

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Mitteopereeritava või metastaatilise HR+/HER2- rinnavähi monoteraapia saktizumabgovitekaaniga
Taotluse number	1611
Kuupäev	05.2024

1. Lühikokkuvõte taotlusest

Swixx Biopharma OÜ taotleb saktizumabgovitekaani (*edaspidi* saktizumab) monoteraapia lisamist tervishoiuteenuste loetellu mitteopereeritava või metastaatilise HR+/HER2- rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud hormoonravi ja vähemalt kaks täiendavat süsteemset ravi kaugelearenenud haiguse korral. Taotletav näidustus vastab ravimi Trodelvy näidustusele¹.

Vähiregistri andmetel oli Eestis 2020. aastal 790 esmast rinnavähi juhtu, millest 784 olid naispatsiendid. Umbes pooltel juhtudel diagnoositakse vähk lokaalses staadiumis, naaberorganite haaratus või kaugmetastaasid esinesid 10,3% patsientidel. Rinnavähki suri aastatel 2016-2020 keskmiselt 254 inimest aastas.

HR+/HER2- rinnavähk on kõige levinum rinnavähi alatüüp (ca 73% juhtudest). Seda iseloomustab östrogeeni (ER) ja/või progesterooni retseptori (PR) ekspressioon ja HER2 ekspressiooni puudumine. Metastaatilise seisundini progresseerub HR+/HER2- rinnavähist ainult väike osa. Diagnoosimisel esineb *de novo* metastaatiline rinnavähk vaid umbes 6% HR+/HER2- patsientidest. Kõikidest HR+/HER2- metastaatilise rinnavähiga patsientidest moodustavad *de novo* diagnoositud 30-40%, ülejäänud 60-70% juhtudel on haigus progresseerunud varajasemast rinnavähi staadiumist. Kaugelearenenud/metastaatilisel HR+/HER2- rinnavähil on märkimisväärne negatiivne mõju patsiendi tervisega seotud elukvaliteedile, kusjuures suurem elukvaliteedi langus on seotud raviridade arvu suurenemisega. Teavitatakse sageli üldistest sümptomitest nagu valu, väsimus, depressioon ja unetus. Kõige häirivamaks sümptomiks peetakse sageli väsimust. Ka metastaaside paikmed võivad mõjutada haiguskoormust. Kõige levinumad on luumetastaasid, mis on seotud valu, hüperkaltseemia, patoloogiliste luumurdude ja liikuvuse vähenemisega. Vistseraalsed metastaasid on Prantsusmaa ESME registri andmetel rohkem kui pooltel (53,3%) esimest ravirida alustavatel HR+/HER2- metastaatilise rinnavähiga patsientidel. Vistseraalsete metastaaside puhul on näidatud, et maksametastaasid omavad olulist negatiivset mõju elukvaliteedile ja igapäevasele toimetulekule. Hormoonravi resistentsuse järgselt on HR+/HER2- metastaatilise haiguse elulemustulemused kehvad. Kliinilistes uuringutes on monokeemiaraviga (peamine ravivõimalus hilisemates raviridades) mediaanne progressioonivaba elulemus (PFS) 3–5 kuud ja üldine elulemus (OS) 12–18 kuud. Vistseraalsete metastaasidega patsientide prognoos on võrreldes mittevistseraalsete metastaasidega patsientidega halvem. On leitud, et vistseraalsete metastaaside esinemise korral on progressioonivaba elulemus 1,5 korda lühem kui ainult luumetastaasidega patsientidel: esimeses ravireas oli PFS vastavalt 9,6 kuud ja

¹ https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_et.pdf

13,6 kuud. Vistseraalse kriisiga patsientidel on leitud äärmiselt kehv prognoos: platinapõhise keemiaraviga vistseraalse kriisiga patsientidel oli mediaan OS 3,7 kuud ja ilma kriisita patsientidel 8,7 kuud ($p < 0,0001$).

