

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Trastuzumabderukstekaan monoterapiiana mitteresetseeritava või metastaatilise madala HER2-tasemega rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes eelnevalt on saanud metastaatilise haiguse korral keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist
Taotluse number	1641
Kuupäev	juuli 2024

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

AstraZeneca Eesti OÜ taotleb ravimi trastuzumabderukstekaan (T-DXd) rahastust uue tervishoiuteenusena monoterapiiana mitteresetseeritava või metastaatilise madala HER2-tasemega rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes eelnevalt on saanud metastaatilise haiguse korral keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist. T-DXd on spetsiifiliselt madala HER2 tasemega metastaatilise rinnavähi raviks registreeritud ravim.

Rinnavähk on naiste levinuim pahaloomuline kasvaja, igal aastal diagnoositakse Eestis üle 700 esmashaigestumise¹. Rinnavähi elulemusmäär on naistel esinevate kasvajate seast üks paremaid, kuid see sõltub tuumori staadiumist avastamise hetkel ning kasvaja bioloogilistest omadustest. Senise klassifikatsiooni kohaselt on sagedasem rinnavähi molekulaarne alatüüp on hormoonretseptor positiivne, HER2- negatiivne (HR+/HER2-), mida esineb 66-70%. Ligikaudu 15-20 % rinnakasvajatest esineb HER2 geeni amplifikatsioon (HER2+), mis tõstab kasvaja agressiivsust. Kolmiknegatiivset vormi (TNBC), mille korral kasvaja ei ekspresseeri histoloogilisel uuringul östrogeen- ega progesteronretseptoreid ja puudub HER2-retseptori üleekspressioon, esineb 12-15%. TNBC esineb sagedamini noortel ja diagnoositakse tihti kaugelearenenud staadiumis. Kliiniliselt on TNBC samuti agressiivne, ravile halvasti alluv kasvaja ning metastaseerumise korral rinnavähkidest halvima prognoosiga. Madal HER2-tase on uus alatüüp rinnavähis, mis hõlmab HR+/HER2- rinnavähi ja TNBC patsientide alarühma, mille korral HER2 ekspressiooni IHC skoor on 1+ või 2+ ja millel puudub HER2 amplifikatsioon (st. in-situ hübriidsatsioon negatiivne) (IHC 1+, IHC 2+/ISH-). Hinnanguliselt 45-55% traditsiooniliselt HER2-negatiivseks liigitatud rinnavähi juhtude puhul tegu madala HER2 tasemega, mis eeltoodud alarühmade esinemissagedusi arvesse võttes tähendaks kokku kuni 47% rinnavähiga patsientidest². Kaugelearenenud haiguse ravi eesmärgiks on progressiooni aeglustamine, elu pikendamine ning elukvaliteedi säilitamine võimalikult kaua.

1.2. Taotletav teenus

Trastuzumabderukstekaan (Enhertu, T-DXd) on näidustatud³ monoterapiiana mitteresetseeritava või metastaatilise madala HER2-tasemega rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes eelnevalt on saanud metastaatilise haiguse korral keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist (st taotletav sihtgrupp vastab

näidustustele). Lisaks omab ravim näidustusi kauglearenenud HER2-positiivse rinnavähi, mitteväikerakk-kopsuvähi ja maovähi korral.

T-DXd efektiivsust ja ohutust on uuritud III faasi 2 haruga mitmekeskeselises avatud uuringus DESTINY-Breast04 (DB04)⁴ patsientidel, kellel oli madala HER2-tasemega mitteopereeritav ja/või metastaatiline rinnavähk koos HR+ (494 pt, 89%) või HR- haigusega (63 pt, 11%) võrreldes raviarsti valitud keemiaraviga (TPC, *treatment of physician's choice*). Patsiendid pidid olema saanud metastaatilise haiguse raviks keemiaravi või neil pidi olema haigus taastekkinud adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 rühmadesse, kellele manustati kas T-DXd (373 pt) või TPC (184 pt). Patsientide varasemate metastaatilise haiguse süsteemse ravi liinide mediaan oli 3, sh 10% oli saanud eelnevalt ühe, 27% kaks ning 62% kolm varasemat kaugle arenenud haiguse raviskeemi. Ca 4%-l oli haigus progresseerunud (neo)adjuvantravi ajal.

