

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Mitteopereeritava või metastaatilise HR+/HER2- rinnavähi monoteeraapia saktizumabgovitekaaniga
<b>Taotluse number</b>	1611
<b>Kuupäev</b>	08.05.2024

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

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotletakse saktizumabgovitekaani monoteeraapiat mitteopereeritava või metastaatilise hormoonretseptor(HR)- positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori 2(HER2)-negatiivse rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud hormoonravi ja vähemalt kaks täiendavat süsteemset ravi kaugelearenenud haiguse korral.

**Teenuse osutamise näidustus on õige, asjakohane ning põhjendatud Eesti oludes**

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

**Esitatud haiguse iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane.**

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

Saktizumabgovitekaan on trofoblast raku pinna antigeen 2 (Trop-2) – suunatud antikeha-ravim konjugaat, mis koosneb humaniseeritud anti-Trop-2 monoklonaalsest antikehast konjugeerituna aktiivse metaboliidi irinotekaaniga. Trop-2 on kõrgelt ekspresseeritud soliidtuumorites, eriti HR+/HER2- ja triple-negatiivses rinnavähis (>90%) ning on seotud tuumori progressiooni ja halva prognoosiga.

Saktizumabgovitekaan on varasemalt heaks kiidetud metastaatilise kolmik-negatiivse rinnavähi ravis patsientidel, kes on saanud vähemalt 2 varasemat keemiaravi.

Antud taotluses toetatakse tervishoiuteenuse tõenduspõhisusel TROPiCS-02 uuringule (1).

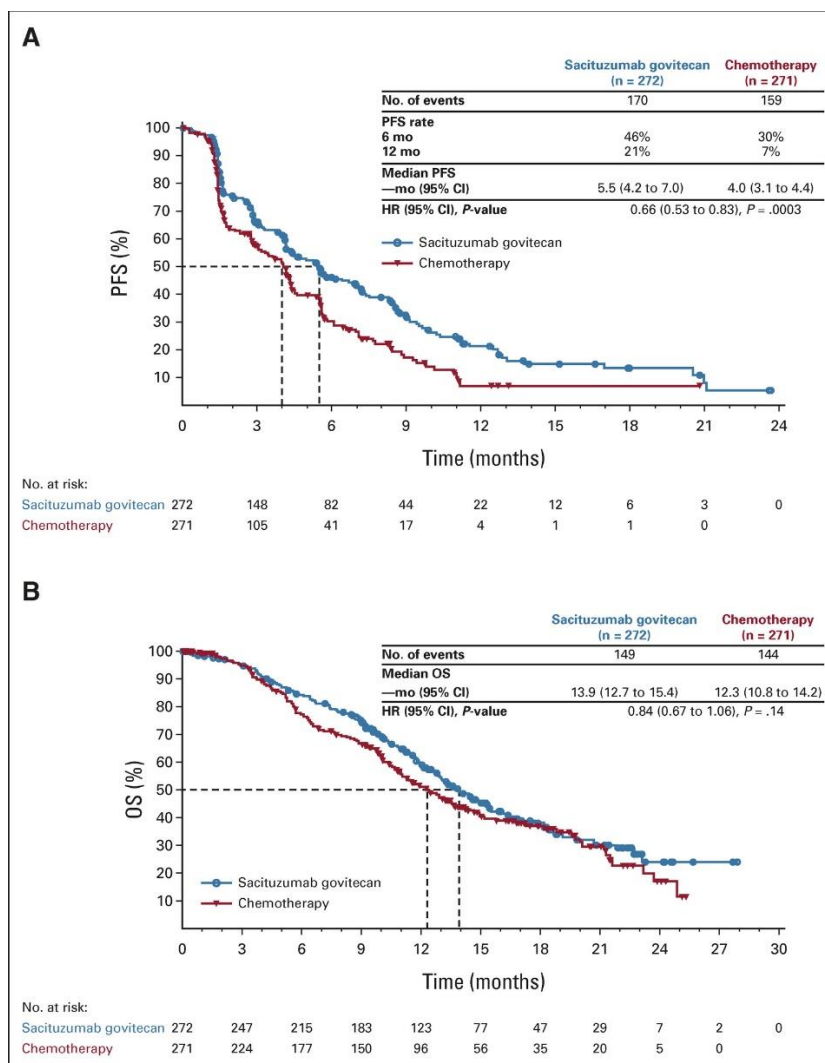
**TROPiCS-02** uuring – mitmekeskuseline randomiseeritud III faasi uuring 543 patsiendiga, kellel oli mitteresetseeritav lokaalselt arenenud või metastaatiline HR-positiivne, HER2-negatiivne rinnavähk, kelle haigus progresseerus peale ravi CDK 4/6 inhibiitoriga, hormoonravi või taksaani. metastaatilise haiguse korral olid patsiendid saanud vähemalt kaks varasemat keemiaravi skeemi. Patsiendid said kas saktizumabi või monokeemiaravi (arsti valikul kas eribuliin, vinorelbiin,

