

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Pembrolizumab kombinatsioonis radiokemoteraapiaga III...IVA staadiumi lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähi raviks täiskasvanutel.
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberkandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1678
Kuupäev	07.04.2024

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotlus on esitatud kui tervishoiuteenuse „Emakakaelakasvaja ravi pembrolizumabiga, kolmenädalane ravikuur 419R“ täiendamiseks, kuid järgnevalt on see vormistatud kui uus ravimiteenuse taotlus.

Pembrolizumabi kasutuse näidustus, ravieesmärk ja patsientide grupid on erinevad eelneva teenuse 419R aluseks olnud uuringus ja praeguse taotluse alusuuringus.

Uus teenus on sõnastatud: „Pembrolizumab kombinatsioonis radiokemoteraapiaga III...IVA staadiumi lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähi raviks täiskasvanutel“. EMA poolt on saanud heakskiidu FIGO2014 klassifikatsiooni alusel III-IVA staadiumi lokaalselt kaugelearenenud emakakaelavähi ravi. Oluline on siinkohal rõhutada FIGO klassifikatsiooni, mis erineb Eestis kasutuses olevast TNM klassifikatsioonist ja kui teenuse sõnastuses ei ole seda erisust märgitud, siis võib esineda teenuse väärkasutus, sest III-IVA staadiumit võib mitmeti mõista. Järgnevas punktis on erinevus TNM ja FIGO klassifikatsiooni kohta lahti kirjutatud.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

1. Pembrolizumabil on EMA heakskiit rahvusvahelise günekoloogiliste kasvaja levikut hindava süsteemi FIGO2014 alusel III-IVA staadiumi lokaalselt levinud emakakaelavähi (RHK koodid C53.0, C53.1, 53.8, C53.9) raviks. Eestis ei dokumenteerita emakakaelavähi levikut organismis FIGO süsteemi alusel, meditsiinidokumentatsioonis ja Eesti Vägiregistris kogutakse andmeid rahvusvaheliselt tunnustatud AJCC TNM klassifikatsiooni alusel (1,2). Probleem seisneb selles, et FIGO2014 ja TNM süsteem ei ühti, lisaks ajas toimuvad klassifikaatorites muudatusi, mis muudab riskigruppide ehk staadiumite sisu. See tähendab, et FIGO2014 staadium III ja IVA ei ole võrdväärsed TNM staadiumite IIIA, IIIB, IVA, sest FIGO2014 klassifikatsioon ei arvesta lümfisõlmede levikuga staadiumi määramisel. Hilisem FIGO 2018 süsteem sellega aga juba arvestab. Näiteks TNM AJCC v8.0 järgi emakakaelavähi IIIB staadium võib tähendada lisaks cT3bcN0/1-2cM0 levikule ka patsientide gruppi cT1-2b cN1-2cM0, millel ei ole käesoleva taotluse alusuuringu KN-

A18 alusel antud näidustust Pembrolizumabi kasutuseks. Et uuringupõhist näidustust staadiumi alusel rakendada, peab Eestis kasutusel oleva TNM staadiumi teisendama 2014 aastal kehtinud FIGO staadiumiks. Oht on TNM staadiumi alusel ravivalikut tehes rakendada uut ravimeetodit ka neile, kellel ei ole see taotluse alusuuringu alusel näidustatud ja EMA heakskiitu saanud.

2.Eestis diagnoositi Eesti Vähiregistri andmetel 2022 aastal 117 esmast emakakaelavähi juhtu (3).

Andmed TNM alusel kasvaja leviku kohta organismis diagnoosimise hetkel on olemas 2021 aastast TAI raportis, vt joonis(4). Vaatamata pikaajasele emakakaelavähi skriiningprogrammile, on endiselt II-IV staadiumi kasvajate osakaal suur. IV staadium sisaldab lisaks lokoregionaalselt levinud IVA haigusele ka juba diagnoosimise hetkel kaugmetastaseerunud juhte, IVB staadiumit.



Joonis 3. Elupohuselt diagnoositud esmasjuhtude jaotus staadiumi järgi 2021. aastal (valitud paikmed)

Eesti andmete alusel ei ole teada, millal haigus progresseerub ja millises patsientide grupis millise sagedusega. Ühe, viie ja kümne aasta emakakaelavähi suhteline elulemus oli TAI raporti alusel Eestis perioodil 2017-2021 vastavalt 85%, 66% ja 62%(4).

Taotluses kirjeldatud elulemus staadiumite kaupa on võetud kodulehelt, kus ka päris täpselt ei selgu millele see statistika põhineb. Kuna emakakaelavähi puhul on eri riikides emakakaelavähi diagnoosimise staadiumid ja samuti ravivõimalused väga erinevad, tuleb olla ettevaatlik riigiüleste üldistuste tegemisel. Eesti kohta ajakohased staadiumite kaupa elulemuse andmed puuduvad.

Lokoregionaalselt levinud emakakaelavähk on kuratiivselt eesmärgil ravitav haigus, standardraviks on kiiritusravi koos samaaegse keemiaraviga.

Teatud osa diagnoosimisel FIGO III-IVa staadiumiga patsientidest on tegelikult juba kaugmetastaseerunud, kuid piltidiagnostika ei võimalda seda veel mikrometastaasidena

tuvastada. Need patsiendid progresseeruvad mingi aja jooksul peale lokoregionaalset ravi, mõned vahetult peale ravi lõppu ja osa patsiente ka alles aastate pärast.

