

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Kadcyla (trastuzumabemtansiini) sihtgrupi laiendamine: väljakirjutamise õiguse laiendamine ka patsientidele, keda on eelnevalt ravitud pertuzumabiga
Taotluse number	1644
Kuupäev	juuli 2024

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Roche Eesti OÜ taotleb ravimi Kadcyla (trastuzumabemtansiini) väljakirjutamise õiguse laiendamist patsientidele, keda on eelnevalt ravitud pertuzumabiga.

Rinnanähk on naiste levinuim pahaloomuline kasvaja, igal aastal diagnoositakse Eestis üle 700 esmashaigestumise¹. Rinnanähi elulemusmäär on naistel esinevate kasvajatest üks paremaid, kuid see sõltub tuumori staadiumist avastamise hetkel ning kasvaja bioloogilistest omadustest. Ligikaudu 15-20% rinnakasvajatest esineb HER2 geeni amplifikatsioon ehk tegu on inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori 2-positiivse metastaatilise rinnanähiga (edaspidi *HER2+*). Tegu on bioloogiliselt agressiivse rinnanähi vormiga, mida iseloomustavad kõrge progresseerumisrisk, aju metastaasid, halb ravile alluvus. Metastaatiline rinnanähk on ravimatu haigus ning ravi eesmärgid on haiguse progressiooni aeglustamine, elukvaliteedi säilitamine, sümptomite leevendamine ja võimalusel üldise elulemuse pikendamine.

1.2. Taotletav teenus

Trastuzumabemtansiin (Kadcyla, edaspidi T-DM1) on näidustatud²

- monoterapias HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähi adjuvantraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on invasiivne jääkkasvaja rinnanäärmes ja/või lümfisõlmedes, pärast taksaanipõhist neoadjuvant- ja HER2-sihtmärkravi.
- monoterapias HER2-positiivse, mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas eraldi või kombineeritult. Patsiendid peavad olema kas: saanud eelnevat ravi lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse tõttu või neil peab olema tekkinud haiguse retsidiiv adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu.

Tervisekassa rahastab T-DM1 monoterapiat teenuse 394R „Rinnakasvaja ravi trastuzumabemtansiiniga, 260 mg“ raames, kui kasvajal esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsed) järgmistel tingimustel:

1) II–III staadiumi rinnanähi adjuvantraviks, kui patsiendil on jääktuumor rinnanäärmes ja/või lümfisõlmedes pärast neoadjuvantravi taksaani ja HER2-sihtmärkraviga. Tervisekassa võtab tasu maksmise kohustuse üle maksimaalselt 14 ravikuuri eest;

2) mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks kuni haiguse progresseerumiseni täiskasvanud patsiendil, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas eraldi või kombineeritult. Patsient peab olema saanud eelnevat ravi lokaalselt

kaugelearenenud või metastaatilise haiguse tõttu või patsiendil peab olema tekkinud haiguse retsidiiv trastuzumab-adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu, seejuures ei tohi patsient olla saanud eelnevat ravi pertuzumabiga.

Seega, kui patsient on saanud I ravireas ravi pertuzumabiga, ei ole võimalik teostada ravi T-DM1-ga II ravireas.

T-DM1 rahastuse aluseks II ravireas olid uuringud EMILIA ja TH3RESA. Mõlemas III faasi randomiseeritud avatud kliinilises uuringus hinnati T-DM1 efektiivsust ja ohutust HER2+ mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel. **EMILIA**³ uuringus võrreldes lapatiniib + kapetsitabiiniga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud taksaani või trastuzumabi sisaldavat ravi (61% oli eelnevalt saanud 0-1 metastaatilise haiguse ravirida ja 39% vähemalt 2 ravirida) ning **TH3RESA**⁴ uuringus võrreldes uuringuarsti poolt vabalt valitud raviga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ravi raviskeemiga, mis sisaldas trastuzumabi ja lapatiniibi (keskmine eelnevate raviridade arv oli 4). Uuringutes leiti, et T-DM1 parandab progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaani 3,2 kuud (9,6 kuud vs 6,4 kuud, HR=0,65; 95%CI 0,55-0,77; p-väärtus < 0,0001) EMILIA uuringus ning 2,9 kuud (6,2 kuud vs 3,3 kuud, HR=0,53; 95%CI 0,42–0,66; p<0,0001) TH3RESA uuringus. Üldelulemuse (OS) mediaani parandas T-DM1 EMILIA uuringus 5,8 kuu võrra (30,9 kuud vs 25,1 kuud; HR=0,68; 95%CI 0,55-0,85; p-väärtus 0,0006) ning TH3RESA uuringus 6,9 kuu võrra (22,7 kuud vs 15,8 kuud; HR= 0,68; p=0,0007). EMILIA uuringus oli 10,3% T-DM1 patsientidest saanud I ravireas pertuzumabi, kuid neid patsiente eraldi ei analüüsitud. TH3RESA uuringus pertuzumabi saanud patsiente ei olnud.

