

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Sakituzumabgovitekaani monoteraapia mitte-opereeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud kaks või enam varasemat süsteemravi liini, sh vähemalt üks neist kaugelearenenud haiguse vastu
Taotluse number	1547
Kuupäev	08.2023, täiendatud 09.2023

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Swixx Biopharma OÜ taotleb sakituzumabgovitekaani (*edaspidi* sakituzumab) monoteraapia lisamist tervishoiuteenuste loetellu mitteopereeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi (*edaspidi* TNBC) raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud kaks või enam varasemat süsteemset ravi, sh on vähemalt üks neist olnud kaugelearenenud TNBC raviks. Taotletav näidustus vastab ravimi Trodelvy näidustusele¹.

TNBC on rinnavähi alatüüp, mida iseloomustavad östrogeen- ja progesteronretseptorite puudumine (ER- ja PR-negatiivne) ning HER2-valgu liigtootmise puudumine (HER2-negatiivne). Molekulaarse klassifikatsiooni järgi on TNBC *basal-like* kasvaja ja see klassifitseeritakse AJCC süsteemi järgi staadiumitesse 0–IV. Mitteopereeritav lokaalselt levinud TNBC vastab staadiumile IIIC, metastaatiline TNBC (mTNBC) vastab staadiumile IV. TNBC moodustab ligikaudu 10% kuni 15% kõigist rinnavähi juhtudest ja arvestuslikult diagnoositakse Eestis 80-120 TNBC juhtu aastas. TNBC mõjutab ebaproportsionaalselt nooremaid naisi, keskmiseks vanuseks TNBC diagnoosi ajal on raporteeritud 52-54 aastat võrreldes 60-63 aastaga muude tüüpide puhul. TNBC diagnoositakse sagedamini kaugelearenenud staadiumis kui muude rinnavähi alatüüpide puhul. Erinevate uuringute andmetel on 4% kuni 14% TNBC patsientidel diagnoosi ajal kaugmetastaasid. TNBC on agressiivne kasvaja, mis võrreldes teiste rinnavähi alatüüpidega on kiirema kasvuga, halvema prognoosiga ja varajase retsiidivi riskiga. Samuti on TNBC-ga patsientidel suurem metastaseerumise risk. Metastaasid tekivad maksa, kopsudesse ja kesknärvisüsteemi tõenäolisemalt kui teiste rinnavähi alatüüpide korral. TNBC-l on kõikidest rinnavähi alatüüpidest halvim elulemusprognoos, eriti kui see diagnoositakse kaugelearenenud ehk IV staadiumis. Keemiaravi saanud patsientide üldine elulemus on kirjanduse järgi ca 13 kuud. 5-aasta elulemusmäär on TNBC puhul 77% võrreldes 93%-iga teiste rinnavähi alatüüpide puhul. III-IV staadiumis diagnoositud patsientide 5-aasta elulemusmäär on <40%.

TNBC-ga patsiendid ei saa kasu endokriinravist ega HER2-vastasest ravist, mis on osutunud väga tõhusateks vastavalt ER+/PR+ ja HER2+ kasvajate ravis. Enamike mitteopereeritava/metastaatilise TNBC-ga patsientide jaoks on ainus ravivõimalus keemiaravi, mille efektiivsus on piiratud ja patsiendid progresseeruvad kiiresti läbi mitme ravirea. Sihtmärgistatud ravid eksisteerivad PD-L1-positiivsetele patsientidele immuunkontrollpunkti

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

inhibiitoritega (atesolizumab, pembrolizumab) või iduliini BRCA1/2 mutatsiooniga patsientidele PARP inhibiitoritega (olapariib, talasopariib). Eestis on hetkel mitteopereeritava/metastaatilise TNBC-ga patsientidele Tervisekassa rahastusel kättesaadav rinnavähi standardkeemiaravi (ravimiteenus 228R) ning kombinatsioonravi atesolizumabi (ravimiteenus 407R) ja nab-paklitakseeliga (ravimiteenus 408R) PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ patsientidel, kelle metastaatilist haigust pole eelnevalt kemoterapiaga ravitud. Seega mTNBC 2+ rea ravis on Eestis rahastatud vaid keemiaravi.