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

Hinnatava taotluse aluseks on 2 publikatsiooni 1 uuringu kohta, mis saadi otsinguga PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnadeks olid „Pembrolizumab for Locally Advanced Cervical Cancer“, valikukriteeriumiks oli faas III kliiniline uuring.

Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by **pembrolizumab** or placebo for newly diagnosed, high-risk, **locally advanced cervical cancer** (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, **phase 3 clinical trial**. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, Acevedo A, Sukhin V, Cloven N, Pereira de Santana Gomes AJ, Contreras Mejía F, Reiss A, Ayhan A, Lee JY, Saevets V, Zagouri F, Gilbert L, Sehouli J, Tharavichitkul E, Lindemann K, Lazzari R, Chang CL, Lampé R, Zhu H, Oaknin A, Christiaens M, Polterauer S, Usami T, Li K, Yamada K, Toker S, Keefe SM, Pignata S, Duska LR; ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 investigators. *Lancet*. 2024 Apr 6;403(10434):1341-1350. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00317-9. Epub 2024 Mar20. PMID: 38521086

Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by **pembrolizumab** or placebo for newly diagnosed, high-risk, **locally advanced cervical cancer** (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, Acevedo A, Cvek J, Randall L, Pereira de Santana Gomes AJ, Contreras Mejía F, Helpman L, Akilli H, Lee JY, Saevets V, Zagouri F, Gilbert L, Sehouli J, Tharavichitkul E, Lindemann K, Colombo N, Chang CL, Bednarikova M, Zhu H, Oaknin A, Christiaens M, Petru E, Usami T, Liu P, Yamada K, Toker S, Keefe SM, Pignata S, Duska LR; ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 investigators. *Lancet*. 2024 Oct 5;404(10460):1321-1332. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01808-7. Epub 2024 Sep 14. PMID: 39288779

Kui otsingut mitte piirata III faasi uuringu kriteeriumiga ja otsida PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) märksõnaga „Pembrolizumab for Locally Advanced Cervical Cancer“, on leitavad eelneva viimase artikliga seotud järgmised artiklid, mis sisaldavad küsimusi autorile ja vastuskirja.

Pembrolizumab for locally advanced cervical cancer.

Dong B, Lu Y, Wang Y, Sun P, Zou H. *Lancet*. 2024 Nov 23;404(10467):2050. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02230-X. PMID: 39580200

☐ **Pembrolizumab for locally advanced cervical cancer.**

Schmid MP, Petric P, Mahantshetty U, Kirisits C, Tanderup K, Jürgenliemk-Schulz I, Lindegaard J, Pötter R. *Lancet*. 2024 Nov 23;404(10467):2050-2051. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02231-1. PMID: 39580199

Pembrolizumab for locally advanced cervical cancer.

Murakami N, Okonogi N, Terao Y, Shikama N. *Lancet*. 2024 Nov 23;404(10467):2049-2050. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02229-3. PMID: 39580197

Pembrolizumab for locally advanced cervical cancer.

Kamrava M, Beriwal S.Lancet. 2024 Nov 23;404(10467):2049. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02228-1.PMID: 39580198

☐ **Pembrolizumab for locally advanced cervical cancer** - Authors' reply.

Lorusso D, Yamada K, Li K, Cerrotta A, Macchia G.Lancet. 2024 Nov 23;404(10467):2051-2052. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02232-3.PMID: 39580201

Hinnang taotluses esitatud andmetele:

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Taotluses olevad andmed vastavad publitseeritud andmetele.
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Kirjeldus vastab publitseeritule. Uuringut lugedes jäi selgusetuks, kuidas sai samaaegselt radiokemoteraapiaga manustada Pembrolizumabi 200 mg i.v. iga 3 nädala järel 5 tsüklit, kui mediaan kogu radiokemoteraapia raviaeg oli 52 päeva. Isegi 56 päeva sees, mis oli seatud OTT eesmärgiks on raske 5korda 3 nädala intervalliga ravimit manustada.
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Uuringut lugedes jäi selgusetuks, kuidas sai samaaegselt radiokemoteraapiaga, mis pidi kestma mitte kauem kui 56 päeva (mediaan oli 52 päeva) manustada platseebot i.v. iga 3 nädala järel 5 tsüklit.
Uuringu pikkus	Vastab publitseeritule. Ravi jätkati kuni uurija poolt RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või kuni maksimaalselt 24 kuud
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Vastab publitseeritule.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Vastab publitseeritule.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Vastab publitseeritule.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Ei ole täielikult subgruppidega publitseeritud. Andmeid on avaldatud ettekannetes erinevatel konverentsidel.

Käesoleva taotluse alusuuringutes ei ole publitseeritud mitmeid olulisi andmeid, mis aitaks mõista uuringu kvaliteeti just kiiritusravi aspektist, mis on olnud lokaalselt levinud emakakaelavähi kõige olulisem ravikomponent. Nendele küsimustele viitab ka uuringu ilmunise järel tekkinud publitseeritud diskusioon ja autorite vastuskiri .(5,6,7,8,9)

