

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Adjuvantravi trastuzumabemtansiiniga HER2-positiivse II-III staadiumi patsiendil, kel on jääktuumor rinnanäärmes ja/või lümfisõlmedes pärast neoadjuvantravi taksaani ja HER2-sihtmärkraviga (trastuzumabi või pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooniga).
Taotluse number <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>	1418
Kuupäev	18.04.2020

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. Adjuvantravi trastuzumabemtansiiniga (T-DM1) on näidustatud HER2-positiivsetel haigetel, kellel ei ole saavutatud täisravivastust peale neoadjuvantset ravi, neil on kõrgem risk haiguse taastekkeks. Antud uue raviga saab vähendada haiguse retsidiveerumist ja metastaseerumist. HER2-positiivne rinnavähk on agressiivne haigus, vajades lisaravi.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud andmete iseloomustus on asjakohane.

Eestis puuduvad täpsemad andmed konkreetselt HER2-positiivsete haigete arvu ja ravitulemuste osas.

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

Ravi näidustus ja tõenduspõhisus tuleneb KATHERINE uuringu põhjal, mis on III faasi randomiseeritud uuring (1). Esitatud tulemusnäitajad ja tulemused on korrektsed, statistiliselt- ja kliiniliselt olulised.

Esmane tulemusnäitaja oli 3-aasta invasiivse haiguse vaba elulemus (iDFS) 88,3% T-DM1 grupis versus 77% trastuzumabiga ainult (HR 0,50; 95% CI 0,39 – 0,64, $p < 0,001$), statistiliselt ja kliiniliselt oluline paranemine. Kaugmetastaasid tekkisid 3-aastasel jälgimisperiodil 10,5% T-DM1 ja 15,9% trastuzumabi grupis. Alagruppe vaadates (residuaaltuumori suurus, lümfisõlmede haaratus, hormoonretseptorite staatus, neoadjuvantse ravi valik) olid tulemused paremad T-DM1 kasutamisel.

Adjuvantse T-DM1 tulemuste osas puudub vahe, kas haige on saanud neoadjuvantselt HER2 ravi ainult trastuzumabiga või kombinatsioonis trastuzumab + pertuzumabi, praegune neoadjuvantne standardravi Eestis on keemiaravi koos trastuzumabi ja pertuzumabiga ($cT \geq 2$ või $cN \geq 1$). Adjuvantne T-DM1 vähendab haiguse taasteket mõlemal juhul 50%.

Patsiendid, kes said neoadjuvantselt trastuzumabi, siis invasiivne haigus tekkis 78 haigel T-DM1 grupis ja 141 haigel adjuvantse trastuzumabi grupis (HR 0,49; 95% CI, 0,37 – 0,65). Patsiendid, kes said neoadjuvantselt trastuzumab + pertuzumabi, siis adjuvantse T-DM1 grupis tekkis invasiivne haigus 13 haigel ja adjuvantse trastuzumabi grupis 24 haigel (HR 0,54; 95% CI, 0,27 – 1,06).

Esmase tulemusnäitajana on hinnatud invasiivse haiguse vaba elulemust, mitte üldist elulemust, mis vajab pikemat jälgimisperioodi. Invasiivse haiguse vaba elulemus on laialdaselt aktsepteeritud surrogaat üldisele elulemusele. Üldise elulemuse lõplikud andmed on oodata peale 10-aastast jälgimisperioodi.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

Rohkem kõrvaltoimeid esines T-DM1 grupis. 3.-4. astme kõrvaltoimetest oli T-DM1 grupis enam trombotsüütide arvu vähenemist (5,7%) ja hüpertooniat (2,0%). Raskeid kõrvaltoimeid tekkis T-DM1 grupis 94 haigel (12,7%) ja 58 haigel (8,1%) trastuzumabiga. T-DM1 ravi lõpetamise põhjuseks olid muutused vereanalüüsides (langenud trombotsüütide arv, kõrgeenenud bilirubiin ja maksaanalüüsid), perifeerne sensoorne neuropaatia. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamist oli enam T-DM1 grupis (18,0 % versus 2,1%).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Täienduseks taotluses esitatule: 19.12.2019 Euroopa Komisjon kinnitas antud teenuse näidustatud kasutamist.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Nõus taotluses esitatuga, alternatiiviks on praegune standardravi trastuzumabiga, KATHERINE uuring seda ka võrdleb.

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

Taotluses on esitatud rahvusvahelised peamised ravijuhised, mis soovivad antud teenust ja on tugeva tõenduspõhisuse kategooriaga (2-5).

ESMO ravijuhises on antud teenuse näidustus märgitud I, A (taotluses ei olnud lisatud kategooriat). (4)

I: Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity).

A: Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud tegevuste kirjeldus ja kuluandmed on asjakohased.

Trastuzumabemtansiini eelselt on vajalikud alati vereanalüüsid, kuid ainult trastuzumabi korral rutiinis vereanalüüsi ei ole vaja määrata.

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.

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, täiendatud 12.1

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule: vereanalüüs lisandub, sest alternatiivse trastuzumabiga ei ole vaja iga visiit vereanalüüsi määrata.

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

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

Adjuvantravi trastuzumabemtansiiniga on näidustatud HER2-positiivse varase rinnavähiga patsiendil, kellel on jääktuumor rinnanäärmes ja/või lümfisõlmedes pärast neoadjuvantravi taksaani ja HER2-sihtmärkraviga (trastuzumabi või pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooniga). Risk invasiivse haiguse retsidiveerumiseks või surmaks on 50% madalam trastuzumabemtansiiniga võrreldes trastuzumabiga üksi, absoluutne kasu on 8-12% riski vähendamisel. Kõrvaltoimete profiil on ootuspärane, vajadusel tuleb raviannuseid redutseerida, vastunäidustuste korral ravi jätkamine ainult trastuzumabiga. Adjuvantne trastuzumabemtansiin on soovitatud rahvusvahelistes ravijuhistes tugeva tõendus põhise kategooria ja efektiivsusega, kinnitatud uue standardravina HER2-positiivsel patsiendil peale neoadjuvantset ravi residuaalhaiguse korral.

18. Kasutatud kirjandus

1. von Minckwitz G et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:617-628
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1814017?articleTools=true>
2. *National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines in oncology: breast cancer version 3.2020.*
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
3. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early stage breast cancer. The St Gallen international consensus guidelines for the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2019 00: 1–17, 2019.
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0923753419609786?token=09A2973929758A50EF5EC9A096AE15387157FD90222C5FE1F005123F57DD4B1D15BE66ABBB36EA1A726BC5654814CE6F>
4. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30: 1194–1220, 2019
doi:10.1093/annonc/mdz173 Published online 4 June 2019.
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31287-6/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31287-6/pdf)
5. AGO (German Gynecological Oncology Group). Guidelines of the AGO Breast Cancer Committee.
<https://www.karger.com/Article/FullText/501000>