

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	AstraZeneca Eesti OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Valukoja 8, 11415 Tallinn, Estonia
1.3 Taotleja telefoninumber	+372 51 40 370
1.4. Taotleja e-posti aadress	Maie.thetloff@astrazeneca.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	Uus teenus
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Trastuzumabderukstekaan (TDXd) monoterapiana mitteresetseeritava või metastaatilise madala HER2- tasemega rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes eelnevalt on saanud metastaatilise haiguse korral keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) 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 <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise metoodika“ § 36 lõikele 2 ⁶	
2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus <i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i>	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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 metoodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

Käesoleva taotluse eesmärgiks on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus teenus. **trastuzumabderukstekaani (T-DXd)** kasutamiseks mitteopereeritava või metastaatilise **madala HER2-tasemega** rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes eelnevalt on saanud metastaatilise haiguse tõttu keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist.

Madal HER2-tase on uus alatüüp rinnavähis, mis hõlmab rühma patsiente HR+/HER2- rinnavähi ja agressiivse kolmiknegatiivse rinnavähiga (TNBC) patsientide hulgast, millest eriti viimane mõjutab ebaproportsionaalselt nooremas eas patsiente.

Trastuzumabderukstekaani on praegu ainus madala HER2 tasemega metastaatilise rinnavähi raviks registreeritud ravim ning on sellel näidustusel lisatud ka ESMO ja NCCN ravijuhistesse. ESMO on T-DXd-le andnud kliinilise kasu skoori, mis on kõrgeim võimalik skoor metastaatilise haiguse ravi puhul ning NCCN hinnangul on T-DXd kategooria 1, valikravim (16-18).

Trastuzumabderukstekaani (T-DXd) on uuritud III faasi uuringus DESTINY-Breast04 (DB04) (3), kus hinnati T-DXd efektiivsust ja ohutust varasemalt 1-2 keemiaravi liini saanud patsientidel, kellel oli madala HER2-tasemega mitteopereeritav ja/või metastaatiline rinnavähk koos hormoonretseptor- (HR) positiivse või HR-negatiivse haigusega. Madal HER2 tase oli defineeritud kui immuuno-histokeemia (IHC) 1+ või IHC 2+/*in-situ* hübridisatsioon (ISH)-negatiivne.

DB04 III faasi uuringu positiivsed tulemused demonstreerisid T-DXd raviga saavutatud paremat ning kliiniliselt olulist progressioonivaba elulemust (PFS) ja üldist elulemust (OS) võrreldes raviarsti valitud keemiaraviga (TPC, treatment of physician's choice).

HR-positiivses kohordis saavutati T-DXd-raviga (annuses 5,4 mg/kg) oluline PFS paranemine, **mPFS 10,1 kuud** vs 5,4 kuud võrdlusrühmas (*hazard ratio*, HR 0,51; P<0,001).

OS oli vastavalt **23,9 kuud** vs 17,5 kuud (HR 0,64; P = 0,003).

Kõigi uuringupatsientide seas oli T-DXd rühmas **mPFS 9,9 kuud** vs 5,1 kuud võrdlusrühmas (HR 0,50; P<0,001) ning **OS vastavalt 23,4 kuud** ja 16,8 kuud (HR 0,64; P = 0,001).

Üldine ravivastuse määr (**ORR**) T-DXd ravile oli kõrge nii **HR+** kohordis - kinnitatud **ORR 52,6% vs 16,3%** kui ka kogu kohordis **52,3% vs 16,3%**. Ravivastuse mediaankestvus (DOR) HR+ kohordis oli **10,7 kuud** vs 6,8 kuud (3).

DB04 uuringu tulemuste alusel registreeriti T-DXd monoravi esimese HER2 suunatud ravina mitteopereeritava või metastaatilise madala HER2- tasemega rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes eelnevalt on saanud metastaatilise haiguse korral keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist FDA poolt 2022 augustis ja EMA poolt 2023 jaanuaris.

ESMO 2023 konverentsil kanti ette DB04 uuringu täiendavad andmed 32 kuu (mediaan) jälgimistulemusest, mis kinnitavad T-DXd püsivat kliiniliselt olulist paremust võrreldes TPC-ga madala HER2 tasemega (IHC 1+, IHC 2+/ISH-) mBC ravis, seda olenemata HR staatusest.(4)

Lisaks esitleti ESMO 2023 konverentsil DB04 aju metastaasidega patsientide alagrupi analüüsi tulemusi. **Intrakraniaalse efektiivsuse andmed kinnitavad paremat ravitulemust T-DXd raviga** vs TPC (5). Need tulemused on kooskõlas T-DXd üldise täheldatud efektiivsusega patsientidel, kellel on madala HER2 tasemega metastaatiline rinnavähk, ning samuti tulemustega, kus hinnati T-DXd ravi efektiivsust aju metastaasidega **HER2+** mBC-ga patsientidel (5;29)

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Trastuzumabderukstekaan (T-Dxd) monoterapiiana mitteresetseeritava või metastaatilise madala HER2- tasemega rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes eelnevalt on saanud metastaatilise haiguse korral keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C50 – rinna pahaloomuline kasvaja

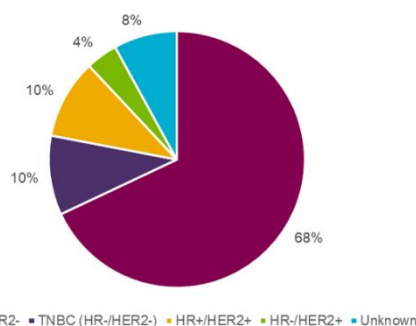
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus
Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Rinnavähk on nii Eestis kui ka maailmas kõige sagedamini esinev vähk naistel (1; 2). Kirjanduse andmetel diagnoositakse kuni 30%-l rinnavähiga patsientidest metastaasid haiguse esmasel esinemisel (*de novo* mBC) ja 13%-l rinnavähiga patsientidest tekivad metastaasid haiguse arenedes. See halvendab oluliselt prognoosi ja vähendab üldist elulemust (OS) ning terviseiga seotud elukvaliteeti (HRQoL)(6;7). Rinnavähk on bioloogiliselt heterogeenne haigus, mille histoloogilised alatüübid on liigitatud kasvaja rakupinna retseptori ekspresiooniprofiilide järgi. Östrogeenireseptor (ER), progesterooni retseptor (PR) ja inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptor (HER2) on peamised biomarkerid alatüübi tuvastamisel ja raviotsuste tegemisel (8).

Tabel 1. HR ja HER2 biomarkeritel põhinevad neli peamist rinnavähi alarühma (25)

Alarühm	Kirjeldus
HR+/HER2–	ER- või PR-positiivne ja HER2-negatiivne; selle saab jagada kaheks alarühmaks sõltuvalt proliferatsiooni määrast (<i>Luminal-A</i> : madal; <i>Luminal-B</i> : kõrge)
TNBC	ER-negatiivne, PR-negatiivne ja HER2-negatiivne
HR+/HER2+	ER-positiivne või PR-positiivne ja HER2-positiivne
HR–/HER2+	HER2-positiivne ja ER-negatiivne või PR-negatiivne

HR+/HER2– on kõige levinum rinnavähi alatüüp, moodustades umbes 68% kõikidest juhtudest (Joonis 1). HR+ staatus tähendab, et haigus on tundlik hormoonravile. TNBC moodustab ca 10% juhtudest ning seda tüüpi rinnavähk ei reageeri hormoonravile ega HER2-vastasele ravile, mis siiani olnud kättesaadav.



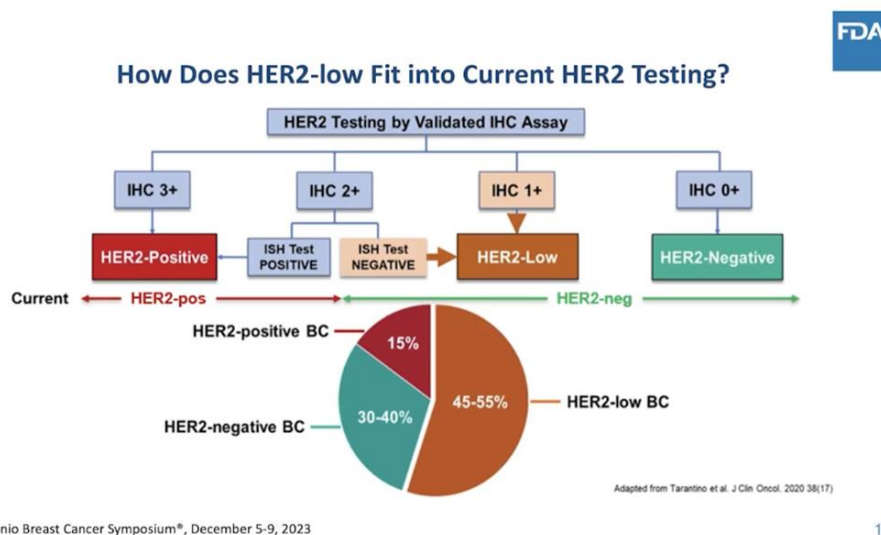
Joonis 1. Rinnavähi jagunemine histoloogilise alatüübi järgi

Taotletava näidustuse puhul on oluline HER2-taseme määramine.

HER2 testimiseks on kasutusel kahte tüüpi meetodid: IHC (immunohistokeemia) meetodit kasutatakse liigse HER2 valgu (üleekspressiooni) määramiseks rinnavähi koes. CISH või FISH (kromogeenne või fluorestsents *In situ* hübridisatsioon) meetodit kasutatakse liigse HER2-geenikoopiate (amplifikatsiooni) määramiseks.