Lokaalselt levinud emakakelavähi (LACC), mille hulka kuulub ka FIGO2014 III-IVA staadium kuratiivsel eesmärgil teostatava ravi kuldstandard ESGO-ESTRO⁽¹⁰⁾ juhiste järgi koosneb mitmest komponendist: väliskiiritusravi, mis kaasaegsete ravitehnoloogiate IMRT/VMAT rakendamisel võimaldab ohutult teostada ka paraaortalsete lümfisõlmede regioonide ja metastaaside lisadoosiga kiiritusravi; samaaegselt väliskiiritusravi 5 nädalaga teostatakse kord nädalas keemiaravi Tsisplatiiniga selleks vastunäidustusi mitte omavatele patsientidele; selle raviga on reeglina kasvaja algkolde mõõtmised juba vähenenud ja pool emakakelavähi algkolde ravidoosist saavutatakse peale väliskiiritusravi lõppu brachüteraapiaga (lähikiiritusravi). Lähikiiritusravi teostamise kvaliteet on selle uuringu puhul erinevates spetsialistides enim küsimusi tekitanud^(6,8), sest FIGO III ja IVA staadiumi puhul on tegemist suurte kasvajatega, mille puhul enamasti ei ole võimalik ohutult saavutada adekvaatset kuratiivseks raviks vajalikku ravidoosi ilma MRT (magnet resonants tomograafia) põhinevat koosisest lähikiiritusravi kasutamata. Veel enam, selliste vaagnas levinud kasvajate puhul on sageli vaja kasutada tehnoloogiaid, mis võimaldavad doosi viimist parameetriumite suunas spetsiaalselt põiki asetsevate nõeltega. Kuigi antud uuringus raviti FIGO III-IVA staadiumi levikuga kasvajaid(levinud vaagna seinani, tupe alumise kolmandikuni, kasvajast tingitud kusejuhade ummistus, põie või rektumi või mõne muu naaberosrani haaratus), oli koosisese lähikiiritusravi osakaal mõlemas grupis vaid 23%, (publitseerimata, konverentsi ettekandest kuvatõmmis allpool, mitte avaldada).

No. of BT fractions	4 (1-7) ^b	4 (1-6) ^c
Technique, n (%)		
Intracavitary	389 (73.8%)	381 (71.9%)
Intracavitary + interstitial	124 (23.5%)	123 (23.2%)

Ilma adekvaatse lähikiiritusravi tehnoloogiaid kasutamata võivad jääda lokaalse kontrolli tulemused tagasihoidlikuks, raviga ei saavutata täis ravivastust ja haigus progresseerub varakult. Adekvaatse lähikiiritusravi tehnoloogia kasutus võimaldab ravidoosi suurendamisel hoida tõsised kõrvaltoimed kontrolli all.

Kvaliteetse lähikiiritusravi tähtsust ja adekvaatseid ravidoose lokaalse kasvajakontrolli ning ka üldelulemuse saavutamisel on tõestatud EMBRACEI uuringus.⁽¹¹⁾

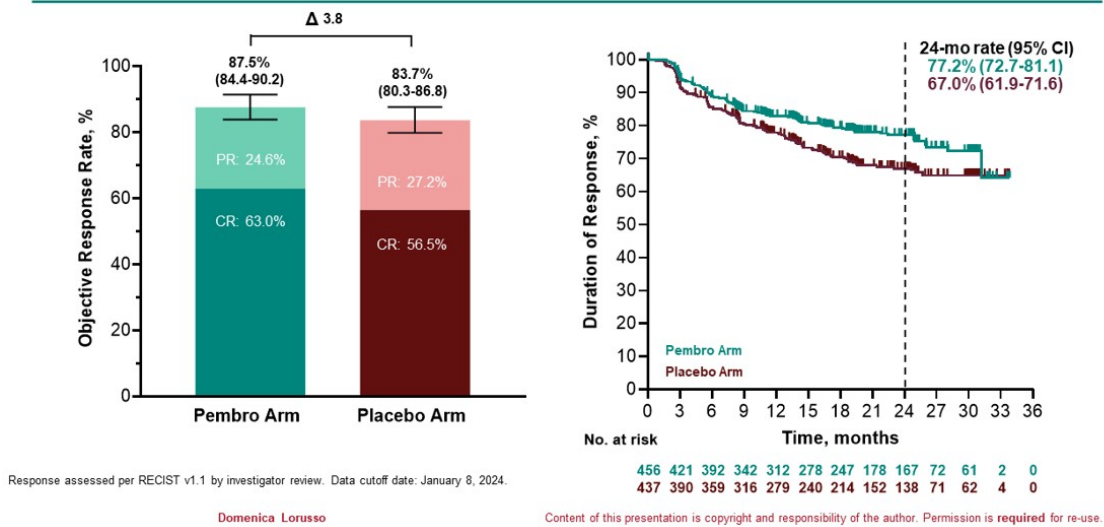
Lähikiiritusravi kvaliteedi osas on tõstatatud küsimusi summaarse ravidoosi osas, mis EMBRACEI uuringu alusel on soovitusli 2 Gy ekvalendis doos 90% kõrge riski kliinilisele sihtmärgi mahule (HR_CTV) vähemalt 85 Gy, mis tagaks 3 aasta kasvajakontrolli 95% patsientidest lamerakulise vähi puhul, adenokartsinoomi puhul on see doos veel kõrgem.⁽⁸⁾

KN-A18 uuringus oli nimetatud summaarne doos raporteeritud 87 Gy(IQR 83-92), mis tähendab, et 25 % patsientidest said vähem kui 83 Gy.⁽⁸⁾

Publitseeritud on üldine ravivastuse määr (ORR), mis oli 87% pembrolizumab-radiokemoteraapia grupis vs 84% ilma pembrolizumabita ravigrupis, p-väärtust ei ole avaldatud. Küsimusi tekitab ka mittepblitseeritud, konverentsidel presenteeritud andmed täis ravivastuse kohta (CR) hinnatuna uuringuprotokloli järgi 12 nädalat peale radiokemoteraapia lõppu, mis pembrolizumabi grupis oli 63% ja standardgrupis 56,5%. Mõlemas grupis on see äärmiselt madal ja võib viidata lähikiiritusravi (kui võtmekomponendi lokaalse kontrolli osas) suboptimaalsele kasutusele (slaid ei ole publitseeritud, mitte avaldada).

Ei ole publitseeritud andmeid, kas progressioon toimus kiiritusravi väljas või kaugmetastaseerumisena.

Secondary End Points: Overall Response Rate and Response Duration



Võrdlusena toon siinkohal ära konverentsile ESTRO2025 esitatud ja konverentsil esitlemisele tuleva abstrakti EMBRACEII⁽¹³⁾ uuringu (ei ole veel publitseeritud, mitte avalikustada) tulemused. Tabelis on need võrdluses EMBRACEI⁽¹¹⁾ uuringuga, kus ei ole küll andmeid täis ravivastuse osasa (CR), kuid on andmed paraaortaalsete ls, vaagna ls kavsaja algkolde 3 -ja 5-aasta kontrolli osas, mis kõik on üle 80%, st 12 nädalat peale ravi lõppu olid need näitajad veelgi kõrgemad eeldusel, et osa patsiente progresseerub ajas. EMBRACE uuringutes on süsteemravina kiiritusravi kõrval kasutatud vaid radiokemoteraapia ajal tehtavat Tsisplatiini.

Table 1: Actuarial Kaplan-Meier estimates for various clinical endpoints for overall EMBRACE I (n=1341)¹, EMBRACE II (n=1376), and major EMBRACE II hypotheses (based on interim analysis from EMBRACE-I 11/2015) and for two sub-cohorts: one with advanced local (T3/T4) or any nodal disease (N1) including M1PAO; one with T1-4(exc.T3A), N0/1, M0. 95% CI are ± 1 -3%.

	EMBRACE-I			EMBRACE-II	
	Results overall 3y/5y	Hypotheses overall 3y	Results overall 3y/5y	Results T3/T4 + T1/T2N1+M1PAO 3y/5y	Results T1-4 (excT3A), N0/1, M0 3y/5y
n Patients	1341	-	1376	846	1239
Median Follow-up (months)	51	-	39	39	40
Local Control	92/91%	93%	93/92%	92/91%	94/93%
Pelvic Control	88/87%	90%	89/88%	87/86%	90/89%
Pelvic nodal Control	93/93%	95%	95/94%	93/92%	96/95%
Para-aortic nodal Control	92/91%	-	94/92%	92/90%	95/93%
Pelvic and PAO nodal Control	88/87%	90%	91/90%	88/86%	93/91%
Local and pelvic and para-aortic control	83% (crude)	-	86/84%	83/80%	88/85%
Distant control beyond PAOortic	86/85%	86%	88/84%	85/81%	90/86%
Disease Control	76/74%	-	80/75%	75/71%	82/78%
Disease-Specific Survival	84/80%	85%	89/85%	86/82%	91/87%
Disease-Free Survival (Progression-Free Survival)	72/68%	-	78/73%	73/68%	80/76%
Overall Survival	82/75%	81%	87/82%	84/78%	89/85%
Late GI/GU/Vag G4 morbidity	4%	-	1%	-	-
Late morbidity G5	12 pats.	-	2 pats.	-	-

Küsimusi on tekkinud ka subgruppide üldelulemuse (OS) osas, kus kogu uuringurühma üle 65 aastased patsientide puhul HR oli 1,35, valgete patsientide populatsioonis HR 0,93. Neid subgruppide tulemusi ei ole analüüsitud eraldi FIGO III-IVA staadiumi grupi osas. FIGO-II staadiumi subgrupile hetkel näidustust ei ole antud.

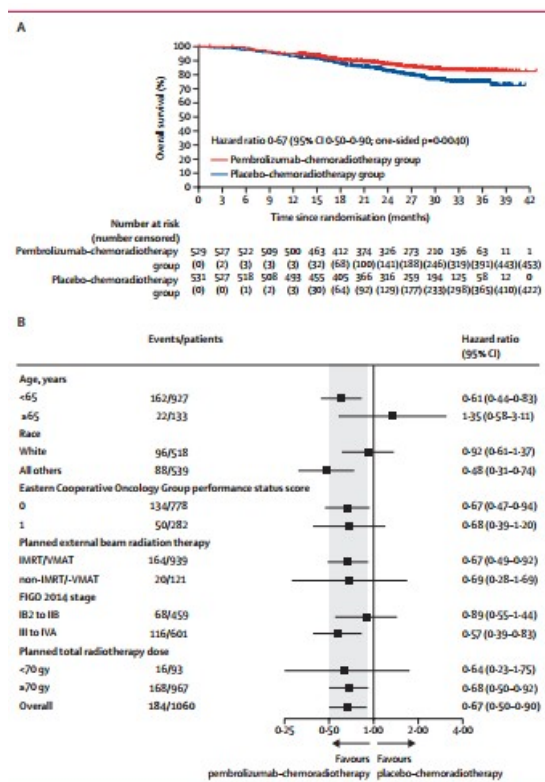


Figure 2: Overall survival
(A) Kaplan-Meier estimates of overall survival in the intention-to-treat population. Tick marks indicate censoring of data. (B) Analysis of overall survival in protocol-specified subgroups of the intention-to-treat population. IMRT=intensity-modulated radiation therapy. VMAT=volumetric modulated arc therapy.

Olukord Eestis: Eestis on PERH kasutusel lokoregionaalselt levinud emakakaelavähi osas ESTRO-ESGO ravijuhistele kohane nn kuldstandard. See hõlmab lisaks VMAT tehnoloogial väliskiirgusravile samaaegset keemiaravi Tsisplatiiniga ning MRT põhise planeerimisega koosisest, nii paralleelsete kui põiki nõeltega brahhüteraapiat (koosisese lähikiiritusravi osakaal on läbi kõigi staadiumite >90%). TÜK ei ole tehniliselt võimalik põikinõelte kasutus lähikiiritusravi ajal.

