

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS
KOOS TÄITMISJUHISTEGA**

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Swixx Biopharma OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Pärnu mnt 139e/2, 11317 Tallinn
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	
1.5 Kaastaotleja	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Nelli Ponomarjova
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	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.
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" 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 kokkvõtlik selgitus

Kolmiknegatiivne rinnavähk (TNBC, *triple negative breast cancer*) on agressiivne vähivorm, mis sageli retsidiveerub, progresseerub ja põhjustab kaugmetastaase. TNBC esineb noortel naistel oluliselt sagedamini kui teised rinnavähi alavormid, põhjustades olulist koormust pere- ja tööelule.

Taotluse eesmärgiks on lisada **sakituzumabgovitekaan** (edaspidi „sakituzumab“) tervishoiuteenuste loetellu mitteopereeritava või metastaatilise TNBC raviks monoteerapiana täiskasvanud patsientidele, kes on saanud kaks või enam varasemat süsteemravi, sh vähemalt üks neist on olnud kaugelearenenud rinnavähi raviks.

Uuringud on näidanud, et võrreldes keemiaraviga pikendab sakituzumab oluliselt TNBC patsientide progressioonivaba elulemust (4,8 vs 1,7 kuud) ja üldist elulemust (11,8 vs 6,9 kuud). Sakituzumab on ESMO ravijuhistes soovitatud kui eelistatud valik mTNBC teise rea raviks (pärast progresseerumist antratsükliini ja taksaanravi ajal).

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Sakituzumabgovitekaani monoteerapia on näidustatud **mitteopereeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi raviks** täiskasvanud patsientidel, kes on saanud kaks või enam varasemat süsteemravi liini, sh vähemalt üks neist on olnud kaugelearenenud TNBC raviks

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

C50 - Rinna pahaloomuline kasvaja

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Haiguse iseloomustus

Kolmiknegatiivne rinnavähk (TNBC) on rinnavähi alatüüp, mida iseloomustavad östrogeen- ja progesteronretseptorite puudumine (st ER- ja PR-negatiivne) ning HER2-valgu liigtootmise puudumine (st HER2-negatiivne) [1].

Molekulaarse klassifikatsiooni järgi on TNBC *basal-like* kasvaja (Tabel 1). Seda alatüüpi iseloomustab HER2-negatiivsus ja madal või puuduv ER-retseptorite tase. TNBC puhul puuduvad ka PR-retseptorid [2]. Seega "TNBC" ja "*basal-like*" alatüübid kattuvad, kuid ei ole omavahel vahetatavad [3].

TNBC-d klassifitseeritakse AJCC süsteemi järgi staadiumitesse 0–IV [4]. Mitteopereeritav lokaalselt levinud TNBC vastab staadiumile IIIC, mTNBC vastab staadiumile IV – kõige kaugelearenenud ja halvima prognoosiga staadium [4]–[6].

Tabel 1. Rinnavähi alatüübid [3], [7]

Alatüüp	Histopatoloogia	Prevalents
<i>Luminal A</i>	ER+ ja/või PR+, HER2–	50-60%
<i>Luminal B</i>	ER+ ja/või PR+, HER2+/-	10-20%

<i>Basal-like</i>	ER-, PR+/-, HER2-	10-20%
HER2 üleekspressioon	ER-, PR-, HER2+	10-15%

Epidemioloogia

Rinnavähk on maailmas kõige levinum pahaloomuline kasvaja, sõltumata soost või vanusest, moodustades 2020. aastal 11,7% kõigist uutest vähidiagnoosidest (2,26 miljonit juhtu) [8]. Esinemissagedus Kesk- ja Ida-Euroopas oli 57,1 juhtu 100 000 naise kohta, Põhja-Euroopas 86,4 juhtu 100 000 naise kohta [8].

Eesti on rinnavähk kõige sagedasem pahaloomuline kasvaja naistel, moodustades 19% kõikidest esmasjuhtudest [9]. 2019. aasta lõpus oli Eestis 9921 rinnavähi diagnoosiga naist [9]. Iga aasta diagnoositakse keskmiselt 800 uut rinnavähi juhtu [10].

TNBC moodustab ligikaudu 10% kuni 15% kõigist rinnavähi juhtudest [6], [11]–[15]. Arvestuslikult diagnoositakse Eestis 80-120 TNBC juhtu aastas.

TNBC mõjutab ebaproportsionaalselt nooremaid naisi. Suur registriuuring USA-s (n=51 074) leidis, et rinnavähk diagnoositi enne 40. eluaastat 12,2%-il TNBC patsientidest võrreldes 5,7%-iga teiste alatüüpide hulgas (p<0,001) [6]. Keskmiseks vanuseks TNBC diagnoosi ajal on raporteeritud 52-54 aastat, võrreldes 60-63 aastaga muude tüüpide puhul [6], [14], [15].

TNBC diagnoositakse sagedamini kauglearenenud staadiumis kui muude rinnavähi alatüüpide puhul [16]. Erinevate uuringute andmetel on 4% kuni 14% TNBC patsientidel diagnoosi ajal kaugmetastaasid (IV staadium) [6], [12], [17]–[19]. Võrdluseks, 2019. aastal oli kõikidest Eestis diagnoositud rinnavähi esmasjuhtudest 7,6% kauglearenenud staadiumis [9].

Haiguse kulg

TNBC on agressiivne kasvaja, mis võrreldes teiste rinnavähi alatüüpidega on kiirema kasvuga, halvema prognoosiga ja varajase retsidiivi riskiga [2], [13], [18], [20], [21]. Varasemas staadiumis diagnoositud patsientide hulgast kogeb oluline osa (30–50%) varast retsidiivi ehk relaps esineb kas ravi ajal või 12 kuu jooksul pärast ravi lõppu [22].

TNBC-ga patsientidel on **suurem metastaseerumise risk** võrreldes teiste rinnavähi alatüüpidega [14], [23]. Kanadas läbi viidud haiglapõhises kohortuuringus tekkisid kaugmetastaasid 33,9%-l TNBC-ga patsientidel ja 20,4%-l teiste alatüüpidega patsientidel (p<0,0001) ja kaugmetastaaside risk 5 aasta jooksul pärast TNBC diagnoosi oli 2,5 korda suurem kui teiste alatüüpidega patsientidel (HR 2,6; 95% CI: 2,0-3,5; P<0,0001) [24].

TNBC metastaseerub maksa, kopsudesse ja kesknärvisüsteemi tõenäolisemalt kui teised BC alatüübid [1]. Rootsis läbiviidud uuring TNBC patsientide hulgas leidis, et kaugmetastaase esines kõige rohkem kopsudes (60%), luus või lüüdis (43%), ajus (40%) ja maksas (40%). Aju- ja maksametastaase esines sagedamini noortel (<40-aastastel) kui eakatel (>74-aastastel) [25]. Retrospektiivne analüüs invasiivse rinnavähiga hulgas patsientide leidis, et **TNBC oli aju metastaaside tekke tugevaim prognostiline tegur** [23]. Ajumetastaase seostatakse halva prognoosiga; mediaan elulemus pärast ajumetastaaside teket on 4,9 kuud [18].

TNBC-l on halvim elulemusprognoos kõikidest rinnavähi alatüüpidest, eriti kui diagnoositakse TNBC kauglearenenud staadiumis [6], [14], [17], [18]. Keemiaravi saanud patsientide üldine elulemus on ligikaudu 13 kuud [18], [19], [26], [27]. 5-aasta elulemusmäär on TNBC puhul 77%

võrreldes 93%-iga teiste BC alatüüpide puhul [6]. III-IV staadiumis diagnoositud patsientide 5-aasta elulemusmäär on <40% [6].

TNBC ravi

TNBC-ga patsiendid ei saa kasu endokriinravist ega HER2-vastasest ravist, mis on osutunud väga tõhusateks vastavalt ER+/PR+ ja HER2+ kasvajat raviks [1].

Enamike mitteopereeritava/metastaatilise TNBC-ga patsientide jaoks on ainus ravivõimalus keemiaravi, mille efektiivsus on piiratud ja patsiendid progresseeruvad kiiresti läbi mitme ravirea [26], [28]–[30].

Sihtmärgistatud ravid eksisteerivad PD-L1-positiivsetele patsientidele immuunkontrollpunkti inhibiitoritega (atesolizumab, pembrolizumab) või iduliini BRCA1/2 mutatsiooniga patsientidele PARP inhibiitoritega (olapariib, talasopariib), kuid need ei ole Eestis rinnavähi raviks soodustatud.