Uuringu tulemustel parandas T-DXd võrreldes TPC-ga uuringu esmast tulemusnäitajat, progressioonivaba elulemust (PFS) HR+ kohordis pimendatud sõltumatu keskse hindamise (BICR) käigus 4,7 kuud (10,1 vs 5,4 kuud, HR=0,51; P<0,001)*. Elulemuskasu HR+ sihtgrupis hinnatuna teises vaheanalüüsis (märts 2023, jälgimisaja mediaan 32 kuud)⁵ oli 6,3 kuud (23,9 vs 17,6 kuud; HR=0,69; 95%CI 0,55-0,87). Uuringu üldpopulatsioonis oli PFS kasu BICR poolt hinnatuna 4,8 kuud (9,9 vs 5,1 kuud; HR= 0,50; P<0,001) ning elulemuse kasu 6,1 kuud (22,9 vs 16,8 kuud; HR=0,69, CI 0,55-0,86). Urija poolt hinnatuna oli HR+ sihtgrupis PFS kasu 5,4 kuud (9,6 vs 4,2 kuud, HR=0,37, CI 0,3-0,46) ja kogu sihtgrupis PFS kasu 4,6 kuud (8,8 vs 4,2 kuud, HR=0,36, CI 0,29-0,45). TNBC alagrupi patsientide (T-DXd grupis 40 patsienti vs TPC grupis 18 patsienti) PFS kasu oli 3,4 kuud (6,3 vs 2,9 kuud, HR=0,29, 95%CI 0,15-0,57), kuid elulemuskasu ei olnud statistiliselt oluline (17,1 vs 8,3 kuud, HR=0,58, 95%CI 0,31-1,08). Üldine ravivastuse määr (ORR) oli HR+ kohordis 52,6% vs 16,3% ning kogu kohordis 52,3% vs 16,3%. Üldpopulatsiooni alagrupi analüüsis olid üldelulemuse ravitulemused mõnevõrra paremad ja statistiliselt olulised eelnevalt 1 keemiaravi saanud patsientidel võrreldes vähemalt 2 keemiaravi saanutega: 7,3 kuud (25,5 vs 18,2 kuud; HR=0,62, 95%CI 0,46-0,83) vs 4,1 kuud (18,1 vs 14,0 kuud; HR=0,78, 95%CI 0,57-1,07).

Rahvusvaheliste ravijuhendite soovitused:

ESMO⁶: HR+/HER2- MBC 1. rea ravi koosneb endokriinravist (aromataasi inhibiitorid, fulvestrant) kombineeritult CDK 4/6 inhibiitoriga või ilma, vastavalt haiguse iseloomule, varasemale ravile ja patsiendi seisundile (tõendatuse tase I, soovitus tugevus A). Haiguse progresseerudes soovitatakse veel üht rida endokriinravi kemoterapiaale ning testida võimalike mutatsioonide PIK3CA, ESR1, gBRCA1/2 olemasolu ja nendest lähtuvalt teostada sihtmärkravi (alpelisiib+fulvestrant, elatsestrant, PARP inhibiitorid olapariib, talasopariib) (soovitused vastavalt IB, IA, IA). Kui patsient on ohustava organpuudulikkuse tõttu saanud vähemalt 1 rea keemiaravi ja diagnoositud on madala HER2 tasemega metastaatiline rinnavähk, siis soovitatakse ravi T-DXd-ga (IA, ESMO-MCBS 4⁷). Edasistes raviridades on valida keemiaravi, sakituzumab või T-DXd vahel, lähtudes bioloogiliste markerite staatusest ja ravimite kättesaadavusest.

TNBC soovitatakse esmalt testida diagnostiliste markerite suhtes (gBRCAm; PD-L1+) ning vastavalt tulemustele kasutada PARP-inhibiitorit (IA) või platiinapõhist keemiaravi (IA) või immuunravi kombinatsioonis keemiaraviga (atesolizumab IIA, pembrolizumab IA). Juhul kui

* PFS hindamine BICR poolt lõpetati peale esmast analüüsi (jaanuar 2022, jälgimisaja mediaan 18,4 kuud), sest eesmärk-PFS oli saavutatud.

diagnostiliste markerite testid on negatiivsed, siis on valikraviks taksaani või antratsükliini monoravi või organpuudulikkuse korral keemiaravide kombinatsioonid (+/- bevatsizumab). Järgnevates raviridades on võimalik soovitatav ravi sakituzumab (IA) või keemiaravi või T-DXd (madala HER2 taseme korral; IB, ESMO-MCBS 4) või keemiaravi (eribuliin, kapetsitabiin, vinorelbiin), sõltuvalt kasvaja bioloogiliste markerite staatusest ning ka ravimite kättesaadavusest.