gemtsitabiin või kapetsitabiin) kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Patsiendid randomiseeriti sakituzumabgovitekaan rühma (n=272) (10mg/kg intravenoosselt päevadel 1 ja 8 21-päevalises ravitsükklis) või monokeemiaravi (n=271). Patsiente raviti kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (progressioon-free survival – PFS). Peamiseks teiseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus (overall survival – OS), täiendavad teised tulemusnäitajad olid objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja patsientide teatatud tulemused (PRO-d).

Keskmine PFS oli 5,5 kuud (95% CI: 4,2...7,0) sakituzumabgovitekaan rühmas ja 4 kuud (95% CI: 3,1...4,4) monokeemiaravi rühmas (hazard ratio (HR) 0,661 (95% CI: 0,529...0,826); p=0,0003). Keskmine OS oli 14,4 kuud sakituzumabgovitekaan rühmas (95% CI: 13,0...15,7) ja 11,2 kuud (95% CI: 10,1...12,7) monokeemiaravi rühmas (HR 0,789 (95% CI: 0,646...0,964) p=0,0200).



Tabel. TROPiCS-02 uuringu efektiivsuse tulemusnäitajad.

**TABLE 2.** Summary of Treatment Efficacy (per blinded independent central review)

Efficacy Outcome	SG (n = 272)	Chemotherapy (n = 271)
Median PFS, months (95% CI),	5.5 (4.2 to 7.0)	4.0 (3.1 to 4.4)
HR; P (95% CI)	0.66 (0.53 to 0.83); P = .0003	
PFS rate, %, months (95% CI)		
6	46 (39 to 53)	30 (24 to 37)
12	21 (15 to 28)	7 (3 to 14)
Median OS, months (95% CI)	13.9 (12.7 to 15.4)	12.3 (10.8 to 14.2)
HR; P (95% CI)	0.84 (0.67 to 1.06); P = .14	
Objective response rate, No. (%)	57 (21)	38 (14)
Best overall response, No. (%)		
Complete response	2 (1)	0
Partial response	55 (20)	38 (14)
Stable disease	142 (52)	106 (39)
Stable disease $\geq$ 6 months	35 (13)	21 (8)
Progressive disease	58 (21)	76 (28)
Not evaluable	15 (6)	51 (19)
CBR, <sup>a</sup> No. (%)	92 (34)	59 (22)
Median DOR, months (95% CI)	7.4 (6.5 to 8.6)	5.6 (3.8 to 7.9)

Abbreviations: CBR, clinical benefit rate; DOR, duration of response; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; SG, sacituzumab govitecan.

<sup>a</sup>CBR is defined as the percentage of patients with a confirmed best overall response of complete response, partial response, and stable disease  $\geq$  6 months.

Sakituzumabgovitekaan parandas statistiliselt oluliselt nii PFS-i kui OS-i võrreldes keemiaravirühmaga.