Sakituzumab täidab vajaduse tõhusamate ravimeetodite järele mitteopereeritava / metastaseerunud TNBC 2+ rea ravis. Sakituzumab on ESMO ravijuhistes eelistatud valik mTNBC ravis pärast progresseerumist antratsükliini ja taksaanravi foonil [31]. NCCN on sakituzumabile andunud tugevaima Kategooria 1 soovitusena kui eelistatud valik retsidiiveerunud mitteopereeritava või metastaseerunud TNBC ravis [4].

Sakituzumab on oluline edusamm TNBC ravis. Inglismaa NICE ja Šotimaa SMC on sakituzumabi tunnustanud kui elulõpuhaiguse elulemust pikendav ravi, mis täidab suure katmata vajaduse metastaatilise TNBC populatsioonis, pikendades oluliselt nii ravivastuse määra kui üldist elulemust. Šotimaa käsitles sakituzumabi kui harvikaiguse-ekvivalentset ravimit, tulenevalt metastaatilise TNBC agressiivsest haiguskulust, halvast prognoosist ja ravivõimaluste vähesusest.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Sakituzumabi näidustuse aluseks on kliiniline uuring ASCENT (Bardia et al, 2021), mis oli rahvusvaheline, avatud, randomiseeritud, III faasi uuring mitteresekteeritava või metastaatilise TNBC-ga patsientide hulgas, kes olid saanud vähemalt 2 eelnevat süsteemravi liini, millest üks oli taksaanirühma preparaat. Patsient võis olla saanud ühte süsteemraviliini neo- või adjuvantravi vältel, kui haigus oli progresseerunud alla 12 kuu süsteemravi lõpetamisest. [32].

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Koguvalim oli 529 patsienti, kes randomiseeriti 1:1 suhtes saama sakituzumabi (n=267) või keemiaravi uurija valikul (n=267).

61 patsienti olid ajumetastaasidega. Esmane efektiivsusanalüüs kaasas ainult ilma ajumetastaasideta patsiente – see võimaldas uurida sakituzumabi kliinilist kasu mTNBC-ga patsientidel, ilma et esineks segav mõju halva prognoosiga seostatud ajumetastaasidest.

32 patsienti keemiaravi rühmast loobusid uuringus osalemast enne ravi alustamist; nad on kaasatud efektiivsusanalüüsi, kuid mitte ohutusanalüüsi.

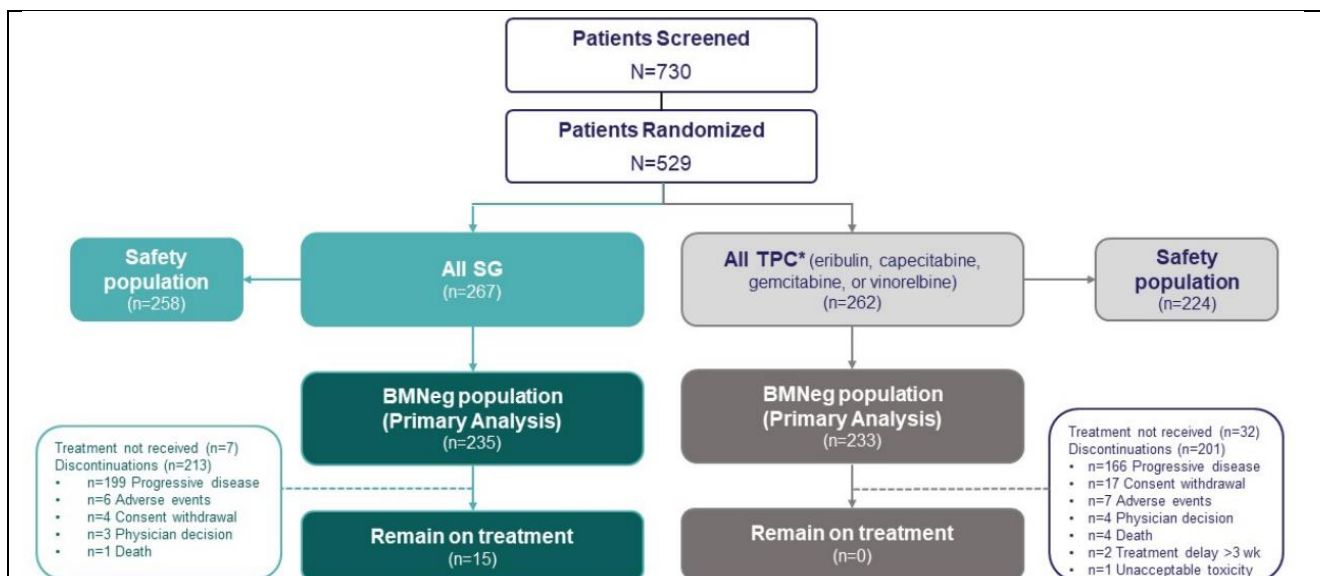
Joonis 1 kujutab patsientide liikumist uuringus.

Tabel 2 annab edasi detailse iseloomustuse uuringugruppidest.

Tabel 2. Patsientide algnäitajad (ilma ajumetastaasideta patsiendid)

	Sakituzumab (n=235)	Keemiaravi (n=233)
Naissugu, n(%)	233 (99)	233 (100)
Keskmine vanus, aastad, n(vahe)	54 (29, 82)	53 (27, 81)
Rass, n(%)		
Valge	188 (80)	181 (78)
Mustanahaline	28 (12)	28 (12)
Aasia	9 (4)	9 (4)
Muu	10 (4)	15 (6)
ECOG PS, n(%)		
0	108 (46)	98 (42)
1	127 (54)	135 (58)
BRCA1/2 mutatsiooni staatus, n(%)		
Positiivne	16 (7)	18 (8)
Negatiivne	133 (57)	125 (54)
TNBC esmasel diagnoosil, n(%)		
Jah	165 (70)	157 (67)
Ei	70 (30)	76 (33)
Eelnevate keemiaravide arv		
2-3 ravi	166 (71)	164 (70)
≥4 ravi	69 (29)	69 (30)
Eelnev ravi, n(%)		
Süsteemne keemiaravi või immuunteraapia	235 (100)	233 (100)
Kirurgia	222 (95)	222 (95)
Kiiritusravi (mitte-aju)	196 (83)	185 (79)
Eelnev keemiaravi, n(%)		
Taksaanid	235 (100)	233 (100)
Antratsükliinid	191 (81)	193 (83)
Tsüklofosfamiid	192 (82)	192 (82)
Karboplatiin	147 (63)	160 (68)
Kapetsitabiin	147 (63)	159 (68)
Eelnev PARP inhibiitor, n(%)	17 (7)	18 (8)
Eelnev PD-1/PD-L1 inhibiitor, n(%)	67 (29)	60 (26)
Olulised kasvajaikmed, n(%)		
Kops	108 (46)	97 (42)
Maks	98 (42)	101 (43)
Aksillaarsetes lümfisõlmedes	57 (24)	73 (31)
Luu	48 (20)	55 (24)

Allikas: [32]



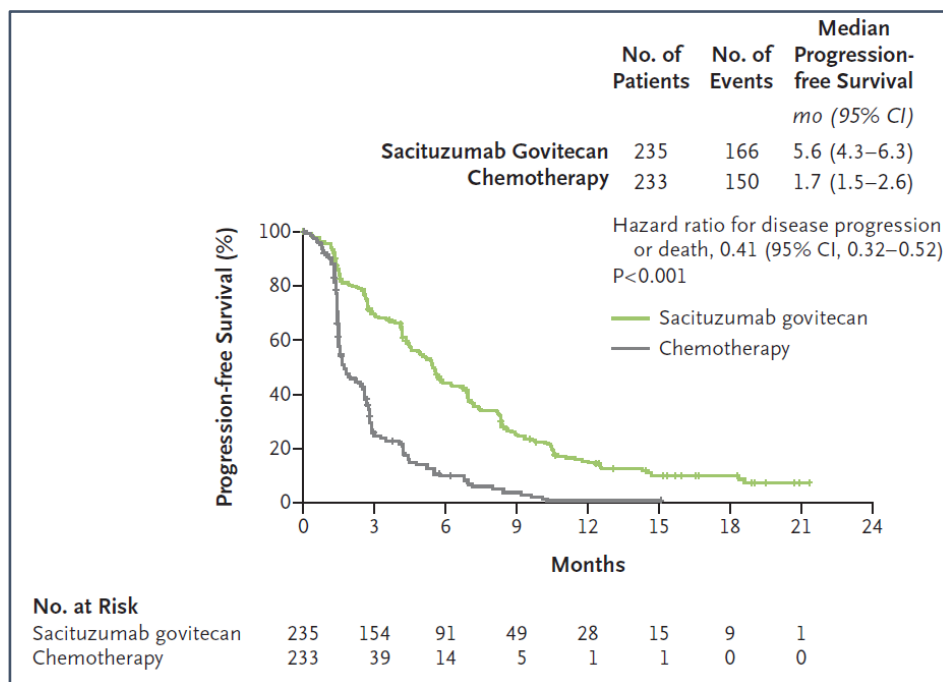
Joonis 1. ASCENT uuringu ülevaade

Allikas: [33]