NCCN⁸: ravijuhend soovib T-DXd kasutada 2. ravireas madala HER2-tasemega patsientidel, kes metastaatilise haiguse raviks on saanud vähemalt ühe eelneva keemiaravi liini, kui tegu on HR+ kasvajaga, siis peab lisaks olema täidetud tingimus, et haigus ei allu endokriinravile (kategooria 1, eelistatud[†]). TDXd-d võib kasutada ka hilisemas ravireas, kui 2.ravireas ei ole seda kasutatud. Alternatiivsete ravimite soovitused on toodud tabelites 1 ja 2.

Tabel 1.

SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^a

HR-Positive and HER2-Negative with Visceral Crisis [†] or Endocrine Refractory		
Setting	Subtype/Biomarker	Regimen
First Line	No germline <i>BRCA1/2</i> mutation ^b	Systemic chemotherapy BINV-Q (5)
	Germline <i>BRCA1/2</i> mutation ^b	PARPi (olaparib, talazoparib) ^c (Category 1, preferred)
Second Line	HER2 IHC 1+ or 2+/ISH negative ^d	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ^e (Category 1, preferred)
	Not a candidate for fam-trastuzumab deruxtecan-nxki	Sacituzumab govitecan ^f (Category 1, preferred) Systemic chemotherapy BINV-Q (5)
Third Line and beyond	Any	Systemic chemotherapy BINV-Q (5)
	Biomarker positive (ie, MSI-H, NTRK, RET, TMB-H)	Targeted agents BINV-Q (6)

Tabel 2.

SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^a

HR-Negative and HER2-Negative (Triple-Negative Breast Cancer; TNBC)		
Setting	Subtype/Biomarker	Regimen
First Line	PD-L1 CPS $\geq 10^9$ regardless of germline <i>BRCA</i> mutation status ^b	Pembrolizumab + chemotherapy (albumin-bound paclitaxel, paclitaxel, or gemcitabine and carboplatin) ^h (Category 1, preferred)
	PD-L1 CPS $< 10^9$ and no germline <i>BRCA1/2</i> mutation ^b	Systemic chemotherapy BINV-Q (5)
	PD-L1 CPS $< 10^9$ and germline <i>BRCA1/2</i> mutation ^b	• PARPi (olaparib, talazoparib) (Category 1, preferred) • Platinum (cisplatin or carboplatin) (Category 1, preferred)
Second Line	Germline <i>BRCA1/2</i> mutation ^b	PARPi (olaparib, talazoparib) (Category 1, preferred)
	Any	Sacituzumab govitecan ^f (Category 1, preferred) Systemic chemotherapy BINV-Q (5)
	No germline <i>BRCA1/2</i> mutation ^b and HER2 IHC 1+ or 2+/ISH negative ^d	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ^e (Category 1, preferred)
Third Line and beyond	Biomarker positive (ie, MSI-H, NTRK, RET, TMB-H)	Targeted agents BINV-Q (6)
	Any	Systemic chemotherapy BINV-Q (5)

1.3. Alternatiiv

Arvestades T-DXd näidustust (peale metastaatilise haiguse keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist) ning asjaolu, et uuringusse kaasatud HR+ patsiendid pidid olema ka saanud vähemalt ühe endokriinravi ja olema randomiseerimise ajal edasiseks endokriinraviks sobimatud ning asjaolu, et HR+ korral soovitatakse ravijuhistes vähemalt kahte endokriinravi, on HR+/HER2- patsientide puhul on tegu peamiselt IV ravireas patsientidega (see ühtib ka uuringusse kaasatud patsientidega, kelle eelnevate metastaatilise haiguse raviridade mediaan oli 3) või vähestel juhtudel (ca 5%) I-II rea

[†] tugineb kõrgetasemelisel tõendusel, uniformne NCCN konsensus, et sekkumine on asjakohane.