Testi tulemuste põhjal on rinnavähki kuni viimase ajani klassifitseeritud kas HER2 positiivseks või negatiivseks. Uuringutes on tänaseks selgunud, et ka seni negatiivseks loetud kasvaja patsiendid on heterogeenne haigete populatsioon ja osad neist haigetest saavad olulist kliinilist kasu HER2-suunatud ravist(3). Seetõttu on kasutusele võetud kategooria **madal HER2 tase** nende rinnavähi juhtude puhul, mille korral HER2 ekspressiooni IHC skoor on 1+ või 2+ ja millel puudub HER2 amplifikatsioon (s.t. *in-situ* hübridisatsioon (ISH)-negatiivne) (9).

Kirjanduse andmetel on kuni 60% traditsiooniliselt HER2-negatiivseks liigitatud rinnavähi juhtude puhul tegu madala HER2 tasemega (10; 11). Joonis 2.



Joonis 2. Jaotus HER2-tasemete järgi

Lähtuvalt paradigma muutusest HER2 staatuse kategoriseerimisel, on hinnanguliselt **kuni 44% kõigist metastaatilise haigusega patsientidest madala HER2-ga kartsinoomid**. Seda alatüüpi seostatakse halva prognoosiga, **eriti kolmiknegatiivse rinnavähi (TNBC) puhul** (12-14).

Trastuzumabderukstekaani on HER2-le sihitud antikeha-ravimi konjugaat (ADC). See antikeha on humaniseeritud HER2-vastane IgG1, mis on ühendatud derukstekaani ehk topoisomeraasi I inhibiitoriga (DXd) tetrapeptiidipõhise lõhustatava ühenduslinkeri abil. Antikeha-ravimi konjugaat on plasmas stabiilne. Antikeha komponendi funktsioon on seonduda kasvajarakkude pinnal ekspresseeruva HER2-ga ja vahendada HER2 üleekspressioonivates rinnavähirakkudes antikehast sõltuvat rakulist tsütotoksilisust. (22)

Pärast seondumist trastuzumabderukstekaani kompleks siseneb ja lüsoosomaalsed ensüümid, mis on vähirakkudes ülesreguleeritud, lõhustavad konjugaadi ühenduslinkeri. Pärast vabanemist põhjustab membraane läbiv DXd DNA-kahjustuse ja raku apoptootilise surma. Eksatekaani derivaat DXd on ligikaudu 10 korda potentssem kui irinotekaani aktiivne metaboliit SN-38. (22)

Erinevalt paljudest teistest heakskiidetud HER2-le suunatud ravimeetoditest võib trastuzumabderukstekaani tõhusalt sihtida ka kasvajarakke, mis ekspresseerivad madalat HER2 taset, viies oma tugeva tsütotoksilise ravimi annuse (ravimi-antikeha suhe 8:1) nn kõrvalseisja (*bystander*) efekti kaudu naabruses paiknevatesse kasvajarakkudesse, mis HER2 heterogeenselt ekspresseerivad. (23, 24)

Eesti Vähiregistri andmetel (2) (esmasjuhud leviku järgi diagnoosimisel, naised) oli 2020. aastal 790 esmast rinnavähi juhtu, neist kaugmetastaasidega või kaugelearenenud haigusega oli kokku 58 (7%). 92 juhul/ 12% pole haiguse staadium registris märgitud.

Tervisearengu instituudi (TAI) andmetel püsib IV staadiumis diagnoositud st metastaatilise rinnavähi osakaal **10% juures** (15).

Eesti Vähiregister ei sisalda andmeid rinnavähi alatüüpide kohta.

Kirjanduse andmeid ja Eesti statistikat sh Vähiregistri, PERH andmeid ekstrapoleerides võiks Eestis madala HER2 tasemega metastaatilise rinnavähiga patsiente olla **kuni 40** uut patsienti aastas.

HER2 testimise võimekus on olemas Eestis kõigis vähikeskustes, seda teostatakse rutiinselt kõigil rinnavähi patsientidel. HER2 hindamisega tegelevad patoloogid on teadlikud madala HER2 taseme hindamise kriteeriumitest ning oskavad seda teostada.

Ravijuhised

Eestis juhendatakse rinnavähiga patsiendi ravimisel rahvusvahelistest ESMO (16) ja NCCN (17) ravijuhistest.

Vastavalt juhiste tuleb rinnavähi patsiente uurida bioloogiliste markerite (HER2 ja HR) staatuse suhtes. Metastaseerunud BC patsientidel soovitatakse teha kordusbiopsia ja koematerjali uuring metastaatilise kolde HER2 ja HR staatuse osas.

Kokkuvõtlikult on kaasajastatud rahvusvaheliste juhiste konsensus järgmine:

HER2-negatiivne rinnavähk – jaotub a) HR+ /HER2- ja b) TNBC-ga patsientideks.

- **HR-positiivsed/HER2-negatiivsed mBC** – 1. rea ravi koosneb endokriinravist (ET), (aromataasi inhibiitorid (AI), fulvestrant) kombineeritult CDK 4/6 inhibiitoriga või ilma, vastavalt haiguse iseloomule, varasemale ravile ja patsiendi seisundile. Kui patsient on ohustava organpuudulikkuse tõttu saanud vähemalt 1 rea keemiaravi ja diagnoositud on madala HER2 tasemega metastaatiline rinnavähk, siis soovitatakse ravi T-DXd-ga. Peale taasteket võib kaaluda kombinatsioonravi everolimusega või kui on leitud mutatsioonid (PIK3CAm, ESR1m, BRCA1/2m) saab kaaluda vastavat sihtmärkravi. Edasistes raviridades on valida keemiaravi, TROP2 suunatud antikeha-ravimi konjugaadi sakituzumab govitekaani või T-DXd vahel, lähtudes bioloogiliste markerite staatusest ja ravimite kättesaadavusest.
- **Kolmiknegatiivse metastaatilise rinnavähiga patsiendid (mTNBC)** - testitakse diagnostiliste markerite suhtes (PD-L1+; gBRCAm) ning vastavalt testi tulemustele soovitatakse raviks PARP-inhibiitorit (olapariib, talazopariib) BCRA1/2 mutatsioonidega vähi raviks või immuunravi (atesolizumab, pembrolizumab) kombinatsioonis keemiaraviga PDL1+ ekspressiooniga vähi korral. Juhul kui diagnostiliste markerite testid on negatiivsed, siis on valikraviks keemiaravi monoravina või kombinatsioonis immuunraviga. Järgnevates raviridades on võimalik soovitatav ravi sakituzumab govitekaan või keemiaravi, T-DXd (juhtudel, kui madala HER2 tasemega mBC) või keemiaravi, sõltuvalt kasvaja bioloogiliste markerite staatusest ning ka ravimite kättesaadavusest.

Trastuzumabderukstekaan on ainus madala HER2 tasemega metastaatilise rinnavähi raviks registreeritud ravim Euroopas (DB04 tulemuste alusel) ning soovitatud ESMO 2023 (16; 17) allpool esitatud juhtudel.

Metastaatilise rinnavähi raviks peale vähemalt ühte keemiaravi liini või kui esineb haiguse kiire progresseerumine adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist

- HR-positiivse/ HER2-negatiivse mBC raviks, soovitus tugevus I, A; ESMO-MCBS: skoor 4
- mTNBC raviks, soovitus tugevus I, B; ESMO-MCBS: skoor 4.

NCCN ravijuhis v5. 2023 (detsember, 2023) (18) soovib T-DXd kasutada 2. ravireas HER2 IHC 1+ või 2+/ISH negatiivsetel patsientidel, kes metastaatilise haiguse raviks on saanud vähemalt ühe eelneva keemiaravi liini ning juhul kui tegu on HR+ kasvajaga, mis on muutunud resistentsuks endokriinravile (Kategooria 1, tugev soovitus. TDXd-d võib kasutada ka hilisemas ravireas, kui 2.ravireas ei ole seda kasutatud.

Metastaatilise rinnavähi medikamentoosse ravi võimalused Eestis.

TNBC alarühma patsientidele on Eesti kättesaadav immuunravi kombinatsioon keemiaraviga (atesolizumab+nab-paklitakseel) PDL1 positiivsete puhul, neid on umbes 40% ja keemiaravi variandid (dotsetakseel, paklitakseel, kood 228R).

HR+ rinnavähiga patsientidest saavad Eesti onkoloogide tagasiside kohaselt enamik patsiente esmalt CDK4/6 inhibiitor + AI või fulvestrant (CDK4/6 palbotsikliib; ribotsikliib, ning keemiaravi saavad ainult vistseraalses kriisis haiged, kes vajavad kiiret ravivastust (hinnanguliselt on neid 5%).

Juhtudel, kui on tegemist varaselt progresseerunud haigusega, siis kasutatakse 1. ravireas fulvestranti kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitoriga. Teises reas ei saa enam kasutada CDK4/6 kombinatsioonravi, kui seda on kasutatud esimeses reas, seepärast saab suurem osa patsiente monoravi fulvestrandiga, ülejäänud saavad keemiaravi kood 228R alusel teises ja hilisemas raviliinis.

Katmata ravivajadus:

Metastaatilise rinnavähi ravis püsib vajadus uute efektiivsete ravivõimaluste järele, mis lükkavad edasi haiguse progressiooni, eesmärgiga saavutada pikaajalisem haiguse kontroll.

HR+ haiguse puhul on see vajadus endokriinravi võimaluste ammendumises, kui ravi käigus on tekkinud resistentsus endokriinravile.

