

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Onkoterapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Ruum H201, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	6172323
1.4 Taotleja e-posti aadress	onkoterapia@kliinikum.ee anneli.elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Tõnis Metsaots
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	tonis.metsaots@regionaalhaigla.ee
2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	228R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi ravis patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga $\geq 10$ ja kes ei ole saanud eelnevalt kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi	

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

muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)<sup>2</sup>

Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmise<sup>3</sup>

Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmise<sup>4</sup>

Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>5</sup>

Üldkulude ühikuhindade muutmise vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>6</sup>

## 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

*Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.*

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus ja efektiivne raviskeem PD-L1 positiivse kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi (TNBC) ravis patsientidel, keda ei ole võimalik kuratiivsel eesmärgil ravida:

Pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga lokaalselt retsidiiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi ravis patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$  ja kes ei ole saanud eelnevalt kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.

Näidustus põhineb III faasi uuringul KEYNOTE-355, kus pembrolizumabi lisamine 1. liini palliatiivsele TNBC keemiaravile parandas neil patsientidel, kel kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$  nii progressioonivaba elulemust (PFS 9.7 vs 5.6 kuud) kui ka üldist elulemust (OS 23.0 vs 16.1 kuud).

Hetkel piirdub Haigekassa poolt rahastatud palliatiivne kasvajakasvatane süsteemravi kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi puhul vaid keemiaraviga. Kuna haiguse keskmine elulemus on keemiaraviga keskmiselt 10-18 kuud, siis on suur kliiniline vajadus uuemate, teistsuguse toimemehhanismiga ja efektiivsemate ravimite järgi.

## 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

### 3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

*Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.*

**NB!** Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.

Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga on näidustatud lokaalselt retsidiiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$  ja kes ei ole saanud eelnevalt kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.

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

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

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

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

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

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C50 – rinna pahaloomuline kasvaja
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p><b>Eesti Vähiregistri andmetel<sup>1</sup></b> on rinnanäärme vähk kõige sagedasem vähidiagnoos Eesti naistel. Aastal 2018 diagnoositi 836 uut rinnavähi haigestumisjuhtu, mis moodustas 19.3% kõigist uutest pahaloomulistest kasvajatest naistel.</p> <p>Rinnavähkidest on 10-15% kolmiknegatiivse alatüübiga (<i>triple-negative breast cancer, TNBC</i>), 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 staadiumis<sup>2-8</sup></p> <p>Vastavalt rahvusvahelistele ravijuhistele on täna metastaatilise TNBC esmavaliku ravis soovitatud nii keemiaravi kombinatsioone, sihtmärkravi kui immuunravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keemiaravi kombinatsioonidega on üldise elulemuse mediaan 10-18 kuud esmase ravivaliku korral<sup>2,3,6,7</sup></li> <li>• 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<sup>4,9</sup></li> <li>• Uue toimemehhanismiga ravi – immuunravi korral on saavutatud PDL1-positiivsetel haigetel üldise elulemuse mediaanväärtus 23-25 kuud<sup>6,10,11</sup></li> <li>• 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).<sup>12</sup> Preparaat on Eestis rahastamata ning taotluse kirjutamise hetkel EMA poolt veel registreerimata (CHMP komisjoni positiivne otsus 15.10.2021)</li> </ul>	