Sakituzumabi ohutust ja efektiivsust on hinnatud randomiseeritud III faasi võrdlusrühmaga uuringus ASCENT². Uuringusse kaasati 529 mitteresekteeritava või metastaatilise TNBC-ga patsienti, kes olid saanud vähemalt kahte eelnevat süsteemravi, millest üks oli taksaanirühma preparaat (taksaanid-100%, antratsükliinid-82%, karboplatiin-66%, PD-1/PD-L1 inhibiitorid-27% ja PARP inhibiitorid-7%). Nendest 61 patsienti olid ajumetastaasidega, kuid esmasesse efektiivsusanalüüsi kaasati ainult ilma ajumetastaasideta patsiente – see võimaldas uurida sakituzumabi kliinilist kasu mTNBC-ga patsientidel, ilma et esineks segav mõju halva prognoosiga seostatud ajumetastaasidest. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama sakituzumabi (n=267) või uurija valikul keemiaravi (eribuliin-54%, kapetsitabiin-13%, gemtsitabiin-12% või vinorelbiin-20%) (n=262). 32 patsienti keemiaravi rühmast loobusid uuringus osalemast enne ravi alustamist, aga nad kaasati efektiivsusanalüüsi, kuid mitte ohutusanalüüsi. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (PFS) ajumetastaasideta patsientidel tsentraalse hinnangu algusel. Teisesteks tulemusnäitajateks oli arsti hinnatud PFS, üldine elulemus (OS), objektiivne ravivastus (ORR), ravimi ohutus ning OS ja PFS koguvahim. Jälgimisaja mediaan alates patsientide randomiseerimise kuupäevast oli 17,7 kuud. Uuringu tulemused näitasid, et sakituzumabi kasutamisel on võrreldes keemiaraviga mediaan **PFS pikem** – vastavalt **5,6 kuud vs 1,7 kuud**, HR=0,41 (95% UV 0,32-0,52, p<0,001). Arsti hinnatud PFS oli sarnane. Ka **elulemuse** osas oli sakituzumab parem – vastavalt **12,1 kuud vs 6,7 kuud**, HR=0,48 (95% UV 0,38-0,59, p<0,001). Objektiivse ravivastuse (täielik või osaline) saavutasid sakituzumabi ja keemiaravi grupis vastavalt 35% ja 5% patsientidest. Ravivastus kestis vastavalt 6,3 kuud ja 3,6 kuud. **Kogupopulatsiooni PFS ja OS** saadi sakituzumabi ja keemiaraviga vastavalt **4,8 vs 1,7 kuud** (HR=0,43; 95% UV 0,35-0,54) ning **11,8 vs 6,9 kuud** (HR=0,51; 95% UV 0,41-0,62). Kõige sagedasemad raviga seotud kõrvaltoimed (sakituzumab vs keemiaravi) olid neutropeenia (63% vs 43%), kõhulahtisus (59% vs 12%), iiveldus (57% vs 26%), alopeetsia (46% vs 16%), väsimus (45% vs 30%) ja aneemia (34% vs 24%). Tõsiseid raviga seotud kõrvaltoimeid esines 39 (15%) sakituzumab ravi saanud patsiendil ja 19 (8%) keemiaravi saanud patsiendil.

ESMO (2021)³ mTNBC ravijuhendi järgi on sakituzumab eelistatud teise rea valik pärast taksaanravi ebaõnnestumist (IA, ESMO-MCBS skoor 4⁴). Alternatiiviks sakituzumabile on keemiaravi (nt eribuliin, kapetsitabiin, vinorelbiin).

² Bardia A. et al. (2021). Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. The New England Journal of Medicine, 384: 1529-1541.

³ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext)

⁴ [https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-271-](https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-271-1)

NCCN (v4.2023)⁵ rinnavähi ravijuhendi järgi on sakituzumab olenemata kasvaja tüübist eelistatud teise rea valik retsidiveerunud mitteopereeritava või metastaseerunud TNBC ravis (*category 1*). Alternatiivseks valikuks on keemiaravi (*category 2A*).

