

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Swixx Biopharma OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Pärnu mnt139 E/2, Tallinn 11317
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Mitteopereeritava või metastaatilise HR+/HER2-rinnavähi monoterapia saktizumabgovitekaaniga
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2	

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Taotleme sakituzumabgovitekaani (edaspidi „sakituzumab“) lisamist tervishoiuteenuste loetellu monoteraapiana mitteopereeritava või metastaatilise HR+/HER2- rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud hormoonravi ja vähemalt kaks täiendavat süsteemset ravi kaugelearenenud haiguse korral.

Monokeemiaravi efektiivsus on piiratud, seda eriti hilisemates raviridades [1]–[3]. Iga ravireaga väheneb ravivastus, patsiendid seisavad silmitsi elukvaliteedi halvenemise, haiguse progresseerumise ja kõrvaltoimete kuhjumisega ning nende igapäevaelu mõjutab negatiivselt väsimus [4]–[6].

Metastaseerunud rinnavähiga patsientide ravi eesmärkideks on elulemuse pikendamine ja tervisega seotud elukvaliteedi säilitamine või parandamine [1], [2]. Sakituzumab pakub elupikendava ja elukvaliteeti säilitava uue ravivõimaluse eelnevalt ravitud ja hormoonravi suhtes resistentsete HR+/HER2- rinnavähiga patsientidele.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

Sakituzumabgovitekaani monoteraapia mitteopereeritava või metastaatilise hormoonretseptor (HR)- positiivse, HER2-negatiivse rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud hormoonravi ja vähemalt kaks täiendavat süsteemset ravi kaugelearenenud haiguse korral.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

C50 - Rinna pahaloomuline kasvaja

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Rinnavähki saab liigitada neljaks alatüübiks sõltuvalt hormoonretseptori (HR) ja inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori 2 (HER2) ekspressioonist. Kõige levinum molekulaarne alatüüp on **HR+/HER2–** [7], mida iseloomustab östrogeeni (ER) ja/või progesterooni retseptori (PR) ekspressioon ja HER2 ekspressiooni puudumine [8]–[10].

Epidemioloogia

Kuigi HR+/HER2– rinnavähk on rinnavähi kõige levinum alatüüp, moodustades ligikaudu 73% kõigist rinnavähi juhtudest [7], progresseerub vaid väike osa sellest populatsioonist metastaatilise seisundini. Diagnoosimisel esineb *de novo* metastaatiline rinnavähk vaid umbes 6% HR+/HER2– patsientidest [11]. Kõikidest HR+/HER2– metastaatilise rinnavähiga patsientidest moodustavad *de novo* diagnoositud 30-40%, ülejäänud 60-70% juhtudel on haigus progresseerunud varajasemast rinnavähi staadiumist [12], [13].

Rinnavähiga patsientide 1-, 5- ja 10-aastane suhteline elulemismäär üle kõikide haigusstaadiumite on vastavalt 95%, 82% ja 74% [14], kuid **elulemus väheneb järsult haiguse kaugelearenenud staadiumides** [7]. Kaugelearenenud/metastaatilist rinnavähki loetakse praktiliselt ravimatuks haiguseks, mille keskmine üldine 5-aastane elulemus on ligikaudu 38% [1]

Eestis on rinnavähk kõige sagedamini diagnoositud pahaloomuline kasvaja naistel. Vähiregistri

andmetel oli Eestis 2020. aastal 790 esmast rinnavähi juhtu, millest 784 olid naispatsiendid [15]. Umbes pooltel juhtudel diagnoositakse vähk lokaalses staadiumis; naaberorganite haaratus või kaugmetastaasid esinesid 10,3% patsientidel [14] (Tabel 2). Rinnavähki suri aastatel 2016-2020 keskmiselt 254 inimest aastas [16].

Tabel 1. Rinnavähi esmasjuhud Eestis, 2016-2020 [15]

Aasta	Naised	Mehed	Kokku
2016	763	11	774
2017	768	8	776
2018	842	4	846
2019	843	4	847
2020	784	6	790

Tabel 2. Rinnavähi levik diagnoosimisel, 2019 [14]

Sugu	N	Lokaalne	Regionaalsete lümfisõlmede haaratus	Naaberorganite haaratus	Kaugmetastaasid	Täpsustamata
Naised	841	50,8%	30,7%	2,7%	7,6%	8,2%
Mehed	4	25,0%	50,0%	-	25%	-

Ravivõimalused

Kaugelearenenud mitteopereeritava rinnavähi raviks soovivad rahvusvahelised ravijuhised varasemates raviridades üldiselt hormoonravi, samas kui hormoonresistentsetel patsientidel soovitatakse tavaliselt kasutada monokeemiaravi [1]–[3]. Sihtmärgistatud raviskeemid hõlmavad trastuzumabderukstekaani (madala HER2-ekspressiooniga patsientidele) ja PARP inhibiitoreid (BRCA1/2 mutatsiooniga patsientidele).

Keemiaravi on esmase ravina soovitatud patsientidele, kes vajavad kiiret ravivastust (nt eesootav elundipuudulikkus, vistseraalne kriis). Monokeemiaravi järjestikune kasutamine (sh antratsükliinid, taksaanid, kapetsitabiin, eribuliin, vinorelbiin, platinapreparaadid) on tavaliselt soovitatud pärast hormoonravi-resistentsuse teket [1]–[3].

Reaalelu ravimustrite uuringud [17], [18], mis hõlmavad HR+/HER2– kaugelearenenud/metastaatilise rinnavähi populatsioone, näitavad üldiselt, et patsiente ravitakse varasemates raviridades peamiselt hormoonraviga ja hilisemates keemiaraviga, mis on kooskõlas ravijuhiste soovitustega.

Ravi Eestis

Tabel 3 loetleb kaugelearenenud HR+/HER2– rinnavähi raviks Eesti Tervisekassa poolt soodustatud ravimid ja tervishoiuteenused. Ravi Eestis on kooskõlas rahvusvaheliste ravijuhiste soovitustega – enamike patsientide esmane ravi on CDK4/6-inhibiitori põhine skeem. Progresseerumise korral on saadaval erinevad keemiaravi kombinatsioonid või monokeemiaravi.

Tabel 3. Tervisekassa poolt soodustatud HR+/HER2– kaugelearenenud rinnavähi ravimid

Ravim	Soodustuspiirang
Aromataasi inhibiitorid (AI)	
Anastrosool, eksemestaani, letrosool	-
CDK4/6 inhibiitorid	
Palbotsikliib, ribotsikliib	HR+/HER2–lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi: <ul style="list-style-type: none"> • I rea raviks kombinatsioonis AI-ga kuni haiguse progresseerumiseni, • I rea raviks kombinatsioonis fulvestrandiga kuni haiguse progresseerumiseni patsiendile, kelle haigus on adjuvantse või neoadjuvantse AI foonil või 12 kuud pärast selle lõpetamist progresseerunud, • II rea raviks kombinatsioonis fulvestrandiga kuni haiguse progresseerumiseni patsientidele, kes ei ole varasemalt ravi CDK4/6 inhibiitoritega saanud.
Keemiaravi (tervishoiuteenus 228R)	
CMF kombinatsioonravi (tsüklofosfamiid, metotreksaat, fluoratsiil)	Kaugelearenenud rinnavähi keemiaravi, kui patsiendil on ravi antratsükliinidega vastunäidustatud ning haigus on hea kuluga.
Antratsükliinravi (doksorubitsiin, epirubitsiin)	Kaugelearenenud rinnavähi keemiaravi, kui patsient pole saanud adjuvantravis antratsükliine või adjuvantravist on möödunud ühe aasta.
Dotsetakseel + kapetsitabiin	Metastaatilise rinnavähi 2. rea kombinatsioonravi pärast antratsükliine.
Monoravi taksaaniga (dotsetakseel, paklitakseel)	Kaugelearenenud rinnavähiga patsiendil.
Eribuliini monoravi	3. rea keemiaravi paikselts kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kelle haigus on progresseerunud pärast vähemalt kaht kaugelearenenud haiguse keemiaraviskeemi kuni järgneva progresseerumiseni. Varasem ravi peab olema sisaldanud mõnda antratsükliini ja taksaani, välja arvatud juhul, kui need on vastunäidustatud.
Fulvestrant	HR-positiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel 2. rea ravina pärast tamoksifeeni või aromataasi inhibiitorit. <p>1. rea ravina östrogeenretseptorpositiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kelle haigus on adjuvantse või neoadjuvantse aromataasi inhibiitori foonil või 12 kuud pärast selle lõpetamist progresseerunud.</p>

Elulemus

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 [19]–[22]. Vistseraalsete metastaasidega patsientide prognoos on halvem võrreldes mittevistseraalsete metastaasidega patsientidega [23], [24]. Vistseraalsete metastaaside esinemise korral on progressioonivaba elulemus 1,5 korda lühem kui ainult luumetastaasidega patsientidel: esimeses ravireas oli PFS vastavalt 9,6 kuud ja 13,6 kuud [24]. Vistseraalse kriisiga patsientidel on äärmiselt kehv prognoos. Retrospektiivses uuringus oli plaatinapõhise keemiaraviga vistseraalse kriisiga patsientidel mediaan OS 3,7 kuud ja ilma kriisita patsientidel 8,7 kuud ($p < 0,0001$) [25].