<b>4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus</b>
4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus 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 <sup>10, 11</sup>
4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes  <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>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 kemoteraapiat mittesaanud patsiendid.</p> <p>Peamised väljaarvamiskriteeriumid olid: üldseisund ECOG <math>\geq 2</math>, 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).</p> <p>Randomiseerimine stratifitseeriti järgmiste tunnuste järgi: kemoteraapia (paklitakseel või nab-paklitakseel vs. gemtsitabiin ja karboplatiin), kasvaja PD-L1-ekspressioon (CPS <math>\geq 1</math> vs. CPS <math>&lt; 1</math>) ning eelnev neoadjuvantne ravi sama klassi kemoteraapiaga (jah või ei).</p> <p>PD-L1-positiivsust määrati CPS skooriga (PD-L1 positiivsed tuumorirakud ning immuunrakud jagatud kõigi tuumorirakkudega), PD-L1 positiivsuse määramiseks kasutati 22C3 antikeha.</p> <p>Patsiendid randomiseeriti ravi harudesse suhtega 2:1.</p> <p>Uuringus KEYNOTE-355 randomiseeritud 847 patsiendist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 636-l (75%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga <math>\geq 1</math></li> <li>- <b>323-l (38%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS-iga <math>\geq 10</math></b></li> </ul> <p>Kasvaja PD-L1 ekspressiooniga CPS <math>\geq 10</math> 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 haigusvaba intervall <math>&lt; 12</math> kuud.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>200 mg pembrolizumabi 1. päeval iga 3 nädala järel kombinatsioonis nab-paklitakseeliga annuses 100 mg/m<sup>2</sup> 1.,</p>

	<p>8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel või 90 mg/m<sup>2</sup> paklitakseeli 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel või 1000 mg/m<sup>2</sup> gemtsitabiini ja AUC 2 mg/ml/min karboplatiini 1. ja 8. päeval iga 21 päeva järel.</p> <p>Ravi pembrolizumabiga kombinatsioonis kemoterapiaga jätkati kuni RECIST 1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini uuriva arsti hinnangul, mittevastuvõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud.</p> <p>Kemoterapiat võidi jätkata standarddraviskeemi järgi.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Võrdlusravimiks oli nab-paklitakseeliga annuses 100 mg/m<sup>2</sup> 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel või 90 mg/m<sup>2</sup> paklitakseeli 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel või 1000 mg/m<sup>2</sup> gemtsitabiini ja AUC 2 mg/ml/min karboplatiini 1. ja 8. päeval iga 21 päeva järel.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>09.01.2017 – 12.06.2018</p> <p>Teine vaheanalüüs - 11.12.2019 (PFS tulemused)</p> <p>Lõppanalüüs – 15.06.2021 (OS tulemused)</p> <p>Mediaan jälgimisaeg pembrolizumab + keemiaravi grupis: 44 kuud</p> <p>Mediaan jälgimisaeg kontrollgrupis: 44,4 kuud</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS) (hinnatuna BICR korras RECIST 1.1 alusel) CPS <math>\geq</math>10, CPS <math>\geq</math>1 ja ITT populatsioonis<sup>10,11</sup></p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>PFS andmed põhinedes Keynote-355 uuringu publikatsioonile (jälgimisaja mediaaniga 25,9 kuud pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga ravi rühmas ja 26, 3 kuud võrdlusravimi ehk kemoterapia rühmas):</p> <p>Patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga <math>\geq</math> 10, oli progressiooni vaba elulemus <b>9.7 kuud pembrolizumab + keemiaravi grupis</b> ning <b>5.6 kuud keemiaravi grupis</b>, 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 <b>haiguse progressiooni risk väiksem 35% võrreldes keemiaraviga.</b></p> <p>PFS (PD-L1 CPS <math>\geq</math> 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)</p> <p>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</p>

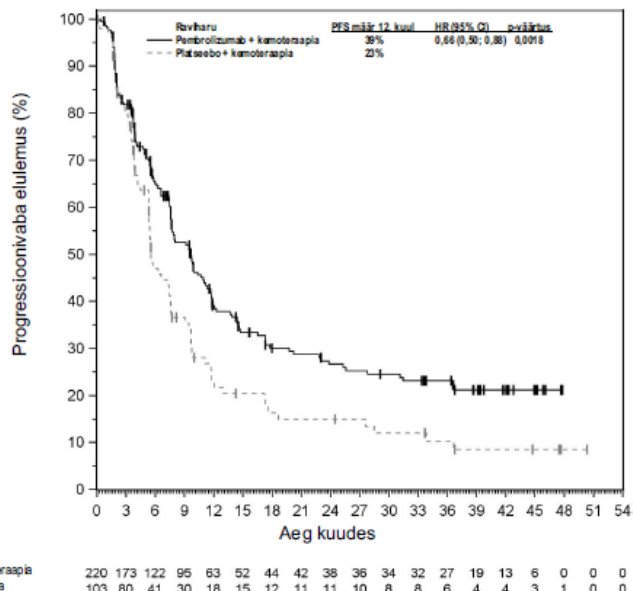
Publikatsiooni järgselt avalikustati 2021. a ESMO kongressil üldise elulemuse (OS) andmed, mis on kantud EMA kinnitatud tooteinfole.

Patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$  oli üldine elulemus **23.0 kuud pembolizumab + 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 suremuse risk väiksem 27%, võrreldes keemiaraviga.**

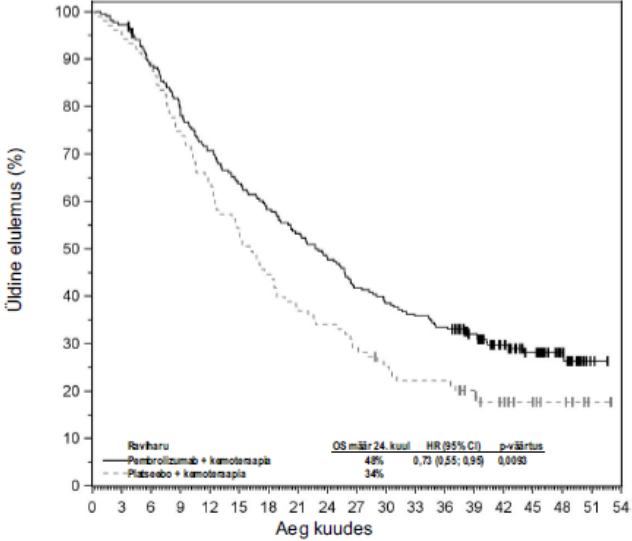
Efektiivsustulemused uuringus KEYNOTE-355 patsientidel CPS-iga  $\geq 10$  tabelina:

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

Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver raviharu järgi uuringus KEYNOTE-355 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ :



Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver raviharu järgi uuringus KEYNOTE-355 patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ :

	 <p>Üldine elulemus (%)</p> <p>Aeg kuudes</p> <p>Ravitaru  — Pembrolizumab + kemoterapia  - - - Placebo + kemoterapia</p> <p>OS määr 24 kuul. HR (95% CI) p-väärtus  48% 0,70 (0,55; 0,90) 0,0030  34%</p> <p>Ohustatute arv  Pembrolizumab + kemoterapia 220 214 193 171 154 139 127 116 105 91 84 78 73 59 43 31 17 2 0  Placebo + kemoterapia 103 96 91 77 66 55 46 39 35 30 25 22 22 17 12 8 6 2 0</p> <p><b>Kokkuvõttes: 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 <math>\geq 10</math>.</b><sup>1,2</sup></p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad  <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Sekundaarsed efektiivsuse tulemusmõõdikud olid üldine ravivastuse määr (ORR), haiguse kontrollmäär (DCR) ja ravivastuse kestus (DOR), hinnatuna BICR korras RECIST 1.1 alusel.<sup>10,11</sup></p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Publikatsiooni järgselt avalikustati 2021. a ESMO kongressil Sekundaarse efektiivsuse tulemusmõõdikud, mis on kantud EMA kinnitatud tooteinfole.</p> <p><b>ORR (PD-L1 CPS <math>\geq 10</math>) 52.7% pembrolizumabiga ja 40.8% keemiaraviga</b>  ORR (PD-L1 CPS <math>\geq 1</math>) 44.9% pembrolizumabiga ja 38.9% keemiaraviga  ORR (ITT) 40.8% pembrolizumabiga ja 37.0% keemiaraviga</p> <p><b>DCR (PD-L1 CPS <math>\geq 10</math>) 65.0% pembrolizumabiga 54.4% keemiaraviga</b>  DCR (PD-L1 CPS <math>\geq 1</math>) 58.6% pembrolizumabiga ja 53.6% keemiaraviga  DCR (ITT) 56.0% pembrolizumabiga ja 51.2% kuud keemiaraviga</p>