**TROPiCS-02 uuring, mis taotluses esitati, on antud kontekstis asjakohane, andmed on asjakohaste tulemusnäitajate kohta ning tulemused on statistiliselt olulised.** Rohkemaid asjakohaseid uuringuid PubMed andmebaasist ei leidnud.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on välja toodud võimalikud kõrvaltoimed ravimiomaduste kokkuvõttest. Lisaks olid esitatud asjakohased andmed sagedasemate kõrvaltoimete ravi kohta.

Toon lisaks välja TROPiCS-02 uuringus välja tulnud sagedasemad kõrvaltoimed (1). TROPiCS-02 uuringus kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks ( $\geq$ 25%) sakituzumabgovitekaaniga ravitud patsientide seas võrreldes monokeemiaravi saanud patsientidega olid neutropeenia (70% vs 54%), diarröa (57% vs 16%), iiveldus (55% vs 31%), alopeetsia (46% vs 16%), väsimus (37% vs 29%) ja aneemia (34% vs 25%). Kõige sagedasemad 3. või kõrgema astme kõrvaltoimed ( $>$ 5%) olid neutropeenia (51% vs 38%), leukopeenia (9% vs 5%), kõhulahtisus (9% vs 1%) ja väsimus (6% vs 2%). (1)

*Tabel. TROPiCS-02 uuringus ilmnenuid kõrvaltoimete sagedus*

**TABLE 3.** Summary of Treatment-Related AEs of Any Grade ( $\geq 10\%$ ) and Worst Grade 2 or Grade  $\geq 3$  ( $\geq 5\%$ ) in the Safety Population (all patients who received  $\geq 1$  dose of study treatment)

Treatment-Related AE <sup>a</sup>	SG (n = 268)			Chemotherapy (n = 249)		
	All Grade	Grade 2	Grade $\geq 3$	All Grade	Grade 2	Grade $\geq 3$
Hematologic, No. (%)						
Neutropenia <sup>b</sup>	188 (70)	45 (17)	136 (51)	134 (54)	29 (12)	94 (38)
Anemia <sup>c</sup>	91 (34)	44 (16)	17 (6)	62 (25)	31 (12)	8 (3)
Leukopenia <sup>d</sup>	37 (14)	7 (3)	23 (9)	23 (9)	8 (3)	13 (5)
Lymphopenia <sup>e</sup>	31 (12)	11 (4)	10 (4)	25 (10)	7 (3)	8 (3)
Febrile neutropenia	14 (5)	0	14 (5)	11 (4)	0	11 (4)
GI, No. (%)						
Diarrhea	152 (57)	56 (21)	25 (9)	41 (16)	12 (5)	3 (1)
Nausea	148 (55)	56 (21)	3 (1)	77 (31)	23 (9)	7 (3)
Vomiting	50 (19)	12 (4)	1 (< 1)	30 (12)	8 (3)	4 (2)
Constipation	49 (18)	8 (3)	0	36 (14)	8 (3)	0
Abdominal pain	34 (13)	12 (4)	2 (1)	17 (7)	4 (2)	0
Others, No. (%)						
Alopecia	123 (46)	105 (39)	0	41 (16)	18 (7)	0
Fatigue	100 (37)	37 (14)	15 (6)	73 (29)	31 (12)	6 (2)
Asthenia	53 (20)	26 (10)	5 (2)	37 (15)	19 (8)	2 (1)
Decreased appetite	41 (15)	9 (3)	1 (< 1)	34 (14)	13 (5)	1 (< 1)
Neuropathy <sup>f</sup>	23 (9)	8 (3)	3 (1)	38 (15)	16 (6)	6 (2)

NOTE. Assessed in the safety population.

Abbreviations: AE, adverse event; SG, sacituzumab govitecan.

<sup>a</sup>Patients may report more than one event per preferred term. AEs were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities v24.0, and AE severity was graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0.

<sup>b</sup>Combined preferred terms of neutropenia and neutrophil count decreased.

<sup>c</sup>Combined preferred terms of anemia, hemoglobin decreased, and red blood cell count decreased.