AGO (2022)⁶ mTNBC ravijuhendi järgi on sakituzumab sõltumata biomarkerite olemasolust soovitatud alates teisest reast (1b^{*}, ++[#]). Alternatiivina soovitatakse karboplatiini (vs. dotsetakseel) (1b, +/-^{##}), gemtsitabiini kombinatsioonis tsisplatiiniga (1b, +) (vs. gemtsitabiin/paklitakseel) ja nab-paklitakseeli kombinatsioonis karboplatiiniga (2b^{**}, +^{###}) (vs. karboplatiin/gemtsitabiin).

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 ASCENT uuringus 71,1 kg, millele vastab sakituzumabi annus 711 mg ehk 4 ravimi viaali. Uuringu ASCENT järgi oli kogupopulatsiooni mediaan PFS 4,8 kuud ehk ca 7 ravitsükli. Keskmise patsiendi ühe ravikorra maksumus on ■■■ eurot, ühe ravitsükli maksumus on ■■■ eurot ja seitsme ravitsükli maksumus ■■■ eurot. Aastane ravi (ca 17,4 tsükli ehk ca 139 viaali) maksaks Tervisekassale ca ■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)⁷ toetab sakituzumabi kasutamist vastavalt ravimi näidustusele mitteopereeritava või metastaatilise TNBC ravis. Ravimile pakutakse konfidentsiaalset allahindlust. Esialgu saadi ICER QALY väärtuseks 47 170 £, kuid konfidentsiaalse ravimi hinna kasutamisel jäi sakituzumabi kulutõhusus sobivasse vahemikku. Kuigi leiti, et tulemustesse lisab ebakindlust õige OS andmete ekstrapoleerimismeetodi valik, progressioonijärgse tervisekasu (*utility*) väärtuse kasutamine ja eribuliini kasutamise osakaal, on vajadus sakituzumabi järele suur ning selle kasutamist võib pidada kulutõhusaks.

Šotimaa (SMC)⁸ toetab samuti sakituzumabi kasutamist, kui ravimile tagatakse konfidentsiaalne allahindlus. ICER QALY väärtuseks saadi baasanalüüsi käigus 123 353 £. Kordusanalüüsi käigus

⁵ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

⁶ https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/englisch/Einzeldateien/AGO_11-2022E_19_Chemotherapy_with_or_without_Targeted_Drugs_MASTER_schwarz.pdf

* Individuaalne randomiseeritud kontrollitud uuring

** Individuaalne kohordi-uuring

kõrgeim tase; ravim on patsientidele väga kasulik, seda saab piiranguteta soovitada ja seda tuleks eelistada

ravim ei ole näidanud patsientidele kasu ja seda võib kasutada ainult üksikjuhtudel; praeguste teadmiste kohaselt ei saa anda üldist soovitusi

ravimist on patsientidele piiratud kasu, võib kasutada

⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta819/resources/sacituzumab-govitecan-for-treating-unresectable-triplenegative-advanced-breast-cancer-after-2-or-more-therapies-pdf-82613318753221>

⁸ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6731/sacituzumab-trodelvy-final-feb-2022-for-website.pdf>

jäi ICER QALY väärtus 124 016-141 071 £ vahele. Kõrgemad väärtused saadi näiteks 5-aastase ajahorisondi kasutamisel ja OS ekstrapoleerimisel gamma kõveraga. Leiti, et suurem ebakindlus ravimi kulutõhususe osas on aktsepteeritav, kuna sakituzumabi võib pidada harvikravimiks.

Iirimaa (NCPE)⁹ toetab sakituzumabi kasutamist ravimi näidustusel, kui ravimi hind langeb kulutõhusale tasemele. Taotleja sai ICER QALY väärtuseks 129 356 eurot (võidetakse 0,53 QALY), hindajad said kordusanalüüsi käigus sakituzumabi ICER QALY väärtuseks 216 138 eurot (võidetakse 0,35 QALY). Enim mõjutas tulemusi elulemusandmete ekstrapoleerimisvalik ning progresseerunud haiguse tervisekasu (*utility*) väärtused.