Toona kehtinud ravijuhendis ESMO ABC3⁵ juhiti tähelepanu, et T-DM1 efektiivsus duaalse blokaadi (pertuzumab + trastuzumab) järgselt on teadmata. Pertuzumab ja T-DM1 olid müügiloa saanud üsna lähestikku (Perjeta 06.03.2013, Kadcyla 15.11.2013). Tervisekassale teadaolevalt oli avaldatud üks väikesemahuline 82 patsiendiga retrospektiivne uuring (**Dzimitrowicz et al 2016**)⁶, kuhu kaasati patsiendid, kes T-DM1 eelselt olid saanud ravi pertuzumabiga. Patsiendid said ravi T-DM1-ga erinevates raviridades: 32% I-II reas, 48% IV või hilisemas ravireas. Uuringus analüüsiti vähemalt 6 kuud ravi saanud patsientide hulka (*prolonged duration on therapy*, PDT) ja kasvaja vastuse määra (*tumor response rate*, TR). Need tulemused olid kehvemad kui PFS ja üldise ravivastuse määr mõõdetava haigusega patsientide seas (ORR) tulemused põhiuuringutes EMILIA ja TH3RESA: 30,8% uuringusse kaasatud patsientidel kestis ravi vähemalt 6 kuud, põhiuuringutes arvestades PFS mediaane, oli tulemus vähemalt 50%. Kasvaja vastuse määr oli 17,9% võrreldes ORR EMILIA uuringus 43,6% ja TH3RESA uuringus 31%. Samuti oli uuringus oluliselt lühem ravi kestus – 4 kuud. Kuna tegu oli mõnevõrra erinevate tulemusnäitajate kaudse võrdlusega, ei olnud võimalik teha lõplikke järeldusi pertuzumabi saanud sihtgrupi T-DM1 ravi kasu osas. Seega kokkuvõttes seati T-DM1 rahastusele piirang tulenevalt ebaselgest kliinilisest kasust kolmikravi kasutamise järgselt.

Tänaseks on publitseeritud täiendavate uuringute tulemusi metastaatilise HER+ rinnavähiga patsientidega, kus T-DM1 saanud patsiendid on eelnevalt saanud pertuzumabi. Taotleja esitas randomiseeritud avatud II faasi uuringu PERNETTA, retrospektiivsete uuringute ning mõningate päriselu andmete analüüside tulemuste lühikirjeldused. Nendest nähtub, et eelnevalt pertuzumabi saanud patsientide PFS mediaan/ravikestus T-DM1-ga II või hilisemas ravireas jäi vahemikku 2,8-7,7 kuud. Täpsemalt, 6,8 kuud avatud uuringus **PERNETTA** (105 pt, II ravirida)⁷, 7,1 kuud (32 pt, II ravirida) ja 4,2 kuud (32 pt, III ravirida) retrospektiivses analüüsis **Urruticoechea et al (2017)**⁸ patsientidel, kes katkestasid ravi pertuzumabi ja trastuzumabiga III faasi uuringutes

CLEOPATRA ja PHEREXA* ning said seejärel T-DM1. **Conte et al (2019)**⁹ mitmekeskeselises vaatlusuuringus 77 patsiendiga ja jälgimisajaga 7 kuud leiti, et kolmikravi järgselt T-DM1 saanud patsientide PFS mediaan oli 6,3 kuud, OS mediaan ei olnud saavutatud, 1- aasta OS oli 82%. **Schneeweiss et al (2018)**¹⁰. PRAEGNANT registri analüüsis 58 patsiendiga, kes said kolmikravi järgselt T-DM1, leiti et ravikestused olid II, III ja \geq IV ravireas vastavalt: 7,7 kuud, 4,2 kuud ja 4 kuud. Kirjeldatud uuringutes ei eksisteerinud võrdlusgruppi eelnevalt pertuzumabi mittesaanud patsientidega. Taoline võrdlusgrupp oli olemas kolmes järgnevas uuringus.

