

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Ruum H201, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	6171245
1.4 Taotleja e-posti aadress	Anneli.elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Gerli Kuusk
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	6067652
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Gerli.kuusk@itk.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	228R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur (gosereliin ja fulvestrant monoterapia 4-nädalane ravikuur)
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input checked="" 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) ¹ <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) ²	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmise³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmise⁴
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁵
- Üldkulude ühikuhindade muutmise vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotlus käsitleb fulvestranti HR+/ HER2- lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi ravis.

Fulvestrant on hetkel kättesaadav tervishoiuteenuse 228R kaudu järgneva kohaldamistingimusega:

- fulvestrandi monoravi postmenopausis östrogeenretseptorpositiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsiendil 2. rea ravina pärast tamoksifeeni või aromataasi inhibiitorit.

Taotluse eesmärk on fulvestrandi kompenseerimine esimese rea ravina kombinatsioonis ribotsikliibiga HR+/ HER2- lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi ravis.

Rahvusvahelised ravijuhised (ESMO, NCCN) soovivad selles patsiendipopulatsioonis esimese rea ravina kasutada CDK4/6 inhibiitorit kombinatsioonis kas aromataasi inhibiitori (AI) või fulvestrandiga. ESMO Kliinilise Kasu skaala järgi on kasu suurem kombinatsioonis fulvestrandiga kui AI-ga.

Hetkel on Eestis kättesaadaval kaks CDK4/6 inhibiitorit: ribotsikliib ja palbotsikliib. Nendest kahest ravimist on ainult ribotsikliibil esimese rea näidustus kombinatsioonis fulvestrandiga.

Fulvestrandi sihtgrupi laiendamine teise rea monoravilt ka esimese rea kombinatsioonravile võimaldab parandada kaugelearenenud rinnavähi esimese rea ravitulemusi (Slamon, 2018; Slamon, 2020).

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.

Fulvestrant on näidustatud kombinatsioonis ribotsikliibiga hormoonretseptor (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi raviks naistel, kellele on näidustatud esmane hormoonravi.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

C50 rinna pahaloomuline kasvaja

² Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

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

Rinnavähk on sagedaseim naistel esinev pahaloormuline kasvaja Eestis, moodustades 17% kõikidest naistel diagnoositud pahaloormulistest kasvajatest. 2017. aastal diagnoositi 760 uut rinnavähi juhtu naistel ja 8 uut rinnavähi juhtu meestel (TAI, 2019a; Mägi et al, 2020). Rinnavähki sureb iga aasta vahemikus 240-260 naist (TAI, 2020).

Kõige levinum rinnavähi alatüüp on hormoonretseptor (HR)-positiivne, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivne rinnavähk ehk HR+/HER2- alatüüp. See alatüüp moodustab ligi kolmveerand (73%) kõikidest rinnavähi juhtudest (ACS, 2019). Hormoonretseptorite olemasolu ja HER2 retseptori seisund on tähtis rinnavähi ravi määramise ja haiguse prognoosi seisukohalt.

Rinnavähi staadium mõjutab oluliselt elulemust. Kaugelearenenud rinnavähk on eluohtlik, ravimatu, halva prognoosiga haigus, mille 5-aasta elulemus on 16% (Mägi, 2020). Ligikaudu 40% kõikidest diagnoositud rinnavähkidest muutuvad varem või hiljem kaugelearenenuks (Berkowitz, 2000). Eesti Vähiregistri andmetel oli 2017. aastal kaugmetastaasidega haiguse osakaal diagnoosimise ajal 9,3% (Mägi, 2020).

Metastaseerunud haigusega patsientide mediaan elulemust mõjutab ka rinnavähi alatüüp ning metastaaside asukoht. Kaugelearenenud HR+/HER2- alatüübiga patsientide mediaan elulemus on 30-48 kuud (Mouridsen, 2003; Robertson, 2014). HR+/HER2- patsientide hulgas, kellel on kas luu-, vistseraalseid või mitmeid metastaase, on mediaan elulemus vastavalt 39,3 kuud, 15,7 kuud ning 18,4 kuud (Lobbezoo, 2013).

Kauglevinud rinnavähist ei ole võimalik tervistuda. Ravi eesmärgiks on üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse pikendamine, kasvajast tingitud sümptomite leevendamine ja patsiendi elukvaliteedi parandamine. Lisaks onkospetsiifilisele ravile tuleb vastavalt individuaalsele vajadusele tagada piisav sümptomite leevendus, sh valuravi, muu toetav ravi, psühhosotsiaalne tugi, hingehoid jne (Cardoso, 2020).

HR+/HER2- kaugelearenenud rinnavähi eelistatud ravi on hormoonravi, seda ka vistseraalsete metastaaside olemasolul. Keemiaravi on näidustatud vaid vistseraalse kriisi korral, mis on defineeritud kui raske organpuudulikkus, millele viitavad patsiendi kaubused, sümptomid, laboratoorsed uuringud ja haiguse kiire progressioon, mis on eluohtlik ja vajab kiiret sekkumist (Cardoso, 2020; NCCN, 2020).

Kuigi hormoonravi on HR+ kaugelearenenud rinnavähi valikravi, tekib peaaegu kõikidel patsientidel ravi käigus selle suhtes resistentsus ja haiguse progressioon (Normanno, 2005; Yamnik, 2009; Roche, 2011). Enamus tuumoritest säilitab siiski osalise tundlikkuse hormoonravile ka pärast haiguse progressiooni esmase ravi foonil ning see õigustab ravi jätkamist mõne teise hormoonravimiga. Ravivastus igale järgnevale hormoonravimile on eelmisega võrreldes lühem ja valikute ammendumisel haigus progresseerub (Roche, 2011).