Haiguskoormus

Kaugelearenenud/metastaatilisel HR+/HER2– rinnavähil on märkimisväärne negatiivne mõju patsiendi tervisega seotud elukvaliteedile, kusjuures suurem elukvaliteedi langus on seotud raviridade arvu suurenemisega [4], [26]. Metastaatilise rinnavähiga patsiendid teatavad sageli üldistest sümptomitest nagu valu, väsimus, depressioon ja unetus. Kõige häirivamaks sümptomiks peetakse sageli väsimust [26]. Kaugelearenenud rinnavähk kahjustab füüsilist funktsioneerimist ja mõjutab negatiivselt patsiendi elu teisi aspekte nagu perekond, sotsiaalelu, töö ja emotsionaalne heaolu [5].

Metastaaside paikmed võivad mõjutada haiguskoormust. Kõige levinumad on luumetastaasid, mis on seotud valu, hüperkaltseemia, patoloogiliste luumurdude ja liikuvuse vähenemisega [6]. Vistseraalsed metastaasid on Prantsusmaa ESME registri andmetel rohkem kui pooltel (53,3%) esimest ravirida alustavatel HR+/HER2– metastaatilise rinnavähiga patsientidel [13]. Vistseraalsete metastaaside puhul on näidatud, et maksametastaasid omavad olulist negatiivset mõju elukvaliteedile ja igapäevasele toimetulekule: QLQ-C30 tervisestaatuse skoor oli maksametastaasidega patsientidel 46,1 ja ainult luumetastaasidega patsientidel 71,4, EQ-5D-VAS skoorid olid vastavalt 54,7 ja 62,6 (mõlemal skaalal madalam skoor tähistab madalamat elukvaliteeti) [18].

Katmata ravivajadus

Olukorras, kus HR+/HER2– metastaatilise rinnavähiga patsientidel kaasneb standardsete endokriinsete ravimeetodite ja CDK4/6 inhibiitorite kasutamisega haiguse progresseerumine, on optimaalse ravi osas tõendites lüngad ning selle patsiendipopulatsiooni peamiseks ravivõimaluseks on keemiaravi monoterapia, seda eriti hilisemates raviridades [1]–[3]. Patsiendi perspektiivi uuringutes on metastaatilise rinnavähiga patsiendid väljendanud vajadust ravivõimaluste järele, mis pikendavad elulemust ja progressioonivaba aega, säilitades samal ajal elukvaliteeti [27].

Monokeemiaravi kliiniline kasu on piiratud ning selle kasutamisel on olulised taluvuse ja elukvaliteedi kaalutlused:

- Mediaan PFS on 3–5 kuud ja OS 12–18 kuud [18]–[21].
- Patsiendid, kes on juba saanud mitut varasemat süsteemset ravi, on keskmiselt vanemad kui üldine rinnavähi populatsioon ja nad taluvad süsteemset keemiaravi halvemini.
- HR+/HER2– metastaatilise rinnavähiga patsiendid, keda ravitakse mitme keemiaraviga võivad muutuda **keemiaravi suhtes resistentseks**. Retrospektiivne analüüs leidis, et 5–17% HR+/HER2– metastaatilise rinnavähiga patsientidel tekkis esmane resistentsus esimese ravirea tsütotoksilise keemiaravi suhtes ja keemiaravi **resistentsuse osakaal suurenes järgnevate raviridadega kaks kuni kolm korda** [28].
- Keemiaravi seostatakse märkimisväärse negatiivse mõjuga elukvaliteedile. Keemiaravi kõrge **toksilisuse tõttu** katkestab ravi kuni 15% patsientidest [19], [29].

Sakituzumabgovitekaan (TRODELVY)

Taotleme sakituzumabi 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. Sakituzumabi raviga on tõestatud statistiliselt ja kliiniliselt olulist OS ja PFS pikenemist võrreldes monokeemiaraviga ning sakituzumabiga püsib elukvaliteedi tase stabiilne kauem kui keemiaraviga [30], [31].

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus	
4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus	
<p>Käesoleva taotluse aluseks on uuring TROPiCS-02 [30], [31], mis on mitteopereeritava või metastaatilise HR+/HER2– rinnavähi näidustuse aluseks sakituzumabgovitekaani (Trodelvy) tooteomaduste kokkuvõttes [32]. TROPiCS-02 (NCT03901339) oli avatud randomiseeritud 3. faasi kliiniline uuring, milles osales kokku 543 patsienti. Uuringusse kaasati patsiendid, kelle haigus oli progresseerunud pärast CDK 4/6 inhibiitori, hormoonravi ja taksaani kasutamist; metastaatilise haiguse korral olid patsiendid saanud vähemalt kaks varasemat keemiaravi skeemi. Patsiendid said kas sakituzumabi või monokeemiaravi (arsti valikul kas eribuliin, vinorelbiin, gemtsitabiin või kapetsitabiin) kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.</p>	
4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	<p>Sakituzumabi efektiivsust hinnati mitmekeskses, avatud, randomiseeritud uuringus TROPiCS-02 [30], [31], milles osales 543 patsienti, kellel oli mitteopereeritav paikset kaugelearenenud või metastaatiline HR-positiivne, HER2-negatiivne (IHC 0, IHC 1+ või IHC 2+/ISH–) rinnavähk ja kelle ükskõik kui kaugelearenenud haigus oli progresseerunud pärast järgmist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CDK 4/6 inhibiitor, hormoonravi ja taksaan; • vähemalt kaks varasemat keemiaravi metastaatilises staadiumis (millest üks võis olla neoadjuvant- või adjuvantravi, kui haigus progresseerus või taastekkis 12 kuu jooksul pärast keemiaravi lõpetamist). <p>Ainult luukude hõlmava haiguse, põletikulise soolehaiguse ja teadaoleva varasema soolesulgusega patsiendid, varasema ebastabiilse stenokardia või müokardiinfarkti või südame paispuudulikkuse või aktiivse B- või C-hepatiidiga patsiendid jäeti uuringust välja.</p> <p>Patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1 saama sakituzumabi (n = 272) või arsti valikul keemiaravi (n = 271). Keemiaraviks määras uurija enne randomiseerimist ühe ainsa ravimiga raviskeemi järgmistest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eribuliin 48%, n = 130 • vinorelbiin 23%, n = 63 • gemtsitabiin 21%, n = 56 • kapetsitabiin 8%, n = 22 <p>Algnäitajad olid kahe rühma vahel üldiselt tasakaalus (Tabel 4). Uuringupopulatsiooni mediaanvanus oli 56 aastat ning mediaanaeg metastaatilise vähi esmasest diagnoosist uuringu randomiseerimiseni oli 47,8 kuud. Patsientide eelnevalt saadud keemiaravi mediaan raviridade arv kaugelearenenud haiguse ravis oli kolm.</p>

Tabel 4. Patsientide baasnäitajad

	Sakituzumab (n=272)	Keemiaravi (n=271)
Naissoost	99%	99%
Mediaanvanus (IQR)	57 (49-65)	55 (48-63)
Vistseraalsed metastaasid	95%	95%
Eelnev CDK4/6 inhibiitori kasutus		
≤12 kuud	59%	61%
>12 kuud	39%	38%
Teadmata	2%	1%
CDK4/9 inhibiitori ravirida		
1. rida	31%	37%
2. rida	21%	21%
3. rida	20%	18%
≥4. rida	26%	23%
Eelnev PARP inhibiitori kasutus		
Olapariib	3%	5%
Talasopariib	3%	2%
Nirapariib	0%	<1%
Rukapariib	<1%	0%
Hormoonravi metastaatilises staadiumis kestusega >6 kuud		
Jah	86%	86%
Ei	14%	14%
Mediaan keemiaravide arv metastaatilises staadiumis (IQR)	3 (2-3)	3 (2-3)
Eelnev keemiaravide arv metastaatilises staadiumis		
Mitte ühtegi	<1%	0%
1	3%	1%
2	38%	43%
≥3	58%	56%