Eestis on Tervisekassa rahastusel kättesaadav Pembrolizumab ravi persisteeruva, progresseeruva või metastaseerunud emakakaelavähi korral.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud pembrolizumabi tooteinfost pärinevad kõrvaltoimed, osaliselt. Tõsiste kõrvaltoimete kirjeldamise juures on ilmselt esitatud teise uuringu andmed, sest on kirjeldatud bevatsizumabiga ravi, mida antud uuringu raames ei kasutatud (KN-826?).

Taotlusega seotud uuringus KN-A18 oli GR \geq 3 igasuguseid kõrvaltoimeid pembrolizumabi grupis 78% vs 70% standardravi grupis, p-väärtust publitseeritud ei ole. Ei ole võimalik statistiliselt olulist või mitte olulist erinevust hinnata.

Uuringus ei ole kogutud, või ei ole publitseeritud kiiritusravi spetsiifilisi ja kiiritusravi ohutust kajastavaid tõsiseid kõrvaltoimeid (urotrakti ja gastrointestinaalse trakti veritsus, stenoos, haavandid, fistulid), seega neid olulisi aspekte ei ole võimalik hinnata kombinatsioonil lisanduva pembrolizumabiga.

Taotluses on kirjeldatud immuunraviga seotud kõrvaltoimete üldist profiili ja nende ilmnemisel rakendatavaid sekkumisi.

Kuigi immuunravi spetsiifilised tõsised, eluohtlikud kõrvaltoimed esinevad harva, siis potentsiaalselt tervistava ravi korral (mida FIGO 2014 III-IVa staadiumi patsientide radiokemoteraapia on) peavad patsiendid ole informeeritud ka võimalikest letaalselt lõppevatest ja ainult Pembrolizumabi lisamisega kaasneda võivatest immunraviga kaasnevatest kõrvaltoimetest. Statistikas võivad need suhteliselt harva esinevad kõrvaltoimed tunduda ebaolulised, kuid üksikindiviidi seisukohast tervistava ravi kontekstis on olulised. Tõsiste immuunraviga kaasnevate kõrvaltoimete korral katkeb ka radiokemoteraapia kuniks patsiendi seisund stabiliseerub.

Kõrvaltoimete tabel publitseeritud KN-A18 uuringust:

	Pembrolizumab- chemoradiotherapy (N=528)		Placebo-chemoradiotherapy (N=530)	
	Any grade	Grade \geq 3	Any grade	Grade \geq 3
Any adverse event*	528 (100%)	413 (78%)	526 (99%)	371 (70%)
Anaemia	358 (68%)	122 (23%)	349 (66%)	117 (22%)
Nausea	320 (61%)	8 (2%)	338 (64%)	10 (2%)
Diarrhoea	301 (57%)	27 (5%)	298 (56%)	25 (5%)
White blood cell count decreased	175 (33%)	105 (20%)	186 (35%)	113 (21%)
Neutrophil count decreased	164 (31%)	83 (16%)	152 (29%)	81 (15%)
Vomiting	160 (30%)	5 (1%)	177 (33%)	7 (1%)
Hypomagnesaemia	130 (25%)	15 (3%)	124 (23%)	13 (3%)
Leukopenia	129 (24%)	69 (13%)	98 (19%)	59 (11%)
Neutropenia	123 (23%)	61 (12%)	109 (21%)	57 (11%)
Urinary tract infection	121 (23%)	21 (4%)	146 (28%)	18 (3%)
Constipation	118 (22%)	1 (<1%)	124 (23%)	2 (<1%)
Hypothyroidism	118 (22%)	3 (2%)	36 (7%)	0
Platelet count decreased	118 (22%)	25 (5%)	113 (21%)	15 (3%)
Hypocalcaemia	116 (22%)	30 (6%)	92 (17%)	20 (4%)
Alanine aminotransferase increased	115 (22%)	13 (3%)	87 (16%)	7 (1%)
Aspartate aminotransferase increased	106 (20%)	11 (2%)	71 (13%)	3 (1%)
Fatigue	102 (19%)	4 (2%)	113 (21%)	5 (1%)
Decreased appetite	96 (18%)	3 (2%)	106 (20%)	2 (<1%)
Treatment-related adverse event†	512 (97%)	365 (69%)	513 (97%)	375 (71%)
Anaemia	317 (60%)	106 (20%)	296 (56%)	85 (16%)
Nausea	304 (58%)	7 (2%)	317 (60%)	10 (2%)
Diarrhoea	268 (51%)	24 (5%)	271 (51%)	22 (4%)
White blood cell count decreased	173 (33%)	104 (20%)	183 (35%)	111 (21%)
Neutrophil count decreased	156 (30%)	79 (15%)	148 (28%)	78 (15%)
Vomiting	135 (26%)	3 (<1%)	150 (28%)	7 (1%)
Leukopenia	125 (24%)	67 (13%)	92 (17%)	57 (11%)
Platelet count decreased	116 (22%)	25 (5%)	109 (21%)	13 (3%)
Neutropenia	114 (22%)	56 (11%)	94 (18%)	52 (10%)
Hypothyroidism	112 (21%)	3 (<1%)	30 (6%)	0
Immune-mediated adverse event‡	206 (39%)	25 (5%)	90 (17%)	7 (1%)
Hypothyroidism	119 (23%)	3 (<1%)	36 (7%)	0
Hyperthyroidism	64 (12%)	2 (<1%)	15 (3%)	0
Gastritis	22 (4%)	2 (<1%)	20 (4%)	0
Colitis	16 (3%)	4 (<1%)	11 (2%)	4 (<1%)