Kombinatsioonravi fulvestrandi ja ribotsikliibiga omab tõendanud efektiivsust nii hormoon-tundlikel kui hormoonresistentsetel patsientidel ning võimaldab pikendada patsientide progressiooni-vaba ja üldist elulemust (Slamon, 2018; Slamon 2020).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Teostati PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) otsing märksõnadega *ribociclib* + *fulvestrant* ehk siin ei ole loetletud neid artikleid, milles käsitletakse fulvestrant ravi koos muu CDK4/6 inhibiitoriga, kuna palbotsikliib ei ole näidustatud kombinatsioonis fulvestrandiga kaugelearenenud rinnavähi 1. rea raviks, ning abematsikliibi Eestis ei turustata.

Valikukriteeriumiks oli kliiniline uuring (*clinical trial*). Otsingu tulemusel leiti kokku 3 vastet, aga kuna ühe uuringu puhul oli tegemist ülevaateartikliga, on taotluses kajastatud 2 allikat:

- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018 Aug; 36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb; 382(6):514-524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149.

Kuna mõlemas loetletud artiklis on analüüsitud sama uuringu (MONALEESA-3) tulemusi, on järgnevates alapunktides esitatud need koos.

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise 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 lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

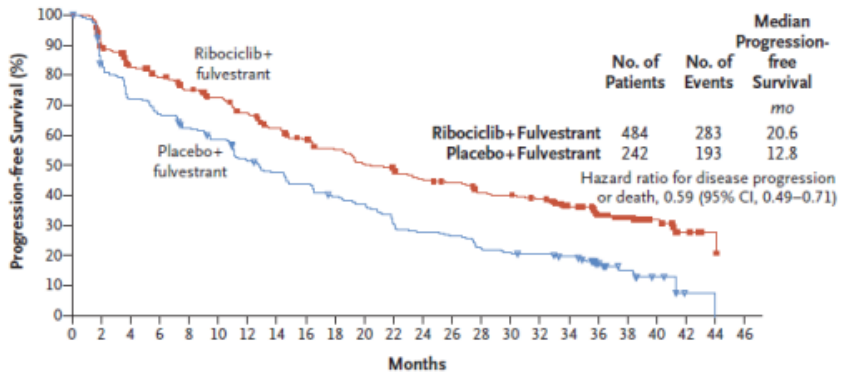
MONALEESA-3 oli rahvusvaheline randomiseeritud III faasi kliiniline uuring, milles hinnati ribotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsioonravi efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo ja fulvestrandiga HR+/HER2- kaugelearenenud rinnavähiga postmenopausis naistel.

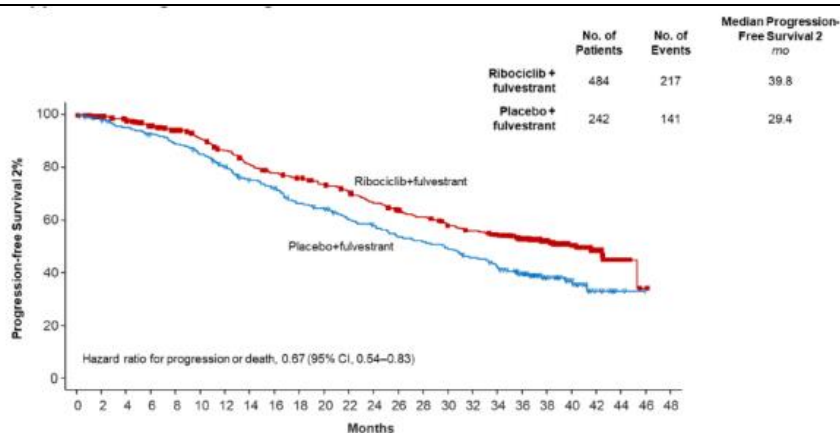
Sihtgrupp: postmenopausis naised, kellel oli histoloogiliselt ja/või tsütoloogiliselt kinnitatud HR+/HER2- kauglevinud (metastaatiline või lokoregionaalselt taastekkinud, kuid ravimatu) rinnavähk, vähemalt 1 mõõdetav haiguskolle RECIST 1.1 kriteeriumite kohaselt või vähemalt 1 valdavalt lüütiline luumetastaas, koos adekvaatse organ- ja luuüdi funktsiooniga ning ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) staatus 0 või 1.

Uuringusse kaasati nii esimese ravirea patsiente kui teise ravirea patsiente. Esimese ravirea patsientidel oli kas (a) äsja diagnoositud (*de novo*) kauglevinud haigus (19,1%), või (b) kasvaja retsidiiv >12 kuud pärast (neo)adjuvantse hormoonravi lõppu ja patsient ei olnud kauglevinud haiguse ravi saanud. Esitatud tulemused on esimese ja teise ravirea patsientide ühised tulemused; kus võimalik, on eraldi väljatoodud esimese ravirea patsientide tulemused.

Välistamiskriteeriumid: uuringusse ei kaasatud neid patsiente, kes olid metastaatilise haiguse raviks saanud keemiaravi, fulvestranti või CDK4/6 inhibiitorit, kellel oli põletikuline rinnavähk, sümptomaatiline vistseraalne haigus või haiguskoormus, mille korral hormoonravi ei

	<p>olnud kohane või neil esinesid kliiniliselt olulised südamearütmiaid ja/või ravile mittealluvad südamehaigused.</p> <p>Uuritavate arv uuringugruppide lõikes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ribotsikliib + fulvestrant (n=484) • platseebo + fulvestrant (n=242) <p>Patsientide demograafilised ja kliinilised ravigeelsed tunnused olid uuringurühmade vahel tasakaalus ja võrreldavad. Pooled (50,6%) patsiendid ei olnud eelnevalt hormoonravi saanud. Patsiendid stratifitseeriti vastavalt maksa ja/või kopsu metastaaside olemasolule (jah vs ei) ja eelnevale hormoonravile (kauglevinud haiguse eelneva ravita vs eelnevalt saanud ühte hormoonravi).</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Ribotsikliibi manustati 600 mg üks kord ööpäevas suu kaudu 21 järjestikusel päeval, millele järgnes 7 ravivaba päeva 28-päevaste tsüklitena. Annuse kohandamine, sealjuures ravi katkestamine ja annuse vähendamine kuni kahel korral olid lubatud kõrvatoimete käsitlemise eesmärgil.</p> <p>Fulvestranti manustati 500 mg lihasesiseselt üks kord ööpäevas esimese tsükli 1. ja 15. päeval ja järgnevate 28-päevaste tsüklite 1. päeval. Fulvestrandi annuse kohandamine ei olnud lubatud.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Platseebot manustati 600 mg üks kord ööpäevas suu kaudu 21 järjestikusel päeval, millele järgnes 7 ravivaba päeva 28-päevaste tsüklitena.</p> <p>Fulvestranti manustati 500 mg lihasesiseselt üks kord ööpäevas esimese tsükli 1. ja 15. päeval ja järgnevate 28-päevaste tsüklite 1. päeval.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Uuringu tulemusi on analüüsitud kaks korda:</p> <p>Esmase analüüsi ajal oli jälgimise mediaanaeg 20,4 kuud (Slamon et al, 2018). Teisese analüüsi ajal (andmed seisuga 03.06.2019) oli jälgimise mediaanaeg 39,3 kuud (Slamon et al, 2020).</p> <p>Ravi kestis haiguse progressioonini, vastuvõetamatu toksilisuseni, patsiendi surmani või ravi katkestamiseni mõnel muul põhjusel.</p>
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	Progressioonivaba elulemus (PFS)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Esmase andmeanalüüsi ajaks oli ribotsikliibi+fulvestrant rühmas esinenud 210 PFSi juhtu ja platseebo rühmas 151 juhtu.</p> <p>Mediaan PFS ribotsikliib+fulvestrant rühmas oli 20,5 kuud (95% CI: 18,5-23,5) ja platseebo rühmas 12,8 kuud (95% CI: 10,9-16,3), riskisuhe 0,593 (95% CI: 0,480-0,732; p=0,00000041).</p> <p>Ribotsikliibi lisamine fulvestrandile vähendas haiguse progressiooni riski 41%. Saadud PFS-i tulemusi tõestas sõltumatu uurimisgrupi poolt läbi viidud tsentraalne analüüs, milles osales 290 patsienti, kus riski vähenemine oli 51% (HR=0,492; 95% CI: 0,345-0,703).</p> <p>Teisese analüüsi ajal olid PFSi tulemused järjepidevad algse analüüsi</p>

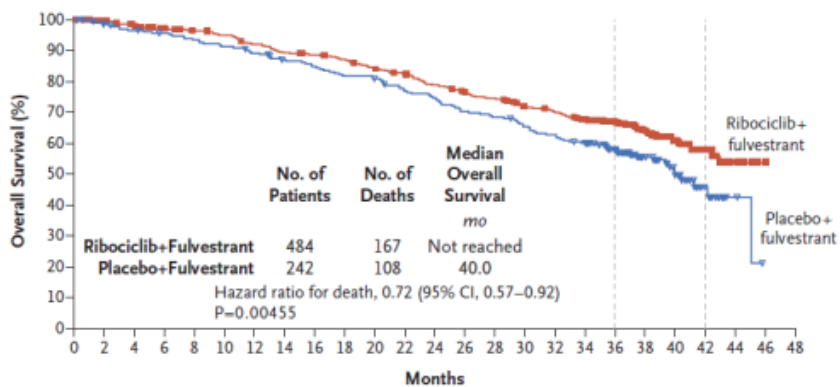
	<p>tulemustega: 20,6 kuud ribotsikliibi rühmas ja 12,8 kuud platseebo rühmas (HR=0,587; 95% CI: 0,488-0,705).</p>  <table border="1" data-bbox="1165 291 1404 448"> <thead> <tr> <th></th> <th>No. of Patients</th> <th>No. of Events</th> <th>Median Progression-free Survival mo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ribociclib+ Fulvestrant</td> <td>484</td> <td>283</td> <td>20.6</td> </tr> <tr> <td>Placebo+ Fulvestrant</td> <td>242</td> <td>193</td> <td>12.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>Hazard ratio for disease progression or death, 0.59 (95% CI, 0.49–0.71)</p> <p>Ravi efektiivsus oli sarnane kõikides eeldefineeritud alarühmades ja ei sõltunud eelnevast hormoonravist, maksa- või kopsu metastaaside esinemisest, patsiendi vanusest, ECOG-i staatusest, varasemast ravist tamoksifeeni või aromataasi inhibiitoriga ega metastaaside paikmete arvust.</p> <p>Esimese ravirea patsiendid: esmase analüüsi ajaks ei saavutatud ribotsikliibi rühmas mediaan PFSi, platseebo rühmas oli see 18,3 kuud. Teise analüüsi ajaks oli mediaan PFS vastavalt 33,6 kuud (95% CI: 27,1-41,3) ja 19,2 kuud (95% CI: 14,9-23,6), haiguse progressiooni või surma riskitiheduste suhe oli 0,55 (95% CI: 0,42-0,72).</p>		No. of Patients	No. of Events	Median Progression-free Survival mo	Ribociclib+ Fulvestrant	484	283	20.6	Placebo+ Fulvestrant	242	193	12.8
	No. of Patients	No. of Events	Median Progression-free Survival mo										
Ribociclib+ Fulvestrant	484	283	20.6										
Placebo+ Fulvestrant	242	193	12.8										
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>PFS2, üldine elulemus (OS), üldine ravivastuse määr (ORR, täielik ravivastus + osaline ravivastus), kliinilise kasu määr (CBR), ravi ohutus ja talutus.</p> <p>PFS2 oli defineeritud kui aeg randomiseerimisest kuni haiguse progresseerumiseni uuringuravile järgneva esimese ravi foonil (uurija hinnangul) või surmani mistahes põhjusel.</p> <p>CBR oli defineeritud kui esines täielik ravivastus või osaline ravivastus, stabiilne haigus ≥ 24 nädalat, või kui ei esinenud täielikku ravivastust ega progressiivset haigust ≥ 24 nädalat.</p>												
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>PFS2: tulemused (39,8 kuud vs 29,4 kuud) näitasid, et kasu progressioonivabale elulemusele kandus ribotsikliib + fulvestrant rühmas üle ka järgmise ravi kasutamisel ehk ribotsikliibi + fulvestranti saanud patsiendid progresseerusid ka uuringuravile järgneva ravi foonil oluliselt hiljem (HR=0,67; 95% CI: 0,54–0,83).</p>												



ORR: esmasel analüüsil hinnatud ORR täielikus analüüsikogumis oli ribotsikliibi ja fulvestrandi rühmas 32,4% (95% CI: 28,3-36,6) ning platseebo rühmas 21,5% (95% CI: 16,3-26,7), $p < 0,001$. Patsientidel, kelle kasvaja oli uuringu alguses mõõdetav, oli ORR vastavalt 40,9% (95% CI: 35,9-45,8) ja 28,7% (95% CI: 22,1-35,3), $p = 0,003$.

CBR: täielikus analüüsikogumis oli CBR ribotsikliibi ja fulvestrandi rühmas vastavalt 70,2% (95% CI: 66,2-74,3) ja 62,8% (95% CI: 56,7-68,9). Patsientidel, kelle kasvaja oli uuringu alguses mõõdetav, oli CBR vastavalt 69,4% (95% CI: 64,8-74,0) ja 59,7% (95% CI: 52,5-66,8).

OS: esmase analüüsi ajaks olid üldise elulemuse andmed ebaküpsed (kokku 120 surmajuhtu). Teise eelnevalt defineeritud andmeanalüüsi ajaks oli toimunud 275 surmajuhtu: 167 (34,5%) ribotsikliibi + fulvestrant rühmas ja 108 (44,6%) platseebo rühmas. Hinnanguline 42-kuu OS määr oli ribotsikliibi + fulvestrandi rühmas 57,8% (95% CI: 52,0-63,2) ja platseebo rühmas 45,9% (95% CI: 36,9-54,5), $p = 0,00455$, riskitiheduste suhe oli 0,72 (95% CI: 0,57-0,92). Seega vähendas uuringu üldpopulatsioonis ribotsikliibi lisamine fulvestrandile surma riski 28% võrreldes ainult fulvestrandiga. OS mediaanaega ribotsikliibi rühmas ei saavutatud, platseebo rühmas oli see 40 kuud. Kuna tulemused vastavad eeldefineeritud paremuskriteeriumitele, loetakse need üldise elulemuse andmed lõplikeks.



OS esimese ravirea patsientidel: hinnanguline 42-kuu OS määr oli 66,9% (95% CI: 58,7-73,9) ribotsikliibi rühmas ja 56,3% (95% CI:

	<p>44,2-66,8) platseebo rühmas, riskitiheduste suhe 0,70 (95% CI: 0,48-1,02).</p> <p>OS teise ravirea patsientidel: OS mediaanaeg ribotsikliibi rühmas oli 40,2 kuud ja platseebo rühmas 32,5 kuud, riskitiheduste suhe 0,73 (95% CI: 0,53-1,00).</p> <p>Aeg uuringuravile järgneva esimese keemiaravini: hinnanguline patsientide osakaal, kes uuringu 42. nädalaks ei olnud saanud keemiaravi oli 56,4% (95% CI: 51,3-61,1) ribotsikliibi rühmas ja 43,7% (95% CI: 36,3-50,8) platseebo rühmas. Võib väita, et ribotsikliibi lisamine fulvestrandile võimaldab olulisel määral (HR=0,70; 95% CI: 0,55–0,88) edasi lükata aega esimese keemiaravini pärast uuringuravi lõpetamist.</p>
--	---

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Infektsioonid, neutropeenia, leukopeenia, aneemia, lümfopeenia, söögiisu vähenemine, peavalu, pearinglus, hingeldus, köha, iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus, stomatiit, kõhuvalu, düspepsia, alopeetsia, lööve, sügelus, seljavalu, väsimus, perifeersed tursed, asteenia, palavik, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides.
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Trombotsütopeenia, febrilne neutropeenia, hüpokaltseemia, hüpokaleemia, küpofosfateemia, vertiigo, suurenenud pisaraeritus, kuivsilmsus, süngoop, maitsehäire, hepatotoksilisus, erüteem, kuiv nahk, vitiliigo, suukuivus, orofarüingeaalne valu, vere kreatiniinisalduse suurenemine, elektriookardiogrammil QT-intervalli pikenemine.
Rasked kõrvaltoimed	MONALEESA-3 uuringus esines ravimiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid 54 (11,2%) patsiendil ribotsikliib + fulvestrant rühmas ja kuuel (2,5%) patsiendil platseebo + fulvestrant rühmas. Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed igal põhjusel ja igal raskusastmel, mis esinesid $\geq 1\%$ patsientidel, olid pneumoonia (1,9% vs 0%) ja düspnoe (1,2% vs 2,1%).
Võimalikud tüsistused	Kliinilistes uuringutes fulvestrandiga on kaugelarenenud rinnavähiga naistel sageli täheldatud trombemboolilisi juhte. Seda tuleb arvesse võtta fulvestrandi määramisel riskigrupi patsientidele (Faslodex SPC).
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.	
Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus,	

oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.

Ribotsikliib + fulvestrant kõrvaltoimete profiil on sarnane ribotsikliib + aromataasi inhibiitorite (AI) kombinatsioonravi omale.

3.-4. raskusastme kõrvaltoimeid esineb fulvestrandi kombinatsiooni puhul isegi mõnevõrra vähem kui kombinatsioonis AI-ga. Uuringus MONALEESA-3 (Slamon, 2018) olid 3.-4. raskusastme kõrvaltoimeid, mida esines vähemalt 3% patsientidel, järgmised: neutropeenia, leukopeenia, aneemia.

Fulvestrandi kombinatsioonil AI-ga (uuring MONALEESA-2, Hortobagy et al 2016) esines lisaks eelmainitud kolmele kõrvaltoimele ka infektsioone, oksendamist ning kõrgeenenud ALAT/ASAT tasemeid.

Seega ei tekiks kõrvaltoimete ravimisega lisakulu, kuna raskeid kõrvaltoimeid esineb ribotsikliib + fulvestrant raviga harvemini kui ribotsikliib + AI raviga.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse 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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav	Alternatiiv Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Lisaselgitus / märkused Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
1. Soodusravim	ribotsikliib kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga	HR+, HER2- lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi I rea raviks kuni haiguse progresseerumiseni.
2. Soodusravim	palbotsikliib kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga	HR+, HER2- lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi I rea raviks kuni haiguse progresseerumiseni.

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 soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. ABC5: ESO ja ESMO kauglevinud rinnavähi 5. konsensus-konverents (Cardoso, 2020)	2020	Ribotsikliib + fulvestrant on soovitatud esimese rea ravina HR+/HER2- kaugelearenenud rinnavähi puhul nii post- kui premenopausis naistel	A1* ESMO-MCBS skoor**: <ul style="list-style-type: none"> Ribotsikliib + fulvestrant 1. rea ravis: MCBS=4
		CDK4/6 inhibiitor + AI on soovitatud esimese rea ravina HR+/HER2- kaugelearenenud rinnavähi puhul nii post- kui premenopausis naistel	A1* ESMO-MCBS skoor**: <ul style="list-style-type: none"> Palbotsikliib + AI: MCBS=3 Abematsikliib + AI: MCBS=3 Ribotsikliib + AI postmenopausis naistel: MCBS=3
		Ribotsikliib + hormoonravi on soovitatud esimese rea ravina HR+/HER2- kaugelearenenud rinnavähi puhul premenopausis naistel	A1* <ul style="list-style-type: none"> Ribotsikliib +hormoonravi: MCBS=5
<p>*A on kõige tugevam soovitus tase, E on kõige nõrgem soovitus tase. 1 on kõrgeim tõendus põhise tase, 5 on madalaim tõendus põhise tase.</p> <p>**ESO-ESMO ABC juhised toovad ravisoovitus te juures välja ka ravimite või nende kombinatsioonide ESMO-MCBS (<i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>) klassi. ESMO-MCBS on standariseeritud, üldine ja valideeritud instrument vähiravimitest tuleneva kliinilise kasu hindamiseks. Skoorid 5 ja 4 antakse ainult ravimeetoditele, mis toovad kaasa märkimisväärse kliinilise kasu. Skoor 3 = PFS kasu, QoL paranemine puudub; Skoor 4 = PFS ja OS kasu, QoL paranemine puudub; Skoor 5 = maksimaalne OS kasu koos QoL paranemisega.</p>			
2. NCCN (Gradishar, 2020)	2020	HR+/HER2- kaugelearenenud rinnavähi puhul nii post- kui premenopausis naistel 1. rea ravina: CDK4/6 inhibiitor (abematsikliib, palbotsikliib või ribotsikliib) + fulvestrant	Kategooria 1 (kõrgetasemeline tõendus ja NCCN ühehäälneline konsensus, et ravi on sobiv)
		HR+/HER2- kaugelearenenud rinnavähi puhul nii post- kui premenopausis naistel 1. rea ravina: <ul style="list-style-type: none"> CDK4/6 inhibiitor (abematsikliib, 	Kategooria 1

		<p>palbotsikliib või ribotsikliib) + AI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fulvestrant +/- AI 	
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
<p>Kaasaegsed ravijuhised soovivad HR+/HER2- kaugelearenenud rinnavähi puhul kasutada võrdsel tasemel nii CDK4/6 inhibiitoreid kombinatsioonis fulvestrandiga kui ka CDK4/6 inhibiitoreid kombinatsioonis AI'ga (Cardoso, 2020; Gradishar, 2020).</p> <p>Hetkel on ribotsikliib ainus CDK4/6 inhibiitor Eestis, millel on näidustus esimese rea raviks kombinatsioonis fulvestrandiga. Palbotsikliibil on näidustus kombinatsioonraviks fulvestrandiga ainult eelnevalt hormoonravi saanud patsientidel (vt Ibrance SPC).</p> <p>Järgnevalt on esitatud võrdlevad andmed hetkel Eestis soodustatud esimese rea raviskeemidega:</p> <p><u>Ribotsikliib+ fulvestrant vs ribotsikliib + aromataasi inhibiitor</u></p> <p>Ribotsikliib kombinatsioonis fulvestrandiga ja ribotsikliib kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga on mõlemad efektiivsed rinnavähi ravis haiguse progresseerumise mediaanaja pikendamisel, kuid neid ei ole üheski otseses võrdlusuuringus uuritud.</p> <p>Kaudselt saab võrrelda MONALEESA-3 (ribotsikliib + fulvestrant) ja MONALEESA-2 (ribotsikliib + aromataasi inhibiitor) uuringute tulemusi. Mõlema uuringu populatsioon oli HR+/HER2- kaugelearenenud rinnavähiga postmenopausis naised. MONALEESA-2 uuringus said kõik patsiendid uuringuravimit 1. reas. MONALEESA-3 uuringus said 1. rea ravi 49,2% (n=238) patsientidest.</p> <p>Võrreldes 1. rea ravi saanud patsientide tulemusi, omab ribotsikliib + fulvestrant ravi 8,3 kuulist eelist ribotsikliib + aromataasi inhibiitor ravi ees haiguse progresseerumise edasilükkamisel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ribotsikliib + fulvestrant mediaan PFS 33,6 kuud (95% CI: 27,1-41,3) (Slamon, 2020), • Ribotsikliib + aromataasi inhibiitor mediaan PFS 25,3 kuud (95% CI: 23,0-30,3) (Kisqali SPC). <p>MONALEESA-3 uuringu ribotsikliib + fulvestrant ravikombinatsiooni mediaan PFS tulemus (33,6 kuud) on pikim PFS, mis on saavutatud CDK4/6 inhibiitorite ja hormoonravi uuringutes postmenopausi naistel; varasemalt oli parim PFS tulemus 28 kuud (Hortobagyi, 2017; Finn, 2015; Finn, 2016; Goetz, 2017; Johnston, 2019).</p> <p>Kummagi uuringu üldise elulemuse (OS) andmed pole küpsed. Ribotsikliib + fulvestrant 1. rea ravi puhul oli hinnanguline 42-kuu OS määr 66,9% (95% CI: 58,7-73,9). Võrrelda on võimalik surma riski vähendamise määra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ribotsikliib + fulvestrant vähendas surma riski hormoonravi-naivsetel patsientidel 36% võrra võrreldes fulvestrant monoterapiaga (HR=0,64; 95% CI: 0,38-1,05) (Slamon 2019, Supplementary Appendix). • Ribotsikliib + aromataasi inhibiitor ravikombinatsioon vähendas surma riski võrreldes AI monoterapiaga 25,4% võrra (HR=0,746; 95% CI: 0,517-1,078) (Hortobagyi, 2018). 			

RIB + FUL vs palbotsikliib + AI

Ribotsikliib ja palbotsikliib kuuluvad mõlemad CDK4/6 inhibiitorite klassi ning neil on sarnane efektiivsus ja kõrvaltoimete profiil.

Otsesed ribotsikliib + fulvestrant ja palbotsikliib + aromataasi inhibiitor võrdlusuuringud puuduvad. Kaudselt saab võrrelda MONALEESA-3 (ribotsikliib + fulvestrant) ja PALOMA-2 (palbotsikliib + aromataasi inhibiitor) uuringute tulemusi. Mõlema uuringu populatsioon oli HR+/HER2-kaugelearenenud rinnavähiga postmenopausis naised. PALOMA-2 uuringus said kõik patsiendid (n=444) uuringuravimit 1. reas. MONALEESA-3 uuringus said 1. rea ravi 49,2% (n=238) patsientidest.

Võrreldes 1. rea ravi saanud patsientide tulemusi, omab ribotsikliib + fulvestrant ravi 6,0 kuulist eelist palbotsikliib + aromataasi inhibiitor ravi ees haiguse progresseerumise edasilükkamisel:

- Ribotsikliib + fulvestrant mediaan PFS 33,6 kuud (95% CI: 27,1-41,3) (Slamon, 2020),
- Palbotsikliib + aromataasi inhibiitor mediaan PFS 27,6 kuud (95% CI: 22,4-30,3) (Ibrance SPC).

Kummagi uuringu üldise elulemuse (OS) andmed pole küpsed. Palbotsikliib + aromataasi inhibiitor ravi kohta ei ole elulemuse tulemusi publitseeritud. Ribotsikliibi + fulvestrandi 1. rea ravi puhul oli hinnanguline 42-kuu OS määr 66,9% (95% CI: 58,7-73,9), ribotsikliib + fulvestrant vähendas surma riski 36% võrra võrreldes fulvestrant monoteeraapiaga (HR=0,64; 95% CI: 0,38-1,05) (Slamon 2019, Supplementary Appendix).

Kokkuvõte

Ribotsikliib + fulvestrant kombinatsioonravi on kliinilises uuringus saavutanud parima PFS tulemuse CDK4/6 inhibiitorite klassi kombinatsioonide hulgas. Ribotsikliibi + fulvestrandi ravikombinatsiooni paremust teiste 1. rea ravimis kasutusel olevate kombinatsioonide ees on tunnustanud ka ESMO, hinnates ribotsikliibi + fulvestrandi ravi MCBS skooriga 4 (PFS kasu ja OS kasu), ning hinnates ribotsikliibi + aromataasi inhibiitori ja palbotsikliibi+aromataasi inhibiitor ravikombinatsiooni MCBS skooriga 3 (ainult PFS kasu) (Cardoso, 2020).

Kauglevinud HR+/HER2- haigusega patsiendid on erineva eelneva ravikogemusega, mistõttu on iga ravirea hormoonravimi ja sihtmärkravimi valik individuaalne. Näiteks ei sobi aromataasi inhibiitori ravi kõigile. Seega on oluline, et kõik tõendatult efektiivsed kombinatsioonid oleksid kättesaadavad juba esimeses ravireas. Seda enam, et CDK4/6 inhibiitorit ei soovitata kasutada kahes järjestikusel ravireas ehk et kui kombinatsioon fulvestrandiga oleks kättesaadav nii 1. kui 2. ravireas, saab konkreetne patsient hormoonraviga kombinatsiooni kasutada siiski ühe korra. Eelpool kirjeldatud põhjustel ei ole ka otstarbekas raviridu piirata, eriti olukorras, kus fulvestrandi geneerilised ravimid (näiteks Fulvestrant Sandoz) on kättesaadavad alates jaanuarist 2021.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