TNBC puhul on haiguse bioloogilise iseloomu ja agressiivse kulu tõttu efektiivseid ravivalikuid väga vähe.

- Keemiaravi kombinatsioonidega on üldise elulemuse mediaan 12-18 kuud esmase ravivaliku korral (30-32)
- BRCA mutatsioon positiivse kolmiknegatiivse rinnavähi puhul (11% TNBC-st) on lisaks keemiaravile võimalik kasutada sihtmärkravimina PARP inhibiitorit (Eestis rahastamata). Olapariibiga ning keemiaraviga on üldise elulemuse mediaan 19,3 kuud (33,34)
- immuunravi korral on saavutatud PDL1-positiivsetel haigetel üldise elulemuse mediaanväärtus 25 kuud (35)

Uue, madala HER2 taseme mõjutamine trastusumabderukstekaaniga loob täiesti uue võimaluse nende kõrge riskiga patsientide haiguse progresseerumist edasi lükata ja elu pikendada.

Ülaltoodut arvestades taotleme uue efektiivse ravimi T-DXd lisamist teenuste nimekirja vastavalt kinnitatud näidustusele:

Trastuzumabderukstekaan (TDxd) monoterapiiana mitteresetseeritava või metastaatilise madala HER2- tasemega rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes eelnevalt on saanud metastaatilise haiguse korral keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist.

Trastuzumabderuksteakaani soovitatav annus on 5,4 mg/kg manustatuna intravenoosse infusioonina iga 3 nädala tagant (21-päevase tsükli) kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. (22)

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning 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).

Trastuzumab Deruxtecan; HER2-Low breast cancer, metastatic breast cancer

Näidustuse aluseks olev kliiniline uuring on randomiseeritud 3. faasi 2 haruga mitmekeskuseline avatud uuring DESTINY Breast04 (DB-04), kus hinnati trastuzumabderuksteakaani toimet madala HER2 tasemega mitteresetseeritava või metastaatilise rinnavähiga täiskasvanud patsientidel. Uuringus oli 2 kohorti: 494 HR+ patsienti ja 63 HR- patsienti. Madalat HER2 ekspressiooni määratleti IHC skoorina 1+ (määratletud membraani õrna, osalise värvumisena rohkem kui 10%-l vähirakkudest) või IHC skoorina 2+/ISH-, mis määrati keskses laboris PATHWAY/VENTANA antiHER-2/neu (4B5) abil. Patsiendid pidid olema saanud metastaatilise haiguse raviks keemiaravi või neil pidi olema haigus taastekinud adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist.

Kaasamiskriteeriumite kohaselt pidid HR+ patsiendid olema saanud vähemalt ühte endokriinravi rea ja olema randomiseerimise ajal edasiseks endokriinraviks sobimatud.

Avaldatud on kahe vaheanalüüsi andmed: DCO1 Jan 2022 ja DCO2 March 2023

- Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;1–12 (3)
- Modi, Shanu et al. Trastuzumab Deruxtecan(T-DXd) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients With HER2-Low Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer: Updated Survival Results of the Randomized, Phase 3 DESTINY-Breast04 Study. Oral Presentation 3760 at: ESMO 2023 congress, October 20-24, 2023 (4)

Lisaks on avaldatud DB04 alagrupi analüüs uuringusse kaasatud aju metastaasidega patsientide osas:

- Tsurutani et al. Subgroup Analysis of Patients With HER2-Low Metastatic Breast Cancer With Centrally Assessed Brain Metastases at Baseline From DESTINY-Breast04, a Randomized Phase 3 Study of Trastuzumab Deruxtecan vs Treatment of Physician's Choice. Poster presentation 388P at ESMO 2023 congress, October 20-24, 2023 (5)

Tsurutani kolleegidega uuris DESTINY-Breast04 uuringus osalenud kõigi patsientide aju skaneeringuid, kellel uuringu alguses olid pimedatud sõltumatu keskse hindamise (BICR) alusel leitud asümptomaatilised aju metastaasid (35 patsienti [24 T-DXd; 11 TPC])

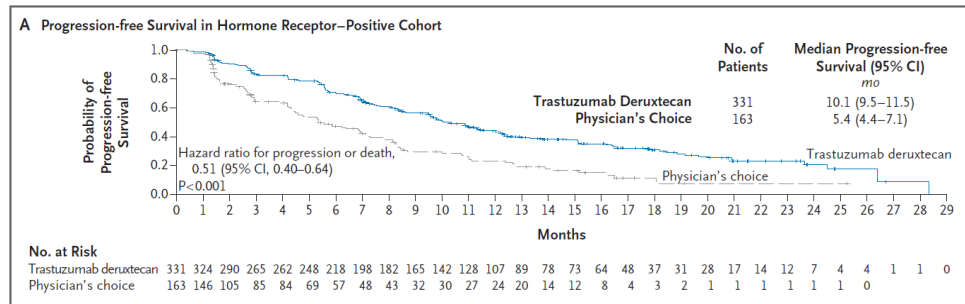
- Intrakraniaalne ravivastus oli parem T-DXd harus võrreldes TPC haruga

<ul style="list-style-type: none"> – kinnitatud Intrakraniaalse objektiivse ravivastuse määr (cORR), kliinilise kasu määr (CBR) ja haiguse kontrolli määr (DCR) olid kõrgemad T-DXd harus. – kesknärvisüsteemi (KNS)-mPFS oli T-DXd-ga ravitud patsientidel 9,7 kuud – T-DXd-ga ravitud patsientide mediaan OS oli 16,7 kuud. • Kuigi sellesse uuringusse kaasati vaid väike arv patsiente, viitavad intrakraniaalse efektiivsuse andmed paremale ravitulemusele T-DXd raviga vs TPC; tulemused on kooskõlas T-DXd üldise täheldatud efektiivsusega patsientidel, kellel on madala HER2 tasemega mBC ja samuti T-DXd efektiivsusega aju metastaasidega HER2+ mBC-ga patsientidel.
--

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

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Trastuzumabderukstekaani efektiivsust ja ohutust uuriti III faasi randomiseeritud, mitmekeskuselises avatud uuringus DESTINY-Breast04, millesse kaasati 557 mitteresetseeritava või metastaatilise, madala HER2-tasemega rinnavähiga täiskasvanud patsienti. Uuringus oli 2 kohorti: 494 hormoonretseptor-positiivset (HR+) patsienti ja 63 hormoonretseptor-negatiivset (HR-) patsienti.(3;4)</p> <p>Madalat HER2 ekspressiooni määratleti IHC skoorina 1+ (määratletud membraani õrna, osalise värvumisena rohkem kui 10%-l vähirakkudest) või IHC skoorina 2+/ISH-, mis määrati keskses laboris PATHWAY/VENTANA antiHER-2/neu (4B5) abil.</p> <p>Patsiendid pidid olema saanud metastaatilise haiguse keemiaravi või neil pidi olema haigus taastekkinud adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist.</p> <p>Kaasamiskriteeriumite kohaselt pidid HR+ patsiendid olema saanud vähemalt ühte endokriinravi ja olema randomiseerimise ajal edasiseks endokriinraviks sobimatud.</p> <p>Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 rühmadesse, kellele manustati kas TDXd 5,4 mg/kg (N = 373) intravenoosse infusioonina iga kolme nädala järel või arsti valitud keemiaravi (N = 184, eribuliin 51,1%, kapetsitabiin 20,1%, gemtsitabiin 10,3%, nab-paklitakseel 10,3% või paklitakseel 8,2%).</p> <p>Randomiseerimine stratifitseeriti kasvajaaproovide HER2 IHC-staatuse järgi (IHC 1+ või IHC 2+/ISH-), varasemate metastaatilise haiguse keemiaravi liinide arvu (1 või 2) ja HR-staatuse / varasema CDK4/6i ravi järgi (HR+ varasema raviga CDK4/6 inhibiitoriga, HR+ ilma varasema ravita CDK4/6 inhibiitoriga või HR-).</p> <p>Ravi manustati kuni haiguse progresseerumiseni, surmani, nõusoleku tagasivõtmiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.</p> <p>Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli olnud steroidravi vajanud interstitsiaalne kopsuhaigus /pneumoniit või oli skriinimise ajal interstitsiaalne kopsuhaigus /pneumoniit ja kliiniliselt oluline südamehaigus.</p> <p>Samuti jäeti välja ravimata või sümptomaatiliste ajumetastaasidega patsiendid või kellel oli sooritusvõime staatus ECOG- järgi > 1.</p> <p>Uuring DESTINY-Breast04 viidi läbi vähiravi keskustes USAs (40), Euroopas (126) ja Aasias (46 keskust).</p>
---	--