*Please see the appendix (p. 14) for a full table of graded adverse events. †Listed are adverse events that occurred during the treatment period or within 30 days after the treatment period (within 90 days for serious events). The as-treated population included all the patients who had undergone randomisation and received at least one trial treatment. The severity of adverse events was graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0, of the National Cancer Institute. ‡Treatment-related adverse events were events that were attributed to a trial treatment by the investigators. Treatment-related adverse events that occurred in at least 20% of the patients in either treatment group are reported. The events are listed in descending order of frequency in the pembrolizumab-chemoradiotherapy group. Patients may have had more than one event. Grade 5 treatment-related adverse events were immune-mediated gastritis (n=1) and large intestine perforation (n=1) in the pembrolizumab-chemoradiotherapy group, and bone marrow failure (n=1) and neutropenic colitis (n=1) in the placebo-chemoradiotherapy group. Immune-mediated adverse events were determined according to a list of terms specified by the sponsor, regardless of attribution to any trial treatment by the investigators. Adverse events of interest that occurred in at least 15 patients in either treatment group are reported.

Table 2: Adverse events that occurred in at least 20% of the patients in the as-treated population

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Maailmapraktikat ei ole hetkel võimalik kommenteerida, sest kasutusaeg väljaspool uuringut on olnud piiratud.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Käesoleval hetkel on Eestis Tervisekassa poolt rahastatud täies mahus ESGO-ESTRO ravijuhiste kohane lokoregionaalselt levinud (LACC) emakakaelavähi ravi nn kuldstandard.

Tervisekasse TTL kuuluvad järgmised tervishoiuteenused, mis on seotud lokoregionaalselt levinud emakakaelavähi raviga:

- Väliskiiritusravi IMRT planeerimine 740103 x1
- Väliskiiritusravi IMRT fraktsioon 740202 x25
- Lähikiiritusravi puhul on kompleksteenuse koodiga 740303 x vastavalt teostatud fraktsioonidele
- 326R Emakakaela kasvaja kemoteraapia kuur (Tsisplatiini manustamiseks)
- 7419Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi

Taotluses on väljatoodud vaid 326R kood, kiiritusravi teenuseid ei ole mainitud. Kõik eelpool toodud teenused on vajalikud ka siis, kui manustada Pembrolizumabi samaaegselt radiokemoteraapiaga. Uus teenus lisanduks radiokemoteraapiale.

Hetkel on veel publitseerimata EMBRACEII¹³ kliiniline uuring, mis võiks olla KN-A18 uuringu kaudseks võrdluseks radiokemoteraapia kui senise ravi efektiivsuse osas. Oodatav publitseerimine 2025 aasta lõpus või 2026 alguses. Esmased uuringu analüüsi tulemused avalikustatakse 05.05.2025 ESTRO2025 konverentsi raames. EMBRACEII uuring on prospektiivne protokollipõhine sekkumisega uuring, mis uurib radikoemoteraapia efektiivsuse tõhustamist.

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

-Euroopas kõige tunnustatum günekoloogiliste kasvaja ravijuhis on ESGO-ESTRO emakakaelavähi ravijuhis, mis on ilmunud 2023, vahetult enne käesoleva taotluse aluseks oleva uuringu publitseerimist. Selles juhendis soovitusi Pembrolizumabi lisamiseks radiokemoteraapia raviskeemi ei ole.

-ESMO ravijuhis aastast 2020 ei kajasta Pembrolizumabi lisamist radiokemoteraapia raviskeemi.

- ESMO-MCBS Scorecard on A

-NCCN(NationalComprehensiveCancerNetwork)GuidelinesVersion 4.2025
Cervical Cancer ravijuhises on pembrolizumabi soovitus järgmine: Tsisplatin + pembrolizumab kategooria 1 FIGO 2014 St IIIA, IIIB, and IVA , kategooria 2B selekteeritud FIGO 2018 st III–IVA; Karboplatin + pembrolizumab kui tsisplatiini ei saa manustada kategooria 1 FIGO 2014 st IIIA, IIIB, and IVA ja kategooria 2B selekteeritud FIGO 2018 st III–IVA. On olemas endiselt soovitus ka ainult Tsisplatiini manustamiseks ja ainult Karboplatiini manustamiseks koos kiiritusraviga.¹²

Märkusena, et Karboplatiin+Pembrolizumab uuringut tõenduspõhiseks kasutamiseks ei ole minule teada olevalt olemas. Ei ole tugevat tõenduspõhisust Karboplatiini monoterapiana manustamisel koos kiiritusraviga, kuid seda on alternatiivna Tsisplatiinile mugav ja ohutum kasutada.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Tegevuste kirjeldus on adekvaatne.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja.

Teenuse osutajaks saab olla piirkondlik haigla, kus teostatakse ka kiiritusravi. Pembrolizumab on üks osas radiokemoterapia kompleksist ja patsienti ei ole võimalik ohutult ravida erinevates haiglates.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Teenust saab osutada nii ambulatoorselt kui statsionaarselt, sõltuvalt kuidas patsient parasjagu ravi saab.

9.3. Raviarve eriala

Onkoloogia(kiiritusravi-ja keemiaravi tähenduses).

