

Taotlus nr **1506** „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“

Alljärgnevalt on toodud Eesti Onkoterapia Ühingu vastused lisaküsimustele.

- Haigekassal on käimas hinnaläbirääkimised TNBC I ravireas atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga rahastuseks ([taotlus 1417](#)). Kas seltsi hinnangul võib mõlemat immuunravi käsitleda samaväärsetena või omab üks eelist teise eest? Palume vastust põhjendada.

Vastus: Atesolizumabi koos nab-paklitakseeliga ning pembrolizumabi koos keemiaraviga loetakse *IMpassion 30* ning *KEYNOTE 355* uuringutulemuste alusel võrdväärseks (PFS HR 0.63 vs 0.65 vastavalt ja OS HR 0.71 vs 0.73, vastavalt). Ka ravist kasu saavate PD-L1 positiivsete patsientide osamäär on neil võrdne (41 vs 38%, vastavalt). Kahe ravivaliku erinevus seisneb võimalike keemiaravipartnerite osas (atesolizumabi puhul vaid nab-paklitakseel, pembrolizumabi puhul kas paklitakseel, nab-paklitakseel või gemtsitabiini koos karboplatiiniga) ning PD-L1 ekspressiooni määramise tehnikas.

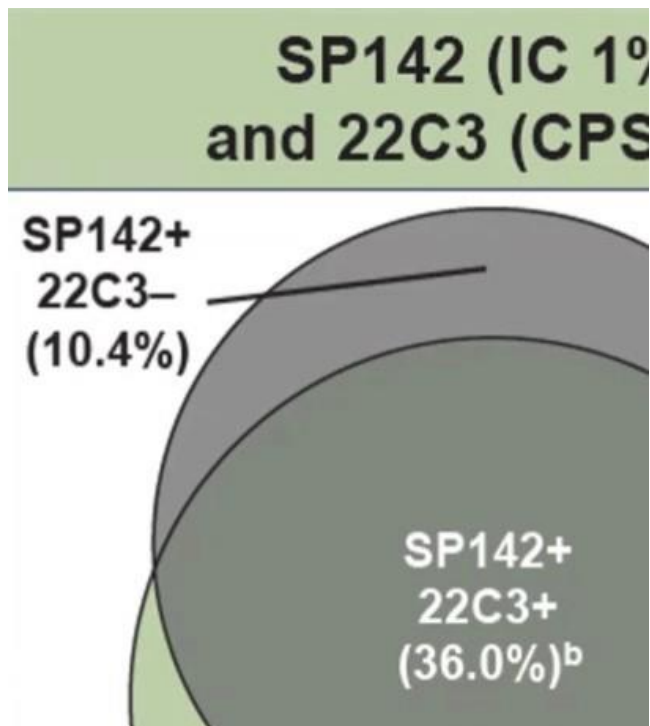
Mõlemad preparaadid on EMA poolt registreeritud 1. liini TNBC ravis, kuid FDA poolt on praegusel hetkel registreeritud vaid pembrolizumab. Tulenevalt FDA registreerimisprotsessist (accelerated approval) loobus tootja atesolizumabi kasutamisest USA turul 27.08.2021 pärast kinnitava *IMpassion131* uuringu ebaõnnestumist. Viide - <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2021-08-27>

Kokkuvõttes on mõlema preparaadi puhul efektiivsus ning ravist kasu saavate PD-L1 positiivsete patsientide osamäär võrdne. Katmata ravivajadust arvestades oleks kas atesolizumabi või pembrolizumabi rahastusotsus Eesti Haigekassa poolt väga positiivne otsus.

- Nii atesolizumab kui pembrolizumab on näidustatud PD-L1 positiivsetel patsientidel, kuid pembrolizumabi korral on patsientide sihtgrupp defineeritud kui CPS ≥ 10 , atesolizumabi korral peab PD-L1 ekspressioon kasvajat infiltreerivatel immuunrakkudel olema $\geq 1\%$. Samuti kasutatakse PD-L1 ekspressiooni määramiseks erinevaid antikehi (pembrolizumabi korral 22C3 antikeha, atesolizumabi korral SP142 antikeha). Mida tähendavad need erisused praktikas? Kas kõiki PD-L1 positiivseid TNBC patsiente saab ravida mõlema raviskeemiga?

Vastus: *KEYNOTE 355* ja *IMpassion130* uuringutes kasutati PD-L1 positiivsuse määramiseks erinevaid immunohistokeemilisi teste. *KEYNOTE 355* uuringus kasutatud 22C3 antikehaga määrati CPS skoori, mille puhul jagatakse PD-L1 positiivsed kasvajakud, lümfotsüüdid ja makrofaagid kõigi vaateväljas olevate kasvajakude summaga, konkreetsetes uuringus olid CPS ≥ 10 skooriga 38% patsientidest. *IMpassion130* uuringus määrati PD-L1 positiivust SP142 antikehaga kasvajat infiltreerivate immuunrakkude pinnal ning PD-L1 positiivseks loeti patsient, kui neid immuunrakke oli vaateväljas pindalalt üle 1%. *IMpassion130* uuringus oli PD-L1 positiivseid ($\geq 1\%$) patsiente 41%

Igapäevapraktikas tähendab see paraku, et konkreetset immunohistokeemilised testid ei ole omavahel kattuvad ning teistsuguse immuunraviga valideeritud. 2021. a avaldatud uuringu alusel ([linkhttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8634452/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8634452/)) ei määra positiivse skooriga ka samu patsiente, sealjuures olid 27% TNBC patsientidest PD-L1 positiivsed vaid ühe testiga, vt joonis.



- Kui TNBC patsientidel saaks kättesaadavaks pembrolizumab neoadjuvant- ja andjuvantravis ([taotlus 1502](#)), siis kas sellistel patsientidel oleks näidustatud metastaatilise haiguse I ravireas pembrolizumabi või atesolizumabi kasutamine? Palume vastust põhjendada.

Vastus: Küsimuse vastamiseks puuduvad taotlejal kliinilised andmed. Ekspertarvamusel põhinev konsensuspraktika on analoogsete situatsioonides taasalustada immuunravi, kui vahepealne ravivaba aeg on vähemalt 6 kuud.

- Palun edastada taotluses viidatud uuringu Keynote-355 (Cortes J et al, 2020) täistekst. Uuringu täistekst kirjale lisatud