

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

| | |
|------------------------|--|
| Teenuse nimetus | Trastuzumabderukstekaan (T-DXd) monoterapiana mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt kaks raviliini HER2-positiivse rinnavähiga |
| Taotluse number | 1505 |
| Kuupäev | August 2022 |

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb teenuse 229R kasutuse laiendamist. Taotletakse preparaadi trastuzumabderukstekaan (edaspidi *T-DXd*) kasutamist monoterapiana mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt kaks raviliini HER2-positiivse rinnavähiga ehk metastaatilise haiguse III või hilisemas ravireas (sh II reas patsientidele, kel on tekkinud haiguse progressioon HER2-vastase adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu). Lisaks soovib taotleja kaaluda soodustuse laiendamist ka kaugele arenenud haiguse II rea ravile (sh I rea raviks patsientidele, kelle haigus on progresseerunud HER2-vastase adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu), tuginedes DESTINY-Breast03 tulemustele, kuigi ametlikku näidustust selleks taotluse hetkel ravimil ei olnud.

Rinnavähk on nii Eestis kui ka maailmas kõige sagedamini esinev vähk naistel. Ligikaudu 15-20 % rinnakasvajatest esineb HER2 geeni amplifikatsioon, mis tõstab kasvaja agressiivsust, sellega kaasneb kõrgem haiguse retsidiveerumise risk ning suurem suremus. Kolmanda või hilisema ravirea HER2+ metastaatilise rinnavähi patsientide elulemus on ca 15-22 kuud. Ravi eesmärgiks on progressiooni aeglustamine, elu pikendamine ning elukvaliteedi säilitamine võimalikult kaua.

1.2. Taotletav teenus

Trastuzumabderukstekaan (Enhertu) oli haigekassale taotluse esitamise ajal näidustatud *monoterapiana mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt kaks HER2-vastast ravikuuri*. Käesoleva hinnangu koostamise ajal on uuendatud näidustust järgmiselt: *monoterapiana mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe HER2-vastase ravikuuri*.¹

T-DXd on esmalt uuritud II faasi võrdlusgrupita avatud uuringus **DESTINY-Breast01**^{2,3,4}, kus hinnati ravimi efektiivsust ja ohutust HER2+ metastaatilise rinnavähiga patsientidel (184 pt), keda oli eelnevalt ravitud vähemalt kahe HER2-vastase ravirežiimidega. III ravireas sai uuringus ravi siiski vaid 9% patsientidest, 91% patsientidest said ravi IV ravireas (sh arvestamata hormoonravi) ning keskmiselt olid patsiendid saanud 6 ravirida; trastuzumabemtansiini ja trastuzumabi oli saanud 100% patsientidest ja pertuzumabi 66%. Avaldatud on 3 vaheanalüüsi tulemused (mediaan jälgimisaeg 26,5 kuud), jälgimine kestab. Uuringu I osa koosnes farmakokineetika ja annuse

täpsustamise etapist, mille põhjal valiti parimaks sobivaks annuseks 5,4 mg/kg, mille efektiivsust ja ohutust hinnati uuringu II osas. Esmane tulemusnäitaja, üldine ravivastuse määr (ORR) oli 62% ning ravivastuse mediaankestvus (DOR) oli 18,2 (15,0-NE) kuud. Patsientidel saavutati progressiooniavaba elulemus (PFS) 19,4 kuud ja üldine elulemus (OS) 29,1 kuud. Kuna tegu on võrdlusgrupita uuringuga, on raske öelda, kuivõrd erinevad ravitulemused alternatiivsete raviviisidega.

Lisaks on käimas III faasi randomiseeritud avatud uuring **DESTINY-Breast02**⁵, milles T-DXd võrreldakse uurija valikul trastuzumab+kapetsitabiini või lapatiniib+kapetsitabiiniga mHER2+patsientidel (kokku on plaanitud kaasata ca 600 pt), kes on varasemalt saanud ravi T-DM1-ga.