<p>6.1 Teenuse osutamise kirjeldus <i>Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.</i></p>	
<p>Fulvestranti ordineeritakse onkoloogi (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses) vastuvõtu ajal. Soovituslik ühekordne annus on 500mg (2x250mg). Ravimi manustamiseks vajalikud 2 nõela ja 2 süstlit sisalduvad fulvestrandi pakendis.</p> <p>Õde avab ravimipakendi ning valmistab süstlid ette manustamiseks (2-3 minutit). Õde manustab ravimi patsiendile kahe järjestikuse lihasesisesse süstena aeglaselt (1-2 minutit süste kohta) kummassegi tuharalihasesse või tuharalihase piirkonda.</p> <p>Fulvestrandi kasutamisel kombinatsioonis ribotsikliibiga manustatakse fulvestranti ravi alustamisel 1., 15. ja 29. päeval ning seejärel kord kuus.</p> <p>Ribotsikliib on patsiendi jaoks kättesaadaval soodusravimite loetelu kaudu ning seda manustatakse suukaudselt.</p>	
<p>7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks</p>	
<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>SA Tartu Ülikooli Kliinikum, AS Ida- Tallinna Keskhaigla, SA Põhja- Eesti Regionaalhaigla.</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? Loetleda sobivad variandid.</p>	<p>Ambulatoorselt.</p>
<p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Onkoloogia (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).</p>
<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p>	<p>Minimaalse tervishoiuteenuse osutamise kordade arv, lisaks on Fulvestrant ravi Eestis juba kasutusel teises ravireas.</p>
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i></p>	
<p>Täiendav väljaõpe ei ole vajalik. Fulvestranti kasutamise kogemus on Eestis juba olemas.</p>	
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed,</i></p>	

täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.

Fulvestranti juba kasutatakse SA Tartu Ülikooli Kliinikumis, AS Ida- Tallinna Keskhaiglas ja SA Põhja- Eesti Regionaalhaiglas, seega kohene valmisolek on olemas.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis																			
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah																		
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Fulvestrant monoravi lisati EHK tervishoiuteenuste loetellu 2018. aastal																		
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	<p>Teenust 228R kasutanud isikute arve ja teenuse osutamise kordade arv:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Aasta</th> <th>Isikute arv</th> <th>THT kordi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2019</td> <td>1040</td> <td>5583</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>1089</td> <td>5725</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fulvestrandi osakaal on Tervishoiuteenuste loetelu Lisa 15 kohaselt 10%, seega on fulvestrandi hinnanguline osakaal järgnev:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Aasta</th> <th>Isikute arv</th> <th>THT kordi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2019</td> <td>104</td> <td>558</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>109</td> <td>573</td> </tr> </tbody> </table>	Aasta	Isikute arv	THT kordi	2019	1040	5583	2018	1089	5725	Aasta	Isikute arv	THT kordi	2019	104	558	2018	109	573
Aasta	Isikute arv	THT kordi																	
2019	1040	5583																	
2018	1089	5725																	
Aasta	Isikute arv	THT kordi																	
2019	104	558																	
2018	109	573																	
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	SA TÜK, AS ITK, SA PERH.																		
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	228R																		
8.6 Ravi tulemused Eestis	Seni on fulvestrant-ravi kasutatud teises reas. Ravitulemused on vastanud ravimi eeldatavale kliinilisele efektiivsusele ja ohutusele.																		

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	1 (ja esimesel kuul 3).		
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	32	9,5	304
2. aasta	40	13,6	544
3. aasta	40	13,6	544
4. aasta	40	13,6	544

9.3 Prognooosi aluse selgitus

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

Fulvestrandi kasutamisel kombinatsioonis ribotsikliibiga on soovituslik annus 500mg, mida manustatakse lihasesiseselt esimesel kuul 3 korda (1., 15. ja 29. päeval) ning seejärel 1 kord kuus. Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu kohta on seega 1 kord kuus; esimesel kuul 3 korda. Uuringus MONALEESA-3 oli ravi mediaankestus 15,8 kuud.

Täna kasutusel olevad esimese rea kombinatsioonid (ribotsikliibi + aromataasi inhibiitor ja palbotsikliib + aromataasi inhibiitor) on soodustusel alates 2019. aasta oktoobrist. Eesti Haigekassa statistika kohaselt on 2020. aasta I-III kvartali jooksul saanud ravi ribotsikliibi või palbotsikliibiga kokku 74 patsienti. Täisaasta statistika ei ole veel kättesaadaval, seega võib aasta lõpuks patsientide arv veel mõnevõrra tõusta, eeldatavalt 80 patsiendini.

Fulvestrandi kasutamise piirangu laiendamisest esimese rea ravile kombinatsioonis ribotsikliibiga ei suurene kaugelearenud HR+/HER2- rinnavähi 1. rea ravi üldine populatsioon, vaid muutub patsientide jaotus ravide vahel – osad patsiendid alustavad kombinatsioonravi AI asemel fulvestrandiga.

Ribotsikliibi + fulvestrandi ravi kasutatakse vastavas populatsioonis ligikaudu 50% patsientidel ehk 40 isikul aastas. Ravijuhude eeldatav arv isiku kohta on esimesel aastal 9,5 juhtu, arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei alusta ravi aasta algusest. Järgnevatel aastatel on isiku kohta 13,6 ravijuhut, võttes arvesse uusi ravi alustavaid patsiente, kui ka eelnevast aastast jätkavaid patsiente.

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 % (aastal 2019 3221 korda 5583-st)
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	~25 % (aastal 2019 1571 korda 5583-st)
Ida-Tallinna Keskhaigla AS	Onkoloogia	~15 % (aastal 2019 791 korda 5583-st)

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Fulvestrandi manustamine toimub samamoodi nagu hetkel kehtiva tervishoiuteenuse raames. Ravim manustatakse onkoloogi (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses) vastuvõtu käigus (kood
---	---

	3004), sama kood lisanduks ka igasuguse alternatiivse ravi korral.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Pole kohaldatav – alternatiiv on soodusravimite loetelu kaudu soodustatud.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Ei asenda olemasolevat teenust, vaid laiendab olemasolevat teenust.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Tegemist on ravijuhtudega, kes muidu saaks ravi soodusravimite loetelu kaudu (CDK4/6 inhibiitor + aromataasi inhibiitor), kuid nüüd saaksid ribotsikliibi soodusravimite loetelu kaudu + fulvestrant ravi tervishoiuteenuste loetelu kaudu.
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> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	Soodusravim ribotsikliib – 1 pakend 28 päeva kohta, keskmiselt 12,7 pakendit aastas.
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> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	Soodusravimid: 1) Ribotsikliib (12,7 pakendit aastas) + AI (anastrosool 12,7 pakendit või letrosool 12 pakendit) 2) Palbotsikliib (12,7 pakendit aastas) + AI (anastrosool 12,7 pakendit või letrosool 12 pakendit)
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju	Otsesed andmed puuduvad.

töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Ei ole võimalik hinnata.

