

**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	6172323
1.4. Taotleja e-posti aadress	onkoteraapia@kliinikum.ee anneli.elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Tõnis Metsaots
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	tonis.metsaots@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	229R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Trastuzumabderukstekaan (T-Dxd) monoterapiana mitteresetseeritava või metastaatilise HER2- positiivse rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt kaks raviliini HER2-positiivse rinnavähiga
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" 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	

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

Üldkulude ühikuhindade muutmine 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.

Taotluse eesmärgiks on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus ja efektiivne preparaat trastuzumabderukstekaan (T-Dxd) mitteopereeritava või metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi ravis.

Trastuzumabderukstekaan (T-Dxd) on uuritud II faasi uuringus DESTINY-Breast01 (DB01), kus hinnati T-Dxd efektiivsust ja ohutust HER2-positiivse metastaatilise rinnavähiga patsientidel, keda oli eelnevalt ravitud erinevate ravirežiimidega, keskmiselt olid patsiendid saanud kuus raviliini. (15-17)

Eelnevalt mitmeid erinevaid raviliine saanud patsientide seas saavutati T-DXd-raviga (annuses 5,4 mg/kg) oluline ja pikk progressioonivaba elulemus (PFS) **-19.4 kuud**. Üldine ravivastuse määr (ORR) oli kõrge - kinnitatud **ORR 62%** ning ravivastuse mediaankestvus (DOR) oli **18.2 kuud. (17)**

Ravivastust täheldati nii patsientidel, kelle haigus ei olnud reageerinud T-DM1-le, kui ka neil, kes progresseerusid ravi ajal või pärast seda.

DB01 uuringtulemuste alusel registreeriti T-Dxd monoravi HER2-positiivse metastaatilise rinnavähi 3. või hilisema liini ravis EMA poolt 20.jaanuaril 2021 ja FDA poolt 20.detsembril 2019.

Täiendavalt kinnitavad T-Dxd efektiivsust HER2 positiivse rinnavähi ravis 2021.a septembris avaldatud III faasi DESTINY-Breast03 uuringu tulemused, kus T-Dxd parandas võrreldes trastuzumabemtaniiniga metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi 2. liini ravis märkimisväärselt nii progressioonivaba elulemust (HR 0.28) kui ka ravivastuse määra (79.7% vs 34.2%).

Taotleja soovib kaaluda soodustuse laiendamist ka 2. rea ravile, tuginedes DESTINY-Breast03 tulemustele. Täiendavad andmed esitame esimesel võimalusel.

ORR-üldine ravivastus; DOR -ravivastuse kestvus; PFS- progressioonivaba elulemus

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“

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Trastuzumabderukstekaan (T-Dxd) monoterapiana mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt kaks raviliini HER2-positiivse rinnavähiga
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 <i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Rinnavähk on nii Eestis kui ka maailmas kõige sagedamini esinev vähk naistel (1; 2). Ligikaudu 15-20 % rinnakasvajatest esineb HER2 geeni amplifikatsioon, mis tõstab kasvaja agressiivsust, sellega kaasneb kõrgem haiguse retsidiiveerumise risk ning suurem suremus (3,4,5).</p> <p>Hoolimata edusammudest metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi ravis viimase 20 aasta jooksul, on tegemist jätkuvalt ravimatu haigusega.</p> <p>Eestis juhendatakse HER2+ mitteopereeritava/ metastaatilise rinnavähi ravimisel ESMO (12), ESO-ESMO (ABC5) (13) ja NCCN (14) ravijuhistest:</p> <p>1. liini standardraviks HER2 positiivse metastaatilise rinnavähi puhul on pertuzumab +trastuzumab ja dotsetakseel. 2. liini valikraviks on seni olnud trastuzumabemtansiin (T-DM1) Kolmanda või hilisema ravirea HER2+ metastaatilise rinnavähi patsientide elulemuse tulemused on seni olnud kehvad. Ilma trastuzumabderukstekaanita on rahvusvaheline standardravi HER2 positiivse rinnavähi 3. liini raviks tukatiniib+trastuzumab+kapetsitatiib (PFS 7.8 kuud, OS 21.9 kuud). (7) Tukatiniib on hetkel Eestis rahastamata. Eestis on 3. ravireas ainus soodustatud süsteemravi monoterapi keemiaraviga, mille ajalooline PFS 2.liinis olnud 5.6 kuud ning OS 14.9-20.4 kuud (6; 8)</p> <p>Eesti Haigekassa kaudu on eelnimetatud 1. ja 2. rea ravimid kättesaadavad vastavalt kehtestatud tingimustele.</p> <p>EHK kood 229R: Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, kolmenädalane ravikuur sisaldab järgmisi raviskeeme metastaatilise rinnavähi raviks:</p> <p>1 ravirida: pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja dotsetakseeliga metastaatilise rinnavähi raviks kuni haiguse progresseerumiseni, kui kasvajal esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsed) heas üldseisundis (ECOG 0–1) vistseraalsete metastaasidega patsiendil, kes ei ole varem saanud HER2-vastast ravi või kemoterapiat metastaatilise haiguse tõttu;</p> <p>2. ravirida: trastuzumabemtansiin monoterapiana mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks kuni haiguse progresseerumiseni, kui kasvajal esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsed), täiskasvanud patsiendil, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas eraldi või kombineeritult. Patsient peab olema saanud eelnevat ravi lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse tõttu või patsiendil peab olema tekkinud haiguse retsidiiv trastuzumab-adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu, seejuures ei tohi patsient olla saanud eelnevat ravi pertuzumabiga;</p>	