Eestis on HR+/HER2- rinnavähi patsientidele Tervisekassa rahastusel kättesaadavad järgmised ravivõimalused:

- aromataasi inhibiitorid (AI) rinnavähi adjuvantraviks: anastrosool, eksmestaan ja letrosool;
- antiöstrogeen tamoksifeen rinnavähi adjuvantraviks;
- CDK4/6 inhibiitorid palbotsikliib ja ribotsikliib:
 - lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi I rea raviks kombinatsioonis AI-ga kuni haiguse progresseerumiseni;
 - lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi I rea raviks kombinatsioonis fulvestrandiga kuni haiguse progresseerumiseni patsiendile, kelle haigus on adjuvantse või neoadjuvantse AI foonil või 12 kuud pärast selle lõpetamist progresseerunud;
 - lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi II rea raviks kombinatsioonis fulvestrandiga kuni haiguse progresseerumiseni patsientidele, kes ei ole varasemalt ravi CDK-4/6 inhibiitoritega saanud.
- keemiaravi teenus 228R:
 - antratsükliinravi adjuvantkeemiaravina ja kaugele arenenud rinnavähi keemiaravina, kui patsient pole saanud adjuvantravis antratsükliini või adjuvantravist on möödas üle ühe aasta;
 - CMF kombinatsioonravi adjuvantkeemiaravina ja kaugele arenenud rinnavähi keemiaravina, kui patsiendil on ravi antratsükliinidega vastunäidustatud ning haigus on hea kuluga;
 - taksaani ja antratsükliini kombinatsioonravi regionaalsete metastaasidega kõrge riskiga haige adjuvantravis;
 - monoravi taksaaniga kaugele arenenud rinnavähiga patsiendil;
 - alternatiivina kemoterapia ravi gosereliiniga (kuni 24 süstet ühel patsiendil) pre- ja perimenopausis I ja II staadiumi hormoonsõltuva rinnavähiga patsiendil, kes kuulub keskmise riski gruppi (puuduvad regionaalsed metastaasid, kasvajakolde suurim läbimõõt on kuni kaks cm, diferentseerumisaste G1-G2, östrogeen- ja/või progesteronretseptor positiivsed);
 - dotsetakseeli ja kapetsitabiini kombinatsioonravi metastaatilise rinnavähi 2. rea ravina pärast antratsükliini;
 - eribuliini monoravi 3. rea keemiaravina paikselts kaugele arenenud või metastaatilise rinnavähiga patsiendil, kelle haigus on progresseerunud pärast vähemalt kaht kaugele arenenud haiguse keemiaraviskeemi kuni järgneva progresseerumiseni. Varasem ravi peab olema sisaldanud mõnda antratsükliini ja taksaani, välja arvatud juhud, kui need on vastunäidustatud;
 - fulvestrandi mono- või kombinatsioonravi östrogeenretseptorpositiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsiendil 2. rea ravina pärast tamoksifeeni või aromataasi inhibiitorit;
 - fulvestrandi mono- või kombinatsioonravi 1. rea ravina östrogeenretseptorpositiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsiendil, kelle haigus on adjuvantse või neoadjuvantse aromataasi inhibiitori foonil või 12 kuud pärast selle lõpetamist progresseerunud.

Eelpool nimetatud soodusravimeid kasutati 2023. a (diagnoos C50) järgmiselt:

Toimeaine	Isikute arv	Retseptide arv	Pakendite arv	Kulu Tervisekassale
L02BG04 - letrosool	2 241	11 010	21374,867	620 230,65 €
L02BG03 - anastrosool	1 227	6 327	12382	206 029,50 €
L02BA01 - tamoksifeen	1 041	4 588	8718	43 727,70 €
L02BG06 - eksemestaan	258	1 177	2149	72 879,63 €
L01EF01 - palbotsikliib	165	1 317	1382	1 422 945,43 €
L01EF02 - ribotsikliib	113	681	722	1 463 249,94 € ²
Total	4 488	25 100	46727,867	3 829 062,85 €³

Teenust 228R kasutas 2023. a 907 isikut ja Tervisekassa tasus nende ravi eest 988 525,94 eurot (statistika sisaldab ka teisi rinnavähi alatüüpe).