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgamüügi väljamüügi hind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Fulvestrant on 01.01.2020 seisuga Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu Lisa 15-s kirjas hinnaga 592,08 eurot 538,46 mg kohta.

Fulvestrant Sandoz 250mg N2 arvestuslik hulgamüügi väljamüügi hind on märkimisväärselt madalam ja nähtav majandusmudelil.

Kuna Eestis on registreeritud (seisuga 12.11.2020) 5 geneerilist fulvestranti, siis võib eeldada hindade edasist langust.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügiloahoidjaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁷, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Majandusliku analüüsi ribotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsioonravist (võrdluses ribotsikliib + aromataasi inhibiitor) esitab Eesti Haigekassale ribotsikliibi müügiloahoidja.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
		<i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakasu. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määra (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>

⁷

CADTH Pan-Canadian Oncology Drug Review	2020	<p>Ribotsikliib + fulvestrant versus fulvestrant monoravi.</p> <p>LYG: ravimitootja analüüsis 1.19, hindajate analüüsis vahemikus 0.44-1.19 ja kõige tõenäolisemalt 0.98.</p> <p>QALY: ravimitootja analüüsis 0.96, hindajate analüüsis vahemikus 0.36-0.96 ja kõige tõenäolisemalt 0.80.</p> <p>ICER/QALY: ravimitootja analüüsis \$157 293, hindajate analüüsis vahemikus \$132 923-\$151 259 ja kõige tõenäolisemalt \$137 857.</p> <p><i>Willingness to pay</i> lävi on \$100 000/QALY.</p>
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>		
<p>Patsiendi omaosalust eeldada pole võimalik, tegemist tervishoiuteenuse raames (228R, rinnakasvaja HER2 blokaadi mittesisaldav kemoterapia, 3- nädalane ravikuur (gosereliin ja fulvestrant monoterapia 4- nädalane ravikuur) kasutatava ravimiga, mida kasutatakse levinud pahaloomulise kasvaja raviks.</p>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i></p>	<p>Väärkasutamise tõenäosus on madal. Fulvestranti manustab tervishoiutöötaja ning ravimi kasutamise kogemus on Eestis olemas.</p>
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i></p>	<p>Liigkasutamise tõenäosus on madal. Kaugelearenenud rinnavähiga patsiente jälgitakse rutiinselt ja ravi lõpetatakse haiguse progressiooni ilmnemisel.</p>
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p> <p><i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>	<p>Ei mõjuta.</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Ei.</p>

12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.

Puuduvad.

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paber kandjal koopiad.

American Cancer Society (ACS). Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019. <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>

Berkowitz N, Gupta S, Silberman G. Estimates of the lifetime direct costs of treatment for metastatic breast cancer. Value Health. 2000; 3: 23-30.

Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). Annals of Oncology. 2020; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>

DataMonitor. Epidemiology: Breast Cancer. In: McGuill M, (ed.). Epidemiology Series. Data Monitor, 2010.

Faslodex SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/faslodex-epar-product-information_et.pdf (Viimati vaadatud 22.09.2020)

Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 2015; 16: 25-35.

Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med. 2016; 375:1925-36.

Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2017; 35: 3638-46.

Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Version 6.2020, September 8, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC). J Clin Oncol 35. 2017 (suppl; abstr 1038).

Ibrance SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_et.pdf (Viimati vaadatud 24.09.2020)

Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2019; 5: 5.

Kisqali SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_et.pdf (Viimati vaadatud 28.11.2020)

- Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 141(3): 507-514.
- Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2003; 21(11): 2101-2109.
- Mägi M, Härmaorg P, Innos K. Vähahaigestumus Eestis 2017. Tallinn: Tervise Arengu Instituut. (2020).
https://intra.tai.ee//images/prints/documents/159128964723_Vahahaigestumus_Eestis_2017.pdf (Viimati vaadatud 28.11.2020)
- Normanno N, Di Maio M, De Maio E, et al. Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005; 12: 721-47.
- Robertson J, Llombart-Cussac A, Felti D. Fulvestrant 500mg versus anastrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: Overall survival from the phase II “first” study. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2014. Abstract S6-04.
- Roche H and Vahdat LT. Treatment of metastatic breast cancer: second line and beyond. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2011; 22: 1000-10.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb; 382(6):514-524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018 Aug; 36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
- TAI (Tervise Arengu Instituut). Pahaloomuliste kasvajate register. Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. 2019a.
https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/ (Viimati vaadatud 28.11.2020)
- TAI (Tervise Arengu Instituut). Pahaloomuliste kasvajate register. Pahaloomuliste kasvajate haigestumuse vanuskordajad 100 000 elaniku kohta paikme ja soo järgi. 2019b.
https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK30.px/ (Viimati vaadatud 28.11.2020)
- TAI (Tervise Arengu Instituut). Vähielulemus Eestis 2012-2016. 2019c.
https://tai.ee/images/V%C3%A4hielulemus_Eestis_2012-2016.pdf (Viimati vaadatud 28.11.2020)
- TAI (Tervise Arengu Instituut). Surma põhjuste register. 2020.
https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__04Surmad/SD21.ppx/ (Viimati vaadatud 04.11.2020)
- Yamnik RL, Digilova A, Davis DC, Brodt ZN, Murphy CJ and Holz MK. S6 kinase 1 regulates estrogen receptor alpha in control of breast cancer cell proliferation. *J Biol Chem.* 2009; 284: 6361-9.

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2020
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja	Allkirjastatud digitaalselt.

<p>allkiri</p> <p><i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	
<p>Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri</p> <p><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></p>	