patsientidega, kui tegu on vistseraalse kriisiga ja kes vajavad kiiret ravivastust. TNBC sihtgrupis on tegu peamiselt II rea patsientidega. Kirjeldatud ravisegmentides võib alternatiiviks pidada erinevaid keemiaravi skeeme teenuse 228R raames (sh antratsükliinid, taksaanid, tsüklofosfamiid, kapetsitabiin). TNBC sihtgrupil võib potentsiaalseks tulevaseks alternatiiviks pidada ka sakituzumabi, mille osas hetkel läbirääkimised on käimas.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

T-DXd soovitatav annus on 5,4 mg/kg manustatuna intravenoosse infusioonina iga 3 nädala tagant (21-päevase tsükli) kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. 63-70 kg kaaluva patsiendi üheks infusiooniks kulub 340-378 mg. Arvestades patsientide arvu ning teenuse jagunemist erinevatesse vähikeskustesse, ei ole viaali jagamine tõenäoline. Seega lähtub Tervisekassa kulude prognoosimisel eeldusest, et ühe patsiendi raviks kulub korraga kuni 4 viaali ravimit (400 mg). Algannus tuleb manustada 90-minutilise intravenoosse infusioonina. Kui patsient talub infusiooni hästi, võib järgmisi annuseid manustada 30-minutiliste infusioonidena. Müügiloahoidja hinnapakumise (100 mg N1 haiglaapteegile xxxxx €) kohaselt maksab üks manustamiskord xxxx €. DB054 uuringus oli T-DXd ravi mediaankestus 8,2 kuud (ca 12 tsükli), mis teeb ühe patsiendi ravi maksumuseks xxxxx €. Ca 16,4% patsientidest kestis ravi T-DXd-ga vähemalt 18 kuud, on tõenäoline, et aritmeetiline ravikestus on pikem kui 8,2 kuud, kuid täpsemaid andmeid Tervisekassale esitatud ei ole.

T-DXd ravitavatel patsientidel peab olema dokumenteeritud kasvaja madala HER2-tasemega staatus, mida määratletakse IHC skooriga 1+ või skooriga IHC 2+/ISH-, mis on hinnatud CE-märgistusega IVD-meditsiiniseadmega. Kui see ei ole saadaval, tuleb HER2-staatus hinnata alternatiivse valideeritud meetodiga. HER2 testimise võimekus on olemas Eestis kõigis vähikeskustes, seda teostatakse rutiinselt kõigil rinnavähi patsientidel, seega lisakulu T-DXd rahastamine diagnostika vaates kaasa ei too.

Euripid andmebaasi andmetel on Eesti konfidentsiaalne hulgemüügiostuhind võrreldes teiste Euroopa riikidega soodsaim. Tervisekassal puudub informatsioon täiendavate hinnakokkulepete kohta erinevates riikides, mis sageli on deklareeritud hindadest madalamad. Selliste erikokkulepete olemasolu on markeeritud mitmed riigid.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)⁹ – ravimi hüvitamist ei soovitata, sest ravimi kulutõhusus võrreldes TPC-ga ületas olulisel määral aktsepteeritava lävendi ülempiiri £30,000/QALY-t ka isegi siis, kui täiendavalt võeti QALY-de arvutamisel 1,2-kordse kaaluga arvesse haiguse raskust (nn *severity modifier*), innovatsiooni ja võimalikke täiendavaid majandusanalüüsis käsitlemata kasusid. Enim mõjutas tulemust üldelulemuse ekstrapoleerimine ja progressioonijärgse tervisekasu väärtused. Kohase võrdlusena osal patsientidel peeti ka sakituzumabi, kuid kaudse võrdluse tulemused olid nii ebakindlad, et järeltõlge võrdleva efektiivsuse kohta teha ei olnud võimalik.

Šotimaa (SMC)¹⁰ – ravimi hüvitamist soovitatakse võttes arvesse ravimile pakutud konfidentsiaalset allahindlust (nn. *Patient Access Scheme*) ja täiendavaid otsustuskriteeriume (*SMC decision modifiers*). Taotleja baasstsenaariumis oli kulutõhus vs TPC £89 772 (arvutatud avalike hindadega, ca 105 876€[‡]). Enim mõjutas analüüsis kulusid T-DXd maksumus ja

[‡] Antud tulemus ja ka kõik järgnevad välisvaluutas toodud tulemused on eurodesse arvestatud Eesti Panga 01.07.2024 päevakursi alusel.

progressioonivaba perioodi ressursikulu. Tundlikkuse analüüsid (kasutades ajahorisonti 5-10 aastat, 0% viaalijagamist, ravimi 100% doosiintensiivsust/RDI, šotlaste kaalu 70 kg ja pikkust 1,64m, elulemuskasu lõppemist 5 aastal), jäi tulemus avalike hindadega £96 757 - £127 972 (114 114 - 150 928 €) vahele. Ravimiga saavutatav oluline elulemuskasu ja orbravimiga võrdsustatud ravi kriteeriumid võimaldasid majandusanalüüsis siiski kokkuvõttes aktsepteerida suuremat ebakindlust.