III faasi randomiseeritud mitmekeskuselises avatud kontrollitud efektiivsuse ja ohutusuuringus **DESTINY-Breast03**⁶ parandas T-DXd võrreldes T-DM1-ga statistiliselt oluliselt mitteresetseeritava või metastaatilise HER2+ rinnavähi ravis pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena RECIST v1.1 põhjal **PFS-i** (esmane tulemusnäitaja): **NR (18,5;NE) vs 6,8 kuud (5,6; 8,2), HR=0,28; p< 0,000001**) kui ka objektiivse ravivastuse määra (79,7% vs 34,2%). **OS andmed** oli vaheanalüüsi ajal **ebaküpsed** st mediaanid kummaski uuringuhaaras saavutamata. 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 61%) või kellel oli haigus tagasi tulnud adjuvantravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist. 48% patsientidest olid saanud metastaaside korral ühe varasema süsteemse ravikuuri ehk said ravi uuringus metastaatilise haiguse II ravireas, seejuures varasemate metastaatilise haiguse raviridade mediaanarv oli T-DXd grupis 1 ning T-DM1 grupis 2 ehk võrdlusgrupi patsiendid olid mõnevõrra suurema varasema ravikoormusega. Väärrib märkimist, et tulemuste stratifitseerimisel raviridade järgi leiti, et PFS mediaan oli neil T-DM1 patsientidel pikem, kes olid saanud 0-1 varasemat ravirida vs rohkem kui 2 ravirida saanutega (8 vs 5,6 kuud), seega peegeldab analüüs tulemusi T-DM1 grupi jaoks ebasoodsamas suunas. **Alagrüpianalüüsis patsientidel, kes olid saanud 0-1 ravirida**, oli PFS T-DXd grupis 22,4 (17,9-NE) kuud vs 8,0 (5,7-9,7) kuud, HR=0,33 (95% UV 0,23 – 0,48) ehk **T-DXd ravi pikendas progressioonivaba elulelumust 14,4 kuud**. Uuringu diskussiooni osas juhitakse tähelepanu, et T-DM1 uuringus EMILIA⁷ saavutati T-DM1-ga mõnevõrra parem ravitulemus (PFS 9,6 kuud), mida seostatakse varasemalt pertuzumab-ravi mittesaamisega. Seega Eesti ravi kontekstis, kus patsiendid, kes saavad T-DM1 ravi, ei tohi olla ravi saanud pertuzumabiga, on tõenäoliselt T-DM1 raviefekt sarnasem EMILIA uuringu tulemustega.

Rahvusvaheliste ravijuhendite soovitusel:

ESMO ravijuhendis 2021⁸ soovitatakse kaugelearenenud rinnavähi II ravireas T-DM1 (tõendatuse tase I, soovitus tugevus A) kui ka T-DXd (tõendatuse tase I, soovitus tugevus A). Kuigi juhendi avaldamisel T-DXd II rea näidustus veel puudus, siis DESTINY-Breast03 tulemustele tuginedes soovitati ravimit kaaluda standardravina juba II ravireas T-DM1 asemel. Lisaks soovitati T-DXd III ravireas patsientidele, kes ei ole seda II reas saanud (IIIA). Kokkuvõtvalt on soovitusel alates II ravireast toodud tabelis 1.

Tabel 1

| Ravirida | Toimeained | Märkused | ESMO-MCBS skoor* |
|---|--|--|------------------|
| II-III peale trastuzumabi sisaldanud ravi | trastuzumabderuksteakaan | II ravireas Euroopas näidustus ravijuhendi koostamisel puudus. | 2 (al III reast) |
| | trastuzumabemtansiin | | 4 |
| | tukatiniib + kapetsitabiin + trastuzumab | Patsientidele, kellel on ajumetastaasid. | 3 |
| III ja järgnevad | lapatiniib kombinatsioonis trastuzumabi**, kapetsitabiini*** või hormoonraviga | Uute anti-HER ravimite lisandumisega on lapatiniibi roll ebaselge, kuid siiski tõendus põhine. | **4 ***3 |
| | neratiniib + ChT (kapetsitabiin) | Euroopas antud näidustusel müügiluba puudub | 1 |
| | margetuximab + ChT | Euroopas müügiluba puudub | 2 |
| | trastuzumab ± ChT | | n/a |

NCCN 2022⁹: mHER2+ raviks soovatakse II ravireas eelistatult T-DXd. Tegu on kategooria 1 soovitusena, mis tugineb kõrgetasemelisel tõendusel, uniformne NCCN konsensus, et sekkumine on asjakohane. T-DM1 kasutamisele II ravireas on antud kategooria 2a soovitus - tugineb madalama tasemega tõendusel, uniformne NCCN konsensus, et sekkumine on asjakohane
AGO 2021¹⁰: T-DXd (LoE 2b/B/AGO+)[†] on täiendav uus ravivõimalus HER2-positiivse metastaatilise rinnavähi ravis eelnevalt mitmete raviridadega ravitud patsientidele.

1.3. Alternatiiv

HER2+ metastaatilise rinnavähi I rea standardraviks on pertuzumab +trastuzumab + dotsetakseel (rahastatud heas üldseisundis vistseraalsete metastaaside korral).

II rea valikuks on trastuzumabemtansiin (T-DM1) monoterapiana kuni haiguse progresseerumiseni 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. Mõlemad raviskeemid on rahastatud teenuse 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, kolmenädalane ravikuur“ raames. Teises reas saab seega kasutada T-DM1 vaid nendel, kes pole saanud varem pertuzumabi. Patsiendid, kes on I ravireas saanud pertuzumabi, on II ravireas kättesaadavad nt trastuzumab ja/või keemiaravi¹¹.

III ravireas on kättesaadav trastuzumab+/-keemiaravi 229R raames või (mono)keemiaravi teenuse 228R raames (vinorelbini, eribuliini, kapetsitabiini). Eribuliini monoravi on rahastatud sõltumata HER2 staatusest III rea keemiaravina paikset kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsiendile, kelle haigus on progresseerunud pärast vähemalt kaht kaugelearenenud haiguse keemiaraviskeemi kuni järgneva progresseerumiseni. Varasem ravi peab olema sisaldanud mõnda antratsükliini ja taksaani, välja arvatud juhud, kui need on vastunäidustatud.

* ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) on Euroopa meditsiinilise onkoloogia ühingu (ESMO) poolt vähiravimitele antud hinnang, mis võtab arvesse ravimiuuringutest leitud tulemusi ja nende kliinilist olulisust. Palliatiivses ravifaasis hinnatakse ravimeid skaalal 1-5, millest arvestatavat kliinilist kasu (substantial magnitude of clinical benefit) peegeldavad 5 ja 4.

[†] +: *This investigation or therapeutic intervention is of limited benefit for patients and can be performed*
Oxford grades of recommendations – B: consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
Oxford levels of evidence - 2B : Individual cohort study

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 kaaluga patsiendi üheks infusiooniks kulub 340-378 mg. Arvestades patsientide arvu ning teenuse jagunemist erinevatesse vähikeskustesse, ei ole viaali jagamine tõenäoline. Seega lähtub haigekassa kulude prognoosimisel eeldusest, et ühe patsiendi raviks kulub korraga kuni 4 viaali ravimit. 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 [REDACTED] €) kohaselt maksab üks manustamiskord [REDACTED] €.

DESTINY-Breast03 uuringus oli T-DXd ravi mediaankestus II ravireas 14,3 kuud ehk 21 ravitsükli, mis teeb ühe patsiendi ravi maksumuseks [REDACTED] €.

DESTINY-Breast01 uuringus ravi mediaankestuse infot haigekassale teadaolevalt publitseeritud ei ole. Tuginedes ravi kestvuse ja maksumuse kalkuleerimisel patsientide progressioonivaba elulemuse andmetele (19,4 kuud ehk 28 ravitsükli), maksaks III või hilisemas ravireas T-DXd ravi kuni [REDACTED] €.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud
mHER2+ rinnavähi raviks eelnevalt vähemalt kaks HER2-vastast ravikuuri saanud patsientidel

Ühendkuningriik (NICE)¹² – ekspertide hinnangul oli T-DXd kliinilise tõenduse baas ebaküps (puuduvad otsesed võrdlusandmed ning DESTINY-Breast01 lõplikud OS tulemused on veel teadmata) ning kulutõhusus sellest tulenevalt väga ebakindel ning tõenäoliselt oluliselt ebasoodsam tavapärasest aktsepteeritavast kulutõhususe tasemest - taotleja baasstsenaariumis võrdluses kapetsitabiiniga £47 230/QALY, ekspertide hinnangul tõusis tulemus kuni £78 142/QALY. Kulutõhusus jäi ebasoodsaks ka elulõpukriteeriumeid[‡] arvesse võttes. Sellest tulenevalt ei soovitatud ravimi rahastamist tavakorras. Kuna ravimil on ekspertide hinnangul siiski potentsiaali andmete lisandudes saada kulutõhusaks, soovitatakse T-DXd rahastust Vähiravimite Fondi kaudu tingimusel, et järgitakse kokkulepitud ravile juurdepääsu lepingu (*managed access agreement*¹³) tingimusi.

Šotimaa (SMC)¹⁴ – T-DXd rahastamist soovitatakse klausliga, et ravimi hindamine jätkub ning otsus võidakse tulevikus ümberhinnata. Soovituse koostamisel ja kulutõhususe hindamisel võeti arvesse ravimile pakutud konfidentsiaalset allahindlust (nn. *Patient Access Scheme*), lisaks arvestati elulõpu ja orbravimiga võrdsustatud ravi kriteeriumeid, mis võimaldasid majandusanalüüsis aktsepteerida suuremat ebakindlust. Ekspertid leidsid, et pikaajalisi efektiivsus ja ohutusandmeid ei ole ning PFS ja OS andmed on ebaküpsed. Võrdlusandmete puudumine muutis väga ebakindlaks kliinilise kasu ning majandusliku hindamise. Kulutõhususe analüüsis võrreldi T-DXd keemiaraviga: baasstsenaariumis oli kulutõhusus £53 213 (vs eribuliin), £67 128 (vs kapetsitabiin) ja £63 306 (vs vinorelbiin), stsenaariumi analüüsidis tõusis kulutõhusus kuni vastavalt £96 952, £148 132 ja £149 150. Tulemused peegeldavad arvutusi avalike hindadega. Enim mõjutas tulemusi T-DXd OS ja PFS ekstrapoleerimise statistilise meetodi valik. Ekspertid leidsid, et üldelulemuse ja PFS tulemuste analüüsi lähenemisviisid olid vastuolulised ning ei

[‡] standardraviga elulemus vähem kui 24 kuud, taotletava raviga on potentsiaali pikendada elu vähemalt täiendava kolme kuu võrra

järginud kliiniliste ekspertide nõuandeid, mis suurendasid küsitavusi majandusanalüüsi usaldusväarsuse osas.

Rootsi (TLV)¹⁵ – kohaseks võrdlusravimiks peeti trastuzumabi kombinatsiooni keemiaraviga, kuid tõdeti samuti, et kaudse võrdlusega on palju ebakindlust. Taotleja baastsenaariumis oli T-DXd kulutõhusus 680 000 SEK[§]/QALY. TLV ekspertide kordusanalüüsis tõusis tulemus 1 050 000 SEK/QALY (lisakulu 1,5 mln SEK ning + 1.42 QALY-t). Stsenaariumianalüüsid jäi tulemus vahemikku 870 000 – 1,7 mln SEK. Tulemusi peeti väga ebakindlaks ning neid mõjutas enim T-DXd üldelulemuse ekstrapoleerimise meetod: taotleja baastsenaariumi kohaselt oleks ligi kolmandik patsientidest elus peale 5ndat aastat, kasutades aga Weibulli jaotust kõigest 15% patsientidest. TLV eksperdid ei saanud teadaolevatele andmetele tuginedes otsustada, milline eeldus/statistiline meetod on kõige sobivam.

mHER2+ rinnavähi raviks eelnevalt vähemalt ühe HER2-vastase ravikuuri saanud patsientidel Kanadas (CADTH)¹⁶ hindamine käsil.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja esindaja on esitanud sõltuvalt ravireast kaks erinevat majandusanalüüsi.

1) mitteresetseeritava või metastaatilise HER2+ rinnavähi III reas. Aluseks on kulutõhususe mudel, mis on välja töötatud USA tervishoiusüsteemi jaoks ning kohandatud Eesti oludele. Arvutused on esitatud 30 aastases ajaperspektiivis ja diskonteerimise määraga 5% Võrdlusravimiteks on vinorelbiin, kapetsitabiin, eribuliin ja trastuzumab. Mudel kasutab ravimi T-DXd jaoks andmeid uuringust DESTINY-Breast01. Kuluefektiivsuse hindamisel võrreldakse ravimi efektiivsust kaudsete võrdluste abil. PFS ja OS modelleerimisel kasutati *log-logistic* funktsiooni. Baastsenaariumi analüüsi tulemusel võidetakse T-DXd kasutamisel võrreldes võrdlusraviga 1,91-2,1 täiendavat eluaastat ja 1,44-1,57 täiendavat kvaliteetset eluaastat ning ravimi täiendkulu tõhususe määr kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta **ICER/QALY on vahemikus 61 079 - 71 376 eurot.** Enim mõjutab tulemusi T-DXd maksumus ning T-DXd tulemuste ekstrapoleerimise statistiline funktsioon. Täpsemad tulemused on toodud tabelis 2.

Tabel 2. Taotleja baastsenaariumi kulutõhususe arvutuse tulemused

| Raviviis | Kulud (€) | Elu-aastad | QALY-d | Täiendkulu (€) | Võidetud LY | Võidetud QALY-d | ICER/QALY (€) |
|--------------------|----------------|-------------|-------------|----------------|-------------|-----------------|---------------|
| T-DXd | 109 928 | 3,15 | 2,23 | | | | |
| vinorelbiin | 6 814 | 1,24 | 0,78 | 103 114 | 1,91 | 1,44 | 71 376 |
| kapetsitabiin | 7 213 | 1,24 | 0,78 | 102 715 | 1,91 | 1,44 | 71 099 |
| trastuzumab+keemia | 8 717 | 1,10 | 0,67 | 101 211 | 2,05 | 1,56 | 65 075 |
| eribuliin | 14 072 | 1,05 | 0,66 | 95 856 | 2,10 | 1,57 | 61 079 |

Stsenaariumi analüüside tulemused võrdluses eribuliiniga on toodud tabelis 3. Mudel ei võimaldanud haigekassal läbi viia kordusanalüüsi teiste raviviisidega (tekkis tehniline error). Tulemustest nähtub, et analüüs on üsna tundlik lühemate ajahorisontide (mida võib pidada kohasemaks arvestades, et DESTINY-Breast01 uuringus oli patsientide üldine elulemus 29,1 kuud) kui ka T-DXd progressioonivaba, üldelulemuse kui ka ravi katkestamise aja (TTD) ekstrapoleerimiseks kasutatud funktsiooni osas. Rahvusvahelised eksperdid pidasid sarnaseid kaudseid ravimite võrdlusi väga ebausaldusväärseks ning ei osanud tulenevalt andmete puudulikkusest võtta ka seisukohta sobivaimate statistiliste funktsioonide osas. Haigekassa

[§] Eesti Panga 12.08.2022 päevakursi kohaselt 1 € = 10,45 SEK

hinnangul on T-DXd kulutõhusus samuti sõltumata võrdlusravist ebasoodne ning äärmiselt ebakindel.

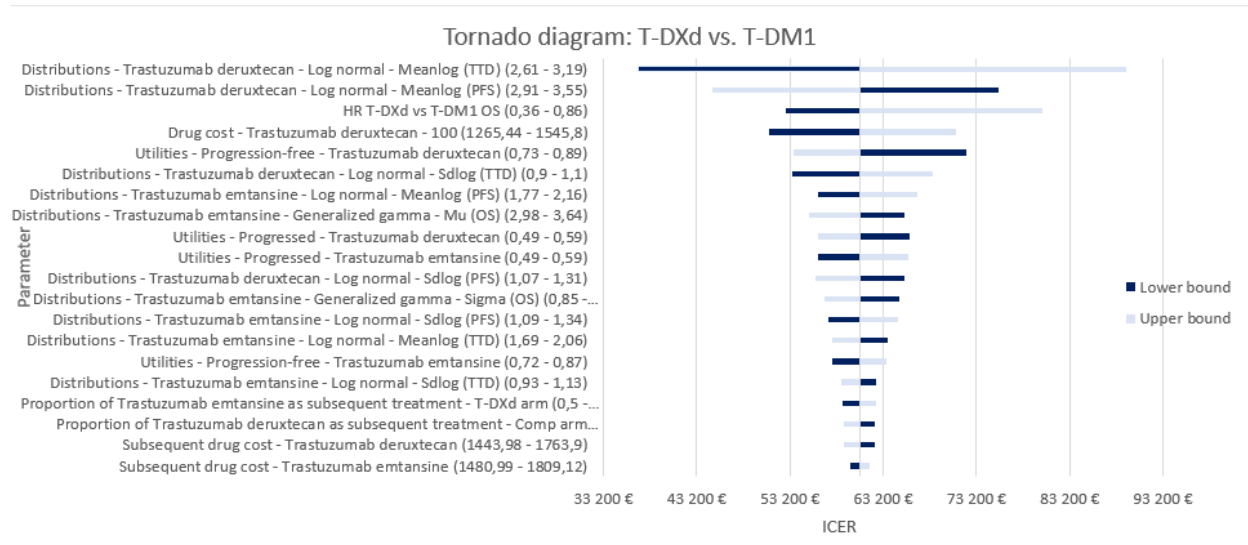
Tabel 3

| # | Scenario Name | T-DXd | | Selected: Eribulin | | Inc. costs | Inc. QALYs | ICER |
|---|--|-------------|-------------|--------------------|-------------|------------|------------|-----------|
| | | Total costs | Total QALYs | Total costs | Total QALYs | | | |
| 1 | 0% discounting | 579 231 € | 2,64 | 258 712 € | 0,90 | 320 518 € | 1,73 | 185 075 € |
| 2 | 6% discounting | 493 098 € | 2,15 | 244 854 € | 0,86 | 248 244 € | 1,29 | 192 491 € |
| 3 | 5 year time horizon | 453 683 € | 1,86 | 250 151 € | 0,88 | 203 532 € | 0,99 | 206 360 € |
| 4 | 10 year time horizon | 501 448 € | 2,17 | 251 438 € | 0,88 | 250 010 € | 1,29 | 193 772 € |
| 5 | 20 year time horizon | 523 979 € | 2,32 | 251 492 € | 0,88 | 272 487 € | 1,44 | 189 543 € |
| 6 | Pre-progression resource use assumed 0 | 322 364 € | 2,36 | 204 916 € | 0,88 | 117 447 € | 1,48 | 79 598 € |
| 7 | Gen. gamma distribution, T-DXd OS | 462 823 € | 1,94 | 248 675 € | 0,87 | 214 148 € | 1,07 | 200 101 € |
| 8 | Log-logistic distribution, T-DXd PFS | 528 133 € | 2,37 | 250 641 € | 0,88 | 277 493 € | 1,49 | 186 414 € |
| 9 | Log-normal distribution, T-DXd TTD | 558 184 € | 2,38 | 251 493 € | 0,88 | 306 691 € | 1,50 | 204 517 € |

2) mitteresetseeritava või metastaatilise HER2+ rinnavähi II reas

Aluseks on kulutõhususe mudel, mis on välja töötatud USA tervishoiusüsteemi jaoks ning kohandatud Eesti oludele. Arvutused on esitatud eluaegses (41 aastases) ajaperspektiivis ja diskonteerimise määraga 3,5%, võrdlusravimina kasutati T-DM1. Mudel kasutab efektiivsuse ja ohutuse andmeid peamiselt uuringust DESTINY-Breast03 ning üldise elulemuse korral T-DM1 uuringu EMILIA andmeid. Taotleja baastsenaariumis T-DXd võidetakse võrreldes T-DM1-ga 2,41 täiendavat eluaastat (6,36 vs 3,95) ja 1,84 QALY-t (4,19 vs 2,35) ning kulutõhusus ICER/LYG on 46 353 € ning **ICER/QALY on 60 665 €**. Tundlikkuse analüüsis jäävad kulutõhususe näitajad vahemikku **36 889 – 89 270 €**. Tulemusi mõjutavad enim efektiivsusnäitajate ekstrapoleerimise funktsiooni valikud. Detailsem info on toodud tabelis 4.

Tabel 4



Haigekassa hinnangul on kohane vastavalt Balti juhisele¹⁷ kasutada 5% diskonteerimise määra ning maksimaalselt 15-aastast ajahorisonti, sest tegu on kaugelarenenud haiguse raviga, mille korral on elulemus teadaolevatel andmetel ca 3 aastat (sh üldelulemuse andmed uuringust on veel ebaküpsed). Lisaks pidas haigekassa kohaseks arvestada ravimkaoga (nn *waste*) mõlemas võrdlusgrupis. Kordusanalüüsi tulemusel võidetakse T-DXD-ga võrreldes T-DM1-ga 1,53 täiendavat eluaastat (5,1 vs 3,56) ja **1,33 QALY-t** (3,48 vs 2,15) ning kulutõhusus ICER/LYG on 63 822 € ning **ICER/QALY on 73 534 €**. Stsenariumi analüüsidis jäi kulutõhusus vahemikku

43 648 – 107 886 € /QALY. Kulutõhus patsientidel, kes saavad II ravireas trastuzumab ja/või keemiaravi, on teadmata.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Eesti Vähiregistri 2018 a. andmetel diagnoositi Eestis 836 uut rinnanäärmevähi esmasjuhtu, neist kaugelearenenud haigusega oli kokku 111 (13%). HER2+ on taotleja andmetel (PERHi viimase 5 aasta statistika) neist 16,5%, ehk 2018. a statistikale tuginedes vastavalt 138. Esmaseid metastaatilisi on neist 18 patsienti ning metastaseerub pärast radikaalset ravi (viimastel aastatel tõhustunud neoadjuvantset ja adjuvantset ravi arvesse võttes) umbes 10%, ehk 12 patsienti. Kliinilise kogemuse alusel jõuab neist kolmanda liinini ning kvalifitseerub ravile T-DXd-ga umbes 70%. Seega on prognoositav patsientide arv III ravireas, $(18+12) \times 0,7 = 21$ patsienti aastas. Taotleja prognoosib patsientide arvuks arvestades ravi jätkajatega järgnevatel aastatel, vastavalt 21, 34, 40 ja 42, ravijuhte 10-11 aastas.

Arvestades rinnanäärme esmasjuhtude esinemissageduse kasvu ca 1,3% (2018. 836 juhtu vs 2019. a 847 juhtu), tähendaks see 2023. aastal **III ravirea patsientide arvuks ca 22** (17 tsüklit). Need patsiendid jätkaksid ravi ka järgmisel aastal (11 tsüklit), seega teisel aastal oleks ravil ca 33 patsienti. Otsese võrdlusuuringu puudumisel ei ole teada täpne ravi pikkus keemiaravi või trastuzumabi saavatel patsientidel. TH3RESA uuringus¹⁸ võrreldi T-DM1 efektiivsust ja ohutust võrreldes uuringuarsti poolt vabalt valitud alternatiivraviga kolmandas või hilisemas ravireas. Seega võib teatavate mõõndustega võrdlusravi kestvust (2,66 kuud ehk 4 tsüklit) üle kanda antud võrdlusesse. Lisakulu III ravireas jääb 1. ja 2. aastal vahemikku [redacted] €.

II ravirea patsientide arvu prognoosi taotleja otseselt esitanud ei ole. Arvestades, et ca 30 patsiendi haigus metastaseerub, siis jääb patsientide arv tõenäoliselt vahemikku 22-30. 27 patsiendi ravi kestab esimesel aastal maksimaalselt 17 tsüklit, järgneval aastal 4 tsüklit. Ravi T-DM1-ga mediaankestus DESTINY-Breast03 andmetel on 6,9 kuud (ca 10 tsüklit). Patsiendid, kes on I ravireas saanud ravi pertuzumabiga, saavad II ravireas tõenäoliselt trastuzumab+paklitakseeli¹¹ ning ravikestus on tõenäoliselt võrreldav EMILIA uuringus kirjeldatuga (ca 9 tsüklit). Lisakulu II ravireas jääb 1. ja 2. aastal vahemikku [redacted] €. Täpsem ülevaade on toodud tabelis 5.

Tabel 5. Eelarvemõju analüüs (ravi maksumus ja lisakulu andmed on konfidentsiaalsed ja seetõttu dokumendi avalikust versioonist eemaldatud).

| | Ravi | Ravi | Ravitsüklite | |
|---------------------|--------------------------------|-------------|--------------|-----|
| Raviviis | alustavad pt | jätkavad pt | arv | |
| III ravirida | T-DXd 1. a | 22 | - | 374 |
| | T-DXd 2. a | 22 | 22 | 616 |
| | keemiaravi 228R 1. a | 22 | - | 88 |
| | keemiaravi 228R. 2. a | 22 | - | 88 |
| | trastuzumab+ paklitakseel 1. a | 22 | - | 88 |
| | trastuzumab+ paklitakseel 2. a | 22 | - | 88 |
| II raviria | T-DXd 1. a | 27 | - | 459 |
| | T-DXd 2. a | 27 | 27 | 567 |
| | T-DM1 1. a | 27 | - | 270 |
| | T-DM1 2. a | 27 | - | 270 |
| | trastuzumab+ paklitakseel 1. a | 27 | - | 243 |
| | trastuzumab+ paklitakseel 2. a | 27 | - | 243 |

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: *Trastuzumabderukstekaan monoterapijana mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi raviks patsientidel, kes on eelnevalt saanud ühe HER2-vastase ravikuuri.* Hilisemates raviridades ravimi rahastamine ei ole tulenevalt ebaselgest kliinilisest kasust ning väga ebasoodsast kulutõhususest tulenevalt põhjendatud.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

| | Vastus | Selgitused |
|--|--|---|
| Teenuse nimetus | Trastuzumabderukstekaan (T-DXd) monoterapijana mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt kaks raviliini HER2-positiivse rinnavähiga. | Lisaks soovitakse rahastust ka II ravireas. |
| Ettepaneku esitaja | Eesti Onkoteraapia Ühing | |
| Teenuse alternatiivid | III ravireas: vinorelbiin, kapetsitabiin, eribuliin või trastuzumab +/- keemiaravi II ravireas: T-DM1; või keemiaravi ja/või trastuzumab (patsientidele, kes on saanud I ravireas pertuzumab+trastuzumab+taksaan kombinatsioonravi) | |
| Kulutõhusus | III ja hilisemas ravireas ICER _{QALY} = 61 079 - 71 376 € (vs keemiaravi, trastuzumab). Tulemus väga ebakindel ja ebasoodne. II ravireas ICER _{QALY} = 73 534 eurot (vs T-DM1). Stsenariumi analüüsidest jäi kulutõhusus vahemikku 43 648 – 107 886 €/QALY. Kulutõhus patsientidel, kes saavad II ravireas trastuzumab ja/või keemiaravi, on teadmata. | |
| Omaosalus | Ei | |
| Vajadus | III ravireas: ca 22 patsienti II ravireas: ca 27 patsienti | |
| Teenuse piirhind | Arvestades ravimi kallist hinda on tõenäoliselt põhjendatud eraldi teenuskoodi loomine, sellisel juhul vajab kohandamist T-DM1 osakaal teenuses 229R | |
| Kohaldamise tingimused | monoterapijana mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi raviks patsientidel, kes on eelnevalt saanud ühe HER2-vastase ravikuuri. | |
| Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku | III ravireas jääb 1. ja 2. aastal vahemikku [redacted] €. II ravireas jääb 1. ja 2. aastal vahemikku [redacted] €. | |
| Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta | Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb teenuse 229R kasutuse laiendamist. Taotletakse preparaadi trastuzumabderukstekaan (T-DXd) kasutamist monoterapijana mitteresetseeritava või metastaatilise HER2+ rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe raviliini HER2-positiivse rinnavähiga ehk metastaatilise haiguse II või hilisemas ravireas. II faasi avatud uuringus DESTINY-Breast01 oli patsientide üldine ravivastuse määr 62%, ravivastuse mediaankestvus 18,2 kuud. | |

