

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Rinnakasvaja mittesisaldav kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur)	HER2-blokaadi kemoterapia,
Taotluse number	1464	
Kuupäev	17. mai 2021	

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb tervishoiuteenuste loetelu teenuses 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur)“ sisalduva fulvestrandi hüvitamist esimese rea ravina kombinatsioonis ribotsikliibiga hormoonretseptor (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks.

Rinnavähk on kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja naistel. Ligikaudu 5-6% patsientidest on diagnoosimise hetkel tegemist metastaatilise haigusega ja ca 30% patsientidest, kelle haigus diagnoositakse varajases staadiumis, tekib haiguse retsidiiv distaalsete metastaasidega¹. Metastaatilise rinnavähiga ravi saavate patsientide elulemuse mediaan on 24 kuud, see on aeglaselt paranemas². Metastaatiline rinnavähk on ravimatu haigus, mille ravi eesmärgiks on parandada üldist elulemust ja elukvaliteeti. Hinnanguliselt kolmandikul HR-positiivse rinnavähiga patsientidest esineb primaarne resistentsus hormoonravi suhtes ja neist suurel enamusel areneb ka sekundaarne resistentsus, kuid neil võib esineda ravivastus teist tüüpi hormoonravide suhtes, mistõttu manustatakse üksteise järel teise, kolmanda ja neljanda rea hormoonravi vastavalt resistentsuse kujunemisele ja haiguse progresseerumisele¹.

1.2. Taotletav teenus

Ribotsikliib on tsükliinsõltuvate kinaaside (*cyclin-dependent kinase*, CDK) 4 ja 6 selektiivne inhibiitor. Ravimi omaduste kokkuvõtte järgi on ribotsikliib näidustatud kombinatsioonis aromataasi inhibiitori (AI) või fulvestrandiga HR-positiivse, HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi raviks naistel, kellele on näidustatud esmane hormoonravi või kes on eelnevalt hormoonravi saanud³.

Ribotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsioonravi efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo ja fulvestrandiga HR+/HER2- kaugelearenenud rinnavähiga postmenopausis naistel võrreldi III faasi randomiseeritud topeltpimedas uuringus MONALEESA-3, kuhu kaasati patsiendid, kes ei olnud eelnevalt saanud ühtegi või olid saanud ainult ühte hormoonravi. Esimese ravirea alarühma kuulusid vast diagnoositud (*de novo*) kaugelearenenud rinnakasvajaga patsiendid ning patsiendid, kelle haigus oli progresseerunud >12 kuud pärast (neo)adjuvantset hormoonravi ja kes polnud kaugelearenenud või metastaatilise haiguse ravi saanud. Selles sihtgrupis oli 3. juuni 2019 vaheandmete järgi ribotsikliibi + fulvestrandi saanud patsientidel progressioonivaba elulemus (PFS) statistiliselt oluliselt parem kui platseebot + fulvestrandi saanud patsientidel: PFS mediaanid

vastavalt 33,6 kuud vs 19,2 kuud, erinevus 14,4 kuud, HR 0,546 (95% UI 0,415-0,718)³. Hinnanguline üldise elulemuse määr Kaplan-Meyeri järgi 42. kuul oli selles alarühmas 66,9% (95% UI 58,7-73,9) ribotsikliibi rühmas ja 56,3% (95% UI 44,2-66,8) platseebo rühmas, surma HR 0,70 (95% UI 0,48-1,02)⁴.

Arvestades käesolevalt hüvitatavoid ravivõimalusi, võib ribotsikliibi + fulvestrandi peamiseks alternatiiviks esimeses ravireas lugeda palbotsikliibi kombinatsioonis AI-ga. Nende raviskeemide efektiivsust pole omavahel otseselt võrreldud, küll aga on uuringus PARSIFAL⁵ võrreldud palbotsikliibi efektiivsust kombinatsioonis letrosooli või fulvestrandiga HR+/HER2- lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise endokriintundliku rinnavähi esimese rea ravis. PFS mediaan oli palbotsikliibi + fulvestrandiga 27,9 kuud vs 32,8 kuud palbotsikliibi + letrosooliga (HR 1,1; 95% UI 0,9-1,5; p-väärtus 0,321). Nelja aasta OS määr oli vastavalt 67,6% vs 67,5% (HR 1; 95% UI 0,7-1,5; p-väärtus 0,986). Seega ei saa palbotsikliibi + fulvestrandi kombinatsioonravi pidada efektiivsemaks palbotsikliibi + letrosooli ravist. Lisaks, Petrelli, F. *et al.* (2019) uuringule⁶ tuginedes on kaudse kohandatud analüüsi järgi CDK4/6 inhibiitorid palbotsikliib, ribotsikliib ja abematsikliib koos hormoonraviga nii esimeses kui ka teises ravireas võrdsest efektiivsusest nii progressioonivaba elulemuse pikendamise kui ka ravivastuse määra vaatest. Seda arvestades võib PARSIFAL uuringul tugineva mittepäremuse järelduse tõenäoliselt üle kanda ka ribotsikliib + fulvestrant vs palbotsikliib + letrosool PFS võrdlusele esimeses ravireas.

1.3. Alternatiiv

ESO-ESMO ABC5 ravijuhend⁷ soovib HR+/HER2- metastaseerunud rinnavähi puhul esmavalikuna hormoonravi AI (\pm CDK4/6 inhibiitor), tamoksifeeni või fulvestrandiga (\pm CDK4/6 inhibiitor) (I/A), v.a vistseraalse kriisi korral. Konkreetse preparaadi valik I reas sõltub adjuvantraviks kasutatud hormoonravist ja selle kestusest, samuti adjuvantravi lõpust möödunud ajast. Ravijuhendis on kombinatsioonile ribotsikliib + fulvestrant omistatud ESMO kliinilise kasu suuruse skaalal (*Magnitude of Clinical Benefit Scale*, ESMO-MCBS) nii esimeses kui teises ravireas skoor 4 (5-palli skaala, skoorid 5 ja 4 tähistavad märkimisväärset kliinilist kasu).

NCCN-i rinnavähi ravijuhend⁸ soovib I ravireas kategooria 1 soovitusena järgmiseid raviskeeme: CDK4/6 inhibiitor (palbotsikliib, ribotsikliib, abematsikliib) + AI, fulvestrant \pm anastrosool/letrosool, fulvestrant + CDK4/6 inhibiitor. Kategooria 2A soovitusena on mittesteroidsed AI-d (anastrosool, letrosool), selektiivsed östrogeeni retseptori modulaatorid (SERM; tamoksifeen või toremifeen) ja steroidne AI eksemestaan.

EHK ravimite loetelu kaudu kompenseeritakse rinnavähi diagnoosi (RHK-10 kood C50) korral 100% soodumääraga mittesteroidseid AI-sid anastrosool ja letrosool, steroidset AI-d eksemestaan ja SERM-i tamoksifeen. Esimeses ravireas on kompenseeritud ka CDK4/6 inhibiitor palbotsikliib kombinatsioonis AI-ga HR-positiivse, HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi raviks kuni haiguse progresseerumiseni. Ribotsikliibi ja AI kombinatsioon on samal näidustusel kompenseeritud vaid patsientidele, kelle ravi ribotsikliibi sisaldava ravimpreparaadiga on välja kirjutatud enne 01.01.2021. a. Fulvestrant on käesolevalt rahastatud nii monoravina kui ka kombinatsioonis palbotsikliibiga teises ravireas pärast tamoksifeeni või aromataasi inhibiitorit. Everoliimus rinnavähi raviks rahastatud ei ole.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ribotsikliibi üks ravitsüklid kestab 28 päeva: soovitatav annus on 600 mg üks kord ööpäevas 21 järjestikusel päeval, millele järgneb 7 ravivaba päeva. Fulvestranti manustatakse annuses 500 mg

1., 15. ja 29. päeval ning seejärel kord kuus³. Arvestades Kisqali 200 mg N63 kehtivat hinnakokkuleppehinda ja fulvestrandi neljanädalase ravikuuri hinda tervishoiuteenuste loetelus, maksab 28-päevane ribotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsioonravi haigekassale ■■■■ eurot ning ühe patsiendi 33,6-kuuse ravi maksumus on ■■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)⁹ ja **Šotimaa**¹⁰ (SMC) toetavad ribotsikliibi + fulvestrandi hüvitamist HR+/HER2- lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidele, kes kuulusid uuringus MONALEESA-3 sihtgruppi B ehk olid saanud varasemalt endokriinravi kas kaugelearenenud haiguse I reas (II ravirea sihtgrupp) või oli haigus progresseerunud (neo)adjuvantse hormoonravi ajal või kuni 12 kuu jooksul pärast seda (varajase retsidiiviga sihtgrupp). Sihtgrupis B pikendas kombinatsioonravi progressioonivaba elulemust 5,5 kuu võrra (9,1 vs 14,6 kuud) ja üldist elulemust 7,7 kuu võrra (32,5 vs 40,2 kuud). Hüvitamist sihtgrupile A (vast diagnoositud kaugelearenenud rinnakasvajaga patsiendid ning patsiendid, kelle haigus on progresseerunud >12 kuud pärast (neo)adjuvantset hormoonravi ja kes pole kaugelearenenud või metastaatilise haiguse ravi saanud) pole need riigid hinnanud.

Kanada¹¹ (pCODR) toetab ribotsikliibi hüvitamist kombinatsioonis fulvestrandiga HR+/HER2- lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidele esmaseks või progressioonijärgseks raviks vaid juhul, kui kulutõhusust parandatakse aktsepteeritava tasemeni ning hinnatakse üle eelarvemõju ja hüvitamise võimalikkus. Komitee hinnangul on kombinatsioonravil võrreldes fulvestrandi monoraviga kliiniline kasu, parandades statistiliselt ja kliiniliselt oluliselt nii progressioonivaba kui ka üldist elulemust, selle kõrvaltoimed on märkimisväärsed, aga kontrollitavad, ja ravi ei halvenda nähtavalt elukvaliteeti. Taotletava hinna juures ei saanud kombinatsioonravi võrreldes fulvestrandiga kulutõhusaks pidada. Tulenevalt otsuste võrdlusandmete ja usaldusväärsete kaudsete võrdluste puudumisest leiti, et taotletava ravi kulutõhusust võrreldes teiste CDK4/6 inhibiitorite + fulvestrandiga ega kombinatsiooniga CDK4/6 inhibiitor + AI pole võimalik usaldusväärselt hinnata.

Austraalia^{12,13} (PBAC) toetab ribotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsioonravi hüvitamist nii esimeses kui ka teises ravireas. Taotleja esitas esimese ravirea kohta kaudse kohandatud analüüsi, milles võrreldi uuringus MONALEESA-3 esimeses ravireas ribotsikliibi + fulvestrandi saanud patsientide tulemusi uuringus MONALEESA-2 ribotsikliibi + letrosooli saanud patsientide tulemustega. PFS HR oli 0,92 (95% UI 0,72-1,18). Ekspertide hinnangul on ribotsikliib + fulvestrand esimeses ravireas PFS järgi mitte halvem kui ribotsikliib + letrosool. OS tulemused olid mõlemas uuringus veel ebaküpsed ja HR 95% usaldusvahemik lai, ületades ka mittehalvemuse piiri 1,4. Mittehalvemuse eeldusele tuginedes hinnati ribotsikliibi + fulvestrandi kulutõhusust esimeses ravireas kuluminimeerimise analüüsi alusel võrdluses ribotsikliib + AI-ga.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale farmakoökonoomilise analüüsi, milles on hinnatud ribotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsioonravi kuluefektiivsust võrreldes palbotsikliib + AI-ga kaugelearenenud HR+/HER2- rinnavähiga postmenopausaalsete naiste esimese rea ravis. Tegemist on mittehomoogeense semi-Markov rühmapõhise mudeliga. Mudel koosneb kolmest tervisestaadiumist: progressioonivaba ja progresseerunud haigus ning surm. Mudel tugineb uuringu MONALEESA-3 andmetele. Mudelisse on kaasatud ravimite ja nende manustamise,

patsientide jälgimise, täiendavate raviridade, akuutse ja palliatiivse ravi ning kõrvaltoimete ravikulud. Tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga. Mudeli ajahorisont on 7 aastat. Analüüsi järgi võidetakse ribotsikliib + fulvestrandiga võrreldes palbotsikliib + AI-ga [redacted] eluaastat (LY) ja [redacted] kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY). Kulude erinevus on [redacted] eurot ja kulutõhususe näitaja on [redacted] eurot/QALY.