Iirimaa (NCPE)¹¹ – ravim on hindamisel

Austraalia (PBAC)¹²: ravimi hüvitamist ei soovitata. Katmata ravivajadust hinnati mõõdukaks ning kulutõhusust väga ebasoodsaks ning taotleja poolt alahinnatuks. Taotleja baasstsenaariumis 5% diskonteerimismääraga võideti T-DXd-ga võrreldes TPC-ga 0,53 eluaastat (2,47 vs 1,94), 0,541 QALY-t (2,17 vs 1,63) ning kulutõhusus jäi vahemikku \$75,000 - < \$95,000 (ca 46 558 - 58 973 €). Ekspertide hinnangul jäi aga usutav kulutõhusus pigem vahemikku \$155,000 - < \$255,000/ QALY (ca 96 220 – 158 297 €/QALY), võidetud QALY-de arv vahemikku 0,411-0,541. Enim mõjutas tulemusi elulemuse modelleerimise statistiline funktsioon ja viaalijagamise küsimus. Kohaseks peeti korrigeerida mõlemas grupis RDI väärtused ja järgnevate raviridade maksumused, eeldada 0% viaalijagamist, lähtuda 10-aastasest ajahorisondist, korrigeerida tervisekasu väärtuseid PF (mõlemas grupis 0,881) ja PD staadiumides (mõlemas grupis 0,609), kasutada DB-04 uuringust Kaplan-Maieri PFS, OS and TTD andmeid uuringuperioodiga kaetud perioodil, OS ekstrapoleerimisel kasutada sõltumatut Weibulli parameetrilist funktsiooni ning lisaks korrigeerida järgnevate raviridadega seotud andmed. Positiivseks hüvitamise otsuseks on vaja saavutada kulutõhususe tase \$45,000- \$50,000/QALY (ca 27 934 – 31 039 €/QALY) ning patsientide arvu ebakindlusega seotud eelarveriski maandamiseks sõlmida mahupiiranguga riskijagamise lepe. Taotleja esitas ka TNBC alagrupis kulumineerimise analüüsi võrreldes sakituzumabiga, kuid ekspertide hinnangul ei asendaks T-Dxd seda, vaid sakituzumab jääks eelistatud ravivalikuks tulenevalt kindlamatest (*robust*) andmetest.

Kanada (CADTH)¹³: ekspertide hinnangul oli esitatud majandusanalüüs T-DXd-d nii kulude kui tervisekasude eelduste osas põhjendamatult soosiv. Võrreldes taotleja poolt esitatud analüüsiga, kohandasid eksperdid ajahorisondi 12-aastalt 10-le, arvestasid ravikestust ja maksumust PFS järgi, lähtusid tervisestaadiumites ühesugustest tervisekasu väärtustest, arvestasid kõrvaltoimetest tuleneva tervisekahjuga (nn disutility) ning eeldasid, et järgnevaid raviridasid saavad patsiendid mõlemas grupis sarnases mahus. Kordusanalüüsis leiti, et ravimi tõenäoline kulutõhusus vs keemiaravi on \$303 924/QALY (ca 206 596 €) (lisakulu \$168 104/ca 114 271 €; võidetud QALY-de arv 0,55). Saavutamaks aktsepteeritavat kulutõhususe taset \$50,000/ QALY (ca 33 988 €), peab ravimi hind langema vähemalt 75%.