Seega, Eesti kontekstis võivad patsiendid saada kas pertuzumabi või trastuzumabemtansiini. Mõlema preparaadi manustamine 1. ja 2. liinis ei ole tervishoiuteenuste loetelu alusel võimalik. 3.liinis on kättesaadav vaid keemiaravi, mina manustatakse üldiselt monoterapiana..

Seetõttu oleks Eesti ravivõimalusi arvestades sobiv näidustus järgnev: Trastuzumabderukstekaan monoterapiana mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi raviks patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt kaks raviliini HER2-positiivse rinnavähiga.

Trastuzumabderukstekaan on HER2-le sihitud antikeha-ravimi konjugaat. See antikeha on humaniseeritud HER2-vastane IgG1, mis on ühendatud derukstekaaniga ehk topoisomeraasi I inhibiitoriga (DXd) tetrapeptiidipõhise lõhustatava ühenduslinkeri abil. Antikeha-ravimi konjugaat on plasmas stabiilne. Antikeha komponendi funktsioon on seonduda kasvajakudede pinnal ekspresseeruva HER2-ga ja vahendada HER2 üleekspresseerivates rinnavähirakkudes antikehast sõltuvat rakulist tsütotoksilisust. (18)

Pärast seondumist trastuzumabderukstekaaniga kompleks siseneb ja lüsoosomaalsed ensüümid, mis on vähirakkudes ülesreguleeritud, lõhustavad konjugaadi ühenduslinkeri. Pärast vabanemist põhjustab membraane läbiv DXd DNA-kahtustuse ja raku apoptootilise surma. Eksatekaani derivaat DXd on ligikaudu 10 korda potentssem kui irinotekaani aktiivne metaboliit SN-38. (18)

Trastuzumabderukstekaaniga soovitatav annus on 5,4 mg/kg manustatuna intravenoosse infusioonina iga 3 nädala tagant (21-päevase tsükliga) kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. (18)

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-Positive breast cancer, metastatic breast cancer.

Näidustuse aluseks olev kliiniline uuring on 2. faasi 1 haruga mitmekeskuseline avatud uuring Destiny Breast-01 (DB-01) kus hinnati trastuzumabderukstekaaniga toimet täiskasvanud HER2+ metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kes olid varem saanud ravi trastuzumabemtansiiniga. Avaldatud on kolme vaheanalüüsi andmed.

- Modi, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer; N Engl J Med. 2020 Feb 13;382(7):610-621. doi: 10.1056/NEJMoa1914510. (15)
- Modi S, Saura C, Yamashita T, Park Y H, Kim S B, Tamura K, Andre F, Iwata H, Ito Y, Tsurutani J, Sohn J, Denduluri N, Perrin C, Aogi K, Tokunaga E, Am S A, Lee K S, Hurvitz S A, Cortes J, Lee C, Liu Y, Zhang L, Shahidi J, Yver A, Baselga J, and Krop I E. Updated results from DESTINY-Breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive metastatic breast cancer. Poster PD3-06 presented at: the San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11, 2020d. (16)

- Cristina Saura, Shanu Modi, Ian Krop, Yeon Hee Park, Sung-Bae Kim, Kenji Tamura, Fabrice Andre, Hiroji Iwata, Yoshinori Ito, Junji Tsurutani, Joohyuk Sohn, Caleb Lee, Yali Liu, Jillian Cathcart, Jasmeet Singh, Toshinari Yamashita. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Updated Survival Results from a Phase 2 Trial (DESTINY-Breast01) Poster 279P presented at ESMO congress, September 16-21 2021 (17)

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 lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Trastuzumabderukstekaani efektiivsust ja ohutust vaadeldi mitmekeskuselises 2. faasi uuringus **DESTINY-Breast01**. (15) Uuring oli avatud ülesehitusega ning ühe uuritavate rühmaga. Uuringusse kaasati HER2-positiivse, mitteresetseeritava ja/või metastaatilise rinnavähiga patsiente, kes olid saanud varem vähemalt kaks liini HER2-vastast ravi, s.h. trastuzumabemtansiini (100%), trastuzumabi (100%) ja pertuzumabi (65,8%), keskmiselt olid patsiendid saanud kuus raviliini.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid ravimata või sümptomaatilised metastaasid ajus või kui neil oli anamneesis mitteinfektsioosne interstitsiaalne kopsuhaigus või pneumoniit, mille tõttu nad said glükokortikoidravi või praegune või kahtlustatav interstitsiaalne kopsuhaigus või pneumoniit.