Kanada (CADTH)¹⁰ toetab samuti sakituzumabi kasutamist ravimi näidustusel ainult juhul kui ravimi hind langeb kulutõhusale tasemele. Kordusanalüüsi käigus saadi ICER QALY väärtuseks 375 333\$ (võidetakse 0,31 QALY). Et pidada ravimit kulutõhusaks (ICER QALY <50 000\$), peaks ravimi hind langema vähemalt 87%. Enim mõjutas tulemusi elulemusandmete ekstrapoleerimisvalik ning ajahorisont (5 aastat->2 aastat).

Austraalia (PBAC)¹¹ esialgu sakituzumabi kasutamist mitteopereeritava või metastaatilise TNBC ravis ei toetanud, kuna ravim polnud kulutõhus (ICER QALY 135 000\$ <255 000\$) ning mudelis leiti mitmeid puuduseid. Uendatud kulutõhususe mudel ning ravimi hinnalangus (30%) andis uueks ICER QALY väärtuseks 85 000\$, mistõttu 2022. a märtsis taotlus rahuldati.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloo hoidja esitas kulutõhususe analüüsi, kus sakituzumabi ravi võrreldakse mitteopereeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi ravis (saadud on ≥ 2 varasemat süsteemravi liini, millest üks on olnud metastaatilise haiguse vastu) vastavalt ASCENT uuringule keemiaraviga. Kuna Eestis pole ravi vinorelbiini ja gemtsitabiiniga hüvitatud, kasutati mudelis võrdlusravimitena vaid eribuliini (osakaal 80%) ja kapetsitabiini (osakaal 20%). Analüüsi läbiviimiseks kasutati jaotatud elulemusmudelit, mis koosneb kolmest tervisestaadiumist (PFS 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 ASCENT uuringust. Mudeli peamine tulemusnäitaja oli täiendkulu tõhususe määr kvaliteedi kohandatud eluaasta kohta (ICER QALY). Elukvaliteedinäitajad võeti ASCENT uuringust ja NICE hinnangutest (kasulikkuse vähenemine). Leiti, et **sakituzumabiga võidetakse ■■■ QALY, 0,7 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 ASCENT jälgimisaeg oli väga lühike (mediaan aeg 17,7 kuud ehk ca 1,5 aastat), lisab tulemuste kaugesse tulevikku ekstrapoleerimine ravimi kulutõhususse ebakindlust. Kuigi jälgimisaja

⁹ <https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2022/03/Technical-Summary-Sacituzumab-govitecan-22007-FINAL.pdf>

¹⁰ <https://www.cadth.ca/sacituzumab-govitecan>

¹¹ Public Summary Document – November 2021 PBAC Meeting with Addendum from March 2022 PBAC Meeting

jooksul oli näha, et sakituzumabi kasutamine parandab patsientide PFS-i ja OS-i, pole teada, kui kaua see eelis keemiaravi ees püsib. Seega oleks kohasem mudelis kasutada lühemat ajahorisonti. Ka Austraalia, Šotimaa ja Kanada mudelis kasutati 5 aastast ajahorisonti;