3.2 Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügilohoidja esindaja on esitanud kulutõhususe analüüsi, milles võrreldakse T-DXd arsti valitud keemiaraviga (TPC) mitteresetseeritava või metastaatilise madala HER2- tasemega rinnavähiga patsientidel. Aluseks on kulutõhususe mudel, mis on välja töötatud UK tervishoiusüsteemi jaoks ning kohandatud Eesti oludele. Arvutused on esitatud 20 aastases ajaperspektiivis ja diskonteerimise määraga 5%. Mudel kasutab ravimi T-DXd jaoks andmeid uuringust DB04. Baasstsenaariumis võidetakse T-DXd kasutamisel võrreldes võrdlusraviga 0,85 täiendavat eluaastat ja 0,77 täiendavat kvaliteetset eluaastat ning ravimi täiendkulu tõhususe määr kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta **ICER/QALY on xxxxx eurot**. Täpsem info on toodud tabelis 3. Taotleja poolt esitatud mudeli üksikkomponentide stsenaariumite analüüsis mõjutab

tulemusi enim ajahorisondi lühendamine 5-le aastale ning üldelulemuse ekstrapoleerimise statistiline funktsioon, samuti T-DXd maksumus.

Tabel 3. Taotleja baasstsenaariumi kulutõhususe arvutuse tulemused

Ravi	Kulud	Võidetud eluaastad (LYG)	Võidetud QALY-d	ICER/LY	ICER /QALY
TPC	xx xxx €	1,67	1,34		
T-DXd	xx xxx €	2,52	2,11		
erinevus	xx xxx €	0,85	0,77	xxxxxx €	xxxxxx €

Tervisekassal on analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

- 1) ajahorisont. Arvestades, et Kanadas, Austraalias ja Ühendkuningriigis pidas müügiloahoidja kohaseks kasutada 12-aastast ajahorisonti ning rahvusvahelised eksperdid 5-10 aastat, on Tervisekassa hinnangul põhjendatud kasutada 10-aastast ajahorisonti.
- 2) viaalijagamine. Arvestades T-DXd viaalisuurust (100 mg), ravimi säilitamise nõudeid ning prognoositud patsiente Eestis, on kohane sarnaselt teistele riikidele arvestada ravimkaoga (nn *waste*, ehk 0% viaalijagamist).
- 3) tervisekasu väärtused. Sarnaselt Kanadale ja Austraaliale peab Eesti kohaseks lähtuda tervisestaadiumide põhistest tervisekasu väärtust (st mitte arvestada grupiti erinevat ja T-DXd soovimat tervisekasu): progressioonivabas haiguse staadiumis 0,881 ja progresseerunud haiguse staadiumis 0,609. Seda põhjusel, et ravi katkestajaid kõrvaltoimete tõttu oli enam T-DXd grupis (16,2% vs 8,1%) ning avatud disainiga DB04 uuringus kogutud kirjeldavad (*exploratory*) andmed ei võimaldanud teha usaldusväärseid järeldusi ravi mõjust elukvaliteedile (mh järeldasid Kanada eksperdid, et T-DXd ohutusprofiil on keemiaravist kehvem pidades silmas interstitsiaalse kopsuhaiguse, mis ei ole ravitav ja mõjutab elukvaliteeti pikaajaliselt, riski).
- 4) üldelulemuse ekstrapoleerimine. Taotleja on mudelis kasutanud üldelulemuse ekstrapoleerimisel T-DXd haaras log-logistic funktsiooni ning võrdlusgrupis Gamma funktsiooni, seejuures kirjeldab ravimitootja aga Tervisekassale esitatud tehnilises raportis baasstsenaariumina log-logistic funktsiooni kasutamist mõlemas grupis kõige paremini sobivatena.
- 5) DB04 uuringus oli võrdlusravimiteks eribuliin (51,1%), kapetsitabiin (20,1%), gemtsitabiin (10,3%), nab-paklitakseel (10,3%) või paklitakseel (8,2%) ning samade osakaaludega on arvestatud ka majandusanalüüsis. Eestis on eribuliin kitsalt rahastatud 3. ravireas[§], nab-paklitakseel vaid TNBC I ravireas kombinatsioonis atesolizumabiga^{**}, mistõttu ei ole tegu kohaste võrdlustega kummaski taotletavas alagrupis. Sellest lähtuvalt korregeeris Tervisekassa kapetsitabiini, gemtsitabiini ja paklitakseeli osakaalud proportsionaalselt vastavalt 52,1%, 26,7% ja 21,2%.

Kokkuvõte kirjeldatud muudetud sisendparameetrite mõjust tulemustele on toodud tabelis 4.

