; 2021, Virtual, 2021.
<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2902063-9>
Kommentaari: uuring Keynote 522, IA4 (data cutoff 23.3.2021)
3. Konverentsietekanne (slaidid)
Schmid P, et al. KEYNOTE-522: phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. *ESMO Virtual Plenary*; 2021, Virtual, 2021.
Kommentaari: uuring Keynote 522, IA4 (data cutoff 23.3.2021)
4. Emens L A, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of breast cancer. *J Immunother Cancer*. 2021 Aug;9(8):e002597. doi: 10.1136/jitc-2021-002597.
<https://jitc.bmj.com/content/9/8/e002597.long>
5. ESMO Scorecard for pembrolizumab for adult patients with high-risk, early stage TNBC in combination with ChT as neoadjuvant treatment and then continued as a monotherapy as adjuvant treatment after surgery: *MCBS A* issued 31.08.2021
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-285-1>
6. NCCN Breast Cancer Guidelines 8.2021
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
7. US FDA Keytruda (pembrolizumab) tooteinfo juuli 2021, sealhulgas info taotletava naidustuse osas.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s089sl_14lbl.pdf
8. Pembrolizumabi - 2021 kinnitatud tooteinfo
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf
9. Pembrolizumab - 2021 kinnitatud tooteinfo
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf

10. 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
11. Burstein H.J, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol* 2021 Oct;32(10):1216-1235. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.023
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34242744/>