Haigekassal on esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

1. Haigekassa muutis analüüsis fulvestrandi kulu vastavalt selle maksumusele tervishoiuteenuste loetelu järgi (500 mg – 147,85 eurot) ning eksemestaani maksumust (EXEMESTANE SANOWISS TBL 25MG N30 – 33,59 eurot). Muudatuste tulemusel tõusis kulutõhususe näitaja väärtuseni [redacted] eurot/QALY.
2. Palbotsikliibi + AI progressioonivaba elulemuse andmed on saadud fulvestrandi andmetele HR 0,71 kohaldamisel, viimane väärtus tugineb kaudsele võrdlusele. Progressioonijärgselt on kasutatud HR väärtust 1 ehk võrreldavate ravimite efektiivsus on eeldatud samaväärseks. Haigekassa hinnangul, tuginedes ka rahvusvaheliste ekspertide seisukohtadele, on kaudse võrdluse ja eelduste kasutamiseiga seotud märkimisväärne ebakindlus.
3. Mudelis on progressioonivaba elulemuse modelleerimisel kasutatud eksponentsiaalset jaotust, mis oli müügiloo hoidja esindaja selgituste järgi hindamiskriteeriumite alusel parima sobivusega. Mudelis oleva informatsiooni järgi on alarühmale A sobilik lognormaalne piiratud jaotus, mis kuulub samuti viie sobivaima jaotuse hulka. Viimase rakendamisel tõuseb kulutõhususe näitaja väärtuseni [redacted] eurot/QALY.

Tulenevalt kaudse võrdluse kasutamisest ribotsikliib + fulvestrant vs palbotsikliib + AI progressioonivaba elulemuse kohta ning ebaküpsetest üldise elulemuse andmetest, on mudeli tulemus väga ebakindel. Haigekassa hinnangul pole olemasolevate andmete põhjal võimalik teha usaldusväärseid järeldusi taotletava ravi kuluefektiivsuse kohta võrreldes palbotsikliib + AI-ga.

Austraalia ekspertide hinnangul on ribotsikliib + fulvestrant esimeses ravireas PFS järgi hinnatuna mitte halvem kui ribotsikliib + AI (letrosool). Kuna ribotsikliib + letrosool kombinatsiooni võib Petrelli, F. *et al.* (2019) uuringu järgi pidada sama efektiivseks kui palbotsikliib + letrosool, võib järeldada, et ribotsikliib + fulvestrant ei ole esimeses ravireas vähem efektiivne kui palbotsikliib + letrosool. Võttes lisaks arvesse ka eespool kajastatud PARSIFAL uuringu tulemusi, ei saa haigekassa hinnangul ribotsikliib + fulvestranti pidada esimeses ravireas efektiivsemaks kui palbotsikliib + letrosooli. Ka Kanada eksperdid on neile esitatud kaudse võrdluse, mis hindas ribotsikliibi + fulvestrandi efektiivsust võrreldes CDK4/6 inhibiitorite + AI/fulvestrandiga, alusel järeldanud, et CDK4/6 inhibiitoritel põhinevatel ravidel pole erinevust efektiivsuse osas. Toodi ka välja, et kaudsesse võrdlusesse kaasatud uuringute patsiendipopulatsioonide heterogeensus on võrdluse suurimaks puuduseks, mistõttu tuleb tulemusi tõlgendada ettevaatlikkusega. Kokkuvõttes peeti CDK4/6 inhibiitorite kombinatsioone efektiivsuse vaatest terapeutiliselt ekvivalentseteks. Eelnevat arvestades peab haigekassa Austraalia ekspertide eeskujul taotletavas sihtgrupis kohaseks kulumineerimise analüüsi ribotsikliibi + fulvestrandi ja palbotsikliibi + letrosooli vahel. Seega peab ribotsikliibi + fulvestrandi hüvitamiseks esimeses ravireas olema selle kombinatsiooni kulu võrdne palbotsikliib + letrosool kuluga, milleks on vajalik Kisqali hinna langus [redacted]% võrra.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on patsientide arvu prognoosis tuginenud 2020. aasta I-III kvartalis ribotsikliibi või palbotsikliibi kasutanud patsientide arvule (74), millele tuginedes on eeldatud, et aasta lõpuks on nende patsientide arv ca 80. Taotleja hinnangul saaks ca 50% neist esimeses ravireas fulvestrandi ja ribotsikliibi kombinatsioonravi, prognoosides patsientide arvuks esimesel aastal 32 ja edaspidi 40 patsienti aastas. Võttes arvesse, et 2020. aasta jooksul sai ravi CDK4/6 inhibiitoritega esimeses ravireas kokku 86 patsienti, prognoosib haigekassa taotleja eelduseid kasutades fulvestrandi ja ribotsikliibi kombinatsioonravi saavate patsientide arvuks esimesel aastal 35 ja edaspidi 43 patsienti. Kuna taotletava raviga oli uuringus MONALEESA-3 progressioonivaba elulemus 33,6 kuud, siis kestaks ravi ligi kolm aastat, mistõttu toimub ravi jätkavate patsientide kumuleerumine teisel ja järgnevatel aastatel. Hetkel kasutatava alternatiivi ehk palbotsikliibi ja letrosooli kombinatsiooniga oli progressioonivaba elulemuse mediaan uuringus PALOMA-2 27,6 kuud¹⁴. Eelnevalt tulenevalt on taotletava teenuse lisakulu I ja II hüvitamise aastal seotud peamiselt fulvestrandi suurema kuluga võrreldes letrosooliga, III aastast lisandub ribotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsioonravi pikemast kestusest tulenev lisakulu (vt tabel 1). Võttes aga arvesse PARSIFAL uuringu tulemusi, ei pruugi ribotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsioonravi kestus olla siiski niivõrd palju pikem palbotsikliibi ja letrosooli kombinatsioonravist, mistõttu võib lisakulu jääda ka prognoositust mõnevõrra väiksemaks. Kuluneutraalse hinnataseme saavutamisel sõltub eelarvemõju ravikestuste erinevusest praktikas.

Tabel 1. Ribotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsioonravi I ravireas hüvitamise lisakulu.

Aasta	I		II		III			IV		
	Uued	Uued	Jätkavad 2. aasta	Uued	Jätkavad 2. aasta	Jätkavad 3. aasta	Uued	Jätkavad 2. aasta	Jätkavad 3. aasta	
Patsiente	35	43	35	43	43	35	43	43	43	
4n ravikuure Kisqali + fulv	13	13	13	13	13	10,29	13	13	10,29	
Letrosooli kaduvad kuurid	12	12	12	12	12	3,60	12	12	3,60	
Palbotsikliibi kaduvad kuurid	13	13	13	13	13	3,86	13	13	3,86	
KOKKU (€)										

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Kombinatsioonravi väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline, kui peetakse kinni seatavatest rakendustingimustest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Haigekassa peab oluliseks lubada teenuse osutamist vastavalt taotletud sihtgrupile. Patsientide sooritusvõime skoor peab olema ECOG skaalal 0-1 (vastab uuringusse kaasamise kriteeriumile) ja ravi võib kesta haiguse progressioonini.

Haigekassat konsulteerinud onkoloog on teinud ettepaneku piiritleda CDK4/6 inhibiitori ja fulvestrandi kombinatsioonravi hüvitamine esimeses ravireas endokriinresistentsete patsientidega, kes on progresseerunud adjuvantse/neoadjuvantse AI foonil või 12 kuud pärast selle lõpetamist. Onkoloogi selgituse järgi vajavad endokriinresistentset patsiendit progressioonijärgselt parimat ravi, milleks on valdavatel juhtudel CDK4/6 inhibiitor + fulvestrant. Seejuures lähtutakse raviridade valikus loogikast, et efektiivsemaid ravivariante kasutatakse varem kui vähemefektiivseid. Eksperti selgituse järgi saavad need patsiendid praeguste piirangute alusel hiljem ikkagi CDK4/6 inhibiitor + fulvestrant kombinatsioonravi, kuid pärast tamoksifeenil progresseerumist ning seetõttu potentsiaalselt suurema haiguskoormusega.