Pizzuti et al. (2019)¹¹ retrospektiivses vaatlusuuringus analüüsiti muuhulgas pertuzumabi ja T-DM1 järjestikuse kasutamise mõju. 371 patsienti said T-DM1 II ravireas, nendest 177 patsienti oli eelnevalt saanud I reas pertuzumabi ja 194 trastuzumabil baseeruvat ravi. T-DM1 ravitulemused olid statistiliselt oluliselt kehvemad patsientidel, kes olid eelnevalt saanud pertuzumabi: PFS mediaan 5,6 kuud vs 8 kuud (p = 0,02) ning samuti olid halvem 3. aasta elulemuse määr (62,7% vs 82,9% p=0,01). Siiski analüüsis, mis hindas II rea T-DM1 kasu (371 pt) sõltumata eelnevast ravist võrreldes mõne muu raviskeemiga (160 pt), leiti, et T-DM1 parandas patsientide PFS-i: 7 kuud vs 6 kuud (p = 0,003). Uuringu autorid diskuteerisid, et pertuzumab+trastuzumab ja T-DM1 vahel võib olla ristresistentsuse mehhanism.

Sarnasele tulemusele jõuti ka prospektiivses uuringus (**Noda-Narita et al, 2019**)¹², kuhu kaasati 42 mHER+ patsienti: T-DM1 PFS mediaan oli kehvem kui eelnevalt oli patsient saanud pertuzumab+trastuzumabi vs trastuzumabi: 2,8 kuud vs 7,8 kuud (p = 0,003). Tulemused olid kehvemad ka retrospektiivses vaatlusuuringus (**Vici et al, 2017**)¹³, kus hinnati T-DM1 kasu (250 pt) erinevates raviridades ning mille alagrupianalüüsis leiti samuti, et patsiendid, kes olid eelnevalt saanud pertuzumabi (47 pt), nende PFS oli 4 kuud (vs mittesaanutel 6 kuud) ning OS 17 kuud (vs mittesaanutel 22 kuud).

Lisaks on Tervisekassa hinnangul on kohane arvestada ka kõrge kvaliteediga DESTINY-Breast03 uuringu tulemustega. III faasi randomiseeritud prospektiivses mitmekeskeselises avatud kontrollitud efektiivsuse ja ohutusuuringus **DESTINY-Breast03**^{14,15} võrreldi omavahel mitteresetseeritava või metastaatilise HER2+ rinnavähi ravivõtte T-DM1 ja trastuzumabderukstekaani (T-DXd). T-DXd gruppi kaasati 261 patsienti ja T-DM1 gruppi 263 patsienti. Patsiendid olid saanud varem metastaatilise haiguse ravi trastuzumabi ja taksaaniga, sh pertuzumabi oli saanud 62% trastuzumabderukstekaani patsientidest ja 60% T-DM1 patsientidest. Pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena RECIST v1.1 põhjal oli PFS (esmane tulemusnäitaja): 28,8 kuud T-DXd grupis vs 6,8 kuud T-DM1 grupis (HR=0,33; 95% CI 0,26–0,43; p<0,0001) ning ORR vastavalt 79,7% vs 34,2% ja üldelulemuse mediaan 52,6 versus 42,7 kuud (HR=0.73; 95% CI, 0.56–0.94). Ka antud uuringu diskussiooni osas juhitakse tähelepanu, et EMILIA uuringus saavutati T-DM1-ga mõnevõrra parem ravitulemus (PFS 9,6 kuud), mida seostatakse varasemalt pertuzumab-ravi mittesaamisega.

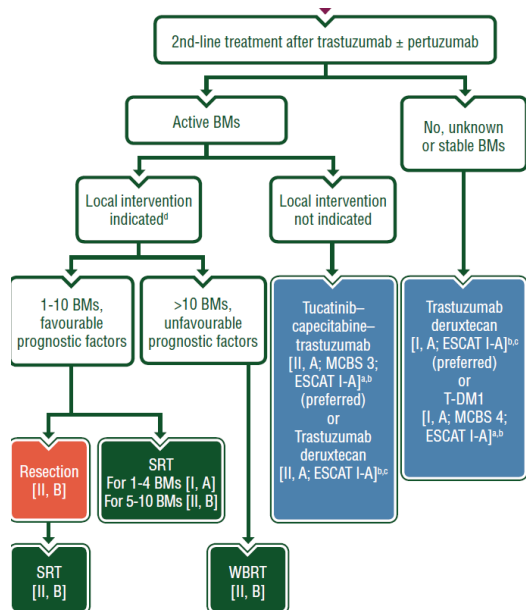
Kokkuvõttes võib järeldada, et T-DM1 aitab edasi lükata haiguse progressiooni patsientidel, kes on eelnevalt saanud pertuzumabi, kuid tulemused on kaudsel hinnangul ca 2-3 kuu võrra kehvemad võrreldes patsientidega, kes eelnevalt pertuzumabi saanud ei olnud. Täpne põhjus selleks on veel välja selgitamata.

* CLEOPATRA analüüsis pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeli kasutamist HER2+ metastaatilise rinnavähi esmavaliku ravina (I ravirida) ning PHEREXA trastuzumabi + kapetsitabiin +/- pertuzumabi patsientidel, kellel haigus progresseerus metastaatilise rinnavähi esmavaliku trastuzumabil põhineva ravi ajal või pärast seda (II ravirida).

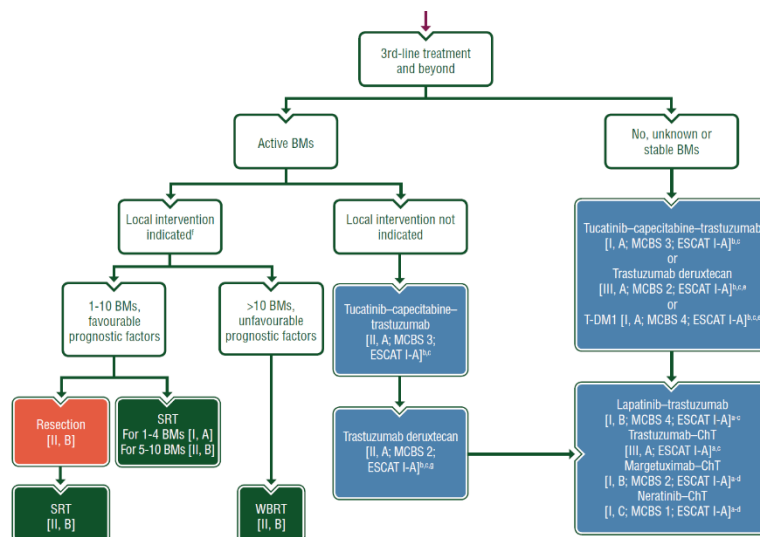
Rahvusvaheliste ravijuhendite soovitus:

ESMO ravijuhis (2021)¹⁶ soovib T-DM1 kaugelearenenud HER2+ rinnavähi ravis stabiilsete või teadmata ajumetastaasidega patsientidel II ravireas (IA) või III ravireas (IA), ESMO-MCBS skoor 4[†]. II reas on eelistatud raviskeemiks sellistel patsientidel T-DXd (IA, ESMO-MCBS skoor 4)[‡] ning aktiivsete ajumetastaaside korral, kui lokaalne ravi pole näidustatud, tukatiniibi kombinatsioonravi[§] (IIA, ESMO-MCBS skoor 4^{**}). Kokkuvõtvalt on soovitus alates II ravireast toodud joonistel 1 ja 2.

Joonis 1.



Joonis 2.



NCCN rinnavähi ravijuhend (v4.2024)¹⁷ soovib mHER2⁺rinnavähi korral II ravireas T-DXd (kategooria 1^{††} soovitus, eelistatud raviskeem). T-DM1 kasutamist II ravireas soovitakse juhul, kui T-DXd ei ole näidustatud ning samuti soovitatakse ravimit III või hilisemas ravireas, kuid juhatakse tähelepanu, et optimaalne ravijärjestus on teadmata. Tukatiniib+trastuzumab+kapetsitabiini soovitatakse eelistatud raviskeemina III ja hilisemas ravireas, kuid ka II ravireas. Hilisemates raviridades soovitatakse erinevaid trastuzumabi või TKI kombinatsioone keemiaraviga, sest neist usutakse kliinilist kasu olevat, kuid tõdetakse, et tõendus nende ravimite kasutamiseks peale pertuzumabi, T-DM1 või T-DXd või tukatiniibi sisaldanud raviskeeme, on puudulik. Teggu on kategooria 2A soovitustega^{†††}. Täpsem info tabelis 1.

1.3. Alternatiiv

II ravireas on patsientidele, kes on I ravireas saanud pertuzumabi kättesaadavad trastuzumab koos või ilma keemiaravita teenuste 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, kolmenädalane ravikuur“ ja 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur)“ raames.

[†] <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-3-1>

[‡] <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-342-1>

[§] Läbirääkimised soodustuse saamiseks on ravimi müügilohoidja esindajaga käimas

^{**} <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-167-1>

^{††} tugineb kõrgetasemelisel tõendusel, uniformne NCCN konsensus, et sekkumine on asjakohane

^{†††} tugineb madalama tasemega tõendusel, uniformne NCCN konsensus, et sekkumine on asjakohane

Tabel 1.SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^k

HR-Positive or -Negative and HER2-Positive ^{l,k}	
Setting	Regimen
First Line ^l	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (Category 1, preferred)
	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel (preferred)
Second Line ⁿ	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ^m (Category 1, preferred)
Third Line	Tucatinib + trastuzumab + capecitabine ⁿ (Category 1, preferred)
	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) ^o
Fourth Line and Beyond (optimal sequence is not known) ^p	Trastuzumab + docetaxel or vinorelbine
	Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin
	Capecitabine + trastuzumab or lapatinib
	Trastuzumab + lapatinib (without cytotoxic therapy)
	Trastuzumab + other chemotherapy agents ^{q,r}
	Neratinib + capecitabine
	Margetuximab-cmk + chemotherapy (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine)
Targeted Therapy Options BINV-Q (6)	

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

T-DM1 soovitatav annus on 3,6 mg/kg kehakaalu kohta manustatuna veeniinfusiooni teel iga 3 nädala järel (21-päevane tsükkel). Seega kuni 72,2 kg kaaluva patsiendi ühes ravitsükli vajaminev kogus on 160 mg (ehk 1 160 mg N1 ravimipakend + 1 100 mg N1 ravimipakend), mis arvestades taotleja poolt hetkel tagatud T-DM1 hinda teeb patsiendi ühe ravitsükli maksumuseks **xxxxxx €**. Võttes arvesse andmeid ravi kestusest pertuzumabi mittesaanud patsientidel (kirjeldatud punktis 1), on tõenäoline, et ravi II ravireas kestab ca 5,6-7,7 kuud ehk 8-11 21-päevast ravitsükli. See teeb ühe patsiendi ravi maksumuseks **xxxxxx - xxxxxx €**.

Euripid andmebaasi andmetel on T-DM1 100 mg ja 160 mg Eesti konfidentsiaalne hulгимүүgiostuhind teistest Euroopa riikide^{§§} hulгимүүgiostuhindadest/hulгимүүgihindadest 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 metastaatilise rinnavähi näidustusel Ühendkuningriik (NICE, 2017)¹⁸: T-DM1 hüvitamist soovitatakse kordushindamise (vs trastuzumab + kapetsitabiin) tulemusel. Tingimuseks oli konfidentsiaalse allahindluse saavutamine, mis tagab aktsepteeritava kulutõhususe taseme, mis on kohane elulõpu ravi kriteeriumidele vastavale ravimile.

Iirimaa (NCPE, 2015)¹⁹: T-DM1 kulutõhusust hinnati võrdluses trastuzumab+ dotsetakseel ja lapatiniib+kapetsitabiiniga ning leiti, et mõlema võrdluse korral ei ole T-DM1 kulutõhus. Hilisemate konfidentsiaalsete läbirääkimiste tulemusel otsustati ravimi rahastuse kasuks.

Šotimaa (SMC, 2017)²⁰: ravimi kordushindamisel võttes arvesse orbravimiga võrdsustatud ravimi staatust ja elulõpu ravi kriteeriume ning lisaks täiendavat allahindlust langetati ravimi hüvitamise osas positiivne otsus.

Kokkuvõttes, NICE, NCPE ega SMC ei seadnud täiendavaid kitsendusi ametlikus näidustuses toodud sihtgruppi kirjeldusele.

^{§§} Belgia, Bulgaaria, Hispaania, Holland, Horvaatia, Iirimaa, Island, Tšehhi, Kreeka, Küpros, Läti, Poola, Rumeenia, Slovakkia, Sloveenia, Šveits, Taani, Ungari

Austraalia (PBAC, 2014)²¹: ravimi osas langetati positiivne hüvitamisostus läbi keemiaravimite programmi (*Efficient Funding of Chemotherapy Drugs Program*) peale kolmandat hindamist (vs lapatiniib + kapetsitabiin) ning sellele järgnenud täiendavaid läbirääkimisi. Eksperdid juhtisid tähelepanu, et seoses pertuzumabi lisandumisega esimesse raviliini, ei ole teada T-DM1 raviefekt teises raviliinis. See oli üks olulistest põhjustest, miks ravimi hüvitamist korduvalt edasi lükati. Eksperdid leidsid, et ebakindlus on aktsepteeritav, kui ravimi kulutõhusus jääb vahemikku \$45,000-\$75,000/QALY (28 000 – 47 000 €/QALY)^{***}.

Kanada (CADTH, 2014)²² ravim ei ole võrreldes lapatiniib+kapetsitabiiniga kulutõhus, kuid hüvitamist toetati tingimusel, et saavutatakse kulutõhususe paranemine aktsepteeritavale tasemele ning seda patsientidel, kelle ECOG sooritusstaatus on 0 või 1. Hinnangus juhiti tähelepanu, et puuduvad andmed T-DM1 efektiivsusest patsientidel, kes on I reas saanud ravi pertuzumabiga, mistõttu ei olnud võimalik soovitada ravimit antud patsiendigrupile informeeritult. Tõdeti, et ravivõimalused arenevad kiiresti, mistõttu provintsid võivad soovida koguda prospektiivselt täiendavaid andmeid pertuzumabi järel progresseerunud ja T-DDM1 ravi saanud patsientide ravi efektiivsuse kohta.

3.2 Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja esindaja ei ole esitanud kulutõhususe analüüsi taotletaval sihtgrupil. T-DM1 rahastuse aluseks oli lihtsustatud analüüs, mille metoodika tugines rinnakasvaja TTH raportis²³ kirjeldatule^{†††}. Lisaks arvestas haigekassa kulutõhususe arvutamisel TH3RESA uuringu PFS ja OS andmeid, EMILIA uuringu PFS andmeid ravi kestuse osas ning T-DM1 ja trastuzumab+paklitakseel hindu. Haigekassa leidis, et sellistel eeldustel kujuneb võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate hulgaks 0,348 QALY-t (PFS perioodis (6,2-3,3)/12*0,75 ning progresseerunud perioodis ((22,7-6,2)-(15,8-3,3))/12*0,5)²⁴. Ravimi kulutõhusus võrreldes trastuzumab+paklitakseeliga jäi läbirääkimiste tulemusel aktsepteeritava $\leq 40\,000$ €/QALY juurde. Seejuures tuleb arvestada, et 2017. a maksis võrdlusravina käsitletud trastuzumab+paklitakseeli ravikuur 2228,79 € vs 2024. aastal 198,76 €. Üle 10-kordne hinnalangus on tingitud trastuzumabi biosimilaride turuletulekust. Oluliselt muutunud võrdlusravi hinnaga ei saaks T-DM1 pidada kulutõhusaks juba rahastatud ega ka laiendatud näidustusel. Siiski on asjakohane täiendavalt läbi viia QALY-de arvutus taotletaval sihtgrupil tuginedes täiendavalt Vici et al, 2017 pertuzumabi saanud T-DM1 patsientide PFS tulemuse osas. Antud uuringule tuginemine on Tervisekassa hinnangul põhjendatud, sest pertuzumabi mittesaanud T-DM1 patsientide grupi tulemused on võrreldavad TH3RESA uuringu tulemustega (PFS 6 kuud vs 6,2 kuud, OS 22 kuud vs 22,7 kuud). Asendades lihtsustatud QALY-de arvutuses PFS tulemuse 6,2 kuud (TH3RESA) 4 kuuga (Vici et al) ning vähendades 2,2 kuu võrra ka elulemuse tulemust, siis on võidetud QALY-de arv **0,210**: (PFS perioodis (4-3,3)/12*0,75 ning progresseerunud perioodis ((22,7-2,2-4)-(15,8-3,3))/12*0,5)). Saadud tulemus on 40% madalam sellest tulemusest, mis oli toonase rahastusotsuse aluseks (0,348 QALY-t).

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja prognoosib Eesti onkoloogide hinnangule tuginedes kolmikravi järgselt T-DM1 ravi vajavate patsientide arvuks 20 patsienti aastas. Taotleja on ravikuuri pikkusena arvestanud 4,2 kuud – 7,1 kuud (6-10 3-nädalast tsüklit), mis teeb T-DM1 kuluks **xxxxxxx – xxxxx** €.

*** Eesti Panga 01.11.2014 päevakursi alusel

††† haiguse progressioonivabas faasis on elukvaliteet 0,75 ning progressiooni tekkides väärtusega 0,5

Kui arvestada, et samal ajal väheneks teenuse 229R kasutus 5-9 tsükli võrra ehk keskmiselt 7 tsükli võrra, tähendaks see 20 patsiendi kohta 27 370 euro suuruse kulu vähenemist, mis omab üsna marginaalset mõju lisakulu hinnangule. Kuna tegu ei ole tervistava raviga, siis tõenäoliselt lükkub antud ravi lihtsalt hilisemaks ehk kulu praktikas ära ei jääks.

Onkoloogide esindajad prognoosisid varasemates T-DM1 taotlustes, et II ravireas vajaksid T-DM1 ravi 15 patsienti metastaatilise haiguse relapsi järgselt ja 5 trastuzumabrefraktaarset patsienti aastas²⁵ ning adjuvantravis 20-28 patsienti aastas²⁶ ehk kokku kuni ca 50 patsienti aastas. Tervisekassa 2023. a raviarvete andmetel sai teenust 394R 78 isikut (597 teenuse osutamise korda), kvartalis oli keskmiselt ravil 40-50 isikut. Statistika ei võimalda eristada varajase ja kaugemale arenenud haigusega patsiente, seega ei saa ka hinnata, kas ja kummas segmendis on ravi saajate hulk prognoositust suurem (tuleb silmas pidada, et adjuvantravi võib kesta kuni 14 tsükli, mis võib tähendada, et adjuvantravi saav isik on kajastatud kahe aasta andmetes).

Arvestades taotleja poolt esitatud prognoosi, tähendaks piirangute leevendamine II ravireas patsientide arvu kahekordistumist. Võttes arvesse ca 40% väiksemat QALY-de arvu, oleks põhjendatud, et ka ravimi maksumus taotletaval sihtgrupil oleks samavõrd väiksem. Arvestades, et 597 teenuskorra eest on põhjendatud maksta täna kehtivat hinda ning lisanduva 190 teenuskorra eest (20 patsienti x ca $(8+11)/2=9,5$ ravitsükli isiku kohta) xxxxx €, teeks see kaalutud keskmiseks põhjendatud hinnaks xxxxxxx€, mis tähendab, et ravimi maksumus peaks vähenema ca xx%. 20 patsiendi 9,5 ravikuuri aastas maksaks Tervisekassale xxxxxxxx €, kuid täiendavalt tekiks kokkuvõttes olemasolevate patsientide arvelt ca xxxxxxx €, ehk muudatuse kogumõju oleks kokkuvõttes xxxxxxxx €. Arvestades lisaks võimalikku kokkuvõtetu teenuse 229R kasutamisest, oleks lisakulu xxxxxx €.

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 piirangu kustutamine põhjendatud:

2) mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks kuni haiguse progresseerumiseni täiskasvanud patsiendil, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas eraldi või kombineeritult. Patsient peab olema saanud eelnevat ravi lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse tõttu või patsiendil peab olema tekkinud haiguse retsidiiv trastuzumab-adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu, seejuures ei tohi patsient olla saanud eelnevat ravi pertuzumabiga.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kadcyla (trastuzumabemtansiini) sihtgrupi laiendamine: väljakirjutamise õiguse laiendamine ka patsientidele, keda on eelnevalt ravitud pertuzumabiga	
Ettepaneku esitaja	Roche Eesti OÜ	
Teenuse alternatiivid	Trastuzumab +/- keemiaravi (teenused 229R ja 228R)	
Kulutõhusus	Ebaselge, tõenäoliselt ca 40% kehvem võrreldes täna rahastatud pertuzumabi-mittesaanud sihtgrupiga	
Omaosalus	Ei ole põhjendatud	
Vajadus	Ca 20 patsienti ja 190 ravitsükli aastas	
Teenuse piirhind	Kuna viaalijagamise on ebatõenäoline, siis 260 mg maksumus	
Kohaldamise tingimused	Jah, Vt punkt 4.4	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Taotleja hinnangul kuni xxxxxxxx €. Aktsepteeritava hinna saavutamisel kuni xxxxxx €.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Roche Eesti OÜ taotleb Kadcyla (trastuzumabemtansiini, T-DM1) väljakirjutamise õiguse laiendamist patsientidele, keda on eelnevalt ravitud pertuzumabiga. T-DM1 aitab edasi lükata haiguse progressiooni patsientidel, kes on eelnevalt saanud pertuzumabi, kuid tulemused on kaudsel hinnangul ca 2-3 kuu võrra kehvemad võrreldes patsientidega, kes eelnevalt pertuzumabi saanud ei olnud. Ravijuhendid soovivad T-DM1 kasutamist ühe alternatiivina II-III ravireas. Täpne kulutõhusus pertuzumabi saanud patsientide sihtgrupis on ebaselge, kuid tõenäoliselt ca 40% kehvem võrreldes rahastatud sihtgrupiga II ravireas. Taotleja poolt soovitud hinna juures tähendaks sihtgrupi laiendamine lisakulu kuni xxxxxxxx €.	