<sup>d</sup>Combined preferred terms of leukopenia and WBC count decreased.

<sup>e</sup>Combined preferred terms of lymphopenia and lymphocyte count decreased.

<sup>f</sup>Combined preferred terms of gait disturbance, hypoesthesia, muscular weakness, neuropathy peripheral, paresthesia, and peripheral sensory neuropathy.

## Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta.

### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses on esitatud tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta kliinilise uuringu alusel. Taotluses puuduvad andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas.

### 6. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega.

Taotluses on alternatiivse raviviisina välja toodud monokeemiaravi. Monokeemiaravi on HR+/HER- rinnavähi ravis kasutusel tavapraktikana. Sakituzumabgovitekaani võrdlus monokeemiaraviga on välja toodud punktis 3.

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

*European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021.* aasta juhistes sakituzumabi ei sisaldu, sest ravimil puudus juhiste koostamise hetkel HR+/HER- näidustus.

Sakituzumabi ESMO-MCBS kliinilise kasu skoor HR+/HER2- näidustusel on 4 (2).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) juhistes on sakituzumab soovitatud kui eelistatud 2. rea ravivõimalus (pärast süsteemset ravi või PARP inhibiitorit) Hormoonrefraktaarse või vistseraalses kriisis kaugelearenenud HR+/HER2- rinnavähi ravis.(3)

American Society of Clinical Oncology (ASCO) - Sakituzumabi võib pakkuda metastaatilise HR+/HER2- rinnavähiga patsientidele, kes on hormoonravirefraktaarsed ja kes on saanud vähemalt kaks eelnevat keemiaravi rida metastaatilises staadiumis. (4)

#### **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Sakituzumabi manustatakse intravenoosse infusioonina annuses 10mg/kg üks korda nädalas 21-päevaste ravitsükli 1. ja 8. päeval. Esimene infusioon manustatakse 3-tunnise perioodi vältel, edasised infusioonid 1...2-tunnise perioodi vältel. Soovitatav on infusioonieelne ravi antiemeetikumide, antipüreetikumide, H1 ja H2 blokaatorite või kortikosteroididega.

**Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta. Taotleja poolt kuluandmeid pole esitatud.**

#### **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

**Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.**

#### **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Teenuse osutamise kogemus Eestis puudub.

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

Prognoositav patsientide arv on esimesel aastal 20 isikut, teisel aastal 40 isikut ja alates kolmandast aastast 55 isikut. Mediaan ravikestuseks arvestati TROPiCS-02 uuringu põhjal 4,1 kuud ehk 5,9 ravitsükli ehk keskmiselt 11,8 manustamiskorda patsiendi kohta. Seega prognoositav teenuse esitamise kordade arv on esimesel aastal 236, teisel aastal 472 ja alates kolmandast aastast 649.

**Esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta ning teenuse prognoos on adekvaatsed.**

#### **12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle**

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Võrreldes praegu kehtiva standardraviga lisateenuseid ei lisandu.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Ei ole kohaldatav

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

228R. Sakituzumabi kasutusega väheneb või lükkub edasi keemiaravi kasutus HR+/HER2- patsientidel

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

Uusi ravijuhte ei lisandu

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

Teenuse osutamiseega kaasnevate kõrvaltoimete ohjamiseks vajaminevad uuringud on loetletud ohutuse peatükis

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

Puuduvad andmed

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Puuduvad andmed

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

Omaosalus ei ole põhjendatud

### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Ravi viivad läbi ainult onkoloogid – ravimi väär- ja liigkasutamine vähetõenäoline.

**Taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär- ja liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased.**

### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Ei ole kohaldatav

### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Ei ole vajalik

### **17. Kokkuvõte**

Taotletakse sakituzumabgovitekaani lisamist tervishoiuteenuste loetellu monoterapiana mitteopereeritava või metastaatilise HR+/HER2- rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud hormoonravi ja vähemalt kaks täiendavat süsteemset ravi kaugelearenenud haiguse korral.