- OS andmete ekstrapoleerimine – taotleja kasutas kulutõhususe analüüsis OS andmete mudeldamiseks sakituzumabi ja keemiaravi rühmas vastavalt parimale sobivusele (*best fit parametric*) tuginedes log-logistic ja Gompertz jaotusi, mis teeb OS väärtusteks sakituzumabi rühmas ja keemiaravi rühmas vastavalt 11,6 kuud ja 7,2 kuud (vahe 4,4 kuud). Uuringu ASCENT järgi olid OS väärtused vastavalt 11,8 kuud ja 6,9 kuud (vahe 4,9 kuud). Nende jaotuste kasutamine tähendaks, et sakituzumabi ja keemiaravi rühmas oleks kaks aastat peale ravi alustamist veel elus vastavalt ca 20% ja 2,5% patsientidest ning viis aastat peale ravi 4,5% ja 0% patsientidest. Kümne aasta pärast oleks sakituzumabi ravi saanud patsientidest veel elus 1,3%. AIC ja BIC väärtuse järgi oleks sobivuselt teine valik sakituzumabi rühma korral gamma jaotuse kasutamine, keemiaravi rühmas oleks sobivuselt esimene ja teine valik vastavalt log-logistic ja gamma jaotuse kasutamine. See teeks OS väärtusteks sakituzumabi rühmas ja keemiaravi rühmas vastavalt 11,8 kuud ja 6,6 kuud (log-logistic) (vahe 5,2 kuud) või 11,8 kuud ja 7,0 kuud (gamma) (vahe 4,8 kuud). Seega oleks ASCENT uuringu tulemustele lähemal hoopis mõlema rühma korral gamma jaotuse kasutamine. Gamma jaotuse kasutamine tähendaks, et sakituzumabi ja keemiaravi rühmas oleks kaks aasta peale ravi alustamist veel elus vastavalt ca 17% ja 3,6% patsientidest, kuid viie aasta pärast oleksid kõik ravi alustanud patsiendid surnud. Võttes arvesse eeltoodut ning mTNBC agressiivset iseloomu, on Tervisekassa hinnangul kohasem kasutada OS andmete ekstrapoleerimiseks mõlemas rühmas gamma jaotust. Sarnasele arusaamale jõudsid ka UK, Šotimaa, Austraalia ning Kanada eksperdid. Leiti, et log-logistic mudeli kasutamine võib ülehinnata sakituzumabist saadavat kasu ning eelistati, kas gamma või generalized gamma jaotuse kasutamist, va Kanada, kes eelistas Weibulli jaotuse kasutamist. Tervisekassa hinnangul oleks Kanada lähenemine liiga konservatiivne;
- Taotleja rakendas ASCENT uuringule tuginedes sakituzumabil suhtelist annusetugevust (RDI) 94,2%, kuid kuna keemiaravi annuse intensiivsust uuringus ei teatud, eeldas taotleja, et see oli 100%. Tervisekassa hinnangul oleks kohane mõlema rühma korral kasutada sama RDI väärtust, praegusel juhul 94,2%;
- Tervisekassa hinnangul oleks kohane mudelisse kaasata ka andmed kasulikkuse vähenemise kohta (*adverse event related disulities*).

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

Täiendatud 09.2023:

- Taotleja esitas Tervisekassale värskemad ASCENT uuringu andmed (seisuga veebruar 2021). Selle järgi püsib sakituzumabi OS kasu keemiaravi ees vähemalt 30 kuud ehk 2,5 aastat. 2,5 kuud peale sakituzumabiga ravi alustamist on elus ca 20% patsientidest. Taotleja leiab, et uuemate andmete valguses on sobilik siiski kasutada 10-aastast ajahorisonti. Tervisekassa on selle sisendiga nõus.