Sakituzumabi ohutust ja efektiivsust on hinnatud avatud mitmekeskuselises randomiseeritud III faasi uuringus TROPiCS-02⁴, milles osales 543 patsienti, kellel oli mitteopereeritav paikselt kaugelearenenud või metastaatiline HR+/HER2- rinnavähk ning kes olid kaugelearenenud haiguse raviks saanud eelnevalt kaks kuni neli süsteemset keemiaravi. (Neo)adjuvantne keemiaravi loeti sinna sisse, kui tegemist oli varajase relapsiga keemiaravi foonil (relaps 12 kuu jooksul). Patsiendid pidid eelnevalt olema saanud vähemalt ühe taksaanravi, vähemalt ühe hormoonravi ja vähemalt ühe ravi CDK4/6 inhibiitoriga. Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama sakituzumabi (10 mg/kg iv päevadel 1 ja 8 iga 21 päeva tagant) või arsti valikul monokeemiaravi (48% eribuliin, 23% vinorelbiin, 21% gemtsitabiin või 8% kapetsitabiin) kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (PFS) ning peamiseks teiseseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus (OS). Tulemuste avaldamise hetkel (03.01.2022, jälgimisaja mediaan 10,2 kuud) jäi sakituzumabi ravile veel 7% patsientidest ja keemiaravile 1,5% patsientidest. Suur osa patsientidest lõpetas ravi haiguse progresseerumise tõttu. Uuringu tulemused näitasid, et sakituzumabi kasutamine vähendab haiguse progresseerumise riski 35% (HR=0,66 (95% UV 0,53-0,83), p=0,0003): PFS mediaan oli sakituzumabi ja keemiaravi rühmas vastavalt 5,5 kuud (95% UV 4,2-7,0) ja 4 kuud (95% UV 3,1-4,4). OS mediaani veel ei saavutatud.

01.07.2022 avaldati pikema jälgimisaja (mediaan 12,5 kuud) tulemused⁵. Tulemuste avaldamise hetkel jäi sakituzumabi ravile veel 3% patsientidest ja keemiaravile 1% patsientidest. OS mediaan oli sakituzumabi ja keemiaravi rühmas vastavalt 14,4 kuud (95% UV 13-15,7) ja 11,2 kuud (95% UV 10,1-12,7), HR=0,789 (95% UV 0,646-0,964; p=0,02). Aasta pärast ravi alustamist oli sakituzumabi ja keemiaravi rühmas elus vastavalt 61% ja 47% patsientidest, kahe aasta pärast 25% ja 21% patsientidest.

² Tegelik kulu: ■■■ €

³ Tegelik kulu: ■■■ €

⁴ Rugo H. S. et al. (2022). Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 40 (29): 3365-3376. doi: 10.1200/JCO.22.01002

⁵ Rugo H. S. et al. (2023). 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*, 402(10411): 1423-1433. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01245-X.

ESMO (2021)⁶ HR+/HER- rinnavähi ravijuhend sakituzumabi kasutamist ei käsitle, kuna juhendi koostamise hetkel puudus sakituzumabil veel vastav näidustus. Sakituzumabi ESMO-MCBS kliinilise kasu skoor HR+/HER2- näidustusel on 4⁷.

NCCN (v2.2024)⁸ rinnavähi ravijuhendi järgi on sakituzumab soovitatud kaugelearenenud HR+/HER2- rinnavähi II rea ravis patsientidele, kes ei ole kandidaadid trastuzumabderuksteakaani raviks, hormoonravi, CDK4/6 inhibiitori ja vähemalt kahe süsteemse keemiaravi (millest üks on tehtud metastaatilise haiguse raviks ja millest üks on taksaan) järgselt. Samuti võib sakituzumabi kaaluda kasutada hilisemas ravireas, kui seda pole varem kasutatud (soovituse tugevus *category 1*).