	<p>Demograafilised andmed ja kasvaja ravieelsed omadused olid ravirühmadel sarnased. 557 randomiseeritud patsiendi mediaanne vanus oli 57 aastat (vahemik: 28 kuni 81); 23,5% olid 65- aastased või vanemad; 99,6% olid naised ja 0,4% olid mehed; 47,9% olid europiidsest rassist, 40,0% olid asiaadid ja 1,8% olid mustanahalised või afroameeriklased.</p> <p>Patsientide ravieelne sooritusvõime ECOG- järgi oli 0 (54,8%) või 1 (45,2%); 57,6% olid IHC 1+, 42,4% olid IHC 2+/ISH-; 88,7% olid HR+ ja 11,3% HR-; 69,8%-l olid metastaasid maksas, 32,9%-l olid metastaasid kopsus ja 5,7%-l ajumetastaasid.</p> <p>Antratsükliini oli varem kasutanud (neo)adjuvantravina 46,3% patsientidest ja 19,4% paikselt kaugelearenenud ja/või metastaasidega haiguse korral. Metastaasidega patsiendid olid saanud mediaanselt 3 varasemat süsteemse ravi liini (vahemik: 1 kuni 9), 57,6% oli saanud ühe ja 40,9% 2 varasemat keemiaraviskeemi; 3,9%-l oli haigus varakult progresseerunud (progresseerumine (neo)adjuvantravi ajal).</p> <p>HR+ patsientidel oli varasemate endokriinravi liinide mediaanarv 2 (vahemik: 0 kuni 9) ja 70% oli varem saanud ravi CDK4/6 inhibiitoriga.</p>														
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Trastuzumabderuksteakaani manustati intravenoosse infusioonina annuses 5,4 mg/kg iga kolme nädala tagant kuni haiguse progresseerumise, surma, nõusoleku tagasivõtmise või vastuvõetamatu toksilisuseni.														
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Arsti valitud keemiaravi (N = 184, eribuliin 51,1%, kapetsitabiin 20,1%, gemtsitabiin 10,3%, nab-paklitakseel 10,3% või paklitakseel 8,2%).														
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Kaasamine kestis 2018 detsember – 2021 detsember (3)</p> <p>Jälgimine kestab, 2023 novembris on avaldatud 2023 märtsi seisuga kuni 32 kuu jälgimisandmed. (4)</p> <p>Jälgimisaja kestus (mediaan): Esimene vaheanalüüs (DCO1- jaanuar 2022): 18,4 kuud (95% CI 17,7-18,9) (3)</p> <p>Teine vaheanalüüs (DCO2 - märts 2023): 32 kuud (95% CI, 31,0-32,8) (4)</p>														
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus (PFS) HR+ rinnavähiga patsientidel , mida hinnati pimendatud sõltumatu keskse hindamise (BICR) käigus RECIST v1.1 põhjal.														
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>PFS HR+ rinnavähiga patsientidel pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena (BICR);</p> <p>Tabel 2</p> <table border="1" data-bbox="461 1749 1493 2042"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PFS</th> <th colspan="2">DCO1- jaanuar 2022 (BICR hinnangul) HR+ kohort</th> </tr> <tr> <th>T-DXd 5.4 mg/kg (N=331)</th> <th>TPC/ Keemiaravi (N=163)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mediaan, kuud (95% CI)</td> <td>10,1 (9,5; 11,5)</td> <td>5,4 (4,4;7,1)</td> </tr> <tr> <td>Riskitiheduse suhe (95% CI)</td> <td colspan="2">0,51 (0,40;0,64)</td> </tr> <tr> <td>p-väärtus</td> <td colspan="2"><0,0001</td> </tr> </tbody> </table>	PFS	DCO1- jaanuar 2022 (BICR hinnangul) HR+ kohort		T-DXd 5.4 mg/kg (N=331)	TPC/ Keemiaravi (N=163)	Mediaan, kuud (95% CI)	10,1 (9,5; 11,5)	5,4 (4,4;7,1)	Riskitiheduse suhe (95% CI)	0,51 (0,40;0,64)		p-väärtus	<0,0001	
PFS	DCO1- jaanuar 2022 (BICR hinnangul) HR+ kohort														
	T-DXd 5.4 mg/kg (N=331)	TPC/ Keemiaravi (N=163)													
Mediaan, kuud (95% CI)	10,1 (9,5; 11,5)	5,4 (4,4;7,1)													
Riskitiheduse suhe (95% CI)	0,51 (0,40;0,64)														
p-väärtus	<0,0001														



Joonis 3. PFS HR+ rinnavähiga patsientidel pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena (DCO1)

PFS hindamine BICR poolt lõpetati peale esmast analüüsi, sest eesmärk PFS (BICR hinnangul) oli saavutatud. Edaspidised PFS tulemused esitati ainult uurijate hinnangu alusel.

4.2.7 Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

Põhilised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid **PFS**, mida hinnati pimendatud sõltumatu keskse hindamise (BICR) käigus RECIST v1.1 põhjal **uuringu üldpopulatsioonil (kõik randomiseeritud HR+ ja HR- patsiendid)**, üldine elulemus (*overall survival*, OS) HR+ patsientidel ja OS üldpopulatsioonil. Teised tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR) ja patsientide teatatud ravitulemused (*patient-reported outcomes*, PROs).

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

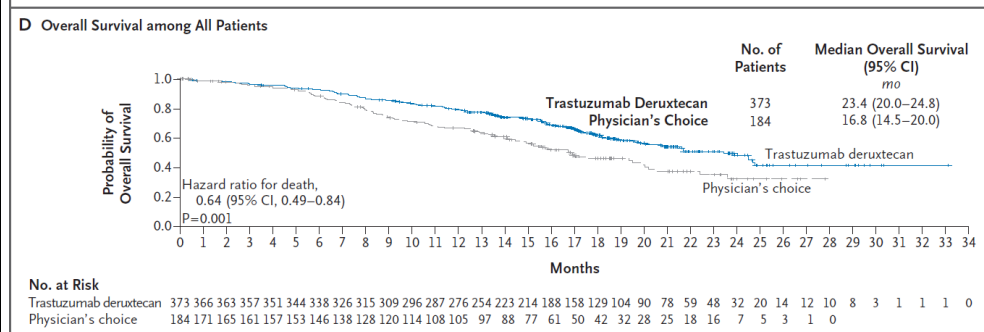
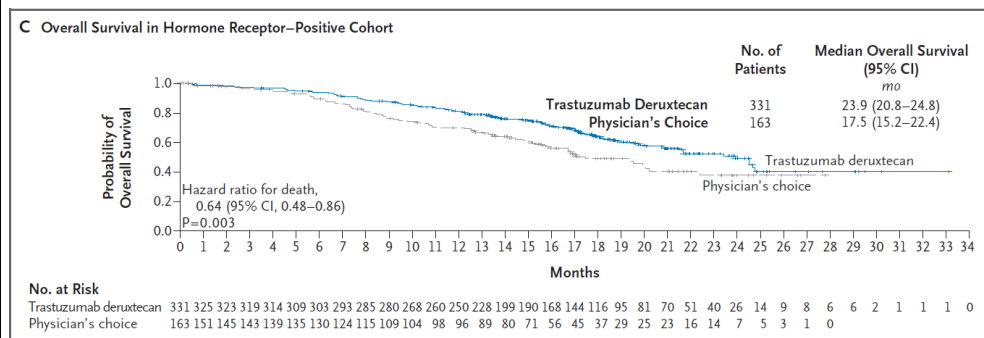
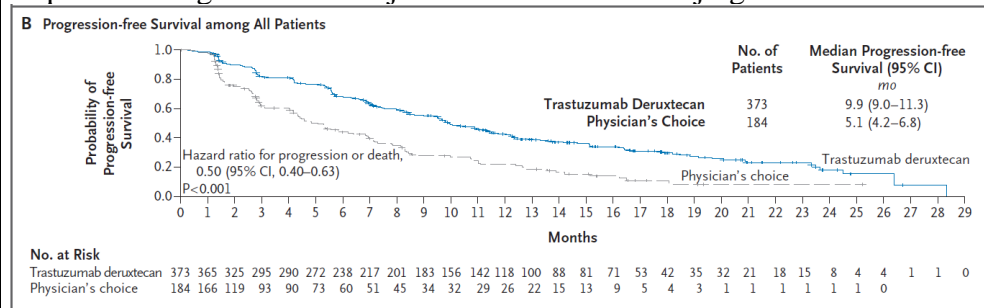
1) PFS tulemused ITT-populatsioonis (DCO1)
Tabel 3;

	HR+ populatsioon DCO1		Uuringu üldpopulatsioon (HR+ ja HR- kohort) DCO1	
	T-DXd 5.4 mg/kg (N=331)	TPC/ Keemiaravi (N=163)	T-DXd 5.4 mg/kg (N=373)	TPC/ Keemiaravi (N=184)
Ravikavatsuslik (ITT) analüüs				
Mediaan PFS (95% CI), kuud			9,9 (9,0;11,3)	5,1 (4,2; 6,8)
Riskitiheduste suhe (95% CI), p-väärtus	(vt. esmane tulemusnäitaja)		0,5 (0,04; 0,63) <0,0001	
Mediaan OS (95% CI), kuud	23,9 (20,8; 24,8)	17,5 (15,2; 22,4)	23,4 (20,0;24,8)	16,8 (14,5;20,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI), p-väärtus	0,64 (0,48; 0,86) 0,0028		0,64 (0,49; 0,84) 0,001	
Kinnitatud ORR* (BICR), n (%) 95% CI	175 (52,6) 47,0; 58,0	27 (16,3) 11,0; 22,8	195 (52,3) 47,1; 57,4	30 (16,3) 11,3; 22,5
CR, n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
PR, n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
SD	117 (35,1)	83 (50,0)	129 (34,6)	91 (49,5)
PD	26 (7,8)	35 (21,1)	31 (8,3)	41 (22,3)
NE	14 (4,2)	21 (12,7)	17 (4,6)	22 (12,0)
Mediaan DOR* BICR, kuud	10,7	6,8	10,7	6,8

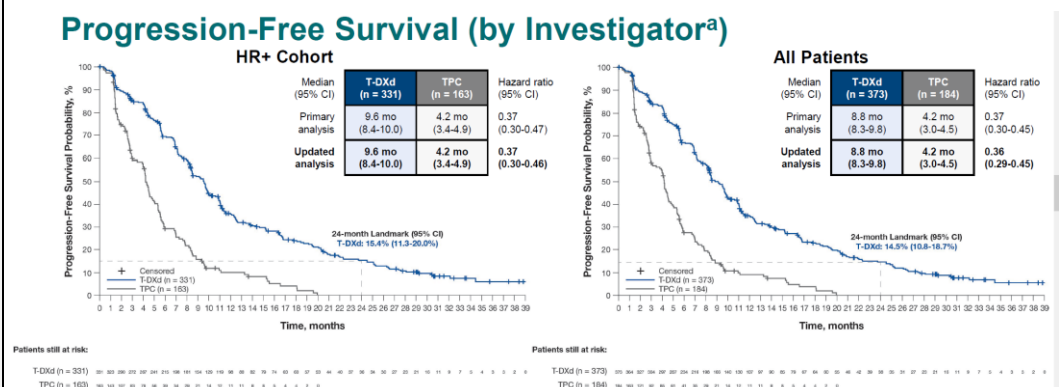
CI = usaldusvahemik; *HR+ kohordi elektroonilise osaleja andmekardi andmete põhjal: N = 333 T-DXd rühmas ja N = 166 keemiaravi rühmas.