| | |
|--|---|
| | <p>progressioonivaba elulemus (PFS) 19,4 kuud ja üldine elulemus 29,1 kuud. Kuna tegu on võrdlusgrupita uuringuga, on raske öelda, kui võrd erinevad ravitulemused alternatiivsete raviviisidega. III faasi randomiseeritud mitmekeskuselises avatud uuringus DESTINY-Breast03 parandas T-DXd võrreldes T-DM1-ga statistiliselt oluliselt vähemalt ühe ravirea saanud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2+ rinnavähiga patsiendi PFS-i: NR (18,5;NE) vs 6,8 kuud (5,6; 8,2), HR=0,28; p< 0,000001) kui ka ravivastuse määra (79,7% vs 34,2%). OS andmed oli vaheanalüüsi ajal ebaküpsed st mediaanid kummaski uuringuhaaras saavutamata. Alagrupianalüüsis patsientidel, kes olid saanud 0-1 ravirida, pikendas T-DXd progressioonivaba elulemusest 14,4 kuud.</p> <p>Haigekassa hinnangul on T-DXd kulutõhusus III või hilisemas ravireas võrreldes keemiaravi (vinorelbini, kapetsitabiini, eribulliini) või trastuzumabiga äärmiselt ebakindel ja ebasoodne. II ravireas on ravimi kulutõhusus võrreldes T-DM1-ga 73 534 €/QALY. Stsenariumi analüüsidest jäi kulutõhusus vahemikku 43 648 – 107 886 € /QALY. Kulutõhusus patsientidel, kes saavad II ravireas trastuzumabi ja/või keemiaravi, on teadmata. Ravimi hüvitamisega kaasneks eelarvemõju III ravireas (ca 22 pt) jääb 1. ja 2. aastal vahemikku [redacted] € ning II ravireas (ca 27 pt) jääb 1. ja 2. aastal vahemikku [redacted] mln €.</p> |
|--|---|

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_et.pdf
- ² Modi S et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer; N Engl J Med. 2020 Feb 13;382(7):610-621. doi: 10.1056/NEJMoa1914510. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825192/>
- ³ Modi S et al. Updated results from DESTINY-Breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive metastatic breast cancer. Poster PD3-06 presented at: the San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11, 2020d. https://cancerres.aacrjournals.org/content/81/4_Supplement/PD3-06
- ⁴ Saura C et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Updated Survival Results from a Phase 2 Trial (DESTINY-Breast01) Poster 279P presented at ESMO congress, September 16-21 2021 <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2902791-5>
- ⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523585?term=DESTINY-Breast02&draw=2&rank=1>
- ⁶ Cortés J et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med 2022;386:1143-54. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022
- ⁷ Verma S. et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2012;367:1783-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124
- ⁸ 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.
- ⁹ NCCN Guidelines Invasive Breast Cancer, Version 3.2022
- ¹⁰ AGO Recommendations for Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2021 Breast Care 2021;16:228–235 231 DOI: 10.1159/000516420 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8248779/pdf/brc-0016-0228.pdf>
- ¹¹ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2017/1070_kth_2017.pdf
- ¹² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta704>
- ¹³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta704/resources/managed-access-agreement-pdf-9133895629>
- ¹⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-full-smc2388/>
- ¹⁵ https://www.tlv.se/download/18_3cd351b817c5992244e3fc95/1633944143904/bes211011_enhertu.pdf
- ¹⁶ <https://www.cadth.ca/trastuzumab-deruxtecan>
- ¹⁷ Balti riikide juhis ravimite farmakoökonomiliseks hindamiseks: https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf
- ¹⁸ 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)