ASCO (2022)⁹ rinnavähi ravijuhendi järgi võib sakituzumabi pakkuda metastaatilise HR+/HER2- rinnavähiga patsientidele, kes on hormoonravirefraktarsed ja kes on saanud vähemalt kaks eelnevat keemiaravi rida metastaatilises staadiumis.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimpreparaadi Trodelvy 200 mg N1 hind haiglaapteegile koos käibemaksuga on ■■■ eurot. Sakituzumabi soovitatav annus on 10 mg kehakaalu kg kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina üks kord nädalas 21-päevaste ravitsükli 1. päeval ning 8. päeval. Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuseni. Patsientide keskmine kehakaal oli TROPiCS-02 uuringus 68,3 kg, millele vastab sakituzumabi annus 683 mg ehk 4 viaali. Ravimi nelja viaaliga saab ravida patsiente kuni kehakaaluga 80 kg. Uuringu TROPiCS-02 järgi oli sakituzumabi ravikuuri mediaanpikkus 4,1 kuud ehk patsiendid võiksid sakituzumabi ravi saada keskmiselt ca 5,9 tsüklit. Keskmise patsiendi ühe ravikorra maksumus on seega ■■■ eurot, ühe ravitsükli maksumus on ■■■ eurot ja kuue ravitsükli maksumus ■■■ eurot. Aastane ravi (ca 17,4 tsüklit ehk ca 139 viaali) maksaks Tervisekassale ca ■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaal (NICE)¹⁰ on sakituzumabi kasutamine HR+/HER- rinnavähi ravis veel hindamisel ning hinnangu avaldamise tähtaeg on teadmata.

Kanada (CADTH)¹¹ toetab sakituzumabi kasutamist HR+/HER- rinnavähi ravis heas üldseisundis patsientidele, kes on saanud hormoonravi ja vähemalt kaks täiendavat süsteemset keemiaravi kaugelearenenud haiguse korral. Lisaks peavad patsiendid olema heas üldseisundis ning nad peavad olema eelnevalt ravitud vähemalt ühe taksaani ja vähemalt ühe CDK4/6 inhibiitoriga.

⁶ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext)

⁷ https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=&mcbs_score_cards_form%5Btested-agent%5D=Sacituzumab+govitecan

⁸ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

⁹ [https://society.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/practice-patients/documents/2023-Endocrine-Pretreated-HR-Neg-mBC-Rapid-Update-Summary-Table%20\(1\).pdf](https://society.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/practice-patients/documents/2023-Endocrine-Pretreated-HR-Neg-mBC-Rapid-Update-Summary-Table%20(1).pdf)

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10919>

¹¹ <https://www.cadth.ca/sacituzumab-govitecan-0>

Sakituzumabi ICER QALY saadi võrreldes uurija poolt valitud keemiaraviga kordusanalüüsil 506 807\$ (võideti 0,19 QALY). Taotleja ICER QALY oli 341 152\$ (võideti 0,3 QALY). Et pidada ravimit kulutõhusaks (ICER QALY <50 000\$), peaks ravimi hind langema vähemalt 88%. Kui mudelisse sisse arvata ka G-CSF kulud, peaks ravimi hind langema 95%. Mudeli puuduseks peeti liiga optimistlikku elulemusprognoosi (10 aastat) ning ekspertide hinnangul olid sakituzumabi manustamiskulud alahinnatud.

Austraalia (PBAC)¹² ei toeta sakituzumabi kasutamist HR+/HER- rinnavähi ravis. Kordusanalüüsi käigus saadi sakituzumabi ICER QALY väärtuseks 155 000-225 000\$ (võidetakse 0,19 QALY), kuid aktsepteeritav kulutõhususe määr peaks jääma <75 000\$. Kulutõhusust mõjutab näiteks ajahorisondi valik (5 aastat), vialide kao sissearvestamine, ravi katkestamise aja ekstrapoleerimine.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja esitas kulutõhususe analüüsi, kus sakituzumabi ravi võrreldakse mitteopereeritava või metastaseerunud HR+/HER2- rinnavähi ravis (progresseerunud pärast CDK4/6 inhibiitori ravi, endokriinravi, taksaani ja vähemalt 2-4 eelnevat kemoterapia monoravikuuri metastaatilise haiguse raviks) vastavalt TROPiCS-02 uuringule (juuli 2022 andmed) arsti valitud keemiaraviga (TPC). Kuna Eestis pole ravi vinorelbini ja gemtsitabiiniga hüvitatud, kasutati mudelis võrdlusravimitena vaid eribuliini (osakaal 85,6%) ja kapetsitabiini (osakaal 14,4%). Analüüsi läbiviimiseks kasutati jaotatud elulemusmudelit, mis koosneb kolmest tervisestaadiumist (PF ehk progressioonivaba, PD ehk progresseerunud haigus ja surm). Elus patsiendid, kelle haigus progresseerus, jätkasid PD staadiumis ja võisid saada järgnevat ravi. Patsiendid võisid mudeli igal ajahetkel surra. Analüüs esitati Tervisekassa kuluperspektiivist lähtuvalt ning tulud ja kulud diskonteeriti 5% määraga aastas. Ajahorisondiks valiti 10 aastat ning ühe tsükli pikkuseks mudelis oli nädal. Mudeli peamised efektiivsussidendid olid PFS, OS ja aeg ravi katkestamiseni (TTD) ning need pärinesid samuti TROPiCS-02 uuringust. Mudeli peamine tulemusnäitaja oli täiendkulu tõhususe määr kvaliteedi kohandatud eluaasta kohta (ICER QALY). Elukvaliteedinäitajad võeti TROPiCS-02 uuringust. Leiti, et **sakituzumabiga võidetakse ■■■ QALY, ■■■ LY ja ICER QALY ■■■ eurot**. Tulemused näitavad, et sakituzumabi kasutamine ei ole hetkel Eesti oludes kulutõhus ning ületab aktsepteeritavat kulutõhususe määra 40 000 eurot. Lisaks olid Tervisekassal mudeli osas mõned tähelepanekud:

- Mudelis kasutati 10 aastast ajahorisonti, kuid arvestades asjaolu, et uuringu TROPiCS-02 jälgimisaeg oli väga lühike (mediaan aeg 12,5 kuud ehk ca 1 aasta), lisab tulemuste kaugesse tulevikku ekstrapoleerimine ravimi kulutõhususse ebakindlust. Kuigi jälgimisaja jooksul oli näha, et sakituzumabi kasutamine parandab patsientide PFS-i ja OS-i, pole teada, kui kaua see eelis keemiaravi ees püsib. Lisaks tuleb arvestada asjaolu, et sakituzumabi kasutatakse metastaatilise rinnavähi kaugemas ravireas, mistõttu pole tõenäoline, et patsiendid üldse nii kaua elavad. Ka Kanada ja Austraalia eksperdid leidsid, et mudelis kasutatud ajahorisont on liiga optimistlik ning kohasem oleks kasutada 5 aastast ajahorisonti. Kanada kliiniliste ekspertide sõnul on väga ebatõenäoline, et sellises seisundis patsiendid elavad rohkem kui 5 aastat.

¹² <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/files/sacituzumab-govitecan-psd-nov-2023.pdf>

- OS andmete ekstrapoleerimine – taotleja kasutas kulutõhususe analüüsis OS andmete mudeldamiseks sakituzumabi ja keemiaravi rühmas *trial KM + best fit parametric* lähenemist, mis kasutab kõiki jälgitud KM andmeid kliinilisest uuringust ja ekstrapolatsioonini ainult uuringu-järgses perioodis. Ekstrapoleerimiseks kasutati OS andmete mudeldamiseks *log-logistic* lähenemist, mis valiti kliinilise usutavuse ja parima statistilise sobivuse alusel. *Log-logistic* mudeli kasutamine tähendaks, et sakituzumabi ja keemiaravi rühmas oleks viis aastat peale ravi 6,5% ja 4,2% patsientidest. See tulemus on aga Tervisekassa hinnangul väga ebatõenäoline, sest kliiniliste ekspertide sõnul ei ela sellist ravirida saavad patsiendid rohkem kui 5 aastat. Statistiliselt sobivaim mudel OS andmete ekstrapoleerimiseks oli nii sakituzumabi kui ka keemiaravi rühmas *gamma* jaotus. Selle kasutamisel oleks sakituzumabi ja keemiaravi rühmas viis aastat peale ravi alustamist elus veel vastavalt 1% ja 0% patsientidest, mis oleks päriselus tõenäolisem. Seetõttu oleks kohasem kasutada OS andmete ekstrapoleerimiseks *gamma* jaotust. Ka Kanada ja Austraalia¹³ hindasid selle mõju sakituzumabi kulutõhususele. Teiseks tähelepanekuks mudelis on aeg, millal minnakse mudelis üle OS andmete ekstrapoleerimisele. Taotleja määras selleks ajahetkeks 14,4 kuud, mis oli TROPiCS-02 uuringu keskmine jälgimisaeg, kuid elulemuse andmed on teada ka pikema ajaperioodi kohta (kuni 24 kuud). Tervisekassa hinnangul võib see valik näidata sakituzumabi kuluefektiivsemana, kuna sel ajahetkel oli sakituzumabi kasu keemiaravi ees suurem kui 24 kuu möödudes (erinevus elulemuse osakaaludes esimesel aastal ja teisel aastal võrreldes keemiaraviga 14% ja 4%) ehk andmeid ekstrapoleeritakse soodsamate andmete pinnalt. Ka Kanada ja Austraalia¹³ töid selle ühe kitsaskohana välja ning viidi läbi ststenaariumanalüüsid, kus kasutati ülemineku aega 20 kuud, 24 kuud ja 30 kuud. Tervisekassa hinnangul oleks kohasem OS andmete ekstrapoleerimist alustada 24 kuust.