Uuringu üldpopulatsioonis oli mediaan **PFS 9,9 kuud** (9,0-11,3) ja mediaan **OS 22,9 kuud** (21,2-24,5).

Kaplan-Meier graafikud PFS ja OS kohta on esitatud järgnevalt



2) **Mediaan PFS (uurija hinnangul) DCO2** oli kooskõlas esmase analüüsi tulemustega, näitas haiguse progresseerumise või surma riski vähenemist vastavalt 63% võrra HR+ rühmas ja 64% kõigil patsientidel T-DXd rühmas võrreldes raviga TPC rühmas. (joonis 3)



Joonis 4. PFS HR+ rinnavähiga patsientidel uurijate hindamise tulemusena (DCO1 ja DCO2)

3) Alagruppide analüüs, OS üldpopulatsioonis DCO2 (4)
 Alagruppide analüüs näitas T-DXd paremat raviefekti kõigis etteantud alagruppides.

Subgroup Analysis: OS in All Patients

	No. of Events/No. of Patients		OS, median (95% CI), mo		Hazard Ratio for Death (95% CI)
	T-DXd	TPC	T-DXd	TPC	
Prior CDK4/6 inhibitors					
Yes	158/235	81/118	22.3 (19.7-24.2)	16.7 (14.0-19.4)	0.71 (0.54-0.92)
No	55/98	32/48	29.6 (22.9-35.1)	22.4 (15.6-27.2)	0.64 (0.41-0.99)
IHC status					
IHC 1+	137/214	77/107	22.7 (20.3-24.7)	15.7 (13.5-19.9)	0.65 (0.49-0.86)
IHC 2+/ISH-	105/159	51/77	23.6 (20.0-26.0)	17.1 (13.1-21.7)	0.72 (0.51-1.01)
Prior lines of chemotherapy					
1	129/221	69/100	25.5 (23.4-28.9)	18.2 (15.6-22.5)	0.62 (0.46-0.83)
≥2	113/151	59/83	18.1 (16.1-21.5)	14.0 (10.8-19.1)	0.78 (0.57-1.07)
Age					
<65 years	185/290	95/136	22.7 (20.3-24.4)	16.7 (14.0-19.1)	0.64 (0.50-0.82)
≥65 years	57/83	33/48	24.4 (18.4-28.0)	19.5 (11.1-30.2)	0.77 (0.50-1.19)
Race					
White	123/176	62/91	22.0 (18.2-24.2)	14.5 (10.7-19.4)	0.68 (0.50-0.93)
Asian	90/151	51/72	25.2 (21.7-29.6)	19.1 (15.7-24.3)	0.68 (0.48-0.96)
Other	26/38	13/17	21.2 (17.0-28.9)	15.2 (6.2-23.9)	0.55 (0.28-1.07)
Region					
Asia	90/147	47/66	24.0 (21.7-29.3)	19.1 (15.7-24.3)	0.69 (0.49-0.98)
Europe and Israel	118/166	59/85	22.3 (19.0-24.2)	14.8 (10.7-19.9)	0.67 (0.49-0.91)
North America	34/60	22/33	20.6 (13.6-25.9)	14.9 (10.5-19.5)	0.66 (0.38-1.13)
ECOG performance status					
0	117/200	68/105	25.9 (23.0-29.3)	19.4 (15.1-22.8)	0.62 (0.46-0.83)
1	125/173	60/79	20.6 (17.2-22.7)	14.5 (12.3-18.4)	0.74 (0.54-1.01)
Visceral disease at baseline					
Yes	227/332	109/157	22.4 (20.0-24.0)	16.9 (14.0-20.0)	0.71 (0.57-0.90)
No	15/41	19/27	NE (28.0-NE)	15.7 (12.9-20.6)	0.35 (0.18-0.70)

CDK, cyclin-dependent kinase; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; mo, month; OS, overall survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TPC, treatment of physician's choice



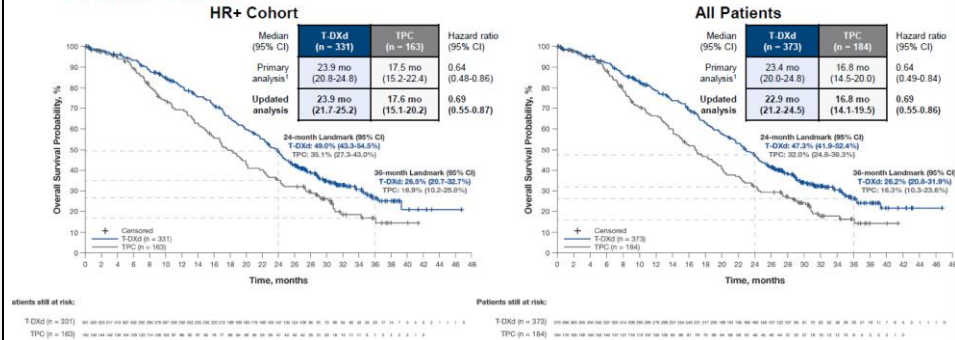
Shanu Modi, MD

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

4) **Mediaan OS** oli HR+ kohordis ja üldpopulatsioonis patsientidel kooskõlas esmase analüüsi tulemustega, mis näitas, et T-DXd saanud patsientide surmarisk vähenes 31% võrreldes TPC-d saanud patsientidega.(4)



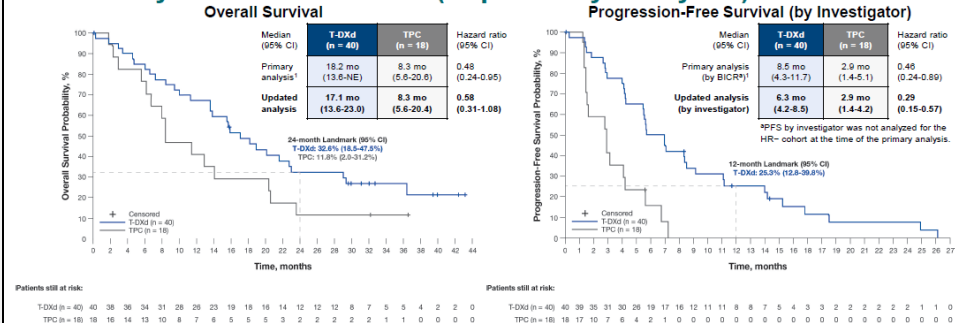
Overall Survival



5) **Mediaan OS** oli HR-negatiivses kohordis näitas, et T-DXd saanud patsientide surmarisk vähenes 42% ja progressiooni risk vähenes 71% võrreldes TPC-d saanud patsientidega.(4)



Efficacy in the HR- Cohort (Exploratory Analyses)



• There was a 42% reduction in risk of death and 71% reduction in risk of disease progression or death for HR- patients receiving T-DXd compared with TPC

BICR, blinded independent central review; HR, hormone receptor; mo, month; NE, not evaluable; OS, overall survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TPC, treatment of physician's choice.

1. Modi S et al. N Engl J Med. 2022;387:9-20.



Shanu Modi, MD

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/
tüsistuse
esinemissagedus

Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus

Väga sage
(≥1/10)

Kõrvaltoimete ja tüsistuste esinemissagedused DB04 uuringus (3)

Table 3. Most Common Drug-Related Adverse Events (in ≥20% of Patients) in the Safety Analysis Set.*

Event	Trastuzumab Deruxtecan (N=371)		Physician's Choice of Chemotherapy (N=172)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
<i>number of patients (percent)</i>				
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia†	123 (33.2)	51 (13.7)	88 (51.2)	70 (40.7)
Anemia‡	123 (33.2)	30 (8.1)	39 (22.7)	8 (4.7)
Thrombocytopenia§	88 (23.7)	19 (5.1)	16 (9.3)	1 (0.6)
Leukopenia¶	86 (23.2)	24 (6.5)	54 (31.4)	33 (19.2)
Gastrointestinal disorders				
Nausea	271 (73.0)	17 (4.6)	41 (23.8)	0
Vomiting	126 (34.0)	5 (1.3)	17 (9.9)	0
Diarrhea	83 (22.4)	4 (1.1)	31 (18.0)	3 (1.7)
Constipation	79 (21.3)	0	22 (12.8)	0
Investigations: increased aminotransferase levels	87 (23.5)	12 (3.2)	39 (22.7)	14 (8.1)
General disorders: fatigue**	177 (47.7)	28 (7.5)	73 (42.4)	8 (4.7)
Metabolism and nutrition disorders: decreased appetite	106 (28.6)	9 (2.4)	28 (16.3)	2 (1.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders: alopecia	140 (37.7)	0	56 (32.6)	0

Trastuzumab derukstekaani ohutusprofiil oli DB04 uuringus sarnane HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi patsientidel varem kindlakstehtud ohutusega. Kõrvaltoimete esinemissagedus oli DB04 kahes uuringu rühmas sarnane. Kõige sagedamini esinenud 3. või kõrgema astme kõrvalnäht oli neutropeenia mõlemas uuringurühmas, kuid febrilise neutropeenia esinemissagedus oli madal. Enamik ravimitega seotud kinnitatud interstitsiaalse kopsuhaiguse või pneumoniidi juhte selles uuringus olid kerged või mõõdukad ning esinemissagedus oli üldiselt kooskõlas varasemate uuringutega.(3)

Interstitsiaalne kopsuhaigus või pneumoniit on endiselt oluline trastuzumabderukstekaani seotud risk. Selles uuringus järgiti kehtivaid jälgimis- ja ravijuhiseid, sh. sümptomite ennetav jälgimine ja pildiagnostika, et tuvastada võimalikud interstitsiaalse kopsuhaiguse või pneumoniidi juhtumid, aktiivne ravi kohese annuse katkestamisega ja glükokortikoidravi varajane alustamine, vastavalt soovitudele riski maandamiseks ja tõsiste riskide minimeerimiseks.