[§] 228R raames eribuliini monoravi 3. rea keemiaravina paiksest kaugelt arenenud või metastaatilise rinnavähiga patsiendil, kelle haigus on progresseerunud pärast vähemalt kaht kaugelt arenenud haiguse keemiaraviskeemi kuni järgneva progresseerumiseni. Varasem ravi peab olema sisaldanud mõnda antratsükliini ja taksaani, välja arvatud juhul, kui need on vastunäidustatud;

^{**} 408R: mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähiga patsiendilt, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon on $\geq 1\%$ ning kes ei ole saanud celnevat kemoteraapiat metastaatilise haiguse raviks, kombinatsioonis immuunraviga kuni haiguse progresseerumiseni.

Tabel 4

Stsenaariumi nr	Stsenaariumi kirjeldus	võidetud QALY-de arv	kulutõhusus (ICER/QALY)
0	taotleja baasstsenaarium: 20 a horisont; 100% viaalijagamist/no waste; tervisekasu väärtused (T-DXd PF 0,850, PD 0,823; TPC PF 0,818, PD 0,785); OS ekstrapoleerimine T-DXd grupis log-logistic ja TPC Grupis gamma	0,77	xxxxxx €
1	10 a horisont	0,69	97 682 €
2	0% viaalijagamist/include waste	0,77	101 826 €
3	tervisekasu väärtused (PF 0,881 ja PD 0,609)	0,68	100 811 €
4	OS ekstrapoleerimine (mõlemas grupis log-logistic funktsioon)	0,57	114 808 €
5	võrdlusravimite osakaalud kohandatud Eesti oludele	0,77	98 277 €
6	kombinatsioon stsenaariumidest 1-5	0,49	166 708 €

Kordusanalüüsi tulemusel võidetakse T-DXd-ga võrreldes keemiaraviga 0,54 täiendavat eluaastat (2,42 vs 1,87, st 6,5 kuud) ja **0,49 QALY-t** (1,83 vs 1,34) ning kulutõhusus ICER/LYG on 150 032 € ning **ICER/QALY on 166 708 €**. Saadud tulemus on sarnane Austraalia ja Kanada ekspertide poolt usutavaks peetud võidetud QALY-de vaates (s.o 0,411-0,55) ning võidetud eluaastate hulk on võrreldav uuringus saadud tulemusega 6,1 kuud. Saavutamaks kulutõhususe taset 40 000 €/QALY, peab ravimi maksumus langema xx% (kulutõhus 100 mg viaali hind haiglaapteegile xxxxx €).

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja prognoosib Vähiregistri andmetele ja ekspertide hinnangutele tuginedes, et aastas vajab ravi metastaatilise haiguse ravi ca 200 patsienti, kellest madala HER2 tasemega on ca 44% ehk 88 patsienti, kellest peale keemiaravi vajavad järgmist ravivõimalust ca 40 patsienti, järgneval neljal aastal 35-60 patsienti. Täpsete andmebaaside puudumise tõttu on prognoos ligikaudne.

Tervisekassa andmetel palbotsikliibi ja ribotsikliibi (rahastatud HR+ I või II ravireas) on aastatel 2020-2023 kokku kasutanud 408 unikaalset isikut (2020. 86, 2021. 169, 2022. 238 ning 2023. 264). Kuna patsientide ravi CDK4/6 inhibiitoriga võib kesta ca 2-3 aastat, siis patsientide arv aastases statistikas kumuleerub ning 4 aasta keskmisena võib järeldada, et unikaalseid isikuid on ravil aastas keskmiselt 102. Kui eeldada, et nendest jätkab ca 80% ehk 82 patsienti 3. ravireas ning neist omakorda 80% ehk 66 patsienti IV reas. Lisaks tuleb arvestada, et ca 5% patsientidest on kiired progresseerujad, tähendab see lisaks ca 6 patsienti ($102/0,95*0,05$). TNBC I rea immuunravi (rahastatud alates 01.01.23) on saanud kokku 16 isikut, mis on kooskõlas taotlusega¹⁴. Arvestades, et PD-L1 positiivsed moodustavad ca 41%, teeks see I rea TNBC patsientide koguarvuks 39 patsienti. Kui eeldada, et ca 80% saavad ravi II ravi reas, siis võiks patsiente olla kuni 32. Kõiki sihtgruppe kokku liites on võimalik patsientide arv Tervisekassa statistikale tuginedes $66+6+32=104$ patsienti. Arvestades, et nendest kuni pooled on madala HER2 tasemega, teeks see kokkuvõttes kuni 52 patsienti, mis on suurusjärguna kooskõlas taotleja prognoosiga.