**DOR (PD-L1 CPS  $\geq$  10) 12.8 kuud pembrolizumabiga ja 7.3 kuud keemiaraviga**

DOR (PD-L1 CPS  $\geq$  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  $\geq$  10 tabelina:

Tulemusnäitaja	Pembrolizumab kemoteeraapiaga* n = 220	Platseebo kemoteeraapiaga* n = 103
<b>Objektiivne ravivastuse määr<sup>†</sup></b>		
ORR % (95% CI)	53% (46; 60)	41% (31; 51)
Täielik ravivastus	17%	14%
Osaline ravivastus	36%	27%
<b>Ravivastuse kestus<sup>†</sup></b>		
Mediaan kuudes (vahemik)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% kestusega $\geq$ 6 kuud <sup>‡</sup>	82%	60%
% kestusega $\geq$ 12 kuud <sup>‡</sup>	56%	38%

#### 4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

##### 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
	<b>3-4.astme</b>
Väga sage ( $\geq$ 1/10)	<b>Kõrvaltoimed pembrolizumab+keemiaravi vs keemiaravi harus</b>  <b>3-4 astme kõrvaltoimed</b> Aneemia (16% vs 15%) Neutropeenia (30 vs 30)  <u>1-4 astme kõrvaltoimetest esines väga sageda määraga:</u> -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%) -ALAT tõus (20 vs 16%)
Sage ( $\geq$ 1/100 kuni $<$ 1/10)	<b>3-4. astme kõrvaltoimed</b>  -Iiveldus (2 vs 1%) -Alopeetsia (1 vs 1%) -Väsimus (3 vs 2%) -ALAT tõus (6 vs 5%)  Immuunraviga seotud võimalikud kõrvaltoimed ( <b>Grade 1-4</b> ):



	<p>-Hüpotüroidism (15% vs 3%), G3-4 (&lt;1% vs 0%)          -Hüpertüroidism (5 vs 1%), G3-4 (&lt;1% vs 0%)          -Pneumoniit (2 vs 0%), G3-4 (1 vs 0%)          -Nahareaktsioonid (2 vs &lt;1%), G3-4 (2 vs 0%)          -Koliit (2 vs 1%), G3-4 (&lt;1%, vs 0%)</p>
<p>Masked kõrvaltoimed</p>	<p>Grade 3-4: <b>78 vs 74%</b></p> <p>Raviga seotud surmajuhte esines pembrolizumab + keemiaravi rühmas 2 (&lt;1%): äge neerupuudulikkus ja kopsupõletik          Platseebo + keemiaravi rühmas ei esinenud ühtegi surmajuhtu          Ükski immuunraviga seotud kõrvaltoime surmani ei viinud.</p>
<p>Võimalikud tüsistused</p>	<p>Kõrvaltoimete tõttu võib patsient vajada pikaajalist immuunmoduleerivat ravi. Endokrinopaatia korral võib vajada pikaajalist asendusravi.</p>
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p>	
<p>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.</p> <p>Neutropeeniliste tüsistuste raviks ja vältimiseks kasutatakse kasvufaktoreid (filgrastiim). Infektsioonide tekkel antibakteriaalseid ravimeid vastavalt käsitusjuhiste.</p> <p>Immuunreaktsioonide raviks kasutatakse süsteemseid hormoone:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1-2mg/kg päevas prednisolooni või ekvivalentselt muud hormooni raskusastmega 2 immuunreaktsiooni puhul po. Doosi langetamine mitte lühemalt kui 4 nädala jooksul.</li> <li>▪ 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.</li> </ul> <p>Immunravi kõrvaltoimete diagnoosimiseks ning raviks on koostatud rahvusvahelised ravijuhised nii Ameerika onkoloogide ühenduse (ASCO) kui Euroopa onkoloogide ühenduse (ESMO) poolt. Immunraviga tegelev ravisutus peab olema nimetatud juhistega kursis ning koordineeriva ravi vastavalt juhiste.</p>	
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas</p> <p><i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i></p>	
<p>Pembrolizumab on taotletava näidustusega heaks kiidetud FDA poolt 13.11.2020 ja Euroopa Ravimiameti CHMP komisjon poolt 16.09.2021</p>	
<p>Taotluse koostajal puuduvad andmed teiste riikide kohta, kus ravim on kättesaadav kindlustatuile.</p>	