Onkoloog ei pea esmatähtsaks CDK4/6 inhibiitor + fulvestrandi hüvitamist I ravireas teistele taotletud sihtgruppidele. Seisukoht võtab arvesse uuringu PARSIFAL tulemusi, mille järgi ei näidanud palbotsikliib + fulvestrandi kombinatsioonravi esimeses ravireas endokriinresistentsetel patsientidel PFS paremust võrreldes palbotsikliib + letrosool raviga. Lisaks on arvestatud, et fulvestrant nõuab regulaarseid arstivisiite vastavalt süstimisgraafikule, mistõttu on mõistlikum ja mugavam partner I rea CDK4/6 ravi juures hormoonpreparaatidest suukaudne aromataasi inhibiitor (letrosool, anastrosool).

Taotlusele meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnangu andnud eksperti hinnangul ei peaks ribotsikliibi ja fulvestrandi hüvitamist esimeses ravireas piirama ning CDK4/6 inhibiitor võiks olla kättesaadav nii kombinatsioonis AI kui ka fulvestrandiga.

Endokriinresistentsetele patsientidele ribotsikliibi + fulvestrandi kombinatsioonravi hüvitamist metastaatilise või kaugelearenenud haiguse I ravireas on pidanud põhjendatuks nii Inglismaa, Šotimaa, Kanada kui ka Austraalia eksperdid. Kliinilistes uuringutes on antud sihtgrupp haaratud ühte gruppi koos teise ravirea patsientidega, kellega koos on seda käsitlenud ka Inglismaa ja Šotimaa eksperdid, seevastu Austraalia eksperdid on hõlmanud need patsiendid hüvitamise kaalumisel esimese rea sihtgruppi. Austraalia toetab vähiravi ekspertide seisukohta, mille järgi on endokriinresistentsetel patsientidel kliiniline vajadus ribotsikliib + fulvestrandi kombinatsioonravi järele.

Ravimikomisjon on varasemalt käsitlenud ja pidanud põhjendatuks kombinatsioonide palbotsikliib + fulvestrant ning ribotsikliib + fulvestrant hüvitamist teises ravireas, kui saavutatakse kulutõhus hinnatase. Alates 1. jaanuarist 2021 on hüvitatud palbotsikliibi + fulvestrandi kombinatsioonravi HR+/HER2- lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi teise rea raviks. Nimetatud (vaid teises ravireas) hüvitamise piirang tuleneb asjaolust, et vastav taotlus käsitles nii kulutõhususe kui ka patsientide prognoosi vaatest vaid II ravirea sihtgruppi, kes on metastaatilise haiguse I ravireas saanud ravi aromataasi inhibiitori, fulvestrandi või tamoksifeeniga, kuid ei käsitlenud I ravirea patsiente, kes on progresseerunud (neo)adjuvantravi foonil või 12 kuu jooksul pärast seda. Ka käesoleva taotluse raames pole eraldi käsitletud ribotsikliib + fulvestrandi kulutõhusust endokriinresistentsetel patsientidel.

Haigekassa hinnangul on ribotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsioonravi hinna langusel võrreldes palbotsikliib + letrosooliga kuluneutraalsele tasemele põhjendatud selle hüvitamine kogu esimese ravirea sihtgrupile. Kui vajalikku hinnalangust ei saavutata, võib kaaluda CDK4/6 inhibiitori + fulvestrandi hüvitamist I ravireas vaid endokriinresistentsetele patsientidele. Antud sihtgrupil esineb katmata ravivajadus, kuna neile ei ole meditsiiniliselt näidustatud hetkel hüvitatav esimese rea kombinatsioonravi AI-ga, kuid nad saaksid primaarset ravitulemust saavutamiseks kasutada kohe esimeses ravireas CDK4/6 inhibiitorit kombinatsioonis fulvestrandiga. Arvestades nende

patsientide profiili, on tõenäoline, et nende ravi kestus I reas sarnaneb pigem endokriintundlike patsientide ravikestusele II ravireas, kellele palbotsikliib + fulvestrant on juba täna rahastatud. Ribotsikliibi puhul on endokriinresistentsetele patsientidele fulvestrandiga kombinatsioonravi hüvitamise eeldus ravimi hinna langus palbotsikliibiga samale tasemele.