Kokkuvõttes prognoosib taotleja aastas ravile 35-60 patsienti ja 420-837 ravitsükli, mis teeb ravimikuluks **xxxxxxx € aastas**. Samal ajal väheneb kõnealusel ravireas keemiaravi kasutamine.

Arvestades, et uuringus kestis TPC 3,5 kuud (ca 5 3-nädalast tsükli), siis ühe patsiendi kohta jääks ära või lükkuks hilisemaks keemiaravi 935€ ulatuses, 40 patsiendi korral aastas 37 406 € võrra, mis kokkuvõttes omab lisakulu hinnangule marginaalset mõju.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks:

Positiivse hüvitamise otsuse korral on ravimi hüvitamine põhjendatud madala HER2- tasemega (IHC 1+, IHC 2+/ISH-) TNBC või endokriinresistentse HR+ rinnavähi raviks patsientidel, kes eelnevalt on saanud metastaatilise haiguse korral maksimaalselt ühe rea keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist. Hilisemates raviridades ei ole ravimi rahastamine tulenevalt tagasihoidlikumast kliinilisest kasust ning ebaselgest patsientide arvust piisavalt põhjendatud.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Trastuzumabderukstekaani monoterapiana mitteresetseeritava või metastaatilise madala HER2- tasemega rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes eelnevalt on saanud metastaatilise haiguse korral keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist	
Ettepaneku esitaja	AstraZeneca Eesti OÜ	
Teenuse alternatiivid	Keemiaravi 228R raames	
Kulutõhusus	Taotleja baasstsenaariumis xxxxxx €/QALY, Tervisekassa kordushinnangus 166 708 €/QALY	
Omaosalus	Ei ole põhjendatud	
Vajadus	35-60 patsienti ja 420-837 ravitsükli aastas	
Teenuse piirhind	Kuna viaalijagamine on ebatõenäoline, siis 100 mg maksumus	
Kohaldamise tingimused	Jah, Vt punkt 4.4	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	xxxxxxx aastas	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	AstraZeneca Eesti OÜ taotleb trastuzumabderukstekaani rahastamist monoterapiana mitteresetseeritava või metastaatilise madala HER2- tasemega rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes eelnevalt on saanud metastaatilise haiguse korral keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist. Peamiselt tähendab see ravimi kompenseerimist HR+ patsientidele IV ravireas ja nn kiiretele progresseerujatele I-II ravireas ning TNBC II ravireas. Võrreldes arsti valitud keemiaraviga lükkas T-DXd edasi haiguse progressiooni ja parandas elulemust. Ravimi kulutõhusus on ebasoodne – Tervisekassa analüüsis 166 708 €/QALY kohta. Saavutamaks kulutõhususe taset 40 000 €/QALY, peab ravimi	

	maksumus langema xx%. Positiivse hüvitamisotsuse korral oleks lisakulu taotletud hinna juures Tervisekassa eelarvele aastas ca xxxxxxxx €.
--	--

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas_02Haigestumus_04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/
- ² https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/enhertu-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
- ³ https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_et.pdf
- ⁴ Modi et al Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. NEJM June 5 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
- ⁵ Modi S et al. Trastuzumab Deruxtecan(T-DXd) Versus Treatment of Physician’s Choice (TPC) in Patients With HER2-Low Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer: Updated Survival Results of the Randomized, Phase 3 DESTINY-Breast04 Study. Presentation 376O, ESMO Congress, 2023 Madrid
- ⁶ Ann Oncol 2021;32(12): 1475-1495. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023 <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>
- ⁷ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-351-1>
- ⁸ Breast Cancer v3.2024 – June 17, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- ⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10813/documents/674>
- ¹⁰ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-full-smc2608/>
- ¹¹ <https://www.ncpe.ie/trastuzumab-deruxtecan-enhertu/>
- ¹² <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/files/trastuzumab-deruxtecan-psd-nov-2023.pdf>
- ¹³ <https://www.cadth.ca/trastuzumab-deruxtecan-0>
- ¹⁴ https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2020/1417_tautlus_avalik.pdf