## 5. Tõendus põhjus võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. keemiaravi	228R	

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

*Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.*

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. NCCN versioon 1.2022 <sup>13</sup>	2021	Pembrolizumab + keemiaravi (nab-paklitakseel, paklitakseel või gemtsitabiin koos karboplatiniga) PD-L1 positiivse (CPS $\geq$ 10) TNBC ravis	Kategooria 1 (eelistatud 1. liini ravi)
ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer <sup>14</sup>	2021	Metastaatilise TNBC 1. liini ravis on PD-L1 positiivsuse korral (CPS $\geq$ 10) pembrolizumab koos paklitakseeli, nab-paklitakseeli või karboplatiin–gemtsitabiiniga on üheks valikravimiks kui haigusvaba intervall on üle 6 kuu.	I-A

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga on näidustatud lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq$  10 ja kes ei ole saanud eelnevalt kemoterapiat 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  $\geq$  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  $\geq$ 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  $\geq 10$ , on oluline enne ravi alustamist määrata TNBC patsientidel PD-L1 ekspressioon 22C3 antikehaga, vähendamaks pembrolizumabi tõenduspõhisuseta kasutamist.

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

*Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.*

Teenust saab osutada selleks ettenähtud osakonnas (ambulaatorne), 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 tavapärasel viisil vereanalüüsid ja hinnatakse patsiendi seisundit ning ravitaluvust.

Ravimi infusioonilahuse ettevalmistamine haigla apteegis ja ravimi manustamine ambulatoorse ravi osakonnas on tavapärasel viisil 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/m<sup>2</sup> 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel

2. Gemtsitabiin 1000 mg/m<sup>2</sup> ja karboplatiin AUC 2 mg/ml/min, mõlemad 1. ja 8. päeval iga 21 päeva järel

3. Nab-paklitakseel annuses 100 mg/m<sup>2</sup> 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel

Eestis on nab-paklitakseel oma kalli hinna tõttu rahastatud vaid pankrease adenokartsinoomi 1. liini ravis ning selle kasutuskogemuse rinnavähi ravis puudub.

Sõltuvalt nab-paklitakseeli geneeriku hinnast on taotlusega seotud võimalikke eelarvekulude vähendamiseks võimalik Eesti tingimustes piiritleda keemiaravipartnerite valik kahe valikuga: paklitakseel või gemtsitabiin+karboplatiin.

<b>7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks</b>	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Teenust osutavad vaid vähiringiga tegelevad tervishoiuasutused, kellel on olemas vastav tegevusluba  -SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) -SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) -Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Ambulatoorne raviteenus
7.3 Raviarve eriala	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei kohaldu
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Personali täiendõppe vajadus puudub. Ravi määrab süsteemravi pädevust omav onkoloog.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed	

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Taotletaval näidustustel ei ole kasutusel
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Puudub
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Puudub
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Puudub
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Puudub
8.6 Ravi tulemused Eestis	Puudub

<b>9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</b>	
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Pembrolisumaabi manustatakse 200 mg iga 3 nädala järel. Uuringus oli keskmine pembrolizumabi manustamiskordade arv <b>8 (24.2 nädalat)</b> Keemiaravi preparaate manustati nab-paklitakseeli puhul keskmiselt 23.1 nädalat, paklitakseeli puhul keskmiselt 21.6 nädalat ja

	karboplatiin+gemtsitabiin puhul keskmiselt 22.1 nädalat.
--	--

9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	10	6	60
2. aasta	14	8	98
3. aasta	14	8	112
4. aasta	15	8	120