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Sakituzumab 10mg/kg IV, mida manustati iga 21-päevase ravitsükli 1. ja 8. päeval.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusraviks oli arsti poolt valitud mono-keemiaravi, manustatud vastavalt ravimipreparaadi raviskeemile. Võrdlusravi grupis sai 54% eribuliini, 20% vinorelbiini, 13% kapetsitabiini ja 12% gemitsitabiini.
4.2.4 Uuringu pikkus	Patsiente kaasati uuringusse 2017. aasta novembrist kuni 2019. aasta septembrini. Uuringu vaheanalüüs teostati 2020. aasta detsembri andmete seisuga. Jälgimisaja mediaan alates patsientide randomiseerimise kuupäevast oli 17,7 kuud (vahemik 5,8–28,1).
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	Esmane tulemusnäitaja oli progressiooni-vaba elulemus (PFS) ajumetastaasideta patsientidel tsentraalse hinnangu algusel.

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

Mediaan PFS oli sakituzumabiga ravitud ajumetastaasideta TNBC grupis 5,6 kuud ja keemiaravi grupis 1,7 kuud (HR: 0,41; 95% CI: 0,32-0,52; P<0.0001) (Joonis 2).



Joonis 2. Mediaan PFS ajumetastaasideta populatsioonis

4.2.7 Teised tulemusnäitajad

Teised tulemusnäitajad olid:

- Arsti hinnatud PFS
- Üldine elulemus (OS)
- Objektiivne ravivastus (ORR)
- Ravimi ohutus
- OS ja PFS koguvalimis

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Ajumetastaasideta alarühma analüüs:

Arsti hinnatud mediaan PFS

Sakituzumab: 5,5 kuud

Keemiaravi: 1,7 kuud

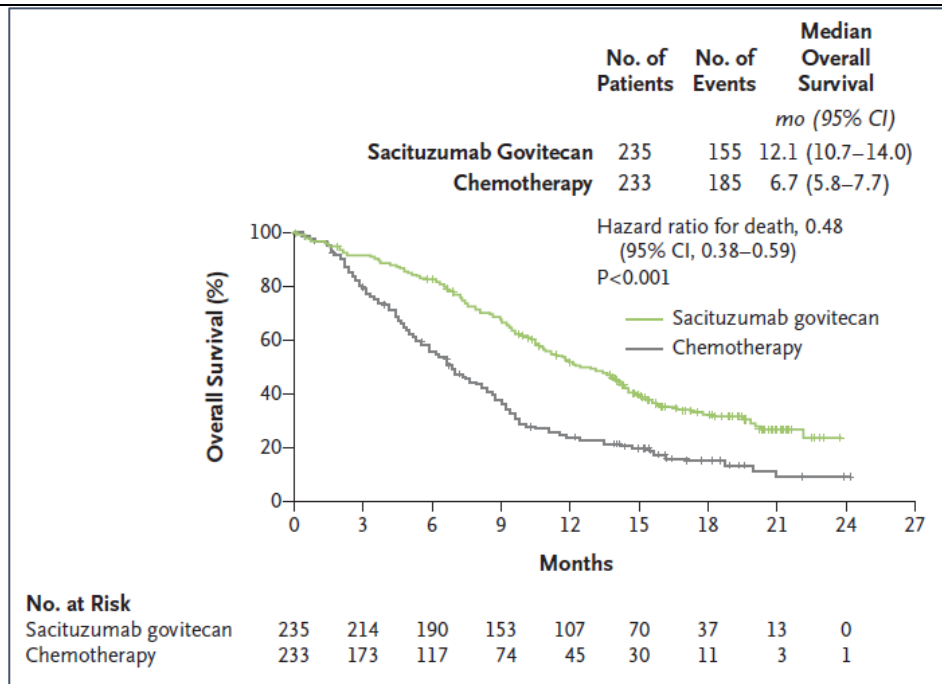
(HR 0,35; 95% CI: 0,28-0,44).

Mediaan OS (Joonis 3)

Sakituzumab: 12,1 kuud

Keemiaravi: 6,7 kuud

(HR 0,48; 95% CI 0,38-0,59; P<0,001)



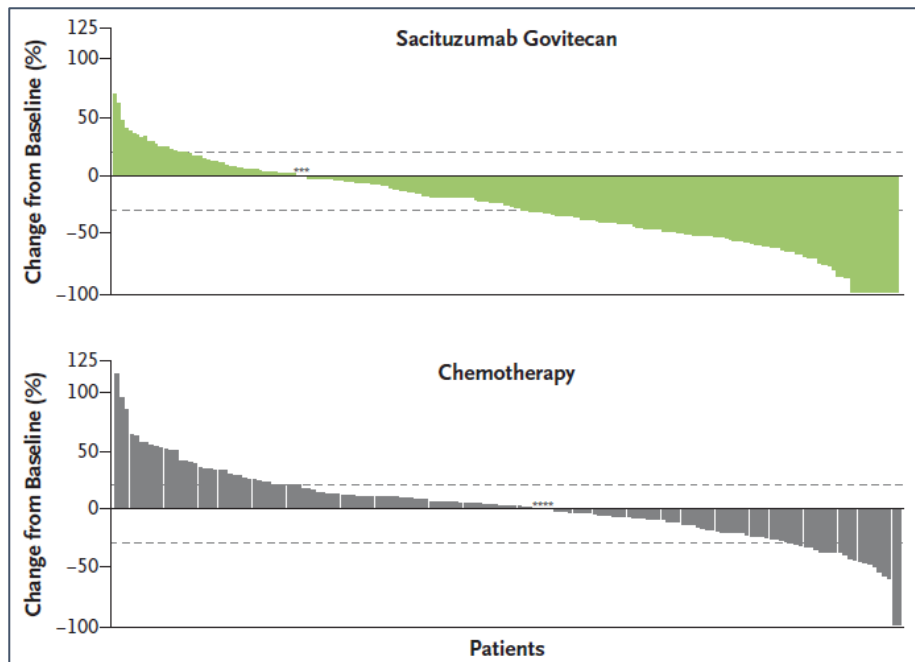
Joonis 3. Mediaan OS ajumetastaasideta populatsioonis

Objektiivne ravivastus (Joonis 4)

Sakituzumab: 35%

Keemiaravi: 5%

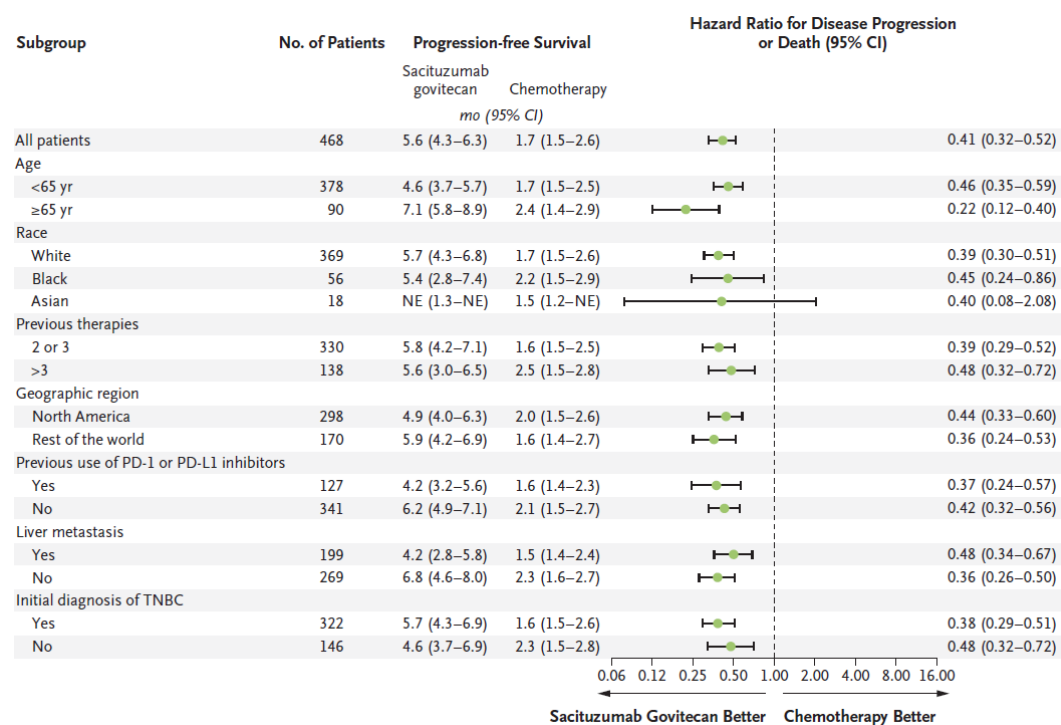
Ravivastuse mediaankestus oli vastavalt 6,3 kuud ja 3,6 kuud.



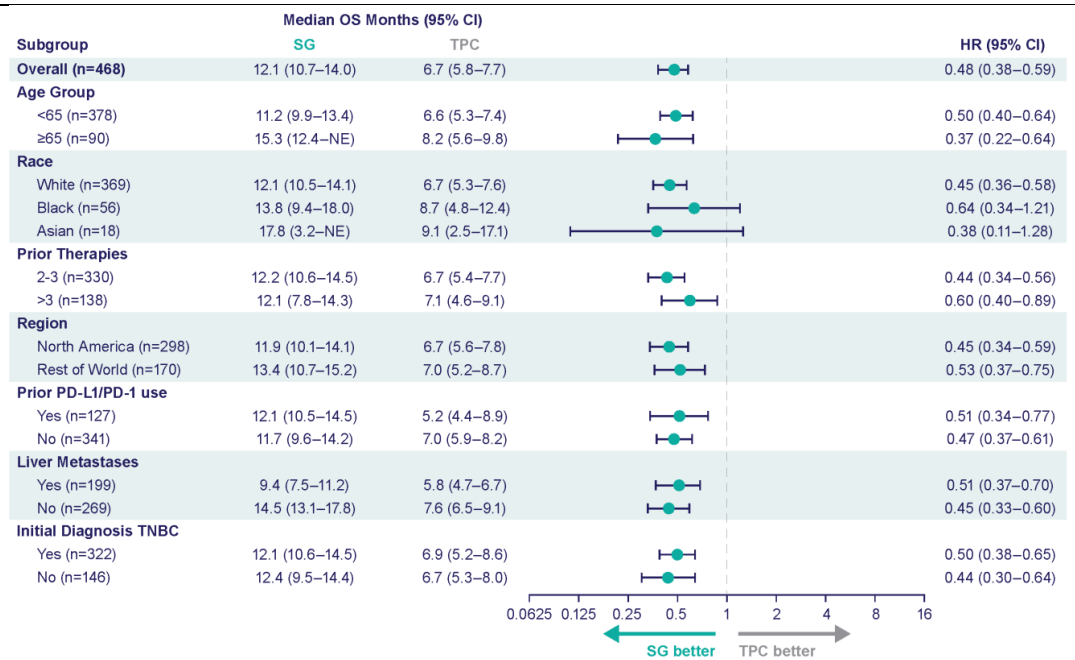
Joonis 4. Muutus kasvaja suuruses, ajumetastaasideta patsiendid

PFS ja OS alarühmades

Sakituzumabi PFS ja OS paremus ilmnes kõikides uuritud alarühmades, muuhulgas vanus (alla või üle 65-aastased) ja eelnevate ravide arv (2-3 või üle 3) (Joonis 5, Joonis 6).



Joonis 5. PFS alarühmade kaupa ajumetastaasideta populatsioonis



Joonis 6. OS alarühmade kaupa ajumetastaasideta populatsioonis

SG= sakituzumabgovitekaan; TPC=keemiaravi arsti valikul.

Allikas: [33]

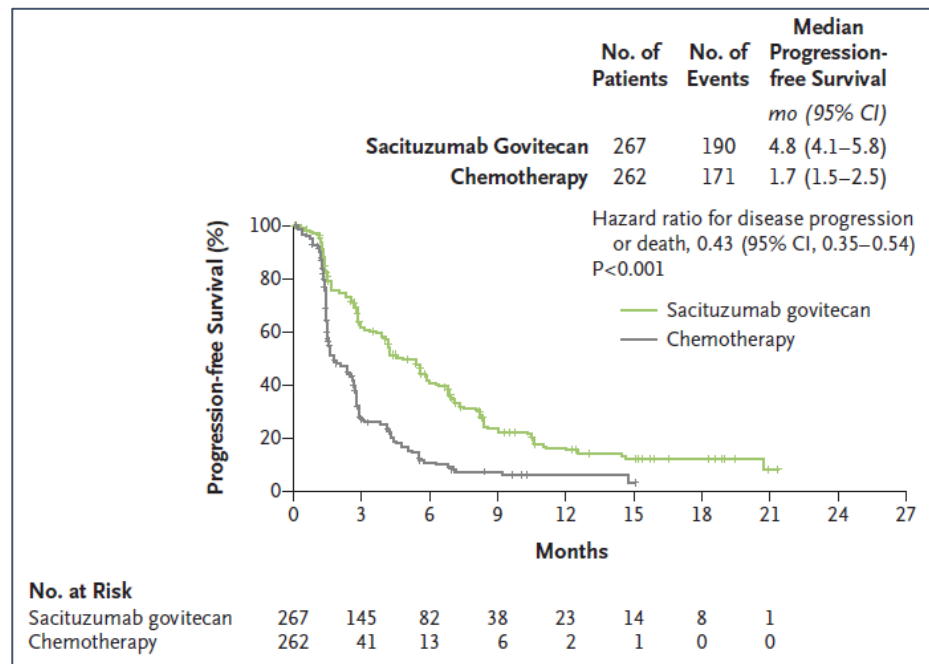
Tulemused kogupopulatsioonis:

Mediaan PFS (Joonis 7)

Sakituzumab: 4,8 kuud (vahemik 4,1-5,8)

Keemiaravi: 1,7 kuud (1,5-2,5)

(HR 0,42; 95% CI 0.35-0,54).



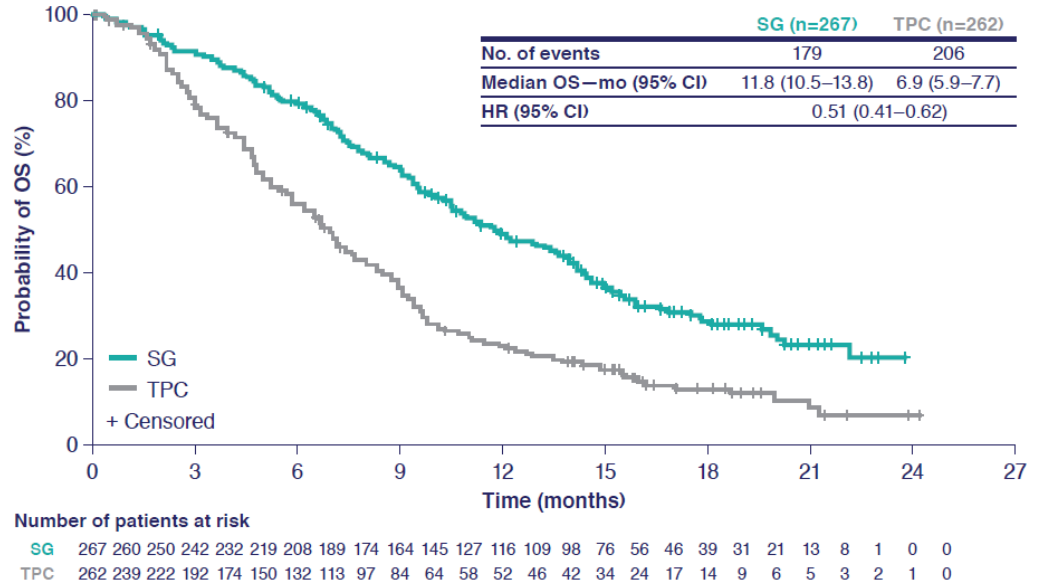
Joonis 7. ASCENT: PFS kogupopulatsioonis

Mediaan OS (Joonis 8)

Sakituzumab: 11,8 kuud

Keemiaravi: 6,9 kuud

(HR 0,51; 95% CI 0,41-0,62)



Joonis 8. Mediaan OS kogupopulatsioonis

SG = sakituzumabgovitekaan; TPC = keemiaravi arsti valikul.

Allikas: [33]

Elukvaliteet

Sakituzumab omas sõltumata ravivastuse staatusest positiivset mõju patsientide tervisega seotud elukvaliteedile võrreldes keemiaraviga. Sakituzumabi rühmas paranes üldine elukvaliteet ravivastusega patsientidel 2,46 punkti võrra, samas kui ravivastusega keemiaravi patsientidel vähenes elukvaliteedi skoor -1,64 punkti võrra (erinevus 4,10 punkti). Sakituzumabi paremus ilmnes peaaegu kõikides mõõdetud domeenides (Tabel 3) [34].

Tabel 3. Muutus EORTC QLQ-30 skooris võrreldes algtasemega

	Least-square Mean Change from Baseline (95% confidence interval)			
	SG Responders (N=82)	SG Non-responders (N=154)	TPC Responders (N=11)	TPC Non-responders (N=172)
Global health status/QoL*	2.46 (-1.52 - 6.43)	-0.57 (-3.68 - 2.54)	-1.64 (-10.22 - 6.95)	-2.29 (-5.63 - 1.05)
Functioning†				
Physical	2.93 (-0.92 - 6.79)	0.22 (-2.71 - 3.15)	-3.47 (-11.93 - 4.99)	-3.75 (-6.87 - -0.63)
Role	-0.35 (-5.74 - 5.04)	-3.23 (-7.45 - 0.99)	-8.40 (-19.93 - 3.13)	-7.33 (-11.88 - -2.78)
Emotional	6.20 (2.23 - 10.18)	1.97 (-1.12 - 5.06)	4.87 (-3.70 - 13.44)	0.08 (-3.24 - 3.40)
Cognitive	0.90 (-2.99 - 4.79)	-2.25 (-5.26 - 0.76)	-4.46 (-12.87 - 3.95)	-1.26 (-4.49 - 1.98)
Social	2.06 (-3.50 - 7.61)	-3.35 (-7.65 - 0.95)	-5.79 (-18.29 - 6.72)	-4.36 (-8.99 - 0.27)
Symptoms§				
Fatigue	0.90 (-3.49 - 5.28)	2.84 (-0.60 - 6.29)	4.15 (-5.34 - 13.65)	6.65 (2.93 - 10.38)
Nausea/vomiting	4.68 (1.42 - 7.95)	4.03 (1.42 - 6.64)	1.38 (-5.53 - 8.29)	2.62 (-0.21 - 5.45)
Pain	-11.40 (-16.43 - -6.36)	-8.57 (-12.48 - -4.66)	-11.99 (-22.85 - -1.13)	-0.24 (-4.47 - 3.99)
Dyspnea	-7.88 (-13.09 - -2.67)	-1.90 (-5.93 - 2.13)	1.97 (-9.33 - 13.27)	3.86 (-0.47 - 8.18)
Insomnia	-6.12 (-11.99 - -0.26)	-3.51 (-8.04 - 1.02)	4.83 (-7.85 - 17.51)	-0.98 (-5.86 - 3.90)
Appetite loss	0.22 (-5.25 - 5.70)	5.45 (1.15 - 9.75)	8.67 (-3.05 - 20.40)	4.60 (-0.05 - 9.26)
Constipation	0.93 (-4.57 - 6.43)	2.20 (-2.09 - 6.49)	3.87 (-7.96 - 15.70)	3.52 (-1.12 - 8.16)
Diarrhea	16.03 (10.32 - 21.74)	13.65 (9.19 - 18.11)	2.46 (-9.88 - 14.80)	-1.53 (-6.34 - 3.29)
Financial difficulties	-3.57 (-8.54 - 1.39)	-2.44 (-6.21 - 1.34)	-4.41 (-15.27 - 6.46)	0.61 (-3.42 - 4.64)

Sinisega märgitud kliiniliselt kõige olulisema tähtsusega domeenid mTNBC patsientide jaoks.

* Kõrgem skoor tähistab paremat elukvaliteeti.

† Kõrgem skoor tähistab paremat toimetulekut.

§ Kõrgem skoor tähistab raskemaid sümptome.

SG, saktizumab; TPC=keemiaravi arsti valikul

Allikas: [34]

Ohutus:

Kõige sagedasemad raviga seotud kõrvaltoimed (saktizumab vs keemiaravi):

- Neutropeenia (63% vs 43%)
- Kõhulahtisus (59% vs 12%)
- Iiveldus (57% vs 26%)
- Alopeetsia (46% vs 16%)
- Väsimus (45% vs 30%)
- Aneemia (34% vs 24%)

Tõsisemaid raviga seotud kõrvaltoimeid esines 39 (15%) saktizumab ravi saanud patsiendil ja 19 (8%) keemiaravi saanud patsiendil.

Kõrvaltoimete tõttu annuse vähendamise määr oli mõlemas grupis sarnane (vastavalt 22% ja 26%).

Kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi mõlemas grupis 12 patsienti (5%).

	Uuringu jooksul suri 3 sakituzumab ravi saanud patsienti (2 hingamispuudulikkus, 1 postobstruktiivse kopsupõletik) ja 3 keemiaravi saanud patsienti (1 neutropeeniline sepsis, 1 sepsis ja 1 üldine füüsilise tervise halvenemine seoses progresseeruva haigusega). Ei tuvastatud, et ükski sakituzumabi ravi saanud patsient oleks surnud raviga seotud põhjusel. Keemiaravi saanud patsientidest leiti, et surm neutropeenilise sepsise tõttu oli keemiaravist tingitud.
--	--

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> • kuseteede infektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon • neutropeenia, aneemia, leukopeenia, lümfopeenia • ülitundlikkus • söögiisu vähenemine, hüpokaleemia, hüpomagneseemia, hüperglükeemia • unetus • köha • peavalu, pearinglus • kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu • alopeetsia, lööve, sügelus • seljavalu, liigesevalu • väsimus • kehakaalu langus
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> • nasofarüngiit, sinusiit, bronhiit, gripp, herpes suur • febriline neutropeenia • hüpofosfateemia, hüpokaltseemia • ärevus • düsgeusia • rinorröa, ninakinnisus, ninaverejooks, pingutusdüsnoe, rögane köha, ülemiste hingamisteede köhasündroom • stomatiit, ülakõhuvalu, refluks, kõhu distensioon • kuiv nahk, makulopapuloosne lööve • lihasvalu rinnus, lihaskrambid • düsuuria, hematuuria • valu, külmavärinad • aluselise fosfataasi tõus veres, aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine.
Rasked kõrvaltoimed	<p>Sagedasemad raskusaste ≥ 3 kõrvaltoimed olid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropeenia (49,5% patsiente) • Leukopeenia (12,0%) • Kõhulahtisus (10,7%) • Aneemia (10,1%) • Febriline neutropeenia (6,6%) • Hüpofosfateemia (5,2%) • Väsimus (5,2%) • Iiveldus (4,1%)

	• Oksendamine (3,0%)
Võimalikud tüsistused	-

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

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 juhistele [35].

Kõhulahtisus

Sakituzumabi ei tohi manustada, kui plaanitud ravi ajal esineb 3...4. astme kõhulahtisus, ja ravi tohib jätkata alles siis, kui see on taandunud \leq 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) [35].

Patsiendid, kellel tekib liigne kolinergiline reaktsioon ravile sakituzumabiga (nt kõhukrambid, kõhulahtisus, süljevool jne), võivad saada lisaravi (nt atropiini) edasiste sakituzumabi ravikordade vältel [35].

Ülitundlikkus

Sakituzumab võib põhjustada rasket ja eluohtlikku ülitundlikkust ning ravimi kasutamine on vastunäidustatud patsientidel, kellel on teadaolev ülitundlikkus sakituzumabgovitekaani vastu [35].

Sakituzumabi saavate patsientide puhul on soovitatav infusiooneelne ravi, sh antipüreetikumide, H1 ja H2 blokaatorite või kortikosteroididega (nt 50 mg hüdrokortisooni või selle ekvivalenti suukaudselt või intravenoosselt). Patsiente tuleb iga sakituzumabi infusiooni ajal ja vähemalt 30 minutit pärast iga infusiooni hoolikalt jälgida infusiooniga seotud nähtude või sümptomite suhtes. Kui patsiendil ilmneb infusiooniga seotud reaktsioon, siis tuleb sakituzumabi infusiooniirust vähendada või infusioon katkestada. Sakituzumabi kasutamine tuleb lõplikult katkestada, kui ilmnevad infusiooniga seotud eluohtlikud reaktsioonid [35].

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) [35].

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 [35].

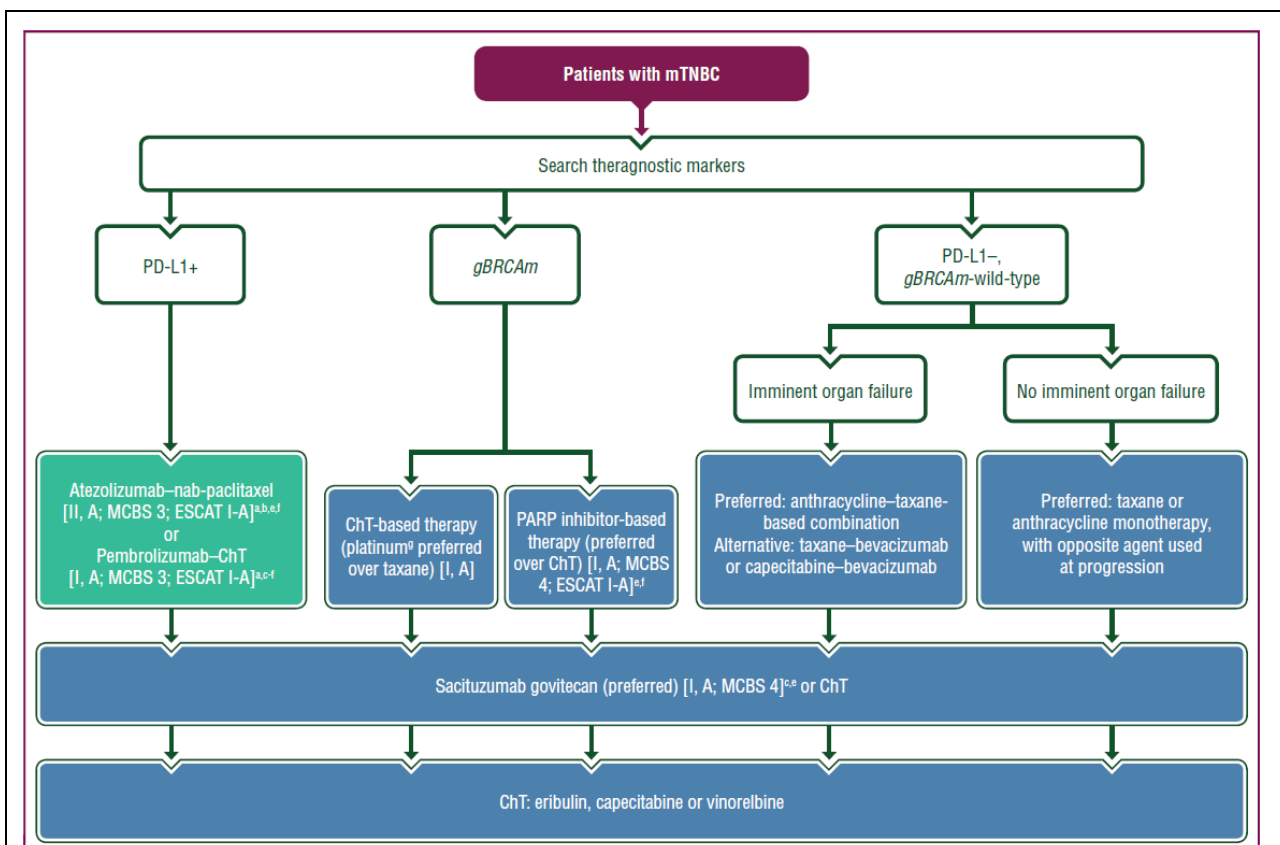
4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

-

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega			
5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu			
Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused	
1. Tervishoiuteenus	228R - Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, kolmenädalane ravikuur	Alternatiiviks on tervishoiuteenus 228R monokemoterapiana.	
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer [31]	2021	Sakituzumab on mTNBC eelistatud valik pärast taksaanravi.	Kategooria IA Vt ka Joonis 9
		Keemiaravi (nt eribuliin, kapetsitabiin, vinorelbiin) on soovitatud alternatiivina sakituzumabile.	Ei ole antud
ESMO MCBS [36]	2021	Sakituzumab ESMO-MCBS v1.1 skoor: 4	-
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 4.2022. [4]	2022	Sakituzumab on eelistatud valik retsidiiveerunud mitteopereeritava või metastaseerunud TNBC ravis.	Kategooria 1
		TNBC: -Plaatina-põhine keemiaravi (karboplatiin, tsisplatiin) BC üldiselt: -Doksorubitsiin -Liposomaalne doksorubitsiin -Paklitakseel -Kapetsitabiin -Gemtsitabiin -Vinorelbiin -Eribuliin	Kategooria 2A

3. AGO. Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer. [37]	2022	mTNBC sõltumata PD-L1 staatusest ja BRCA1/2 staatusest: <ul style="list-style-type: none"> • Sacituzumab (≥ 2. rida) 	Tõenduse tase: 1b AGO hinne: ++ (kõrgeim tase; ravim on patsientidele väga kasulik, seda saab piiranguteta soovitada ja seda tuleks kasutada).
		Alternatiivid ≥ 2 . reas: <ul style="list-style-type: none"> • Karboplatiin (vs. Dotsetakseel) • Gemtsitabiin / Tsisplatiin (vs. Gem / Pakl) • Nab-paklitakseel / Karboplatiin (vs. Karbo / Gem) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tõenduse tase: 1b; AGO hinne: +/- • Tõenduse tase: 1b; AGO hinne: + • Tõenduse tase: 2b; AGO hinne: +
		Definitsioonid: 1b = Individuaalne randomiseeritud kontrollitud uuring. 2b = Individuaalne kohordi-uuring. + = Sellest ravimist on patsientidele piiratud kasu; võib kasutada. +/- = See ravim ei ole näidanud patsientidele kasu ja seda võib kasutada ainult üksikjuhtudel; praeguste teadmiste kohaselt ei saa anda üldist soovitusi.	



Joonis 9. ESMO ravijuhise soovitused mTNBC raviks [31]

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

TNBC on agressiivne rinnavähi vorm, kus patsiendid progresseeruvad kiiresti läbi mitme ravirea. 2022. aastal on Eestis ainsateks süsteemse ravi variantideks selles populatsioonis keemiaravi (tervishoiuteenuse koodi 228R alusel). Menetluses on taotlused lisamaks tervishoiuteenuste loetellu PD-L1-positiivse TNBC esimese rea raviks pembrolizumab + keemiaravi ja atezolizumab + nab-paklitakseel.

Hiljutine metaanalüüs leidis, et keemiaravi efektiivsus mTNBC 2+ ravireas on madal: ainult 11% (95% CI 9-15) patsiente saavutasid objektiivse ravivastuse [38].

Sakituzumabgovitekaan

Sakituzumabgovitekaan koosneb kolmest komponendist: Trop-2-suunaline antikeha (sakituzumab), SN-38 (topoisomeraasi inhibiitor, mis on irinotekaani aktiivne metaboliit) ja hüdrolüüsiv linker CL2A, mis esimest kahte ühendab [35]. Sakituzumabgovitekaan seondub Trop-2-ekspressiooniga vähirakkudega ja see internaliseeritakse rakku, kus linker hüdrolüüsib ja SN-38 vabaneb. SN-38 interakteerub topoisomeraas I-ga ning hoiab ära topoisomeraas I poolt indutseeritud üheaheelalise DNA katkete re-ligeerimise. Selle tagajärjel tekib DNA kahjustus põhjustab rakkude surma [35].

Sakituzumabgovitekaani uudne toimemehhanism on näidanud kõrgemat efektiivsust võrreldes mono-keemiaraviga. Randomiseeritud kontrollitud faas 3 uuring ASCENT võrdles sakituzumabi arsti valikul keemiaraviga (kas eribuliin, gemtsitabiin, kapetsitabiin või vinorelbini) [32].

Sakituzumab pikendas statistiliselt oluliselt progressioonivaba elulemust (5,6 vs 1,7 kuud; HR 0,41; 95% CI 0,32-0,52; P<0,001) ja üldist elulemust (12,1 vs 6,7 kuud; HR 0,48; 95% CI 0,38-

0,59; $P < 0,001$). Objektiivse ravivastuse saavutasid vastavalt 35% ja 5% patsiente. Sakituzumabi paremus keemiaravi üle ilmnis kõikides uuritud alarühmades, sõltumata vanusest, eelnevate ravide arvust või ajumetastaaside olemasolust. [32]

Sakituzumab omas positiivset mõju patsientide tervisega seotud elukvaliteedile: EORTC QLQ-30 üldskoor ravivastusega patsientidel paranes sakituzumabi rühmas 2,46 punkti võrra ning halvenes -1,64 punkti võrra keemiaravi rühmas (erinevus 4,10 punkti) [34].

