

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Sakituzumabgovitekaani monoterapia 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 <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1547
Kuupäev	12.04.2023

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Kolmiknegatiivne metastaatiline rinnavähk on halva prognoosiga haigus, võrreldes teiste rinnavähi alatüüpidega on see varase ja kõrge retsidiveerumise riskiga, madalama elulemusega (1, 5). Kolmiknegatiivse rinnavähi ravivalikud Eestis on seni olnud väga piiratud.

Taotletava teenuse näidustus on õige ja põhjendatud. Sakituzumabgovitekaan (edaspidi „sakituzumab“) on näidustatud kolmiknegatiivse kaugelearenenud rinnavähi raviks patsientidel, kes on saanud kaks või enam varasemat süsteemravi liini, sh vähemalt üks neist kaugelearenenud haiguse vastu. Võrreldes praegu Eestis kasutusel olevate keemiaravimitega, mida kasutatakse peale 1. ja 2. rea ravi, on sakituzumab uudse toimemehhanismiga, efektiivne, parandades enam nende haigete progressioonivaba elulemust (PFS) ja üldist elulemust (OS), (1, 2).

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Kaugelearenenud kolmiknegatiivse haiguse iseloomustus on toodud asjakohasena. Kolmik negatiivne rinnavähk on kõige agressiivsem rinnavähi vorm, kõrge retsidiveerumise ja suremuse määraga. Esineb noorematel rohkem kui vanematel naistel.

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

Taotluses esitatud sakituzumabi näidustus ja tõenduspõhisus tuleneb ASCENT uuringust, mis on rahvusvaheline III faasi mitmekeskuseline avatud randomiseeritud uuring. Asjakohane uuring kolmiknegatiivse levinud haigusega patsientidele, kes on saanud eelnevalt ravi. Mõlemas uuringugrupis olid ravieelsed baaskarakteristikud hästi jaotunud. Kaasati eelnevalt ravi saanud patsiendid (2-3 rida või >3 rea), olid kaasatud ka 1. ja 2. reas tänapäevaseid uusi ravivalikuid saanud patsiendid - immuunravi, PARP-inhibiitorid. Kontrollgruppi ei saa nimetada „arsti valikuks“, see

olene eelnevalt saadud ravist, sai kasutada määratud 4 keemiaravi preparaati (eribuliin, vinorelbiin, kapetsitabiin, gemtsitabiin), mis jaotati uuringus suhteliselt võrdselt (1, 6). Sakituzumab näitab metastaatilise kolmiknegatiivse haigusega varem ravi saanud haigetel, et tõuseb esmase tulemusnäitajana PFS (ilma ajumetastaasideta); paranevad teised tulemusnäitajad OS, PFS üldpopulatsioonis (koos ja ilma ajumetastaasidega), objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus (DOR) (1). Sakituzumab pikendab statistiliselt oluliselt progressioonivaba elulemust 5,6 vs 1,7 kuud; HR 0,41; 95% CI 0,32-0,52; P <0,001. Sakituzumab pikendas üldist elulemust 12,1 vs 6,7 kuud; HR 0,48; 95% CI 0,38- 0,59; P<0,001 (1). Esitatud tulemusnäitajad ja tulemused on korrektsed, statistiliselt- ja kliiniliselt olulised antud taotluse kontekstis. Esmase tulemusnäitaja on PFS, mitte aga OS, kuid tulemused näitasid mõlema paranemist. Ajumetastaasidega haiged on halvema prognoosiga, seetõttu eristati ajumetastaasidega haiged esmase tulemusnäitaja hindamisel, kuid ka ajumetastaasidega haigetel on sakituzumab efektiivne kogu populatsiooni hinnates teisese tulemusnäitajana. Märkimisväärne on sakituzumabi paremus keemiaravi üle ilmnas kõikides uuritud alarühmades (1).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Sakituzumab on aksepteeritava kõrvaltoimete profiiliga.

Kõige sagedasemad 3. ja 4. astme kõrvaltoimed sakituzumabiga olid neutropeenia ja kõhulahtisus. Võrdlusgrupis oli 3. ja 4. astme kõrvaltoimetest samuti neutropeenia kõige sagedasem, mis on iseloomulik paljudele keemiaravimitele. Kõrvaltoimete pärast katkestas sakituzumabiga ravi 5% osalenutest, mis on väike osakaal. Sakituzumabiga seotud surmasid ei olnud (1, 5).

Sakituzumab annab võrdlusgrupi keemiaravimitega rohkem kõrvaltoimeid, kuid kõrvaltoimeid monitoorides ja õigel ajal sekkudes, saab raviannuseid redutseerida ja toetavate ravimitega kõrvaltoimeid ennetada ning hallata, et ravi oleks paremini talutav (1).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Lisaks taotluses toodud arenenud riikidele, on Euroopas ravim kasutuses ka Austrias.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Alternatiiviks on rinnavähi raviks kasutatavad keemiaravimid, mida patsient ei ole saanud eelnevates ridades, mille efektiivsus ja tõenduspõhisus on madalamad võrreldes sakituzumabiga – kapetsitabiin, gemtsitabiin, vinorelbiin, eribuliin (1, 2).

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

Taotluses on välja toodud peamised onkoloogias kasutatavad rahvusvahelised ravijuhised, mis kinnitavad sakituzumabi kasutamist taotluses toodud näidustusel.

NCCN annab sakituzumabi 2. rea ravina kõrgeima kategooria 1 eelistatud soovitusena (4);

ESMO metastaatilise rinnavähi juhendi järgi on sakituzumab eelistatud ravi, peale antratsükliini ja taksaani, eriti kui patsiendid on saanud adjuvantses ravis kapetsitabiini ja karboplatiini (3).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud tegevuste kirjeldus ja kuluandmed on asjakohased.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.3. Raviarve eriala

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud andmed on asjakohased, Eestis teadaolevalt pole sakituzumabi keegi veel saanud.

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

Taotluses esitatud teenust vajavate haigete arvud ja prognoosid on adekvaatsed.

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

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

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

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

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

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

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusle

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

Patsiendi omaosalus ei ole kohaldatav.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei kohaldu antud teenusega.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ei ole vaja lisada.

17. Kokkuvõte

Efektiivsuse ja ohutuse andmete põhjal on näidustatud sakituzumabgovitekaan kolmiknegatiivse kaugelearenenud rinnavähi raviks patsientidel, kes on saanud kaks või enam varasemat süsteemravi liini, sh vähemalt üks neist kaugelearenenud haiguse vastu. Sakituzumab on levinud kolmiknegatiivse eelnevalt ravitud rinnavähi ravis esimene antikeha-keemiaravi konjugaatavim, mis on näidanud märkimisväärselt kliinilist ja statistilist PFS kasu (5,6 vs 1,7 kuud) ja OS kasu (12,1 vs 6,7 kuud), võrreldes vanemate mono keemiaravimitega. Sakituzumab on elu pikendav ravim.

Sakituzumabi kõrvaltoimete profiil on aktsepteeritav ja hallatav. Kõrvaltoimeid tuleb monitoorida, kasutada profülaktilisi kõrvaltoimeid ennetavaid ravimeid, vajadusel raviannuseid redutseerida ja kasutada toetavaid ravimeid.

Paraku ei ole jõutud veel avaldada reaalelu andmeid, mis näitaksid suuremal hulgal patsientidel tulemusi.

Tunnustatud ja praktikas kasutusel olevates peamistes ravijuhendites (NCCN, ESMO) on sakituzumab antud näidustusel eelistatud ravivalik.

Parandamaks Eesti metastaatilise kolmiknegatiivse haigusega patsientide ravitulemusi, oleks vaja uuemaid efektiivseid ravimeid, nagu seda on sakituzumab.

18. Kasutatud kirjandus

1. A. Bardia et al., "Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer," N Engl J Med, vol. 384, no. 16, pp. 1529–1541, Apr. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2028485.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028485>
2. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. Breast Cancer Res Treat 2014;148:553-61.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4243003/pdf/10549_2014_Article_3144.pdf

3. A. Gennari et al., “ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer,” *Ann Oncol*, vol. 32, no. 12, pp. 1475–1495, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/pdf)
4. NCCN, “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version 4.2023.” National Comprehensive Cancer Network, 2023.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
5. Hope S.Ruge., “Safety analyses from the phase 3 ASCENT trial of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer“, *npj Breast Cancer* vol 8, Article nr 98 (2022).
<https://www.nature.com/articles/s41523-022-00467-1>
6. T.Olivier et al., ”Sacituzumab govitecan in metastatic triple negative breast cancer (TNBC): Four design features in the ASCENT trial potentially favored the experimental arm”, Elsevier, *In Translational Oncology* 15 (2022).
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936523321002400>