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

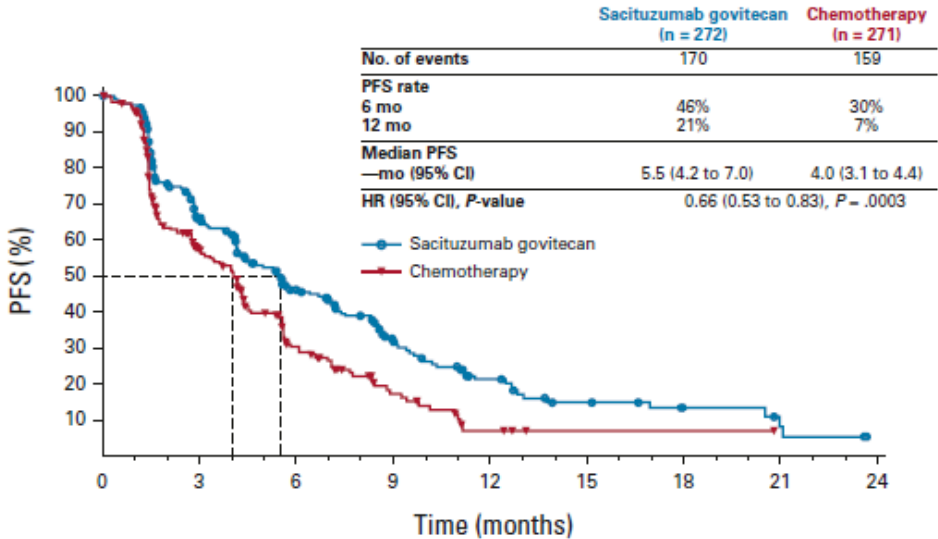
Sakituzumabi (SG) manustati annuses 10 mg/kg 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval intravenoosse infusioonina.

Patsiente raviti kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

Võrdlusraviks oli keemiaravi arsti valikul:

- Eribuliini manustati annuses 1,23 mg/m² intravenoosse infusioonina 21-päevase tsükli 1. ja 8. päeval
- Kapetsitabiini manustati kahe nädala jooksul suukaudselt kaks korda päevas annuses 1000-1250 mg/m², millele järgnes 21-päevase tsükli ühenädalane vahenädal
- Gemtsitabiini manustati annuses 800-1200 mg/m² intravenoosse infusioonina iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval
- Vinorelbiini manustati annuses 25 mg/m² intravenoosse infusioonina nädalase tsükli 1. päeval

4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Esmane vaheanalüüs (PFS tulemused) raporteeriti 2022 a jaanuari seisuga, mil mediaan jälgimisaeg oli 10,2 kuud [31].</p> <p>OS analüüs raporteeriti 2022 a juuli seisuga, mil mediaan jälgimisaeg oli 12,5 kuud [30].</p>																																																						
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	<p>Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS), mis määrati pimemeetodil sõltumatu hindamiskomitee poolt RECIST v1.1 kohaselt.</p> <p>PFS on määratletud kui aeg randomiseerimise kuupäevast kuni haiguse progresseerumise esimese radioloogilise kinnituse kuupäevani või surmani ükskõik mis põhjusel, olenevalt sellest, mis saabub esimesena.</p>																																																						
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Esmase tulemusnäitaja andmelõike ajal oli mediaanne jälgimisaeg 10,2 kuud (11,3 kuud SG-raviga ja 9,8 kuud keemiaraviga).</p> <p>SG parandas statistiliselt oluliselt PFS-i. Progressiooni või suuremuse risk vähenes SG rühmas 34% võrra (HR, 0,66; 95% CI, 0,53-0,83; P = 0,0003; 329 sündmust). Mediaan PFS oli SG rühmas 5,5 kuud (95% CI, 4,2-7,0) ja keemiaravi rühmas 4,0 kuud (95% CI, 3,1-4,4) (Joonis 1, Tabel 5).</p> <p>6-kuu PFS määr oli SG ja keemiaravi rühmades vastavalt 46% ja 30%, 12-kuu PFS oli vastavalt 21% ja 7% (Joonis 1, Tabel 5). PFS kasu keemiaravi ees püsis ka eelnevalt määratletud alarühmades, sealhulgas patsientidel, kes olid uuringu eelselt metastaatilises staadiumis saanud kolm või enam rida keemiaravi, vistseraalsete metastaasidega patsiendid ja 65+ vanuses patsiendid (Tabel 5).</p> <p>A</p>  <table border="1" data-bbox="858 1093 1444 1310"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sacituzumab govitecan (n = 272)</th> <th>Chemotherapy (n = 271)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No. of events</td> <td>170</td> <td>159</td> </tr> <tr> <td>PFS rate</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6 mo</td> <td>46%</td> <td>30%</td> </tr> <tr> <td>12 mo</td> <td>21%</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>Median PFS</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>—mo (95% CI)</td> <td>5.5 (4.2 to 7.0)</td> <td>4.0 (3.1 to 4.4)</td> </tr> <tr> <td>HR (95% CI), P-value</td> <td colspan="2">0.66 (0.53 to 0.83), P = .0003</td> </tr> </tbody> </table> <p>No. at risk:</p> <table border="1" data-bbox="391 1639 1396 1720"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sacituzumab govitecan</td> <td>272</td> <td>148</td> <td>82</td> <td>44</td> <td>22</td> <td>12</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapy</td> <td>271</td> <td>105</td> <td>41</td> <td>17</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Joonis 1. Ravikavatsusega (ITT) populatsiooni PFS tulemused</p>		Sacituzumab govitecan (n = 272)	Chemotherapy (n = 271)	No. of events	170	159	PFS rate			6 mo	46%	30%	12 mo	21%	7%	Median PFS			—mo (95% CI)	5.5 (4.2 to 7.0)	4.0 (3.1 to 4.4)	HR (95% CI), P-value	0.66 (0.53 to 0.83), P = .0003			0	3	6	9	12	15	18	21	24	Sacituzumab govitecan	272	148	82	44	22	12	6	3	0	Chemotherapy	271	105	41	17	4	1	1	0	0
	Sacituzumab govitecan (n = 272)	Chemotherapy (n = 271)																																																					
No. of events	170	159																																																					
PFS rate																																																							
6 mo	46%	30%																																																					
12 mo	21%	7%																																																					
Median PFS																																																							
—mo (95% CI)	5.5 (4.2 to 7.0)	4.0 (3.1 to 4.4)																																																					
HR (95% CI), P-value	0.66 (0.53 to 0.83), P = .0003																																																						
	0	3	6	9	12	15	18	21	24																																														
Sacituzumab govitecan	272	148	82	44	22	12	6	3	0																																														
Chemotherapy	271	105	41	17	4	1	1	0	0																																														

Tabel 5. PFS tulemused alarühmade lõikes

Subgroup	PFS Median Months (95% CI)		HR (95% CI)
	Sacituzumab govitecan	Chemotherapy	
Overall (N = 543)	5.5 (4.2 to 7.0)	4.0 (3.1 to 4.4)	0.66 (0.53 to 0.82)
Visceral Metastasis			
Yes (n = 517)	5.5 (4.2 to 7.0)	4.0 (3.1 to 4.4)	0.66 (0.53 to 0.83)
No (n = 26)	9.1 (1.3 to NE)	5.6 (1.6 to NE)	0.78 (0.25 to 2.40)
Endocrine Therapy In The Metastatic Setting			
For ≥ 6 Months			
Yes (n = 469)	5.6 (4.4 to 7.4)	4.1 (3.1 to 4.4)	0.61 (0.48 to 0.78)
No (n = 74)	3.9 (2.5 to 5.8)	3.5 (1.6 to 7.7)	1.13 (0.61 to 2.07)
Age Group			
< 65 years (n = 403)	5.5 (4.1 to 6.9)	4.1 (3.0 to 4.4)	0.69 (0.53 to 0.89)
≥ 65 years (n = 140)	6.7 (4.2 to 9.0)	3.5 (1.7 to 5.6)	0.59 (0.38 to 0.93)
Race			
White (n = 362)	5.3 (4.2 to 7.0)	4.2 (3.0 to 4.5)	0.66 (0.51 to 0.86)
Non-white (n = 42)	3.1 (1.5 to 8.5)	4.0 (1.4 to 8.9)	1.23 (0.55 to 2.75)
ECOG Performance Status			
0 (n = 242)	5.7 (4.2 to 8.5)	4.1 (2.7 to 5.7)	0.61 (0.44 to 0.86)
1 (n = 301)	5.0 (4.0 to 7.1)	4.0 (2.8 to 4.4)	0.70 (0.53 to 0.94)
Geographic Region			
North America (n = 229)	5.5 (4.1 to 7.1)	4.0 (2.3 to 4.4)	0.72 (0.51 to 1.02)
Europe (n = 314)	5.5 (4.1 to 8.3)	4.1 (2.8 to 4.6)	0.62 (0.46 to 0.82)
Prior CDK Inhibitor Duration			
≤ 12 months (n = 327)	6.0 (4.6 to 8.3)	4.0 (2.8 to 4.4)	0.59 (0.44 to 0.78)
> 12 months (n = 208)	4.4 (3.3 to 7.0)	4.2 (2.7 to 5.6)	0.77 (0.54 to 1.10)
Investigator Choice Of Chemotherapy			
Eribulin (n = 130)	5.5 (4.2 to 7.0)	4.4 (4.0 to 5.6)	0.71 (0.55 to 0.93)
Capecitabine (n = 22)	5.5 (4.2 to 7.0)	5.6 (1.6 to 6.4)	0.91 (0.53 to 1.57)
Gemcitabine (n = 56)	5.5 (4.2 to 7.0)	4.3 (1.7 to 8.8)	0.83 (0.54 to 1.28)
Vinorelbine (n = 63)	5.5 (4.2 to 7.0)	1.5 (1.4 to 1.9)	0.32 (0.22 to 0.47)
Early Relapse			
Yes (n = 42)	5.8 (2.7 to NE)	1.4 (1.2 to 1.7)	0.10 (0.04 to 0.28)
No (n = 488)	5.5 (4.2 to 7.0)	4.2 (3.4 to 5.4)	0.72 (0.57 to 0.91)
No. of Prior Chemotherapy In Metastatic Setting			
≤ 2 (n = 233)	5.7 (4.2 to 8.3)	4.2 (2.8 to 5.5)	0.62 (0.45 to 0.85)
≥ 3 (n = 310)	5.3 (4.0 to 6.9)	3.7 (2.7 to 4.4)	0.70 (0.52 to 0.95)

4.2.7 Teisesed tulemusnäitajad

Täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS), objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja patsientide teatatud tulemused (PRO-d).

Teiseste tulemusnäitajate tulemuste andmelõikeks oli 1. juuli, 2022 [30].

4.2.8 Teiseste tulemusnäitajate tulemused

OS

Järelkontrolli mediaanne kestus SG ravil oli 12,5 kuud (IQR 6,4-18,8; 13,8 kuud [8,3-19,8]) ning kokku esines 191 OS sündmust. Keemiaravi rühmas oli mediaanse järelkontrolli kestuseks 10,7 kuud (5,6-18,3) ja OS sündmusi oli 199.

SG parandas statistiliselt oluliselt OS-i võrreldes keemiaravirühmaga (Joonis 2). Mediaan OS oli SG rühmas 14,4 kuud (95% CI 13,0-15,7) ja keemiaravi rühmas 11,2 kuud (95% CI 10,1-12,7). Mediaanne OS paranemine oli 3,2 kuud (HR 0,79, 95% CI 0,65-0,96; p=0,020).

12-kuu OS määr oli SG-rühmas 61% (95% CI 55-66) ja keemiaravi rühmas 47% (41-53); 18- ja 24-kuu määrad olid samuti arvuliselt kõrgemad SG raviga (Tabel 6).

OS kasu SG-raviga oli eelnevalt määratletud alarühmades järjepidev, sealhulgas ≥ 3 eelnevat keemiaravi skeemi saanud patsientidel ja vistseraalsete metastaasidega patsientidel. OS kasu ilmnis sõltumata patsiendi vanuserühmast (<65 vs ≥ 65 aastat). Ehkki enam patsiente oli eelnevat CDK 4/6 inhibiitori ravi saanud teises või hilisemas ravireas, täheldati OS kasu olenemata CDK 4/6 inhibiitori ravireast (mediaan OS 13,1 vs 10,2 kuud esimese rea korral ja 15,3 vs 12,1 kuud 2+ rea korral).

SG ravi OS kasu keemiaravi ees täheldati sõltumata Trop-2 ekspresioonist (H-skoor <100, mediaan 14,6 kuud vs 11,3 kuud; H-skoor ≥ 100 mediaan 14,4 kuud vs 11,2 kuud), sealhulgas ka 79 patsiendil, kelle Trop-2 väljendumine oli väga madal (H-skoor ≤ 10 , mediaan 17,6 kuud vs 12,3 kuud; HR 0,61, 95% CI 0,34-1,08).

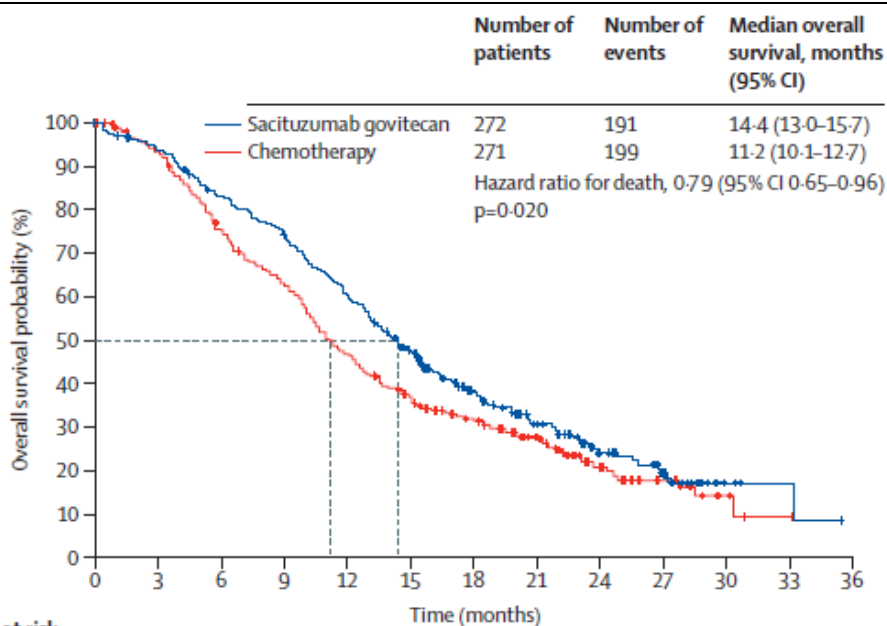
ORR

ORR oli pimendatud sõltumatu keskse ülevaate põhjal SG puhul oluliselt kõrgem võrreldes keemiaraviga (Tabel 6); 55 (20%) patsienti SG rühmas ja 38 (14%) keemiaravi rühmas saavutasid ORR-i. Kliiniline kasu oli SG rühmas kõrgem kui keemiaravi puhul. Keskmine ravivastuse kestus oli SG puhul 8,1 kuud (95% CI 6,7–9,1) ja keemiaravi puhul 5,6 kuud (3,8-7,9).

PRO

SG ravi pikendas oluliselt mediaanset aega terviseseisundi või elukvaliteedi halvenemiseni võrreldes keemiaraviga: 4,3 kuud vs 3,0 kuud (HR 0,75, 95% CI 0,61–0,92; p=0,0059).

Samuti oli aeg väsimuse suurenemiseni SG kasutamisel keemiaraviga võrreldes oluliselt pikem: 2,2 kuud vs 1,4 kuud (HR 0,73, 0,60–0,89; p=0,0021). Mediaanne aeg valu ägenemiseni oli ravirühmade vahel sarnane (3,8 kuud vs 3,5 kuud; HR 0,92, 0,75–1,13; p=0,42).



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Number at risk (events)													
Sacituzumab govitecan	272	252	221	197	160	120	80	53	31	20	4	2	0
	(0)	(16)	(44)	(67)	(104)	(137)	(158)	(173)	(183)	(188)	(190)	(190)	(191)
Chemotherapy	271	246	196	164	122	92	70	49	23	13	5	1	0
	(0)	(16)	(64)	(95)	(137)	(163)	(174)	(183)	(193)	(196)	(198)	(199)	(199)

Joonis 2. Ravikavatsusega (ITT) populatsiooni OS

Tabel 6. Ravi efektiivsuse kokkuvõte

	Sacituzumab govitecan (n=272)	Chemotherapy (n=271)
Overall number of survival events	191	199
Overall survival in months, median (95% CI)	14.4 (13.0-15.7)	11.2 (10.1-12.7)
HR (95% CI), p=0.020	0.79 (0.65-0.96)	
Overall survival rate, % (95% CI)		
12 months	61% (55-66)	47% (41-53)
18 months	39% (33-45)	32% (27-38)
24 months	25% (19-31)	21% (16-27)
ORR, n (%)*	57 (21%)	38 (14%)
OR (95% CI), p=0.035	1.63 (1.03-2.56)	
Best overall response, n (%)*		
Complete response	2 (1%)	0
Partial response	55 (20%)	38 (14%)
Stable disease	142 (52%)	106 (39%)
Stable disease for 6 months or longer	35 (13%)	22 (8%)
Progressive disease	58 (21%)	76 (28%)
Not evaluable	15 (6%)	51 (19%)
Clinical benefit rate, n (%)†	92 (34%)	60 (22%)
OR (95% CI), nominal p=0.0025	1.80 (1.23-2.63)	
Duration of response in months, median (95% CI)	8.1 (6.7-9.1)	5.6 (3.8-7.9)

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Kuseteede infektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, neutropeenia, aneemia, leukopeenia, lümfopeenia, ülitundlikkus, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia, hüpomagneseemia, unetus, peavalu, pearinglus, düspnoe, köha, kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, kõhuvalu, alopeetsia, lööve, sügelus, seljavalu, artralgia, väsimus.
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Sepsis, kopsupõletik, gripp, bronhiit, nasofarüngiit, sinusiit, herpes suus, febrilne neutropeenia, trombotsütopeenia, dehüdratsioon, hüperglükeemia, hüpofosfateemia, hüpokaltseemia, hüponatreemia, ärevus, düsgeusia, hüpotensioon, ninaverejooks, rögane köha, rinorröa, ninakinnisus, ülemiste hingamisteede kõhasündroom, neutropeeniline koliit, koliit, stomatiit, ülakõhuvalu, düspepsia, gastroösofageaalne reflukshaigus, kõhu distensioon, makulopapuloosne lööve, naha hüperpigmentatsioon, akneformne dermatiit, kuiv nahk, muskuloskeetaalne valu rindkeres, lihaskrambid, hematuuria, proteiinuuria, düsuuria, valu, külmavärinad, kehakaalu vähenemine, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres, aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine, laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine veres.
Rasked kõrvaltoimed	febrilne neutropeenia (4,8%), kõhulahtisus (3,9%), neutropeenia (2,6%) ja kopsupõletik (2%).
Võimalikud tüsistused	Ülitundlikkusreaktsioon
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<p>Sakituzumabi ravi sagedasemad kõrvaltoimed on ära toodud ravimiomaduste kokkuvõttes [32].</p> <p>Neutropeenia: Sakituzumab võib põhjustada rasket või eluohtlikku neutropeeniat, mille korral võib olla vajalik ravi granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktoriga ning annuse modifitseerimine vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttes antud juhiste [32].</p> <p>Kõhulahtisus: Sakituzumabi ei tohi manustada, kui plaanitud ravi ajal esineb 3...4. astme kõhulahtisus, ja ravi tohib jätkata alles siis, kui see on taandunud ≤ 1. astmeni. Kõhulahtisuse tekkimisel, kui nakkushaigusi ei tuvastata, tuleb alustada ravi loperamiidiga. Kliinilise näidustuse korral võib kasutada ka muid toetavaid meetmeid (nt vedelike ja elektrolüütide asendamine) [32]. Patsiendid, kellel tekib liigne kolinergiline reaktsioon ravile sakituzumabiga (nt kõhukrambid, kõhulahtisus, süljevool jne), võivad saada lisaravi (nt atropiini) edasiste sakituzumabi ravikordade vältel [32].</p> <p>Ülitundlikkus: Sakituzumab võib põhjustada rasket ja eluohtlikku ülitundlikkust ning ravimi kasutamine on vastunäidustatud patsientidel, kellel on teadaolev ülitundlikkus sakituzumabgovitekaani vastu [32]. Sakituzumabi saavate patsientide puhul on soovitatav infusioonielne ravi, sh antipüreetikumide, H1 ja H2 blokaatorite või kortikosteroididega (nt 50 mg</p>	

hüdrokortisooni või selle ekvivalenti suukaudselt või intravenoosselt). Patsiente tuleb iga sakituzumabi infusiooni ajal ja vähemalt 30 minutit pärast igat infusiooni hoolikalt jälgida infusiooniga seotud nähtude või sümptomite suhtes. Kui patsiendil ilmneb infusiooniga seotud reaktsioon, siis tuleb sakituzumabi infusioonikiirust vähendada või infusioon katkestada. Sakituzumabi kasutamine tuleb lõplikult katkestada, kui ilmnevad infusiooniga seotud eluohtlikud reaktsioonid [32].

Iiveldus ja oksendamine: Sakituzumab on emeetiline. Kemoteraapiast tingitud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks on soovitatav antiemeetiline ennetav ravi kahe või kolme ravimiga (nt deksametasoon koos kas 5-hüdroksütrüptamiin 3 [5-HT3] retseptori antagonistiga või neurokiniin-1 [NK-1] retseptori antagonistiga, lisaks näidustuse korral muud ravimid) [32]. Sakituzumabi ei tohi manustada, kui plaanitud ravi ajal esineb 3. astme iiveldus või 3...4. astme oksendamine, ja ravi tohib jätkata koos täiendavate toetavate meetmetega alles siis, kui need on taandunud \leq 1. astmeni. Kliinilise näidustuse korral võib kasutada ka täiendavaid antiemeetikume ja muid meetmeid. Kõigile patsientidele tuleb anda koju kaasa ravimid koos selgete suunistega iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ning raviks [32].

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

-

5. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

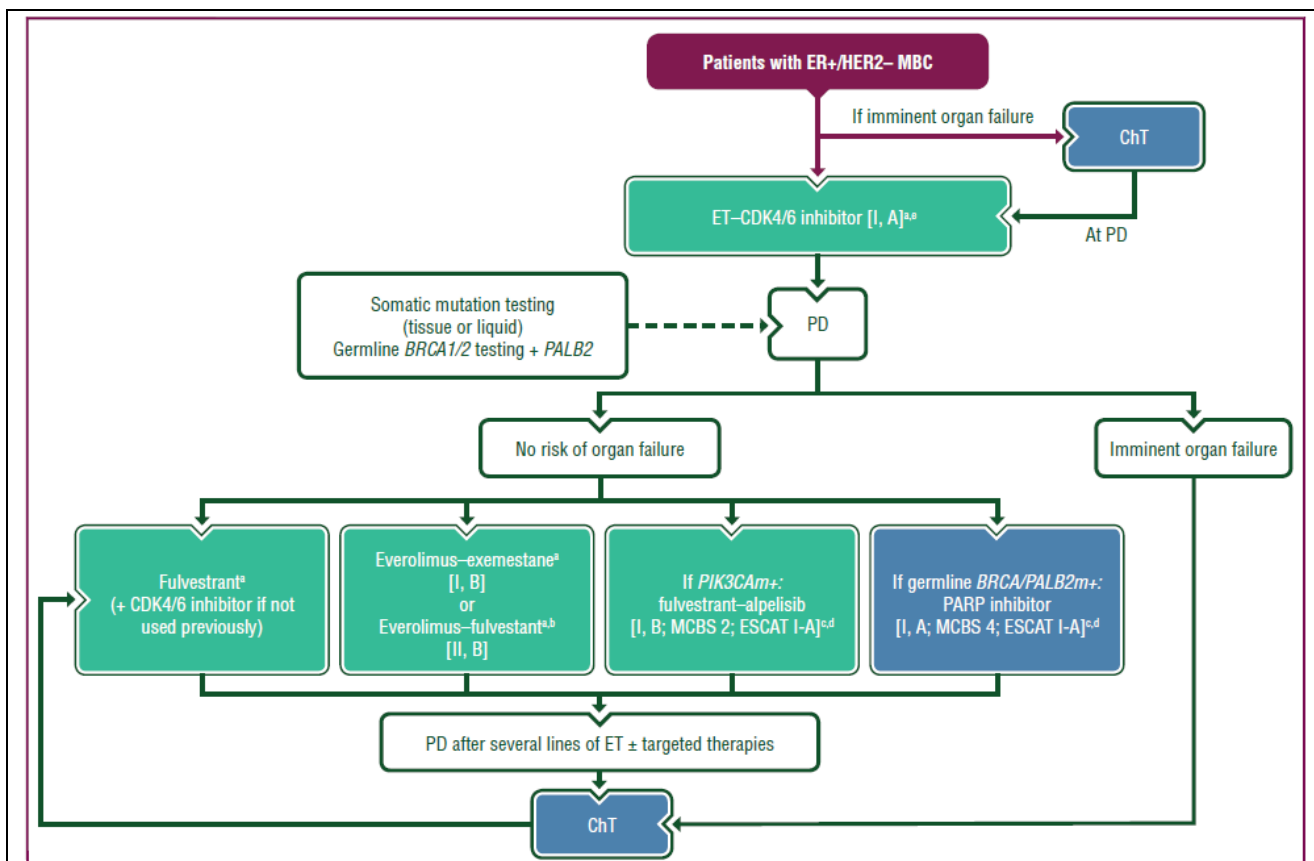
Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Tervishoiuteenus	228R - Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoteraapia, kolmenädalane ravikuur	Monokeemiaravi.

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituseliseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	

European Society for Medical Oncology (ESMO) [1]	2021	<p>Sakituzumabi ESMO MCBS kliinilise kasu skoor HR+/HER2- näidustusel on 4 [33].</p> <p>ESMO 2021. a juhistes sakituzumabi ei sisaldu, kuna ravimil puudus juhiste koostamise hetkel HR+/HER2- näidustus.</p>	ESMO MCBS skoorid 4-5 tähistavad olulist kliinilist kasu.
		<p>Joonis 3 esitab ESMO ravialgoritmi HR+/HER2–metastaatilise rinnavähi jaoks. Soovitused ≥ 3 rea raviks:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patsientidel, kellel on endokriinresistentsed kasvaja, tuleks kaaluda keemiaravi määramist. • Järjestikune monokeemiaravi on eelistatud kombineerimisstrateegiatele. Patsientidel, kellel on vaja kiiret ravivastust eesootava elundipuudulikkuse tõttu, eelistatakse kombineeritud keemiaravi. • 12-kuulise DFI-ga patsiente on võimalik uuesti ravida antratsükliinide või taksaanidega. Võib kaaluda liposomaalsete antratsükliinide või nab-paklitakseeli korduvat ravi. • Taksaani või kapetsitabiini kombinatsioon bevatsizumabiga, kui see on saadaval, on keemiaravi esimese rea valik. • Keemiaravi tuleks üldiselt jätkata kuni progressiooni või talumatu toksilisuse ilmnemiseni (välja arvatud antratsükliinid, mille puhul tuleb arvestada kumulatiivset piirmäära). • Metastaatilise rinnavähi ravi optimaalset järjestust ei ole kindlaks tehtud. Saadaolevaid valikuid tuleb patsiendiga arutada. 	<p>V B</p> <p>II A</p> <p>II B</p> <p>I C, ESMO-MCBS: 2</p> <p>II B</p> <p>I A</p>



Joonis 3. ESMO HR+/HER2- metastaatilise rinnavähi ravi algoritm

3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [34]	2023	<p><u>Hormoonrefraktaarse või vistseraalses kriisis kaugelearenenud HR+/HER2- rinnavähi ravi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sakituzumab on soovitatud kui eelistatud 2. rea ravivõimalus (pärast süsteemset keemiaravi või PARP inhibiitorit). 	Kategooria 1
		<ul style="list-style-type: none"> Alternatiivne valik teises reas on süsteemne keemiaravi. Eelistatud ravimid on doksorubiin, paklitaksel, kapetsitabiin, gemtsitabiin, eribuliin, vinorelbiin. 	Kategooria 2A
American Society of Clinical Oncology (ASCO) [2]	2022	Sakituzumabi võib pakkuda metastaatilise HR+/HER2- rinnavähiga patsientidele, kes on hormoonravirefrakataarsed ja kes on saanud vähemalt kaks eelnevat keemiaravi rida metastaatilises staadiumis.	Tõendite kvaliteet: Mõõdukas Soovituse tugevus: Tugev

5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb

Sakituzumabgovitekaan (TRODELVY) on oma klassis esimene TROP-2-le suunatud antikeharavimi konjugaat (*antibody-drug conjugate*, ADC), mis näitab efektiivsust ainulaadses ja raskesti ravitavas patsiendipopulatsioonis, sõltumata IHC HER2 staatusest.

TROP-2 (trofoblasti rakupinna antigeen 2) on transmembraanne kaltsiumi signaali ülekandja, mida ekspresseeritakse paljudes pahaloomulistes kasvujates, sealhulgas rinnavähis, ja arvatakse, et sellel on roll vähirakkude kasvu ja invasiivsuse reguleerimisel [35], [36]. Eelnevalt ravitud HR+/HER2–rinnavähiga 462 patsiendi koeanalüüsis täheldati TROP-2 ekspressiooni ligikaudu 95%-l hinnatavate proovidega patsientidest [37]. Sellest võib järeldada, et TROP-2 on terapeutiline sihtmärk ja patsiendid saavad kasu TROP-2-le suunatud ADC-st.

Kliiniline tõenduspõhisus

TROPiCS-02 [30], [31] on SG 3. faasi uuring HR+/HER2– metastaatilise haigusega patsientide seas, kes olid saanud eelnevat endokriinset ravi, CDK4/6 inhibiitorit, taksaani ja vähemalt 2, kuid mitte rohkem kui 4 eelnevat keemiaravi rida metastaatilises staadiumis. Võrdlusravimiks oli keemiaravi (arsti valikul kas eribuliin, kapetsitabiin, gemtsitabiin või vinorelbiin). Patsientide demograafilised omadused olid kahe rühma vahel hästi tasakaalustatud ja peegeldasid eelnevalt ravitud HR+/HER2– metastaatilise rinnavähi populatsiooni kliinilises praktikas.

Uuringu tulemused näitavad, et HR+/HER2– metastaatilise rinnavähiga patsientidel esineb SG-ravil statistiliselt ja kliiniliselt oluline OS-kasu ning paranenud keskmine PFS ja HRQoL võrreldes keemiaraviga:

- **Mediaan PFS** oli SG ravi saanud patsientidel **5,5 kuud** versus keemiaraviga ravitud patsientidel **4,0 kuud** (HR: 0,66; 95% CI: 0,53–0,83; p = 0,0003).
- **Mediaan OS** oli SG ravi saanud patsientidel **14,4 kuud** versus keemiaraviga ravitud patsientidel **11,2 kuud** (HR: 0,79; 95% CI: 0,65–0,96; p = 0,020).
- SG ravi andis keemiaraviga võrreldes statistiliselt ja kliiniliselt olulise paranemise üldise ravivastuse määras (**ORR; 21% vs 14%**), ravivastuse mediaankestuses (**mDOR; 8,1 vs 5,6**) ja kliinilise kasu määras (**CBR; 34% vs 22%**).
- SG ravi andis keemiaraviga võrreldes statistiliselt ja kliiniliselt olulise eelise elukvaliteedis: aeg tervises seisundi halvenemiseni (4,3 kuud vs 3,0 kuud; p = 0,006) ja väsimuse tekkeni (2,2 kuud vs 1,4 kuud; p = 0,002) pikenes.
- SG ravi näitas üldiselt ühtlast OS-i ja PFS-i kasu kõigis eelmääratud alarühmades, sealhulgas vistseraalsete metastaasidega patsientidel.
- SG-l on hästi iseloomustatud, prognoositav ja juhitav ohutusprofiil HR+/HER2– metastaatilise rinnavähiga patsientidel ning kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise määr on madal (6%).
- SG ohutusprofiil uuringus TROPiCS-02 on kooskõlas varasemate SG uuringutega rinnavähi populatsioonis, kus osales enam kui 1000 metastaatilise rinnavähiga patsienti. Uusi ohutussignaale ei täheldatud.

Sakituzumab on tõendanud statistiliselt ja kliiniliselt olulist OS ja PFS pikendamist võrreldes monokeemiaraviga ning sakituzumabiga püsib elukvaliteedi tase stabiilne kauem kui keemiaraviga [30], [31], pakkudes uue ravivõimaluse sellele väiksele ja halva prognoosiga patsiendirühmale.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Sakituzumabi tohivad patsientidele välja kirjutada ja manustada üksnes vähiravimite kasutamises kogunud tervishoiutöötajad keskkonnas, kus on olemas kõik elustamisvahendid [32].

Infusiooneelne ravi

Soovitav on infusiooneelne ravi, sh antiemeetikumide, antipüreetikumide, H1 ja H2 blokaatorite või kortikosteroididega (nt 50 mg hüdrokortisooni või selle ekvivalenti suukaudselt või intravenoosselt).

Sakituzumabi infusioon

Sakituzumabi manustatakse intravenoosse infusioonina annuses 10 mg/kg üks kord nädalas 21-päevaste ravitsükli 1. päeval ning 8. päeval.

Esimene infusioon tuleb manustada 3-tunnise perioodi vältel. Edasised infusioonid tuleb manustada 1...2-tunnise perioodi vältel, kui varasemad infusioonid olid talutavad.

Patsiente tuleb jälgida iga infusiooni ajal ning vähemalt 30 minutit pärast igat infusiooni infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite osas.

Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuseni.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

Teenust osutavad vaid vähiraviga tegelevad tervishoiuasutused, kellel on olemas vastav tegevusluba:

- SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH)
- SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK)
- Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? *Loetleda sobivad variandid.*

Ambulatoorne raviteenus.

7.3 Raviarve eriala

Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.

Onkoloogia

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.

Ei ole kohaldatav.

7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Personali täiendõppe vajadus puudub. Ravi määrab süsteemravi pädevust omav onkoloog.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

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

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Üks raviarve sisaldab 1 manustamist ning keskmiselt 4 viaali.
--	---

9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	20	11,8	236
2. aasta	40	11,8	472
3. aasta	55	11,8	649
4. aasta	55	11,8	649

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Kasutatav sakituzumabi kogus ravikuuri kohta

Sakituzumabi manustatakse 21-päevastes ravitsükklites (päevadel 1 ja 8). Mediaan ravikestus oli TROPiCS-02 uuringus 4,1 kuud ehk 5,9 ravitsükli, mis vastab keskmiselt 11,8 manustamiskorrale patsiendi kohta. Patsiendi keskmine kaal TROPiCS-2 uuringus oli 68,3 kg, seega kasutatakse ühe manustamise korral keskmiselt 683 mg ehk 4 viaali sakituzumabi. Prognoositav patsientide arv on esimesel aastal 20 isikut, teisel aastal 40 isikut, ja alates kolmandast aastast 55 isikut.

Patsientide arvu prognoosi selgitus

Täpse saktizumabi raviks näidustatud patsientide arvu prognoosimine on keeruline, kuna tegemist on mitmeid raviridu läbinud patsientidega, kes võivad olla eelnevalt saanud ravi CDK4/6 inhibiitoriga, hormoonravimitega ja keemiaraviga. Prognoosis on tehtud ekspertarvamuse alusel hinnang, kuidas HR+/HER2– rinnavähiga patsientide erinevad potentsiaalsed ravijärjestused jagunevad ja sellest lähtuvalt on hinnatud potentsiaalsete patsientide arvu, kes on eelnevalt saanud vähemalt 2 süsteemset ravi metastaatilises staadiumis.

Eesti Vähiregistri andmetel oli Eestis 2020. aastal 790 esmast rinnavähi juhtu [15]. Nendest 10,3% olid diagnoosi ajal kaugelearenenud haigusega (naaberorganite haaratus või kaugmetastaasid) ja 89,7% olid lokaalse levikuga. Keskmiselt 70% patsientidel on HR+/HER2– rinnavähk [7].

Pikaajalised jälgimisuuringud on raporteerinud, et varajases staadiumis ravitud rinnavähk võib retsidiiveeruda kuni 20-30 aastat pärast esmast diagnoosi [38]–[40]. Pan jt metaanalüüs [38] hõlmas 88 uuringut, mis kaasasid üle 60 000 HR-positiivse rinnavähiga naise, keda raviti 5 aasta jooksul tamoksifeeniga. 5–20 aastat pärast esmast diagnoosimist oli kaugmetastaaside tekkerisk 13–41%, sõltuvalt lümfisõlmede haaratusest (T1N0 vs T2N4-9). Prognoosis on eeldatud, et keskmiselt 30% patsientidest progresseerub retsidiivi lokaalsest staadiumist kaugelearenenuks.

Arvestuste kohaselt alustab esimese rea HR+/HER– metastaseerunud rinnavähi ravi ca 206 patsienti aastas. Tüüpilisemad ravijärjestused on järgnevad:

- Enamik (75%) alustavad CDK4/6 inhibiitor ravi. Tegemist on hea prognoosiga patsientidega, kellest progressiooni järel hinnanguliselt 90%-i jätkavad teises reas, saades kas hormoonravi (60%) või esimest metastaatilise haiguse keemiaravi kuuri (30%). Kolmandas reas jätkab 80% patsientidest ning nad saavad kas esimese või teise keemiaravi. Patsiendid, kelle jaoks 3. rida oli esimene keemiaravi, liiguvad 4. raviritta ca 60% patsientidest, saades seal oma teise keemiaravi kuuri.
- CDK4/6-sobimatuse või talumatusega patsientidel (ca 20%) alustatakse monohormoonravi. Ca 80% alustavad progressiooni korral teises reas keemiaravi ning neist omakorda 70% saavad 3. reas teise keemiaravi kuuri.
- Vistseraalse kriisiga patsientidel (5%) alustatakse juba 1. reas keemiaraviga. Tegemist on halva prognoosiga patsientidega, ning hinnanguliselt ainult pooled (50%) saavad järgmise keemiaravi 2. reas.

Kirjeldatud eelduste alusel on ≥ 2 keemiaravi läbinud patsientide arv kokku **110 isikut aastas**. Nendest eelduslikult pooled (n=55) on piisavalt heas seisundis (ECOG 0-1), et alustada saktizumabi ravi.

Prognoositava patsientide arvu võtab kokku Tabel 7.

Tabel 7. Prognoositav Trodelvy patsientide arv Eestis

Rinnavähi esmadiagnoosiga patsientide arv aastas [15] N=790	
Lokaalne levik [14] 89,7% (n=709)	<i>De novo</i> kaugelearenenud [14] 10,3% (n=81)
↓	↓
HR+/HER2- 70% (n=496)	HR+/HER2- 70% (n=57)
↓	
Metastaseerumine [7] 30% (n=149)	
↓	↓
HR+/HER2- metastaseerunud rinnavähiga patsiendid Eestis N=206	
↓	

1. ravirida	CDK 4/6 75% (n=154)		Mono-hormoonravi 20% (n=41)	1. keemiaravi (vistseraalne kriis) 5% (n=10)
	↓	↓	↓	↓
	(~90% jätkavad 2. reas)		(~80% jätkavad 2. reas)	(~50% jätkavad 2. reas)
2. ravirida	Hormoonravi 70% (n=108)	1. keemiaravi 20% (n=31)	1. keemiaravi 80% (n=33)	2. keemiaravi 50% (n=5)
	↓	↓	↓	
3. ravirida	1. keemiaravi 80% (n=86)	2. keemiaravi 80% (n=25)	2. keemiaravi 70% (n=23)	
	↓			
4. ravirida	2. keemiaravi 60% (n=44)			
	≥2 keemiaravi läbinud patsientide arv kokku N=110			
	↓			
	Trodelvy raviks sobilikud patsiendid (ECOG 0-1): 50% (n=55)			

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	60 %
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	27 %
Ida-Tallinna Keskhaigla AS	Onkoloogia	13 %

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Ravimi manustamisega ei lisandu praegu kehtiva standardraviga võrreldes ühtegi lisateenust. Sarnaselt keemiaraviga eelneb ravi manustamisele onkoloogi ambulatoorne visiit, tavapärased vereanalüüsid, ravimi infusioonilahuse valmistamine ja keemiaravi manustamine.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	Ei ole kohaldatav
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	228R. Sakituzumabi kasutusega väheneb või lükkub edasi keemiaravi kasutus HR+/HER2– patsientidel.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Uusi ravijuhte ei lisandu.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	Teenuse osutamisega kaasnevate kõrvaltoimete ohjamiseks vajaminevad toimingud on loetletud ohutuse peatükis.
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	-
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetusle kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Andmed puuduvad
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Andmed puuduvad

11. Kulud ja kulutõhusus	
11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus	<i>Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“</i>
Esitatakse eraldi koos kulutõhususanalüüsiga.	

<p>11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte <i>Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse¹ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks², välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.</i></p>		
<p>Esitatakse eraldi dokumendina.</p>		
<p>11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i></p>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõte kulutõhususest
-		
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p>		
<p>Omaosalus ei ole põhjendatud.</p>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus		Ravimit manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, seega on ravimi väärkasutamine vähetõenäoline. Ravi viivad läbi üksnes onkoloogid.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus		Teoreetilist liigkasutamist aitab vältida regulaarsete raviefekti hindavate uuringute ning haiguse progressioonile viitavate tunnuste korrektne dokumenteerimine.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik		Ei ole kohaldatav.