Võttes arvesse eelnevaid tähelepanekuid sai Tervisekassa sakituzumabi **ICER QALY** väärtuseks ■■■ eurot, võidetakse ■■■ QALY. Et pidada sakituzumabi kasutamist kulutõhusaks, peaks ravimi hind langema vähemalt ■■■%.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja kirjeldab, et Eesti Vähiregistri andmetel oli Eestis 2020. aastal 790 esmast rinnavähi juhtu. Nendest 10,3% olid diagnoosi ajal kaugelearenenud haigusega (naaberorganite haaratus või kaugmetastaasid) ja 89,7% lokaalse levikuga. Kirjanduse järgi on keskmiselt 70% patsientidel HR+/HER2– rinnavähk. Pikaajalised jälgimisuuringud on raporteerinud, et varajases staadiumis ravitud rinnavähk võib retsidiiveeruda 20-30 aastat pärast esmast diagnoosi. Metaanalüüs¹⁴, mis hõlmas 88 uuringut ja kaasas üle 60 000 HR-positiivse rinnavähiga varem tamoksifeeniga ravitud (5 aastat) naise, leidis, et 5-20 aastat pärast esmast diagnoosimist oli kaugmetastaaside tekkerisk 13-41%, sõltuvalt lümfisõlmede haaratusest (T1N0 vs T2N4-9). Seega on eeldatud, et keskmiselt 30% patsientidest progresseerub retsidiivi lokaalsest staadiumist kaugelearenenuks. Eelneva arvestuse

¹³ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/files/sacituzumab-govitecan-psd-july-2023.pdf>

¹⁴ Pan H. et al. (2017). 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. The New England Journal of Medicine, 377(19): 1836-1846. doi: 10.1056/NEJMoa1701830

kohaselt peaks esimese rea HR+/HER- metastaseerunud rinnavähi ravi alustama ca 206 patsienti aastas. Tüüpilised ravijärjestused on järgmised:

- enamik patsientidest (75%) alustavad ravi CDK4/6 inhibiitoriga (s.o 154 patsienti). Tegemist on hea prognoosiga patsientidega, kellest suur osa (ca 90%) jätkavad progressiooni järel teises reas, saades kas hormoonravi (70%, s.o 108 patsienti) või esimest metastaatilise haiguse keemiaravi kuuri (20%, s.o 31 patsienti). Kolmandas reas jätkab 80% patsientidest ning nad saavad kas esimese (s.o 86 patsienti) või teise (s.o 25 patsienti) keemiaravi. Patsiendid, kelle jaoks 3. rida oli esimene keemiaravi, liiguvad 4. raviritta (ca 60% patsientidest, s.o 52 patsienti), saades seal oma teise keemiaravi kuuri;
- CDK4/6-sobimatuse või talumatusega patsientidel (ca 20%, s.o 41 patsienti) alustatakse monohormoonravi. Ca 80% (s.o 33 patsienti) alustavad progressiooni korral teises reas keemiaravi ning neist omakorda 70% (s.o 23 patsienti) saavad 3. reas teise keemiaravi kuuri;
- vistseraalse kriisiga patsientidel (5%, s.o 10 patsienti) alustatakse juba 1. reas keemiaraviga. Tegemist on halva prognoosiga patsientidega ning hinnanguliselt ainult pooled (50%, s.o 5 patsienti) saavad järgmise keemiaravi 2. reas.