Alternatiivseks raviviisiks on monokeemiaravi, mis on seni kasutusel standardravina. Trastuzumabderukstekaani tulemuslikkust ja ohutust võrreldes monokeemiaraviga võrdles TROPiCS-02 uuring, kus hinnati sakituzumabgovitekaani efektiivsust ja ohutust patsientidel, kellel oli mitteresetseeritav lokaalselt arenenud või metastaatiline HR-positiivne, HER2-negatiivne rinnavähk, kelle haigus progresseerus peale ravi CDK 4/6 inhibiitoriga, hormoonravi või taksaani. Metastaatilise haiguse korral olid patsiendid saanud vähemalt kaks varasemat keemiaravi skeemi. Keskmine PFS oli 5,5 kuud sakituzumabgovitekaan rühmas ja 4 kuud monokeemiaravi rühmas (H) 0,661; p=0,0003). Keskmine OS oli 14,4 kuud sakituzumabgovitekaan rühmas ja 11,2 kuud monokeemiaravi rühmas (HR 0,789; p=0,0200). Sakituzumabgovitekaan parandas statistiliselt oluliselt nii PFS-i kui OS-i võrreldes keemiaravirühmaga.

TROPiCS-02 uuringus kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks ( $\geq 25\%$ ) sakituzumabgovitekaaniga ravitud patsientide seas võrreldes monokeemiaravi saanud patsientidega olid neutropeenia (70% vs 54%), diarröa (57% vs 16%), iiveldus (55% vs 31%), alopeetsia (46% vs 16%), väsimus (37% vs 29%) ja aneemia (34% vs 25%). Kõige sagedasemad 3. või kõrgema astme kõrvaltoimed ( $>5\%$ ) olid neutropeenia (51% vs 38%), leukopeenia (9% vs 5%), kõhulahtisus (9% vs 1%) ja kurnatus (6% vs 2%).

ESMO on sakituzumabile andnud kliinilise kasu skoori 4, mis tähistab olulist kliinilist kasu, 2021. ESMO ravijuhistes sakituzumabi ei sisaldu. NCCN ravijuhistes on sakituzumab soovitatud kui eelistatud 2. rea ravivõimalus. ASCO ravijuhendis on tugev soovitus pakkuda sakituzumabi HR+/HER2- rinnavähiga patsientidele, kes on hormoonravirefrakataarsed ja kes on saanud vähemalt kaks eelnevat keemiaravi rida metastaatilises staadiumis.

## 18. Kasutatud kirjandus

1. H. S. Rugo et al., "Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS 02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial," *The Lancet*, vol. 0, no. 0, Aug. 2023, doi: 10.1016/S0140-6736(23)01245-X. Available: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01245-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01245-X/fulltext).
2. NCCN, "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 4.2023." Mar. 23, 2023. Available: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
3. W. J. Gradishar et al., "NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines," *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 21, no. 6, pp. 594–608, Jun. 2023, doi: 10.6004/jnccn.2023.0031. Available: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/21/6/article-p594.xml>
4. B. Moy, R. B. Rumble, L. A. Carey, and Chemotherapy and Targeted Therapy for Endocrine Pretreated or Hormone Receptor–Negative Metastatic Breast Cancer Expert Panel, "Chemotherapy and Targeted Therapy for Endocrine-Pretreated or Hormone

Receptor Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update,” *J Clin Oncol*, vol. 41, no. 6, pp. 1318–1320, Feb. 2023, doi: 10.1200/JCO.22.02807



## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	
<b>Taotluse number</b>	
<b>Kuupäev</b>	

### **1. Lühikokkuvõte taotlusest**

- 1.1. Ülevaade taotluse sisust
- 1.2. Taotletav teenus
- 1.3. Alternatiiv

### **2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud**

### **3. Kulutõhususe analüüs**

- 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud
- 3.2. Kulutõhusus Eestis

### **4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos**

- 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele
- 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused
- 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud
- 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

### **5. Kokkuvõte**

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul: