

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Trastuzumabderukstekaan (T-Dxd) monoteerapiana mitteresetseeritava või metastaatilise HER2- positiivse rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt kaks raviliini HER2-positiivse rinnavähiga
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1505
<b>Kuupäev</b>	01.04.2022

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotletava teenuse näidustus on õige ja põhjendatud. Efektiivsuse ja ohutuse andmete põhjal on trastuzumabderuxtekaan (T-Dxd) näidustatud patsientidele, kes on saanud varasemalt vähemalt 2 erinevat rida HER2-vastast ravi, andes olulise üldise ravivastuse (ORR) ja progressioonivaba elulemuse (PFS) tõusu (1, 4).

HER2-positiivne rinnavähk on agressiivne haigus, mille ravivõimalused Eestis peale esmase ravi ammendumist (taksaan + trastuzumab + pertuzumab) on väga piiratud. Teises reas saab Eesti Haigekassa tingimustel kasutada trastuzumabemtansiini (T-DM1) nendel, kes pole saanud varem pertuzumabi. Kolmanda rea uuemate efektiivsete ravimite võimalus seni Eestis puudub.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Metastaatilise HER2-positiivse haiguse iseloomustus on toodud asjakohasena. Viiest rinnavähi patsiendist on üks HER2-positiivse haigusega, mis on agressiivne rinnavähi vorm, kõrge retsidiiveerumise ja suremuse määraga.

Lisaks on taotluse esitaja antud punkti all toonud välja Eesti Haigekassa rahastustingimused ja nende kitsaskohad metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi ravivalikutes.

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

Taotluses esitatud T-Dxd näidustus ja tõenduspõhisus tuleneb DESTINY-Breast01 uuringu põhjal, mis on II faasi avatud, rahvusvaheline, mitmekeskuseline uuring. Patsiendid on saanud eelnevalt 2 erinevat ravirida, sealhulgas pertuzumabi ja T-DM1. Esitatud tulemusnäitajad ja tulemused on korrektsed, statistiliselt- ja kliiniliselt olulised antud taotluse kontekstis.

T-Dxd näitab metastaatilise HER2-positiivse haigusega varem ravi saanud haigetel, et tõuseb esmase tulemusnäitajana üldine ravivastus (ORR); teiste tulemusnäitajatena PFS ja üldine elulemuse (OS), ravivastuse kestuse (DOR) pikenemine (4).

Esmane tulemusnäitaja ORR sai 60.9% patsientidest (95% CI, 53.4 – 68.0) esmasel jälgimisperioodil 11,1 kuud (vahemik 0,7 – 19,9 kuud). Esmasel jälgimisperioodil 11,1 kuud (vahemik 0,7 – 19,9 kuud) oli T-Dxd ravivastuse kestus (DOR) 14,8 kuud (95% CI, 13,8 – 16,9), keskmine PFS 16,4 kuud (95% CI, 12,7 – NE). Hilisematel jälgimisperiodil 20,5 kuud ja 26,5 kuud tulemused paranesid veelgi. Keskmine PFS 19,4 kuud ja ORR 61,4%. Keskmine üldine elulemus 29,1 kuud (95% CI, 24,6 – 35,1) (4). Seega T-Dxd annab metastaatilise HER2-positiivse haiguse ravis kliiniliselt olulise ravivastuse ja püsiva efektiivsuse.

#### **4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

T-Dxd on aksepteeritava kõrvaltoimete profiiliga.

3 ja enama raskusastme (grade) kõrvaltoimetest olid peamised neutropeenia (20,7% patsientidel), aneemia 8,7% ja iiveldus 7,6%. Febrilset neutropeenia esines ainult 1,6%. Kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi 15,2% patsientidest (4).

Ravimi märkimisväärse kõrvaltoimena esines interstitsiaalset kopsuhaigust ja pneumoniiti 13,6% patsientidel: grade 1-2 oli 10,9%; grade 3-4 oli 0,5%; grade 5 oli 2,2%. Interstitsiaalne kopsuhaigus vajab kiiret ära tundmist ja jälgimist respiratoorsete sümptomite tekkel, olemas on juhised, kuidas kõrvaltoimet uurida ja ravida, vajadusel tuleb T-Dxd-ga ravi lõpetada. Varasemas anamneesis oleva kopsude interstitsiaalse haiguse korral ei tohi alustada ravi T-Dxd-ga (4).

#### **5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Ei ole täiendusi taotluses esitatule.

#### **6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Nõus taotluses esitatuga, 3. rea efektiivsed alternatiivravimid kõik puuduvad Eestis.

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

Taotluses on välja toodud peamised onkoloogias kasutatavad ravijuhised, mis toetavad T-Dxd kasutamist taotluses toodud näidustusel.

NCCN annab T-Dxd 2. rea ravina kõrgeima kategooria 1 soovitusena; 2. reas T-DM1 soovitus on madalama kategooriaga – 2A, mis põhineb juba DESTiNy-Breast03 tulemustel (3).

#### **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotluses esitatud tegevuste kirjeldus ja kuluandmed on asjakohased. T-Dxd eelselt on vajalik määrata üldised vereanalüüsid.

#### **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks.**

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.3. Raviarve eriala

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

#### **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Taotluses esitatud andmed on asjakohased, Eestis teadaolevalt T-Dxd keegi veel saanud.

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

Taotluses esitatud teenust vajavate haigete arvud ja prognoosid on adekvaatsed.

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

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

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

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

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

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

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusle

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

Patsiendi omaosalus ei ole kohaldatav.

#### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

*Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased. Vajadusel esitatakse täiendavad andmed.*

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

#### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Patsiendi isikupära ei kohaldu antud teenusega.

#### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Ei ole vaja lisada.

#### **17. Kokkuvõte**

Trastuzumabderuksdekaan (T-Dxd) on näidustatud monoterapiana mitte opereeritava või metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi raviks nendel, kes on eelnevalt saanud vähemalt kaks raviliini HER2-positiivse rinnavähiga. T-Dxd on näidanud kliiniliselt olulist efektiivsust, andes ravivastuse (60,9%), pikendades progressioonivaba elulemust (PFS 19,4 kuud), seeläbi elavad need patsiendid kauem.

T-Dxd ohutuse profiil on aktsepteeritav. Kõrvaltoimena interstitsiaalse kopsuhaiguse osas tuleb hoolikalt jälgida, vajadusel ravida või T-Dxd lõpetada.

Rahvusvahelised ravijuhendid soovivad T-Dxd kasutada eelnevalt ravi saanud haigetele peale 1. rea standardravile progresseerumist alates 2. või 3. reas. Hiljuti ilmunud Destiny-Breast03 tulemused näitavad T-Dxd ja T-DM1 võrdluses, et haiguse progressiooni- ja surmarisk on madalam (2). Destiny-Breast03 soovib T-Dxd kasutada juba 2. reas, siiski EMA FDA poolt sellel näidustusel veel kinnitust ei ole.

Eestis on HER2-positiivse metastaatilise haiguse ravi väga piiratud peale 1. rea standardravile progresseerumist. Teises reas saab Eesti Haigekassa tingimustel kasutada trastuzumabemtansiini (T-DM1) nendel, kes pole saanud varem pertuzumabi, samas enamus patsiente saab 1. reas pertuzumabi. Senine 3. rea ravi on nendel haigetel keemiaravimitega nagu vinorelbiin või eribuliin, kapetsitabiin. Rahvusvahelistes ravijuhendites toodud 3. rea uuemad efektiivsed ravimid Eesti Haigekassa valikus puuduvad. Parandamiseks Eesti metastaatilise HER2-positiivse haigusega patsientide ravitulemusi, oleks vaja uuemaid efektiivseid ravimeid, nagu seda on T-Dxd.

## 18. Kasutatud kirjandus

1. A. Gennari, F. André, C. H. Barrios et al; ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021 Dec;32(12):1475-1495.  
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/pdf)
2. J. Cortes, S.-B. Kim, W.-P. Chung et al; Trastuzumab Deruztecan versus TrastuzumabEmtansine for Breast Cancer. *E. Engl J Med* 2022; 386: 1143-54.  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022>
3. NCCN Guidelines, Breast Cancer versioon 2.2022  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
4. S.Modi, C. Saura, T. Yamashita et al; Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *E. Engl J Med* 2019; 382: 610-21.