¹ Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

² Kättesaadav:
https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

mõju ravi tulemustele	
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei ole vajalik.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	

13. Kasutatud kirjandus

- [1] A. Gennari *et al.*, “ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆,” *Annals of Oncology*, vol. 32, no. 12, pp. 1475–1495, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019. Available: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext). [Accessed: Jun. 09, 2023]
- [2] 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
- [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>. [Accessed: Nov. 15, 2023]
- [4] R. Wood, D. Mitra, J. de Courcy, and S. Iyer, “Patient-reported Quality of Life and Treatment Satisfaction in Patients With HR+/HER2- Advanced/Metastatic Breast Cancer,” *Clin Ther*, vol. 39, no. 8, pp. 1719–1728, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.clinthera.2017.07.009
- [5] N. Galipeau, B. Klooster, M. Krohe, D. H. Tang, D. A. Revicki, and D. Cella, “Understanding key symptoms, side effects, and impacts of HR+/HER2- advanced breast cancer: qualitative study findings,” *J Patient Rep Outcomes*, vol. 3, no. 1, p. 10, Feb. 2019, doi: 10.1186/s41687-019-0098-1
- [6] W. Irvin, H. B. Muss, and D. K. Mayer, “Symptom management in metastatic breast cancer,” *Oncologist*, vol. 16, no. 9, pp. 1203–1214, 2011, doi: 10.1634/theoncologist.2011-0159
- [7] American Cancer Society, “Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020.” 2019. Available: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>
- [8] K. Allison, M. Hammond, M. Dowsett, and et al., “Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update,” 2020. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928404/>
- [9] A. C. Wolff *et al.*, “Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update,” *J Clin Oncol*, vol. 36, no. 20, pp. 2105–2122, Jul. 2018, doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738
- [10] H. Zhang *et al.*, “Significance of HER2 in Microinvasive Breast Carcinoma,” *Am J Clin Pathol*, vol. 156, no. 1, pp. 155–165, Jun. 2021, doi: 10.1093/ajcp/aqaa222
- [11] K. Daily, E. Douglas, P. A. Romitti, and A. Thomas, “Epidemiology of De Novo Metastatic

- Breast Cancer,” *Clin Breast Cancer*, vol. 21, no. 4, pp. 302–308, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.clbc.2021.01.017
- [12] L. Gallicchio, T. P. Devasia, E. Tonorezos, M. A. Mollica, and A. Mariotto, “Estimation of the Number of Individuals Living With Metastatic Cancer in the United States,” *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 114, no. 11, pp. 1476–1483, Nov. 2022, doi: 10.1093/jnci/djac158. Available: <https://doi.org/10.1093/jnci/djac158>. [Accessed: Nov. 15, 2023]
- [13] O. de Calbiac *et al.*, “Comparison of Management and Outcomes in ERBB2-Low vs ERBB2-Zero Metastatic Breast Cancer in France,” *JAMA Netw Open*, vol. 5, no. 9, p. e2231170, Sep. 2022, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31170
- [14] M. Mägi, P. Härmaorg, L. Kullamaa, O. Nõmm, and K. Innos, “Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015–2019.” Tervise Arengu Instituut, 2022.
- [15] Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, “PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi (2020),” *Tervise Arengu Instituut*. Available: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04Pahaloomulise dKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/
- [16] Tervise Arengu Instituut (TAI), “SD21: Surmad põhjuse, soo ja vanuserühma järgi (2016-2020).” Available: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__04Surmad/SD21.px/table/tableViewLayout2/
- [17] K. Lewis *et al.*, “305P Real-world health-related quality of life (HRQoL) among HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) patients in EU3 and US,” *Annals of Oncology*, vol. 32, p. S497, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.588. Available: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)02817-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)02817-9/fulltext). [Accessed: Nov. 15, 2023]
- [18] A. Davie *et al.*, “Real-world clinical profile, treatment patterns and patient-reported outcomes in a subset of HR+/HER2- advanced breast cancer patients with poor prognostic factors: data from an international study,” *ESMO Open*, vol. 6, no. 4, p. 100226, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100226
- [19] J. Cortes *et al.*, “Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study,” *Lancet*, vol. 377, no. 9769, pp. 914–923, Mar. 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6
- [20] H. S. Rugo *et al.*, “Real-world survival outcomes of heavily pretreated patients with refractory HR+, HER2-metastatic breast cancer receiving single-agent chemotherapy—a comparison with MONARCH 1,” *Breast Cancer Res Treat*, vol. 184, no. 1, pp. 161–172, Nov. 2020, doi: 10.1007/s10549-020-05838-5
- [21] P. Yuan *et al.*, “Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomised clinical trial,” *Eur J Cancer*, vol. 112, pp. 57–65, May 2019, doi: 10.1016/j.ejca.2019.02.002
- [22] C. Twelves *et al.*, “Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer,” *Breast Cancer (Auckl)*, vol. 10, pp. 77–84, 2016, doi: 10.4137/BCBCR.S39615
- [23] J. F. R. Robertson *et al.*, “Meta-analyses of visceral versus non-visceral metastatic hormone receptor-positive breast cancer treated by endocrine monotherapies,” *NPJ Breast Cancer*, vol. 7, no. 1, p. 11, Feb. 2021, doi: 10.1038/s41523-021-00222-y
- [24] M. Bertho *et al.*, “Real-life prognosis of 5041 bone-only metastatic breast cancer patients in the multicenter national observational ESME program,” *Ther Adv Med Oncol*, vol. 13, p. 1758835920987657, 2021, doi: 10.1177/1758835920987657
- [25] M. A. Franzoi, R. Saúde-Conde, S. C. Ferreira, D. Eiger, A. Awada, and E. de Azambuja,

- “Clinical outcomes of platinum-based chemotherapy in patients with advanced breast cancer: An 11-year single institutional experience,” *Breast*, vol. 57, pp. 86–94, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.breast.2021.03.002
- [26] V. Lambert-Obry *et al.*, “Real-world patient- and caregiver-reported outcomes in advanced breast cancer,” *Curr Oncol*, vol. 25, no. 4, pp. e282–e290, Aug. 2018, doi: 10.3747/co.25.3765. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6092048/>. [Accessed: Nov. 16, 2023]
- [27] S. Mertz *et al.*, “Progression-free survival and quality of life in metastatic breast cancer: The patient perspective,” *Breast*, vol. 65, pp. 84–90, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.breast.2022.07.006
- [28] I. H. Park, K. S. Lee, and J. Ro, “Effects of second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer,” *Clin Breast Cancer*, vol. 15, no. 1, pp. e55–62, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.clbc.2014.09.001
- [29] P. A. Kaufman *et al.*, “Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane,” *J Clin Oncol*, vol. 33, no. 6, pp. 594–601, Feb. 2015, doi: 10.1200/JCO.2013.52.4892
- [30] 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). [Accessed: Sep. 22, 2023]
- [31] H. S. Rugo *et al.*, “Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer,” *J Clin Oncol*, vol. 40, no. 29, pp. 3365–3376, Oct. 2022, doi: 10.1200/JCO.22.01002
- [32] European Medicines Agency (EMA), “Trodelvy ravimi omaduste kokkuvõte.” Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_et.pdf
- [33] ESMO, “Sacituzumab govitecan ESMO-MCBS Scorecard,” Oct. 30, 2023. Available: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-374-1>
- [34] 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
- [35] M. Wu, L. Liu, and C. Chan, “Identification of novel targets for breast cancer by exploring gene switches on a genome scale,” *BMC Genomics*, vol. 12, p. 547, Nov. 2011, doi: 10.1186/1471-2164-12-547
- [36] D. M. Goldenberg, T. M. Cardillo, S. V. Govindan, E. A. Rossi, and R. M. Sharkey, “Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC),” *Oncotarget*, vol. 6, no. 26, pp. 22496–22512, Sep. 2015, doi: 10.18632/oncotarget.4318
- [37] H. Rugo *et al.*, “Abstract GS1-11: Sacituzumab Govitecan (SG) vs Treatment of Physician’s Choice (TPC): Efficacy by Trop-2 Expression in the TROPiCS-02 Study of Patients (Pts) With HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer (mBC),” *Cancer Research*, vol. 83, no. 5_Supplement, pp. GS1-11, Mar. 2023, doi: 10.1158/1538-7445.SABCS22-GS1-11. Available: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-GS1-11>. [Accessed: Nov. 15, 2023]
- [38] H. Pan *et al.*, “20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years,” *N Engl J Med*, vol. 377, no. 19, pp. 1836–1846, Nov. 2017, doi: 10.1056/NEJMoal701830
- [39] M. Colleoni *et al.*, “Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V,” *J Clin*

Oncol, vol. 34, no. 9, pp. 927–935, Mar. 2016, doi: 10.1200/JCO.2015.62.3504. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4933127/>. [Accessed: Nov. 16, 2023]

[40] R. N. Pedersen *et al.*, “The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis,” *J Natl Cancer Inst*, vol. 114, no. 3, pp. 391–399, Nov. 2021, doi: 10.1093/jnci/djab202. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8902439/>. [Accessed: Nov. 16, 2023]

Taotluse esitamise kuupäev	29.11.2023
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Nelli Ponomarjova</i> <i>(allkirjastatud digitaalselt)</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	