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Pembrolizumabi manustamise seisukohast ja ka kombinatsioonis radiokemoterapiaga ei ole selliseid andmeid teada.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Pembrolizumabi manustamise ja kõrvaltoimete osas eri väljaõpet ei ole vaja, teadmised institutsionaalselt olemas, sest ravimit kasutatakse Eestis teistel näidustustel.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Eraldi valmisolekut ei ole vaja.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eestis ei ole varasemalt Pembrolizumabi manustatud emakakaelavähi radiokemoterapia raviskeemi raames .

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

Kuna Eestis ei kasutata FIGO klassifikatsiooni Vähiregistrisse andmete kogumisel ja puudub lihtne ligipääs vähiregistris TNM andmetele, et sealt teada saada detailsemaid andmeid patsientide staadiumite FIGO2014 ja TNM ühildamiseks, siis on väga keeruline hinnata taotluses toodud andmete ja prognooside asjakohasust. Seega ei oska ka kommenteerida, millel põhineb väide taotluses, et Vähiregistri andmetel (kuhu FIGO klassifikatsiooni alusel andmeid ei koguta) on FIGO 2014 III-IVA staadiumiga patsiente 50 aastas ja arvutus eelneva ravi saamise või mittesaamise kohta jääb ebaselgeks.

Taotluses on esitatud ettepanek, et TTL koodi, mis kompenseeriks ühe 200mg Pembrolizumabi manustamise võiks peale radiokemoterapia lõppu kasutada 2x ühel manustamist kajastaval arvel, sest siis on doos 400 mg.

Sellise valemi korral tuleks juhul, kui ravimi manustamise mediaan on 11 tsükli, teha järgmine arvutus 30 patsiendi kohta: esimesed 3 korda 1 x kood (kuidagi ei suuda maksimaalselt 7 radiokemoteraapia nädala sisse paigutada rohkemaid manustamisi 3 nädalase vahega kui 3, KN-A18 uuringus raporteeriti 5?). 11-3=8. 8 tsükli tuleks siis korrutada 2, sest siis on doos 400 mg, ehk 16 koodi ja kui see korrutada 30 ja liita 3 radiokemoteraapia aegset manustamist, on tulemuseks 483x TTL koodi 1 patsiendi kohta.

Taotluses on arvutus tehtud 1xkood=200mg, aga ei ole oma ettepanekut 2xkoodi=400mg arvutusse integreeritud ja manustamiskoodi on vähem patsiendi kohta.

12. Tervishoiuteenus seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

Käesoleval hetkel on Eestis Tervisekassa poolt rahastatud täies mahus ESGO-ESTRO ravijuhiste kohane lokoregionaalselt levinud (LACC) emakakaelavähi ravi nn kuldstandard.

Tervisekasse TTL kuuluvad järgmised tervishoiuteenused, mis on seotud lokoregionaalselt levinud emakakaelavähi raviga:

- Väliskiiritusravi IMRT planeerimine 740103 x1
- Väliskiiritusravi IMRT fraktsioon 740202 x25
- Lähikiiritusravi puhul on kompleksteenuse koodiga 740303 x vastavalt teostatud fraktsioonidele
- 326R Emakakaela kasvaja kemoteraapia kuur (Tsisplatiini manustamiseks)
- 7419 Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi

Lisaks rahastatakse ka MRT uuringuid ravi raames ja diagnostikaks, samuti PET-KT uuringut.

Peale radiokemoteraapia lõppu kaasuvad teenustena erinevate radioloogiliste uuringute teenused vajadusepõhiselt ning arsti korduv vastuvõtt, 3004, vereanalüüsid: 66101, 66102, 66106, 66107 x 2; 66112, 66202.

Mõju töövõimetusele on raske hinnata. Kõik sõltub ravi kõrvalmõjudest ja kas ravi ajal on inimene töövõimeline. Kokku ravi kestab KN-A18 protokoll järgi 24 kuud või kuni progressioonini.

Teistpidi on tõsi, et kui progressiooni saab edasi lükata nii, et säilib töövõime, tuleneb sellest positiivne mõju töövõimele. Samas tuleb märkida, et ka praegu suur enamus patsiente lokoregionaalselt levinud emakakaelavähiga ei progresseeru 2 aasta jooksul ka ilma 2 aastase Pembrolizumab ravita. Peale lokoregionaalset radiokemoteraapiat persisteeruva haiguse, progressiooni või metastaseerumise korral on Eestis Tervisekassa rahastusel kättesaadav keemiaravi koos Pembrolizumabiga (uuringu KN-826 alusel). Progressiooni ja ka persisteeruva haiguse korral tuleb oligometastaseerumise korral kõne alla ka lokaalne ravi metastaaside raviks, kas siis kirurgiline või kiiritusravi, kuid see on väga juhupõhine multidistsiplinaarse konsiiliumi arutelu teema parima ravimeetodi leidmiseks.

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule
Lisandub Pembrolizumabi manustamine nii radiokemoteraapia ajal kui sellele järgnevalt monoterapiana.
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Terrvishoiuteenus lisandub olemasolevale radiokemoteraapiale.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Ei ole tegemist uute ravijuhtudega.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Vt eelnev.

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

Ei ole võimalik hinnata.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Vt. eelnev.