Kõrvaltoimete ja tüsistuste esinemissagedused Enhertu ravimi omaduste kokkuvõttest (p 4.8.), uuringus kasutatud annuse Enhertu **5,4 mg/kg** kohta) (22) **Kõige sagedasemad kõrvaltoimed** olid iiveldus (74,6%), väsimus (56,5%), oksendamine (41,6%), alopeetsia (37,5%), neutropeenia (34,6%), kõhukinnisus (34,6%), aneemia (34,2%), söögiisu vähenemine (32,4%), kõhulahtisus (28,5%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (26,1%), lihaste, luustiku valu (25,7%), trombotsütopeenia (24,0%) ja leukopeenia (23,5%).

	<p>Kõige sagedamad kõrvaltoimed riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogia kriteeriumite (NCI-CTCAE v.5.0) 3. või 4.astme kohaselt olid neutropeenia (16,5%), aneemia (9,4%), väsimus (8,1%), leukopeenia (6,3%), iiveldus (5,8%), trombotsütopeenia (5,0%), lümfopeenia (4,8%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (3,6%), hüpokaleemia (3,5%), oksendamine (2,6%), kõhulahtisus (2,0%), söögiisu vähenemine (1,7%), kopsupõletik (1,4%) ja väljutusfraktsiooni vähenemine (1,1%). 5. astme kõrvaltoimeid esines 1,3%-l patsientidest, sealhulgas interstitsiaalset kopsuhaigust (1,0%).</p> <p>Väga sage ($\geq 1/10$): Ülemiste hingamisteede infektsioon, aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, lümfopeenia, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia, peavalu, interstitsiaalne kopsuhaigus, kõha, düspnoe, epistaksis, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu, stomatiit, düspepsia, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, alopeetsia, lihaste, luustiku valu, väsimus, palavik, kehakaalu langus, väljutusfraktsiooni vähenemine</p>
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Kopsupõletik, dehüdratsioon, pearinglus, düsgeusia, silmade kuivus, nägemise ähmastumine, kõhu paisumine, gastriit, kõhupuhitus, lööve, sügelus, naha hüperpigmentatsioon, perifeerne ödeem, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine, infusiooniga seotud reaktsioonid
Rasked kõrvaltoimed	<p><u>Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit</u> Kliinilistes uuringutes Enhertu annusega 5,4 mg/kg ravitud mitme vähitüübiga patsientidel (n = 1449) esines interstitsiaalne kopsuhaigus 12,0%-l patsientidest. Enamik interstitsiaalse kopsuhaiguse juhte olid 1. astme (3,2%) ja 2. astme (7,0%) juhud. 3. astme juhte esines 0,8%-l ja 4. astme juhte ei olnud. 5. astme (surмага lõppenud) juhte esines 1,0%-l patsientidest. Interstitsiaalse kopsuhaiguse esmakordse avaldumise aja mediaan oli 5,5 kuud (vahemik: 26 päeva...31,5 kuud) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).</p> <p><u>Neutropeenia</u> Kliinilistes uuringutes Enhertu annusega 5,4 mg/kg ravitud mitme vähitüübiga patsientidel (n = 1449) teatati neutropeeniast 34,6%-l patsientidest ning 16,5%-l patsientidel olid 3. või 4. astme juhud. Avaldumise aja mediaan oli 43 päeva (vahemik: 1 päev kuni 31,9 kuud) ja esmakordse juhu kestus oli 22 päeva (vahemik: 1 päev kuni 17,0 kuud). Febriilsest neutropeeniast teatati 0,9%-l patsientidest ja 0,1%-l oli see 5. astmega (vt lõik 4.2).</p>
Võimalikud tüsistused	<p><u>Enhertu ravimi omaduste kokkuvõttest (22):</u> <u>Annustamine katkestati kõrvaltoimete tõttu</u> 33,4%-l patsientidest, keda Enhertuga raviti. Annustamise katkestamisega seotud kõige sagedamad kõrvaltoimed olid neutropeenia (13,0%), väsimus (4,8%), aneemia (4,6%), leukopeenia (3,7%), trombotsütopeenia (3,0%), ülemiste hingamisteede infektsioon (2,6%) ja interstitsiaalne kopsuhaigus (2,4%). Annust vähendati 20,1%-l patsientidest, keda Enhertuga raviti. Annuse vähendamisega seotud kõige sagedamad kõrvaltoimed olid iiveldus (4,8%), väsimus (4,8%), neutropeenia (3,2%) ja trombotsütopeenia (2,1%). Ravi katkestati kõrvaltoimete tõttu 12,6%-l patsientidest, keda Enhertuga raviti. Ravi jäädava lõpetamisega seotud kõige sagedam kõrvaltoime oli interstitsiaalne kopsuhaigus (8,8%). 5.astme ILD (surмага lõppenud) juhte esines 1,0%-l patsientidest.</p>

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes Enhertu 5,4 mg/kg annusega ravitud eri vähivormidega patsientidest (n = 1449) esines infusiooniga seotud reaktsioone 18 patsiendil (1,2%) ja need olid kõik 1. või 2. raskusastmega. 3. astme reaktsioone ei esinenud. Kolmel juhul (0,2%) tuli infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu annustamine katkestada ja mitte ükski juhtum ravi lõpetamist ei põhjustanud.

Eakad

Kliinilistes uuringutes Enhertu annusega 5,4 mg/kg ravitud mitme vähitüübiga patsientidest (n = 1449) olid 24,2% vähemalt 65-aastased ja 4,3% vähemalt 75-aastased. Vähemalt 65-aastastel patsientidel täheldati 3. kuni 4. astme kõrvaltoimete sagedamat esinemist (48,9%) võrreldes nooremate kui 65-aastaste patsientidega (42,3%), mistõttu katkestati ravi kõrvaltoimete tõttu rohkem.

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemine

Kliinilistes uuringutes Enhertu annusega 5,4 mg/kg ravitud mitme vähitüübiga patsientidest (n = 1449) esines LVEF-i vähenemist 57 patsiendil (3,9%), kellest kümnel (0,7%) oli see 1. astme, 40 (2,8%) 2. astme ja seitsmel (0,5%) 3. astmega. LVEF-i vähenemise täheldatud esinemissagedus oli laboratoorsete parameetrite põhjal (ehhokardiogramm või MUGA skaneerimine) 2. astmel 198/1321 (15,0%) ja 3. astmel 12/1321 (0,9%). Enhertu kasutamist patsientidel, kellel oli enne ravi alustamist LVEF vähem kui 50%, ei ole uuritud (vt lõik 4.2 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.

Interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit: trastuzumabderuksteakaani kasutamisega seoses on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (ILD) ja/või pneumoniidi juhtudest (vt lõik 4.8 ravimi omaduste kokkuvõttes.(18) Täheldatud on eluohtlikke tagajärgi. Patsientidel tuleb paluda kõhast, düspnoest, palavikust ja/või mis tahes äsja tekkinud või halvenenud respiratoorsest sümptomist kohe teada anda. Patsiente tuleb jälgida veendumaks, et neil ei esine ILD/pneumoniidi sümptomeid. ILD-le/pneumoniidile viitavaid nähte tuleb kohe uurida. Patsiente, kellel kahtlustatakse ILD-d/pneumoniiti, tuleb hinnata radiograafiliselt, soovitatavalt kompuutertomograafia (KT) skaneeringu abil. Kaaluda tuleb pulmonoloogi konsultatsiooni.

Asümptomaatilise (1. astme) ILD/pneumoniidi korral kaalutakse kortikosteroidravi (nt $\geq 0,5$ mg/kg prednisolooni või samaväärset ravimit). Trastuzumabderuksteakaani kasutamine tuleb katkestada, kuni seisund on leevenenud 0. astmeni, ja ravi võib jätkata, järgides SPC-s toodud juhiseid

Sümptomaatilise ILD/pneumoniidi (2. või kõrgem aste) korral tuleb alustada kohe kortikosteroidravi (nt ≥ 1 mg/kg prednisolooni või samaväärset ravimit) jätkates seda vähemalt 14 päeva või kuni kliinilised ja rindkere KT-leiud on täielikult taandunud.