Seega on ≥ 2 keemiaravi läbinud patsientide arv kokku **ca 110 isikut aastas**. Nendest eelduslikult **pooled ehk 55 patsienti** on piisavalt **heas seisundis (ECOG 0-1)**, et alustada sakituzumabi ravi.

Prognoositakse, et esimesel aastal vajab ravi sakituzumabiga 20 isikut, teisel aastal 40 isikut ja alates kolmandast aastast 55 isikut. Mediaan ravikestus oli TROPiCS-02 uuringus 4,1 kuud ehk 5,9 ravitsükli, mis vastab keskmiselt 11,8 manustamiskorrale patsiendi kohta.

	Patsientide arv	Manustamiskordade arv	Ravimi viaalide arv*	Kulu (€)
I	20	11,8	944	■
II	40	11,8	1888	■
III	55	11,8	2596	■
IV	55	11,8	2596	■

Meditsiinilise eksperdi hinnangul on taotluses esitatud teenust vajavate patsientide arvud ja prognoosid adekvaatsed.

Sakituzumabi ravi hüvitamisel väheneb või lükkub edasi keemiaravi (ravimiteenuse 228R) kasutamine. Selle mõju eelarvele on aga keeruline prognoosida, kuid tõenäoliselt on mõju võrreldes sakituzumabi kuludega marginaalne.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole põhjendatud.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline, kui teenuse kasutamisel peetakse kinni rakendustingimustest.

* Keskmise patsient vajab ravimit 4 viaali.

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

Kohaldamise tingimused peaksid olema vastavalt ravimi Trodelvy näidustusele ja TROPiCS-02 uuringule järgmised:

„Tervisekassa võtab koodiga XXXR tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle sakituzumabgovitekaani monoterapia korral mitte-opereeritava või metastaatilise HR+/HER rinnavähi raviks heas üldseisundis täiskasvanud patsientidelt, keda on eelnevalt ravitud vähemalt ühe taksaani ja ühe CDK4/6 inhibiitoriga ning kes on saanud hormoonravi ja kaks kuni neli täiendavat süsteemset keemiaravi kaugelearenenud haiguse korral.“

5. Kokkuvõte

	Vastus
Teenuse nimetus	Mitteopereeritava või metastaatilise HR+/HER2- rinnavähi monoterapia sakituzumabgovitekaaniga
Ettepaneku esitaja	Swixx Biopharma OÜ
Teenuse alternatiivid	Keemiaravi (ravimiteenus 228R)
Kulutõhusus	Hetkel ebasoodne, ICER QALY ■■■ eurot (võidetakse ■■■ QALY)
Omaosalus	Pole vajalik
Vajadus	Eeldatav patsientide arv aastas 55 Ravimit kasutatakse aastas keskmiselt 2596 viaali
Teenuse piirhind	■■■ eurot
Kohaldamise tingimused	Vajalikud, välja toodud punktis 4.4.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	■■■
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Swixx Biopharma OÜ taotleb sakituzumabgovitekaani monoterapia lisamist tervishoiuteenuste loetellu mitteopereeritava või metastaatilise HR+/HER2- rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud hormoonravi ja vähemalt kaks täiendavat süsteemset ravi kaugelearenenud haiguse korral. HR+/HER2- rinnavähk on kõige levinum rinnavähi alatüüp (ca 73% juhtudest). Seda iseloomustab östrogeeni (ER) ja/või progesterooni retseptori (PR) ekspressioon ja HER2 ekspressiooni puudumine. Metastaatilise seisundini progresseerub HR+/HER2- rinnavähist väike osa, kuid sellisel juhul on patsientide elukvaliteet juba oluliselt halvem ja elulemus oluliselt lühem. Hetkel on taotletava sihtrühma ravivõimaluseks keemiaravi. Kliinilise uuringuga on tõendatud, et sakituzumabi kasutamine pikendab võrreldes keemiaraviga patsientide PFS-i ja OS-i, vastavalt 1,5 kuud ja 3,2 kuud. Ravimi kulutõhusus on hetkel ebasoodne. Et pidada sakituzumabi kasutamist kulutõhusaks peaks ravimi hind langema vähemalt ■■■%. Ravimi eelarvemõju on suur, neljandaks aastaks ■■■ eurot.