9.3 Prognoosi aluse selgitus

*Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.*

**Eesti Vähiregistri andmetel** <sup>1</sup> (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. <sup>15</sup>

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.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

*Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.*

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	229R	60 % teenuse mahust
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	229R	25 % teenuse mahust
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	229R	15 % teenuse mahust

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	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.
--	--

	<p>Teenusele lisandub biomarkeri immuno-histokeemiline analüüs:</p> <p>-Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804</p>
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Ei ole kohaldatav</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>Teenus ei asenda olemasolevat vaid täiendab</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>Uusi ravijuhte ei prognoosi, sest teenus toimub üheaegselt praegu kehtiva teenusega</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u></p>	<p>Teenuse osutamisega ei kaasne vajadust profülaktiliselt välja kirjutada (soodus)ravimeid ja/või meditsiiniseadmeid.</p> <p>Teenuse osutamisega kaasnevate kõrvaltoimete ohjamiseks vajaminevad ravimid on loetletud ohutuse peatükis</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u> <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Haiguse progressiooni kontrolluuringud on võrreldavad praeguse nõ jälgimisperioodi uuringutega, mistõttu lisakulutusi ette ei ole näha.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Andmed puuduvad</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel</p>	<p>Andmed puuduvad</p>

alternatiivse raviviisi korral?

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

*Esitada taotletavatehnoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).*

*Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“*

Esitatakse eraldi, kooskõlas kehtivate regulatsioonidega.

Küsimuste korral seoses kulutõhususe ja haigekassa eelarvemõjude ning ravimi hinna ja/või võimaliku riskijagamise skeemi kohta palun pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole:

Andres Mürsepp,  
Merck Sharp & Dohme OÜ  
A.H,Tammsaare tee 47,  
Tallinn 11316  
email: andres\_muursepp@merck.com  
tel : ██████████

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raport esitatakse müügiloa hoidja esindaja poolt.

### 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes

*Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
Ühendkuningriik (NICE)		Kulutõhususe analüüs on hindamisel, publikatsiooni on oodata 04.05.2022 <sup>16</sup>
Šotimaa (SMC)		Ei ole veel kulutõhusust hinnanud.
Kanada (pCODR)		Ei ole veel kulutõhusust hinnanud.

### 11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

*Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.*

*Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 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; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.*

Ei ole kohaldatav

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Ravim manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelvalve all, seega on vähetõenäoline, et ravimit saaks väärkasutada  Ravi viivad läbi üksnes onkoloogid.  Teenuse kasutamine on põhjendatud vaid eelpool nimetatud kriteeriumite alusel.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Puudub  Ravi manustatakse 1. liinis. Progressiooni korral pole patsiendi ega arsti huvides raviga jätkamine
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei kohaldu
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ohutuse seisukohalt puudub vajadus lisatingimuste sätestamiseks..
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks peab see vastama eelpooltoodud tingimustele.	

<b>13. Kasutatud kirjandus</b>
<i>Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt: Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid. Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598. Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.</i>
1. Eesti Vähiregister <a href="https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/?tablelist=true">https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/?tablelist=true</a>
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 <a href="http://theoncologist.alphamedpress.org/content/19/6/608.long">http://theoncologist.alphamedpress.org/content/19/6/608.long</a>
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 <a href="https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(18)30733-0/fulltext">https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(18)30733-0/fulltext</a>
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. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4302212/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4302212/</a>
5. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. Nature Reviews Disease Primers. 2019 Sept 23. 5;66 (2019) <a href="https://www.nature.com/articles/s41572-019-0111-2">https://www.nature.com/articles/s41572-019-0111-2</a>
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 kinnitad tooteinfo  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_et.pdf](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](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&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2007.14.4147?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_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>

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2021
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	