Trastuzumabderuksteakaani kasutamine tuleb jäädavalt lõpetada patsientidel, kellel diagnoositakse mis tahes sümptomaatiline (2. või kõrgema astme) ILD/pneumoniit. Patsientidel, kellel on varem esinenud ILD-d/pneumoniiti, võib olla suurem ILD/pneumoniidi tekkerisk.

Muude kliinilises uuringus esinenud kõrvaltoimete ravi oli tavapärane ja sümptomite põhine.

Täpsed juhisedILD/ pneumoniit, neutropeenia, febriilne neutropeenia, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemise puhul on leitavad Enhertu ravimi omaduste kokkuvõttes, annuse muutmise kõrvaltoimete korral.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

Publitseeritud andmeid Enhertu kasutamise kohta madala HER2-tasemega patsientidel pole saadaval.

FDA poolt on trastuzumabderuksteakaani taotletav teenus heaks kiidetud augustis 2022.

Enhertu monoterapiana on näidustatud mitteresetseeritava või metastaatilise **madala HER2-tasemega** (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes eelnevalt on saanud metastaatilise haiguse korral keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist. (11)

Euroopa Liidus on taotletava teenuse näidustus kinnitatud 26. jaanuaril 2023:

Enhertu monoterapiana on näidustatud mitteresetseeritava või metastaatilise **madala HER2-tasemega** rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes eelnevalt on saanud metastaatilise haiguse korral keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist.

5. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
HR+/ HER2neg Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu (26) https://www.riigiteataja.ee/akt/121062023005	Tervisekassa tervishoiuteenuse loetelu alusel ravialternatiivid: erinevad keemiaravi skeemid vastavalt kehtestatud tingimustele <ul style="list-style-type: none"> 228R (Rinnakasvaja HER2 blokaadi mittesisaldav kemoterapia, kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur) 	
Kolmiknegatiivse rinnakasvaja ravi (TNBC) Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu (26)	<ul style="list-style-type: none"> 228R (Rinnakasvaja HER2 blokaadi mittesisaldav kemoterapia, kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur) 	

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 soovitud aluseks oleva tõendus põhise tase
		Soovitused taotletava teenuse osas	
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas	
ESMO Breast Cancer Pocket guideline 2023/ ESMO living guidelines) (16; 17)	2023	Juhul kui on diagnoositud madala HER2-tasemega metsastaatile rinnavähk, soovivad ESMO 2023 uuendatud ravijuhised TDXd-d nii HR-positiivse/ HER2-negatiivse metastaatilise rinnavähi raviks (soovituse tugevus I, A; ESMO-MCBS: 4) kui ka mTNBC raviks soovitud tugevus [I, B; ESMO-MCBS: 4), peale vähemalt ühte raviliini keemiaravi või kui esineb haiguse kiire progresseerumine adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist. (Vastavalt DB04 tulemustele/ EMA registreeritud näidustusele) https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline	HR+/ HER2neg: I, A; ESMO-MCBS: TNBC: I, B; ESMO-MCBS: 4
NCCN rinnavähi ravijuhis Versioon 5.2023 (18)	2023	soovib T-DXd kasutada 2. ravireas HER2 IHC 1+ või 2+/ISH negatiivsetel patsientidel, kes metastaatilise haiguse raviks on saanud vähemalt ühe eelneva keemiaravi liini ning juhul kui tegu on HR+ kasvaja, mis ei allu endokriinravile (Kategooria 1, eelistatud). TDXd-d võib kasutada ka hilisemas ravireas, kui 2.ravireas ei ole seda kasutatud. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419	(Kategooria 1, eelistatud)

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega
Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.
Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Eestis pole mitmed metastaatilise HR+/ HER2-negatiivse rinnavähi ja TNBC 2. ja 3. ravireas rahvusvahelistes ravijuhistes soovitud uued sihtmärkravimid kättesaadavad.
 HR+ mBC raviks kasutatakse kombinatsioone CDK4/6 inhibiitor +hormoonravi, keemiaravi.
 TNBC alarühma patsientidele on Eesti saadaval kombinatsioonravi atesolizumab+nab-paklitaxel ja keemiaravi variandid (dotsetakseel, paklitakseel).

DESTINY-Breast04 uuringu näitab T-DXd olulist ja püsivat kasu madala HER2tasemega mBC-ga patsientidel. Trastuzumabderukstekaaniga saavutatud ravitulemused on oluliselt elu pikendavad: patsientide surmarisk vähenes 31% võrreldes TPC-d saanud patsientidega nii HR+ rühmas kui ka uuringu üldpopulatsioonis.

HR+ rühmas (mediaan **PFS 10,1kuud** (9,5-11,5), mediaan **OS 23,9 kuud** (21,7-25,2).
 OS tõenäosus 24-ndal ja 36-ndal kuul vastavalt 49% ja 26,5 % T-DXd rühmas vs 35,1% ja 16,9% TPC rühmas.

Uuringu üldpopulatsioonis oli mediaan **PFS 9,9** (9,0-11,3) ja mediaan **OS 22,9 kuud** (21,2-24,5). OS tõenäosus üldpopulatsioonis oli 24-ndal ja 36-ndal kuul vastavalt (vastavalt 47,3%, 26,2 % T-DXd) vs 32,0% 16,3% TPC rühmas.

Avaldatud andmete põhjal on selge, et ravi trasutuzumabderukstekaaniga pakub **madala HER2tasemega mBC patsientidele** kliiniliselt olulist efektiivsuse eelist võrreldes praeguse

olemasoleva standardraviga. DESTINY-Breast04 uuringu andmetele tuginedes on trastuzumabderukstekaan näidustatud nii Euroopas kui mujal maailmas (EMA, FDA jt) mitteresetseeritava või metastaatilise madala HER2-tasemega rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes eelnevalt on saanud metastaatilise haiguse korral keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist. TDXd on lisatud madal HER2 tasemega mBC valikravimina rahvusvahelistesse ravijuhenditesse (16-18).

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Trastuzumabderukstekaanravi määrab arst ja seda tuleb manustada vähivastaste ravimpreparaatide kasutamises kogunud tervishoiutöötaja järelevalve all.

Trastuzumabderukstekaaniga ravitavatel patsientidel peab olema dokumenteeritud kasvaja HER2- staatus, mida määratletakse immunohistokeemia (*immunohistochemistry*, IHC) skooriga 3+ või suhtega $\geq 2,0$ in situ hübridiseerimise (ISH) meetodil või fluorestsents in situ hübridiseerimise (*fluorescence in situ hybridization*, FISH) meetodil, hinnatuna CE-märgistusega in vitro diagnostika (IVD) meditsiiniseadmega. Kui CE-märgistusega IVD ei ole saadaval, tuleb HER2-staatust hinnata alternatiivse valideeritud meetodiga.

Eestis on vastav testimise teenus kättesaadav kõigis vähikeskustes.

Testimisel juhendatakse ASCO/CAP (19) ja ICCR (21) juhistest.

Trastuzumabderukstekaaniga soovitatav annus on 5,4 mg/kg manustatuna intravenoosse infusioonina iga 3 nädala tagant (21-päevase tsükli) kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Algannus tuleb manustada 90-minutilise intravenoosse infusioonina.

Kui patsient talub infusiooni hästi, võib järgmisi trastuzumabderukstekaaniga annuseid manustada 30-minutiliste infusioonidena.

Olenevalt patsiendi taluvusest võib profülaktikaks või seisundi haldamiseks manustada antiemeetikume, järgides kohalikke ravijuhiseid. Kui patsiendil tekivad infusiooniga seotud sümptomid, tuleb trastuzumabderukstekaaniga infundeerimise kiirust vähendada või infundeerimine katkestada. Raskete infusiooniga seotud reaktsioonide korral tuleb trastuzumabderukstekaaniga manustamine jäädavalt katkestada.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	<p>Teenust osutavad vaid vähiraviga tegelevad tervishoiuasutused, kellel on olemas vastav tegevusluba</p> <ul style="list-style-type: none"> -SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) -SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) -Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Päevaravi raviteenus

7.3 Raviarve eriala	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei kohaldu.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Personali täiendõppe vajadus puudub. Ravi määrab süsteemravi pädevust omav onkoloog.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses). Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Taotletaval näidustusel ei ole kasutusel olnud.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes	
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Ühele raviarvele kodeeritakse üks ravikuur ehk manustamine. Trastuzumabderukstekaani manustatakse iga 3 nädala tagant , 5.4mg/kg. Ravimit manustatakse kuni haiguse progressioonini (PFS (üldpopulatsioon/ madal HER2) mediaan 9,9 kuud) või kuni talumatu toksilisuseni.

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	35	12	420
2. aasta	52	14	732
3. aasta	59	14	827
4. aasta	60	14	837

9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

Eesti Vähiregistri andmetel (2) (esmasjuhud leviku järgi diagnoosimisel, naised) oli 2020. aastal 790 esmast rinnavähi juhtu, neist kaugmetastaasidega või kaugelearenenud haigusega oli kokku 58 (7%) ning 92 juhul (12%) pole haiguse staadium registris märgitud.

TAI andmetel püsib IV staadiumis diagnoositud rinnavähi osakaal 10% juures. (15)

Vähiregister ei sisalda andmeid rinnavähi alatüüpide kohta.