Sakituzumabi ohutusprofiil on hästi hallatav; kõrvaltoimete tõttu ravikatkestamise määr on madal (5%).

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Sakituzumabi tohivad patsientidele välja kirjutada ja manustada üksnes vähiravimite kasutamises kogenud tervishoiutöötajad keskkonnas, kus on olemas kõik elustamisvahendid [35].

Infusioonieelne ravi

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

Sakituzumab 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.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	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?	Ambulatoorne raviteenus
7.3 Raviarve eriala	Onkoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei kohaldu
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 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Sakituzumabgovitekaani 10mg/kg manustatakse intravenoosselt iga 21-päevase ravitsükli 1. ja 8. päeval. Patsiendi keskmine kaal ASCENT uuringus oli 71,1 kg, seega kasutatakse ühe manustamise korral keskmiselt 711 mg ehk 4 viaali (4 x 200mg N1). 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 arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	10	14	140
2. aasta	15	14	210
3. aasta	17	14	238
4. aasta	18	14	252
9.3 Prognoosi aluse selgitus			
Eesti Vähiregistri andmetel (esmasjuhud leviku järgi diagnoosimisel, naised) oli Eestis 2019. aastal 846 esmast rinnavähi juhtu [10].			

PERHi viimase 9 aasta statistika kohaselt moodustavad kolmiknegatiivseid 10,9% kõikidest rinnavähi patsientidest, ehk 2019. aasta statistikale tuginedes diagnoositakse aastas ligikaudu 92 TNBC-ga patsienti. Neist on algselt metastaatiline või metastaseerub pärast radikaalset ravi 40%-i, 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 13,9 manustamiskorrale.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	<i>Hemato-onkoloogia</i>	60%
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	<i>Hemato-onkoloogia</i>	27%
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	<i>Hemato-onkoloogia</i>	13%

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel

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. Sakituzumab on eelistatud valik mTNBC 2+ rea ravis. Vastavalt väheneb või lükkub edasi keemiaravi kasutus 2+ reas.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Uusi ravijuhte ei prognoosi, sest teenus toimub üheaegselt praegu kehtiva teenusega.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.	Teenuse osutamisega kaasnevate kõrvaltoimete ohjamiseks vajaminevad toimingud on loetletud ohutuse peatükis.
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei	NA

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> töövõimetuslehel 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		
Esitatakse eraldi. Küsimuste korral seoses kulutõhususe ja haigekassa eelarvemõjude ning ravimi hinna ja/või võimaliku riskijagamise skeemi kohta palun pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole.		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte		
Farmakoökonomilise mudeli analüüsi raport esitatakse müügiloa hoidja esindaja poolt.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
NICE [39]	2022	Reccomendation: Sacituzumab govitecan is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating unresectable triple-negative locally advanced or metastatic breast cancer in adults after 2 or more systemic therapies, at least one of which was for advanced disease. Cost-effectiveness results: The company's revised base case ICER, using the confidential patient access scheme discount for sacituzumab govitecan and the undiscounted list prices for the comparators and subsequent treatments, was £47,170 per QALY gained. The company used some of the committee's preferred assumptions in its response to consultation. When the confidential discounts for the comparators and subsequent treatments were applied, the ICER was within

		<p>the range NICE considers a cost-effective use of NHS resources, for an end of life treatment. The ICER was subject to several uncertainties, including the extent of eribulin use, the extrapolation of long-term survival and the post-progression utility values. However, the committee concluded that the ICER was acceptable because of the high unmet need, and the substantial improvement in response rates compared with standard care. Overall, the committee concluded that sacituzumab govitecan is cost effective.</p>																								
SMC [40]	2022	<p>SMC has accepted sacituzumab govitecan for treating adults with TNBC which is locally advanced and unresectable or metastatic. Sacituzumab govitecan, compared with a range of single-agent chemotherapies, significantly improved progression free survival and overall survival in adults with mTNBC, without brain metastases, who had received at least two prior chemotherapy regimens including a taxane.</p> <p>The base case analysis presented by the submitting company produced an ICER of £123,353 against chemotherapy.</p> <p>Table 3: Base case result and selected scenario analysis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Scenario</th> <th>List price ICER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Base Case</td> <td>£123,353</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Time Horizon – 5 years</td> <td>£135,043</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>PFS extrapolation: Weibull distribution for SG and TPC</td> <td>£125,213</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>OS extrapolation: Generalised gamma distribution for SG and TPC</td> <td>£141,071</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Treatment duration: KM+ parametric fit (exponential distribution)</td> <td>£126,441</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Relative dosing intensity – 94.2% for SG, 84% for TPC</td> <td>£124,016</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Alternate utility mapping algorithm used in Eribulin NICE appraisal</td> <td>£114,535</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: ICER, incremental cost-effectiveness ratio; SG, sacituzumab govitecan; TPC, treatment of physician's choice</p> <p>The Committee also considered the benefits of sacituzumab govitecan in the context of the SMC decision modifiers that can be applied when encountering high cost-effectiveness ratios and agreed that the criterion for a substantial improvement in life expectancy was satisfied. In addition, as sacituzumab govitecan is an orphan-equivalent medicine, SMC can accept greater uncertainty in the economic case.</p>		Scenario	List price ICER		Base Case	£123,353	1	Time Horizon – 5 years	£135,043	2	PFS extrapolation: Weibull distribution for SG and TPC	£125,213	3	OS extrapolation: Generalised gamma distribution for SG and TPC	£141,071	4	Treatment duration: KM+ parametric fit (exponential distribution)	£126,441	5	Relative dosing intensity – 94.2% for SG, 84% for TPC	£124,016	6	Alternate utility mapping algorithm used in Eribulin NICE appraisal	£114,535
	Scenario	List price ICER																								
	Base Case	£123,353																								
1	Time Horizon – 5 years	£135,043																								
2	PFS extrapolation: Weibull distribution for SG and TPC	£125,213																								
3	OS extrapolation: Generalised gamma distribution for SG and TPC	£141,071																								
4	Treatment duration: KM+ parametric fit (exponential distribution)	£126,441																								
5	Relative dosing intensity – 94.2% for SG, 84% for TPC	£124,016																								
6	Alternate utility mapping algorithm used in Eribulin NICE appraisal	£114,535																								
3. Muud riigid		<p>Trodelvy on soodustatud 2. rea mTNBC ravina järgmistes riikides: Austraalia, Belgia, Hispaania, Inglismaa, Itaalia, Kanada, Poola, Prantsusmaa, Rootsi, Saksamaa, Soome, Šotimaa, Šveits, USA.</p>																								
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult																										
Valmisolek puudub.																										

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Ravim manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelvalve all, seega on vähetõenäoline, et ravimit saaks väärkasutada. Ravi viivad läbi üksnes onkoloogid. Teenuse kasutamine on põhjendatud vaid eelpool nimetatud kriteeriumite alusel.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Puudub. Ravi on selgelt piiritletud kitsa patsiendipopulatsiooniga ning on määratletud eelnevad raviread.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Ei kohaldu.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei ole vajalik.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
Näidustuse põhine.	