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

Hinnanguliselt ei ole patsiendid võimelised ise teenuse eest tasuma.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Väär-ja liigkasutamine ei ole tõenäosel, kui teenust kasutatakse näidustuste põhisel ja hinnates Eesti olusid.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupäral on kindlasti mõju Pembrolizumabiga tehtava ravi tulemuslikkusele ja ohutusele, aga täna ei ole meditsiin seda lõpuni võimeline hindama ravi eelselt. Ainuke kliiniliselt oluline mõõdetav marker Pembrolizumabi kasutamisel on PD-L1, kuid see ei ole patsiendi vaid kasvajakoe isikupära.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Pembrolizumabi koos radikemoteraapiaga ja sellel järgneva monoteraapiana emakakaelavähi raviks võivad manustada ainult raviasutused, kus teostatakse ka patsiendi samaaegset radiokemoteraapiat. Eestis on nendeks piirkondlikud haiglad PERH ja TÜK.

Tooteomaduste kokkuvõttel on lisaklauslina näidustuse juures: „näidustatud patsientidel, kes ei ole saanud eelnevat radikaalset ravi“

17. Kokkuvõte

Taotluses soovitakse hüvitamist Pembrolizumabi lisamisel seni kehtivale standardravile (radiokemoteraapia) FIGO2014 III-IVA staadiumi emakakaelavähi diagnoosiga patsientidele, kes ei ole eelnevalt saanud radikaalset ravi. Taotluse aluseks on uuring KEYNOTE-A18.

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid üldise elulemuse määr (OS) ja progressioonivaba elulemuse määr (PFS).

EMA kinnitatud toote omaduste kokkuvõtte kohaselt oli üldise elulemuse riskitiheduse suhe 0,57 (0,43; 0,76), mis tähendab, et pembrolizumab pluss kemoradioteraapiaga ravirühmas oli patsientide suremuse risk väiksem 43%, võrreldes kemoradioteraapia ravirühmaga. Lisaks progressioonivaba elulemuse riskitiheduse suhe oli 0,57 (0,39; 0,83), mis tähendab, et

pembrolizumab pluss kemoradioteraapia ravirühmas oli patsientide haiguse progressiooni risk väiksem 43% võrreldes kemoradioteraapia ravirühmaga.

Taotlusega seotud uuringus oli $GR \geq 3$ igasuguseid kõrvaltoimeid pembrolizumabi grupis 78% vs 70% standardravi grupis, p-väärtust publitseeritud ei ole.

Senini ei ole ammendavalt publitseeritud KN-A18 uuringu kiiritusravi, kui praeguse standardravi puudutavad andmed.

Subgruppide osaline analüüs jätab lahtisi küsimusi teatud subgruppide osas.

Aprill 2025 seisuga on Pembrolizumab eespool kirjeldatud näidustusel soovitatud NCCN ravijuhistes. Euroopa ESMO ega ESTRO-ESGO emakakaelavähi ravijuhistesse sarnased soovitused jõudnud ei ole, oodatakse täiendavaid pikema jälgimisperioodi andmeid ja teiste lähiajal publitseeritavate uuringute tulemusi.

18. Kasutatud kirjandus

1. https://www.tai.ee/sites/default/files/2021-03/Teatis_v%C3%A4hiregistrile.pdf
2. <https://www.tai.ee/sites/default/files/2022-05/Teatis%20v%C3%A4hiregistrile%20vormistamise%20juhend.pdf>
3. https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/
4. https://tai.ee/sites/default/files/2025-01/vahiraport_2021.pdf
5. Dong B, Lu Y, Wang Y, Sun P, Zou H.
Pembrolizumab for locally advanced cervical cancer.
Lancet. 2024 Nov 23;404(10467):2050. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02230-X.
PMID: 39580200
Pembrolizumab for locally advanced cervical cancer - The Lancet
6. 
Schmid MP, Petric P, Mahantshetty U, Kirisits C, Tanderup K, Jürgenliemk-Schulz I, Lindegaard J, Pötter R. **Pembrolizumab for locally advanced cervical cancer.** Lancet. 2024 Nov 23;404(10467):2050-2051. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02231-1. PMID: 39580199
Pembrolizumab for locally advanced cervical cancer - The Lancet
7. Murakami N, Okonogi N, Terao Y, Shikama N.
Pembrolizumab for locally advanced cervical cancer.
Lancet. 2024 Nov 23;404(10467):2049-2050. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02229-3. PMID: 39580197
Pembrolizumab for locally advanced cervical cancer - The Lancet
8. Kamrava M, Beriwal S.
Pembrolizumab for locally advanced cervical cancer.
Lancet. 2024 Nov 23;404(10467):2049. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02228-1. PMID: 39580198
Pembrolizumab for locally advanced cervical cancer - The Lancet
9. Lorusso D, Yamada K, Li K, Cerrotta A, Macchia G.
Pembrolizumab for locally advanced cervical cancer - Authors' reply.
Lancet. 2024 Nov 23;404(10467):2051-2052. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02232-3. PMID: 39580201
Pembrolizumab for locally advanced cervical cancer – Authors' reply - The Lancet

10. [https://www.international-journal-of-gynecological-cancer.com/article/S1048-891X\(24\)02424-1/fulltext](https://www.international-journal-of-gynecological-cancer.com/article/S1048-891X(24)02424-1/fulltext)
11. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Fokdal LU, Sturza AE, Hoskin P, Mahantshetty U, Segedin B, Bruheim K, Huang F, Rai B, Cooper R, van der Steen-Banasik E, Van Limbergen E, Pieters BR, Tan LT, Nout RA, De Leeuw AAC, Ristl R, Petric P, Nesvacil N, Kirchheiner K, Kirisits C, Lindegaard JC; EMBRACE Collaborative Group. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (**EMBRACE-I**): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2021 Apr;22(4):538-547. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30753-1. PMID: 33794207.
12. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1426>
13. <https://www.embracestudy.dk/Public/Default.aspx?main=1&sub=3&embrace=embrace>