Kirjanduse andmeil on esmastest rinnavähi juhtudes metastaatilisi 5-10%, metastaseerub haiguse progresseerudes kuni 20% patsientidest (27, 36)

Arvutustes võtsime aluseks hinnangu, et keskmiselt on Eestis umbes 800 uut rinnavähi juhtu aastas, metastaatilises staadiumis patsiente arvestuslikult kokku 25%, 200 patsienti

Nagu eespool viidatud on umbes 44% ehk ligi 88 patsienti kõigest metastaatilise rinnavähiga patsientidest madala HER2 tasemega (12-14). Vastavalt näidustusele peab madala HER2 taseme korral patsient enne T-DXd ravi saamist olema saanud 1 rea keemiaravi. Ekspertide hinnangul on selliselt on prognoositav T-DXd patsientide arv taotletaval näidustusel umbes **40 uut patsienti aastas**.

Täpsete andmebaaside puudumise tõttu on prognoos ligikaudne.

Raviteenuste mahu prognoosimisel lähtume PFS Kaplan-Meier graafikust, mille alusel saab öelda, et 2. aastal jätkab ravi 35%, 3. aastal 14,5% ravi alustanud patsientidest. Seega 35-t ravi alustanud patsientidest jätkab ravi 2-1 aastal 12 patsienti, kellest kolmandal aastal jätkab ravi 5 patsienti. Keskmise ravitsükli arv on 12-14 tsüklit patsiendi kohta. Arvutuses on lähtutud, et kõik patsiendid ei alusta raviga jaanuarist ja ei ole ravil tervet aastat.

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
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Madala HER2 tasemega mBC patsientide raviks	60% teenuse mahust

SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Madala HER2 tasemega mBC patsientide raviks	25 % teenuse mahust
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Madala HER2 tasemega mBC patsientide raviks	15 % teenuse mahust

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele		
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>		Raviteenuse osutamiseks ei lisandu praegu kehtiva standardraviga võrreldes ühtegi lisateenust. Sarnaselt keemiaraviga eelneb ravi manustamisele onkoloogi ambulatoorne visiit, tavapärased vereanalüüsid, ravimi infusioonilahuse valmistamine ja keemiaravi manustamine.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>		Ei lisandu
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>		UUS teenus Trastuzumabderukstekaani ravi korral ei manustata patsiendile samaaegselt teisi HER2 vastaseid ravimeid
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?		Lisandub täiendavat efektiivsust pakkuv uus ravirida.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> 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>		Teenuse osutamisega ei kaasne vajadust profülaktiliselt välja kirjutada (soodus)ravimeid ja/või meditsiiniseadmeid. Teenuse osutamisega kaasnevate kõrvaltoimete ohjamiseks vajaminevad ravimid on loetletud ohutuse peatükis
10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita		Haiguse progressiooni kontrolluuringud on võrreldavad praeguse nõ jälgimisperiodi uuringutega, mistõttu lisakulutusi ette ei ole näha.

taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Andmed puuduvad. Arvestades, et patsientide keskmine vanus on 57 aastat, siis tõhusa ravi korral eeldada töövõimetuse väiksemat kestust.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetusetasemel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetusetasemel alternatiivse raviviisi korral?	Ei ole võimalik hinnata.

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Ravimi hinna ja kulutõhususe analüüsi esitatakse jaanuaris 2024.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Esitatakse jaanuaris 2024.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
NICE Suggested remit: To appraise the clinical and cost effectiveness of trastuzumab deruxtecan within its marketing authorisation for treating HER2-low metastatic or unresectable breast cancer after chemotherapy (28)	Oodatav raporti avalikustamise aeg: 27. märts 2024	Oodatav raporti avalikustamise aeg: 27. märts 2024

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Ei ole kohaldatav.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Ravim manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelevalve all, seega on vähetõenäoline, et ravimit saaks väärkasutada,
---	---

<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>Ravi viivad läbi üksnes onkoloogid.</p> <p>Teenuse kasutamine on põhjendatud vaid eelpool nimetatud kriteeriumite alusel.</p>
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <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>Puudub, ravimit manustatakse vastavalt Haigekassa kehtestatud tingimustele.</p> <p>Progressiooni korral pole patsiendi ega arsti huvides raviga jätkamine.</p>
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>	<p>Ei kohaldu</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Ohutuse seisukohalt puudub vajadus lisatingimuste sätestamiseks.</p>
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></p>	

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 paberkandjal koopiad.

1. Globocan. Breast Cancer Fact Sheet.2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>. Accessed: 07 dets 2023.
2. Eesti Vähiregister 2020 (29.06.2023 uuendatud andmed)
3. Modi et al Trastuzumab Deruxtecán in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. NEJM June 5 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
4. Modi et al: ESMO 2023 presentation 376O: Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): updated survival results of the randomized, phase 3 DESTINY-Breast04 study (Modi et al.)
5. Tsurutani et al. ESMO Poster presentation 388P: Subgroup analysis of patients (pts) with HER2-low metastatic breast cancer (mBC) with Brain metastases (BMs) at baseline from DESTINY-Breast04, a randomized phase 3 study of trastuzumab deruxtecán (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC)
6. Barco I, Garcia-Font M, García-Fernández A, Fraile M, Giménez N, González S, et al. Breast cancer patients developing distant metastasis at follow-up: Mortality-related factors. Breast J [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Jul 28];27(3):291–3. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.proxy-ub.rug.nl/doi/full/10.1111/tbj.14159>
7. Daily K, Douglas E, Romitti PA, Thomas A. Epidemiology of De Novo Metastatic Breast Cancer. Clin Breast Cancer [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Jul 28];21(4):302–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33750642/>
8. Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. Mol Biol Int. 2014;2090–182.
9. Onsum MD, Geretti E, Paragas V, Kudla AJ, Moulis SP, Luus L, et al. Single-cell quantitative HER2 measurement identifies heterogeneity and distinct subgroups within traditionally defined HER2-positive patients. American Journal of Pathology. 2013 Nov;183(5):1446–60.
10. Schettini F et al. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7:1.
11. Tarantino P et al. *J Clin Oncol*. 2020;38:1951-1962. DOI: 10.1200/JCO.19.02488
12. Ménard S, Balsari A, Tagliabue E, Camerini T, Casalini P, Bufalino R, et al. Biology, prognosis and response to therapy of breast carcinomas according to HER2 score. *Annals of Oncology*. 2008;19(10):1706–12.
13. Eggemann H, Ignatov T, Burger E, Kantelhardt EJ, Fettke F, Thomssen C, et al. Moderate HER2 expression as a prognostic factor in hormone receptor positive breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Oct;22(5):725–33.
14. Rossi V, Sarotto I, Maggiorotto F, Berchiolla P, Kubatzki F, Tomasi N, et al. Moderate Immunohistochemical Expression of HER-2 (2+) Without HER-2 Gene Amplification Is a Negative Prognostic Factor in Early Breast Cancer . *Oncologist*. 2012 Nov;17(11):1418–25.
15. Tervise Arengu Instituut, TAI https://www.tai.ee/sites/default/files/2022-05/V%C3%A4hk_Eestis_haigestumus_2019_ja_elulemus_2015_2019.pdf)

16. ESMO Breast Cancer Pocket Guideline 2023
17. ESMO mBC living guidelines <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>
18. NCCN Breast Cancer Guidelines/ Invasive Breast Cancer ver 5. 2023
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
19. ASCO CAP guidelines, <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cap-guidelines/current-cap-guidelines/recommendations-for-human-epidermal-growth-factor-2-testing-in-breast-cancer>
20. Wolff et al. HER2 testing in BC ASCO CAP Guideline update_2023 DOI: 10.1200/JCO.22.02864 Journal of Clinical Oncology 41, no. 22 (August 01, 2023) 3867-3872.
21. ICCR guidelines, <https://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/breast/invasive-carcinoma-of-the-breast/>
22. ENHERTU ravimi omaduste kokkuvõte https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_et.pdf
23. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. Clin Cancer Res 2016; 22: 5097-108.
24. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibodydrug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. Cancer Sci 2016; 107: 1039-46.
25. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. World J Clin Oncol. 2014 Aug 10;5(3):412-24. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.412. PMID: 25114856; PMCID: PMC4127612.
26. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu <https://www.riigiteataja.ee/akt/121062023005>
27. Lobbezoo D, van Kampen R, Voogd A, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? Br J Cancer. 2015;112(9):1445–51.
28. Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-low metastatic or unresectable breast cancer after chemotherapy [ID3935]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10813>
29. Hurvitz et al. ESMO 2023 Presentation 3770; A Pooled Analysis of Trastuzumab Deruxtecanin Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer With Brain Metastases (BMs) from DESTINY-Breast01, -02, and -03.
30. Twelves C, Cortes J, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. Breast Cancer Res Treat. 2014 Dec;148(3):553-61
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4243003/>
31. Kotsori AA, Dolly S, et al. Is capecitabine efficacious in triple negative metastatic breast cancer? Oncology. 2010;79(5-6):331-6;
<https://www.karger.com/Article/Abstract/323175>
32. Tutt A, Tovey H, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med. 2018 May;24(5):628-63
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6372067/>
33. Couch FJ, Hart SN, et al. Inherited Mutations in 17 Breast Cancer Susceptibility Genes Among a Large Triple-Negative Breast Cancer Cohort Unselected for Family History of Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015 Feb 1; 33(4): 304–311. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4302212/>

34. Robson ME, Tung N, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019 Apr 1;30(4):558-566
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6503629/>
35. Schmid P, Adams S, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2108-2121 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809615>
36. Courtney, D., Davey, M.G., Moloney, B.M. et al. Breast cancer recurrence: factors impacting occurrence and survival. *Ir J Med Sci* 191, 2501–2510 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11845-022-02926-x>

Taotluse esitamise kuupäev	15.detsember 2023
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	Maie Thetloff (<i>allkirjastatud digitaalselt</i>)
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	