6. Kasutatud kirjandus

¹https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/

² https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_et.pdf

³ Verma S. et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2012;367:1783-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124

⁴ Krop IE. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014. Published Online. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70178-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70178-0)

⁵ 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Annals of Oncology 28: 16-33, 2017 doi:10.1093/annonc/mdw544 Published online 5 December 2016

⁶ Dzimitrowicz H et al. T-DM1 Activity in Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancers That Received Prior Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab. Journal of Clinical Oncology. v 34 no 29 10.10.2016

⁷ Huober J, Weder P, Ribí K, et al. Pertuzumab Plus Trastuzumab With or Without Chemotherapy Followed by Emtansine in ERBB2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023;9(10):1381-1389. doi:10.1001/jamaoncol.2023.2909

-
- ⁸ Urruticoechea, A. et al., Efficacy of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (MBC) previously treated with pertuzumab (P). ASCO Meeting Abstract from the 2017 ASCO Annual Meeting JCO 35, 1023-1023(2017). https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1023
- ⁹ Conte B et al. T-DM1 Efficacy in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer Progressing After a Taxane Plus Pertuzumab and Trastuzumab: An Italian Multicenter Observational Study. Clin Breast Cancer. E-pub Date: [published online ahead of print] 2019. DOI # 10.1016/j.clbc.2019.09.001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31735691>
- ¹⁰ Schneeweiss A et al. Progression free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients treated with trastuzumab emtansine (T-DM1) after previous treatment with pertuzumab in patients with advanced breast cancer (NCT02338167). Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium in San Antonio, TX; December 4–8, 2018. SABCS Abstract #P6-17-22. http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS_2018_PFS_and_OS_of_patients_treated_with_T-DM1.pdf
- ¹¹ Pizzuti L et al. Distinct HR expression patterns significantly affect the clinical behavior of metastatic HER2+ breast cancer and degree of benefit from novel anti-HER2 agents in the real world setting. Int J Cancer. E-pub Date: [published online ahead of print] July 2019. DOI # 10.1002/ijc.32583. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31330065>
- ¹² Noda-Narita S et al. Comparison of the efficacy of trastuzumab emtansine between patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers previously treated with combination trastuzumab and pertuzumab and with trastuzumab only in Japanese population. Breast Cancer 2019 Jul;26:492–8
- ¹³ Vici P et al. A retrospective multicentric observational study of trastuzumab emtansine in HER2 positive metastatic breast cancer: A real-world experience. Oncotarget 2017;8:56921-56931. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28915642>
- ¹⁴ Cortés J et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med 2022;386:1143-54. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022
- ¹⁵ Hurvitz SA et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial Lancet 2023; 401: 105–17
- ¹⁶ Gennari A. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Annals of Oncology. Volume 32 - Issue 12 – 2021, 1475-1495
- ¹⁷ NCCN Breast Cancer 2024, v 4. July 3, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- ¹⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/TA458>
- ¹⁹ <https://www.ncpe.ie/trastuzumab-emtansine-kadcyla/>
- ²⁰ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-emtansine-kadcyla-resubmission-99014/>
- ²¹ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/pertuzumab-trastuzumab-psd-11-2014.pdf>
- ²² <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-kadcyla-mbc-fn-rec.pdf>
- ²³ Adamson A, Jaal J, Jõgi K, Pisarev H, Kiivet R-A. HER2-positiivsete rinnakasvajate kemoterapia kliiniline tõendus põhjus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu toimetised; 2016
- ²⁴ https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2017/1070_kth_2017.pdf
- ²⁵ https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2017/1070_taotlus.pdf
- ²⁶ https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2020/1418_taotlus_avalik.pdf