5. Kokkuvõte

	Vastus ja selgitused
Teenuse nimetus	Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoteeraapia, kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur)
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoteeraapia Ühing
Teenuse alternatiivid	Palbotsikliib + letrosool
Kulutõhusus	Taotletava hinnaga pole kuluneutraalne, vajalik Kisqali ██████% hinnalangus
Omaosalus	ei
Vajadus	35-43 patsienti aastas Fulvestrandi 4-nädalaste ravikuuride ja Kisqali 200 mg N63 pakendite arv: 1. a – 455 2. a – 1014 3. a – 1478 4. a – 1560
Teenuse piirhind	Teenus 228R - 182,12 eurot, lisandub ribotsikliibi ravimite loetelu kaudu hüvitamise kulu ██████ eurot.
Kohaldamise tingimused	Jah: hormoonretseptor (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks esimeses ravireas heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsientidele, ravi võib kesta haiguse progressioonini
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	██████ (I a) - ██████ (IV a) eurot
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoteeraapia Ühing taotleb teenuses 228R sisalduva fulvestrandi hüvitamist esimese rea ravina kombinatsioonis ribotsikliibiga hormoonretseptor (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks. Taotletava kombinatsiooni alternatiiviks on esimeses ravireas hetkel hüvitatav palbotsikliib + AI. Kuigi uuringus MONALEESA-3 saavutati ribotsikliib + fulvestrandiga pikem progressioonivaba elulemus (33,6 kuud) kui kombinatsiooniga palbotsikliib + letrosool uuringus PALOMA-2 (27,6 kuud) ei saa otseste võrdlusuuringute puudumise tõttu siiski ribotsikliib + fulvestranti palbotsikliib + letrosoolist efektiivsemaks pidada. Tuginedes Petrelli, F. <i>et al.</i> (2019) ja PARSIFAL uuringutele ning Austraalia ja Kanada ekspertide seisukohtadele, võib haigekassa hinnangul võrreldavaid raviskeeme efektiivsusest samaväärseks pidada, mistõttu on põhjendatud

	kuluminimeerimise analüüs. Saavutamaks kuluneutraalset hinnataset, peaks Kiskali hind langema [redacted] % võrra.
--	---

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ Alvarez-Lopez, I. *et al.* (2020). Review of concepts in therapeutic decision-making in HER2-negative luminal metastatic breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 22(8), 1364-1377.
- ² Cheng, Y. C. & Ueno, N. T. (2012). Improvement of survival and prospect of cure in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer*, 19, 191-199.
- ³ Kiskali SPC: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190831145573/anx_145573_et.pdf
- ⁴ Slamon, D. J. *et al.* (2020). Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 382(6), 514-524.
- ⁵ https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1007
- ⁶ Petrelli, F. *et al.* (2019). Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Research and Treatment*, 174, 597-604.
- ⁷ Cardoso, F. *et al.* (2020). 5th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*, 31(12), 1623-1649.
- ⁸ Gradishar, W. J. *et al.* (2021). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer version 3.2021.
- ⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta687/resources/ribociclib-with-fulvestrant-for-treating-hormone-receptorpositive-her2negative-advanced-breast-cancer-after-endocrine-therapy-pdf-82609385092549>
- ¹⁰ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4888/ribociclib-kiskali-final-october-2019-for-website.pdf>
- ¹¹ https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10195RibociclibFulvestrantMBC_fnRec_pERC%20Chair%20Approved_22April2020_final.pdf
- ¹² https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files_batch_2/ribociclib-psd-july-2020.docx.pdf
- ¹³ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/ribociclib-fulvestrant-psd-nov-2020.pdf>
- ¹⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_et.pdf