- Kuna värskemad ASCENT uuringu andmed kinnitavad teatud osal patsientidel pikaajalist elulemuskasu, leiab taotleja, et on mõistlik eeldada, et ka progressioonivaba elulemus on teatud patsientidel mediaanist oluliselt pikem. Seetõttu kasutatakse uues kulutõhususe analüüsis ainult Kaplan Meieri kõverate asemel KM ja parima sobivusega parameetrilise mudeli (*Best Fit Parametric*) kombinatsiooni, et modelleerida pikaajalist PFS kasu. Tulemuste ekstrapoleerimiseks valiti KM+ *log logistic* distributsioon.
- Taotleja kasutas uues kulutõhususe analüüsis sakituzumabi ja keemiaravi OS andmete ekstrapoleerimiseks vastavalt parimale sobivusele *log-logistic* mudelit. Tervisekassa nõustub, et see on mudelis olevatest valikutest sobivaim. Samas erinevalt algsest mudelist, pole uues mudelis võimalik OS andmete ekstrapoleerimiseks kasutada gamma distributsiooni. Seega puuduvad teadmised, millised oleksid OS tulemused gamma distributsiooni kasutades, mida Tervisekassa pidas kohaseks kasutada algsest esitatud mudelis. Lisaks märkas Tervisekassa, et uues mudelis on OS andmeid mudeldatud stratifitseeritud sobivuse (*stratified fit*) alusel, kuid algse mudelis kasutati ühiselt sobitatud (*jointly fitted*) mudeldamist. Viimast kasutas taotleja ka UK-le, Šotimaale ning Austraaliale esitatud mudelites. Seega oleks kohane ka praegu kasutada *jointly fitted* mudeldamist.
- Taotleja kasutas uues mudelis sakituzumabi korral RDI 75% ja keemiaravi korral RDI 88,8%. Algse mudelis kasutati sakituzumabi korral RDI 94,2%, mis tulenes ASCENT uuringust, kuid taotleja sõnul võttis see arvesse ainult annuse vähendamisi, kuid mitte annustamise edasilükkamise (*dose delay*) mõju RDI-le. Kui viimane arvesse võtta, on ASCENT uuringu RDI 88,1%. Samas leidis taotleja, et reaalelu andmed on veelgi madalamad, sest uuringu jooksul hoitakse rangemalt kinni protokollis ettenähtud annustamis- ja jälgimiskavast. Kuna Taani ja Norra tervisetehnoloogia hindamise asutused võtsid vastu otsuse, et sakituzumabi realistlik RDI kummagi riigi kohalikus kliinilises praktikas on 75%, kasutatakse uues mudelis seda sakituzumabi RDI väärtusena. Keemiaravi RDI 88,8% pärineb Denduluri 2018. a reaalelu uuringust. Arvestades, et sakituzumabi kasutamisel esines ASCENT uuringu järgi kõrvaltoimeid, sh tõsiseid, rohkem, võib sellega nõustuda.
- Tervisekassa leidis esialgses hinnangus, et oleks kohane mudelisse kaasata ka andmed kasulikkuse vähenemise kohta (*adverse event related disutilities*). Uues mudelis jäeti see siiski välja, kuna tervisekasulikkuse väärtused võetakse mudelisse otse ASCENT uuringust, mis tähendab, et patsientide raporteeritud elukvaliteedi väärtused kajastavad juba ravi ajal ilmnunud kõrvaltoimete mõju. Kui lülitada sisse täiendav kasulikkuse vähendamine kõrvaltoimete esinemisel, siis arvestatakse kõrvaltoimete mõjuga topelt. Tervisekassa on nõus taotleja argumentidega.

Taotleja leidis, et sakituzumabi raviga võidetakse ■■■ QALY ning selle ICER QALY on ■■■ eurot. Tervisekassa kasutas uues mudelis OS andmete *jointly fitted* mudeldamist nagu seda kasutati ka varasemalt. Sellisel juhul võidetakse sakituzumabi raviga ■■■ QALY ja sakituzumabi ICER QALY on ■■■ eurot. Et pidada sakituzumabi kasutamist kulutõhusaks, peaks ravimi Trodelvy hind haiglaapteegile koos käibemaksuga olema ■■■ eurot ehk **ravimi hind peaks langema ca ■■■%**.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja kirjeldab, et Eesti Vähiregistri andmetel oli Eestis 2019. aastal 846 esmast rinnavähi juhtu. PERH-i viimase üheksa aasta statistika kohaselt moodustavad kolmiknegatiivseid 10,9% kõikidest rinnavähi patsientidest ehk 2019. aasta statistikale tuginedes diagnoositakse aastas ligikaudu 92 TNBC-ga patsienti. Neist on algsest metastaatiline või metastaseerub pärast radikaalset ravi 40% ehk 37 patsienti. mTNBC patsientide arv, kes on saanud eelnevalt 2 või enam keemiaravi, on tuletatud eeldusel, et II raviritta liigub 80% ja III raviritta 60-70% patsientidest. See teeb III ravirea eeldatavaks patsientide arvuks 17-18 patsienti. Sakituzumabi manustatakse 21-päevastes ravitsükklites (päevadel 1 ja 8). Mediaan PFS uuringu ASCENT ravikavatsuslikus populatsioonis oli 4,8 kuud ehk 6,95 ravitsükli, mis vastab ca 14 manustamiskorrale. Seega võiks järgmise nelja aasta eelarve prognoos olla järgmine:

	Patsientide arv	Manustamiskordade arv	Ravimi viaalide arv*	Kulu (€)
I	10	14	560	■
II	15	14	840	■
III	17	14	952	■
IV	18	14	1008	■

Meditsiinilise eksperdi hinnangul on taotluses esitatud teenust vajavate patsientide arvud ja prognoosid adekvaatsed. Samuti on patsientide prognoos vastavuses varasemalt Tervisekassale esitatud TNBC ravi taotlustega.

Kuna sakituzumab on eelistatud valik mTNBC 2+ rea ravis, väheneb võib lükkub edasi keemiaravi (ravimiteenuse 228R) kasutamine. Selle mõju eelarvele on aga keeruline prognoosida.

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.

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

Kohaldamise tingimused peaksid olema vastavalt ravimi Trodelvy näidustusele järgmised:

„Tervisekassa võtab koodiga XXXR tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle sakituzumabgovitekaani monoterapia korral mitte-opereeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud kaks või enam varasemat süsteemravi liini, sh vähemalt üks neist kaugelearenenud haiguse vastu.“

* Keskmine patsient vajab ravimit 4 viaali.

5. Kokkuvõte

	Vastus
Teenuse nimetus	Sakituzumabgovitekaani monoteeraapia mitte-opereeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud kaks või enam varasemat süsteemravi liini, sh vähemalt üks neist kaugelearenenud haiguse vastu
Ettepaneku esitaja	Swixx Biopharma OÜ
Teenuse alternatiivid	Keemiaravi (ravimiteenus 228R)
Kulutõhusus	Hetkel ebasoodne, ICER QALY ■■■ eurot; 09.2023: ICER QALY on ■■■ eurot.
Omaosalus	Pole vajalik
Vajadus	Eeldatav patsientide arv aastas 17-18 Ravimit kasutatakse aastas keskmiselt 1008 viaali
Teenuse piirhind	■■■ eurot
Kohaldamise tingimused	Vajalikud, välja toodud punktis 4.4.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Esimesed neli aastat vastavalt ■■■ eurot, ■■■ eurot, ■■■ eurot ja ■■■ eurot.
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Swixx Biopharma OÜ taotleb sakituzumabgovitekaani monoteeraapia lisamist tervishoiuteenuste loetellu mitteopereeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi (edaspidi TNBC) raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud kaks või enam varasemat süsteemset ravi, sh on vähemalt üks neist olnud kaugelearenenud TNBC raviks. TNBC on agressiivne kasvaja, mis võrreldes teiste rinnavähi alatüüpidega on kiirema kasvuga, halvema elulemusprognosiga ja varajase retsidiivi riskiga. Enamike mitteopereeritava/metastaatilise TNBC-ga patsientide jaoks on ainus ravivõimalus keemiaravi. Kliinilise uuringuga on tõendatud, et sakituzumabi kasutamine pikendab võrreldes keemiaraviga patsientide PFS-i ja OS, vastavalt 3,1 kuud ja 4,9 kuud. Ravimiulutõhusus on hetkel ebasoodne. Et pidada sakituzumabi kasutamist kulutõhusaks peaks ravimi hind langema vähemalt ■■■%. Ravimi eelarvemõju on suur, neljandaks aastaks ca ■■■ eurot. Täiendatud 09.2023: Taotleja esitas Tervisekassale värskemad ASCENT uuringu andmed (seisuga veebruar 2021). Selle järgi püsib sakituzumabi OS kasu keemiaravi ees vähemalt 30 kuud ehk 2,5 aastat. Uute andmete valguses võidetakse sakituzumabi raviga ■■■ QALY ja sakituzumabi ICER QALY on ■■■ eurot. Et pidada sakituzumabi kasutamist kulutõhusaks, peaks ravimi Trodelvy hind langema ca ■■■% .