13. Kasutatud kirjandus
[1] W. D. Foulkes, I. E. Smith, and J. S. Reis-Filho, "Triple-negative breast cancer," <i>N Engl J Med</i> , vol. 363, no. 20, pp. 1938–1948, Nov. 2010, doi: 10.1056/NEJMra1001389.
[2] P. Sharma, "Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer," <i>Oncologist</i> , vol. 21, no. 9, pp. 1050–1062, Sep. 2016, doi: 10.1634/theoncologist.2016-0067.
[3] P. Eroles, A. Bosch, J. A. Pérez-Fidalgo, and A. Lluch, "Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways," <i>Cancer Treat Rev</i> , vol. 38, no. 6, pp. 698–707, Oct. 2012, doi: 10.1016/j.ctrv.2011.11.005.
[4] NCCN, "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version 4.2022." National Comprehensive Cancer Network, 2022. Accessed: Aug. 20, 2021. [Online]. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
[5] G. Curigliano <i>et al.</i> , "Best management of locally advanced inoperable breast cancer," <i>EJC Suppl</i> , vol. 11, no. 2, pp. 289–290, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.ejcsup.2013.07.052.
[6] K. R. Bauer, M. Brown, R. D. Cress, C. A. Parise, and V. Caggiano, "Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry," <i>Cancer</i> , vol. 109, no. 9, pp. 1721–1728, May 2007, doi: 10.1002/cncr.22618.
[7] K. H. Allison, "Molecular pathology of breast cancer: what a pathologist needs to know," <i>Am J Clin Pathol</i> , vol. 138, no. 6, pp. 770–780, Dec. 2012, doi: 10.1309/AJCPIV9IQ1MRQMOO.
[8] GLOBOCAN, "Breast Cancer fact sheet," 2020. Accessed: Sep. 16, 2022. [Online]. Available: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf

- [9] M. Mägi, P. Härmaorg, O. Nõmm, and K. Innos, "Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015–2019," Tervise Arengu Instituut, Tallinn, 2022.
- [10] "Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. PK30: Pahaloomuliste kasvujate haigestumuse vanuskordajad 100 000 elaniku kohta paikme ja soo järgi." Aug. 12, 2021. Accessed: Aug. 31, 2022. [Online]. Available: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/?tablelist=true
- [11] C. E. DeSantis *et al.*, "Breast cancer statistics, 2019," *CA Cancer J Clin*, vol. 69, no. 6, pp. 438–451, Nov. 2019, doi: 10.3322/caac.21583.
- [12] M. L. Plasilova, B. Hayse, B. K. Killelea, N. R. Horowitz, A. B. Chagpar, and D. R. Lannin, "Features of triple-negative breast cancer: Analysis of 38,813 cases from the national cancer database," *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, no. 35, p. e4614, Aug. 2016, doi: 10.1097/MD.0000000000004614.
- [13] A. Chan, C. Lewis, and R. de Boer, "Abstract P4-09-10: Prevalence of Triple Negative Breast Cancer (TNBC) and Its Management in 3 Large Breast Cancer Centres in Australia: A Retrospective Review," *Cancer Research*, vol. 70, no. 24_Supplement, pp. P4-09–10, Dec. 2010, doi: 10.1158/0008-5472.SABCS10-P4-09-10.
- [14] R. Dent *et al.*, "Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence," *Clin Cancer Res*, vol. 13, no. 15 Pt 1, pp. 4429–4434, Aug. 2007, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045.
- [15] L. Malorni *et al.*, "Clinical and biologic features of triple-negative breast cancers in a large cohort of patients with long-term follow-up," *Breast Cancer Res Treat*, vol. 136, no. 3, pp. 795–804, Dec. 2012, doi: 10.1007/s10549-012-2315-y.
- [16] "Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a populationbased study from the California Cancer Registry. *Cancer*. 2007;109(9):1721-1728."
- [17] S.-S. Chen *et al.*, "Predicting the Survival of Triple-Negative Breast Cancer in Different Stages: A SEER Population Based Research Referring to Clinicopathological Factors," *Cancer Invest*, vol. 38, no. 10, pp. 549–558, Nov. 2020, doi: 10.1080/07357907.2020.1831010.
- [18] N. U. Lin, E. Claus, J. Sohl, A. R. Razzak, A. Arnaout, and E. P. Winer, "Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases," *Cancer*, vol. 113, no. 10, pp. 2638–2645, Nov. 2008, doi: 10.1002/cncr.23930.
- [19] F. Kassam *et al.*, "Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design," *Clin Breast Cancer*, vol. 9, no. 1, pp. 29–33, Feb. 2009, doi: 10.3816/CBC.2009.n.005.
- [20] M. C. A. Balkenhol, W. Vreuls, C. A. P. Wauters, S. J. J. Mol, J. A. W. M. van der Laak, and P. Bult, "Histological subtypes in triple negative breast cancer are associated with specific information on survival," *Ann Diagn Pathol*, vol. 46, p. 151490, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151490.
- [21] S. Naher, A. Tognela, E. Moylan, D. H. Adams, and B. E. Kiely, "Patterns of care and outcomes among triple-negative early breast cancer patients in South Western Sydney," *Intern Med J*, vol. 48, no. 5, pp. 567–572, May 2018, doi: 10.1111/imj.13628.

- [22] J. Jin *et al.*, “Incidence, pattern and prognosis of brain metastases in patients with metastatic triple negative breast cancer,” *BMC Cancer*, vol. 18, no. 1, p. 446, Apr. 2018, doi: 10.1186/s12885-018-4371-0.
- [23] F. Heitz *et al.*, “Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases,” *Eur J Cancer*, vol. 45, no. 16, pp. 2792–2798, Nov. 2009, doi: 10.1016/j.ejca.2009.06.027.
- [24] S. Zaman, H. Jadid, A. C. Denson, and J. E. Gray, “Targeting Trop-2 in solid tumors: future prospects,” *Onco Targets Ther*, vol. 12, pp. 1781–1790, 2019, doi: 10.2147/OTT.S162447.
- [25] A.-K. Tzikas, S. Nemes, and B. K. Linderholm, “A comparison between young and old patients with triple-negative breast cancer: biology, survival and metastatic patterns,” *Breast Cancer Res Treat*, vol. 182, no. 3, pp. 643–654, Aug. 2020, doi: 10.1007/s10549-020-05727-x.
- [26] J. Schilling *et al.*, “Treatment patterns, health care resource use and outcomes in metastatic triple-negative breast cancer in Germany: retrospective chart review study (OBTAIN),” *Curr Med Res Opin*, vol. 35, no. 8, pp. 1405–1414, Aug. 2019, doi: 10.1080/03007995.2019.1595551.
- [27] E. S. Thientosapol *et al.*, “Survival times of women with metastatic breast cancer starting first-line chemotherapy in routine clinical practice versus contemporary randomised trials,” *Intern Med J*, vol. 43, no. 8, pp. 883–888, Aug. 2013, doi: 10.1111/imj.12178.
- [28] R. G. W. Quek and J. Mardekian, “Clinical Outcomes, Treatment Patterns, and Health Resource Utilization Among Metastatic Breast Cancer Patients with Germline BRCA1/2 Mutation: A Real-World Retrospective Study,” *Adv Ther*, vol. 36, no. 3, pp. 708–720, Mar. 2019, doi: 10.1007/s12325-018-0867-x.
- [29] A. Aly, R. Shah, K. Hill, and M. F. Botteman, “Overall survival, costs and healthcare resource use by number of regimens received in elderly patients with newly diagnosed metastatic triple-negative breast cancer,” *Future Oncol*, vol. 15, no. 9, pp. 1007–1020, Mar. 2019, doi: 10.2217/fon-2018-0407.
- [30] K. E. Skinner, A. Haiderali, M. Huang, and L. S. Schwartzberg, “Assessing direct costs of treating metastatic triple-negative breast cancer in the USA,” *J Comp Eff Res*, vol. 10, no. 2, pp. 109–118, Feb. 2021, doi: 10.2217/cer-2020-0213.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] “Supplement to: Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer.,” *N Engl J Med*, vol. 384, no. 16, pp. 1529–41, 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2028485.
- [34] S. Loibl *et al.*, “Health-related quality of life in the phase III ASCENT trial of sacituzumab govitecan versus standard chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer,” *Eur J Cancer*, vol. 178, pp. 23–33, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.ejca.2022.10.003.
- [35] European Medicines Agency (EMA), “Trodelvy ravimi omaduste kokkuvõte.” https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_et.pdf

- [36] ESMO, “ESMO-MCBS scorecard: sacituzumab govitecan,” 2021. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-271-1> (accessed Nov. 18, 2022).
- [37] German Gynecological Oncology Group (AGO), “Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer,” 2022. Accessed: Nov. 18, 2022. [Online]. Available: 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
- [38] C. H. Li, V. Karantza, G. Aktan, and M. Lala, “Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: a systematic literature review,” *Breast Cancer Res*, vol. 21, no. 1, p. 143, Dec. 2019, doi: 10.1186/s13058-019-1210-4.
- [39] National Institute for Health and Care Excellence (NICE), “Final appraisal document. Sacituzumab govitecan for treating unresectable triple-negative advanced breast cancer after 2 or more therapies,” 2022. Accessed: Sep. 20, 2022. [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta819/documents/final-appraisal-determination-document>
- [40] Scottish Medicines Consortium (SMC), “Sacituzumab govitecan 180mg powder for concentrate for solution for infusion (Trodelvy®),” 2022. Accessed: Sep. 20, 2022. [Online]. Available: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6731/sacituzumab-trodelvy-final-feb-2022-for-website.pdf>

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Nelli Ponomarjova <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>	Tõnis Metsaots <i>allkirjastatud digitaalselt</i>