HER2-positiivsuse (määratud kui HER2 IHC 3+ või ISH-positiivne) näitamiseks olid nõutavad arhiveeritud rinnakasvaja proovid. Uuringusse kaasatud patsientidel oli RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) kriteeriumite kohaselt vähemalt 1 mõõdetav haiguskoht.

Uuring koosnes kahest osast.

Uuringu esimene osa koosnes farmakokineetika ja annuse täpsustamise etapist, mille põhjal valiti uuringusse kaasatud patsientuurile parimaks sobivaks annuseks 5,4 mg/kg. Täpsemalt uuringu esimest osa siin taotluses ei kirjeldata.

Uuringu teises osas hinnati valitud annuse 5,4 mg/kg efektiivsust ja ohutust. Uuringu teine osa koosnes kahest kohordist: ühes neist (2a) kaasati patsiendid, kellel haigus oli progresseerunud kas trastuzumabemtansiini (T-DM1) ravi ajal või peale seda, teises (2b) olid patsiendid, kes olid T-DM1 ravi katkestanud muul põhjusel kui haiguse progresseerumine (nt kõrvaltoimete tõttu).

Uuring DESTINY-Breast01 viidi läbi 8 riigis 72 keskuses, kokku osales uuringu teises osas 184 naispatsienti, vanuse mediaan 55 aastat (vahemik: 28...96), 23,9% olid ≥ 65 -aastased; 54,9% valgenahalised, 38,0% Aasia päritolu, 2,2% mustanahalised või afroameeriklased. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) sooritusvõime 0 (55,4%) või 1 (44,0%); hormoonretseptori staatus oli positiivne 52,7%; vistseraalse haiguse esinemine 91,8%; varem ravitud ja stabiilsed aju metastaasid 13,0%; varasemate ravikordade arvu mediaan metastaaside korral: 6 (vahemik: 2...27); sihtkollide läbimõõtude summa < 5 cm: 42,4%, ≥ 5 cm: 50,0%.

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Trastuzumabderukstekaani 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	Uuringus ei olnud võrdlusgruppi																
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>2017 oktoober – 2019 august (15) Jälgimine kestab, 2021 septembris on avaldatud 2021 märtsi seisuga kuni 39,1 kuu jälgimisandmed. (17) Mediaan jälgimisaja kestus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esimene vaheanalüüs (DCO1- August 2019): 11,1 kuud (0,7-19,9) (15) • Teine vaheanalüüs (DCO2 - Juuni 2020): 20,5 kuud (0,7-31,4) (16) • Kolmas vaheanalüüs (DCO3 - Märts 2021): 26,5 kuud (0,7-39,1) (17) 																
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmane tulemusnäitaja oli RECIST v1.1 kohaselt kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (<i>objective response rate, ORR</i>) (täielik ravivastus pluss osaline ravivastus) ravikavatsusega (<i>intent-to-treat, ITT</i>) patsiendirühmas sõltumatu tsentraalse hinnangu põhjal.																
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Kinnitatud ORR tulemus sõltumatu tsentraalse hinnangu põhjal (ICR)</p> <p>Tabel 1</p> <table border="1" data-bbox="469 1196 1428 1556"> <thead> <tr> <th data-bbox="469 1196 798 1323">Ravikavatsuslik (ITT) analüüs</th> <th data-bbox="798 1196 1007 1323">DCO1 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)</th> <th data-bbox="1007 1196 1216 1323">DCO2 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)</th> <th data-bbox="1216 1196 1428 1323">DCO3 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="469 1323 798 1424">Kinnitatud ORR by ICR, n (%) 95% CI</td> <td data-bbox="798 1323 1007 1424">112 (60.9) 53.4-68.0</td> <td data-bbox="1007 1323 1216 1424">113a (61.4) 54.0-68.5</td> <td data-bbox="1216 1323 1428 1424">114 (62.0) 54.5-69.0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="469 1424 798 1489">Täielik ravivastus (CR) n (%)</td> <td data-bbox="798 1424 1007 1489">11 (6.0)</td> <td data-bbox="1007 1424 1216 1489">12 (6.5)</td> <td data-bbox="1216 1424 1428 1489">13 (7.1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="469 1489 798 1556">Osaline ravivastus (PR) n (%)</td> <td data-bbox="798 1489 1007 1556">101 (54.9)</td> <td data-bbox="1007 1489 1216 1556">101 (54.9)</td> <td data-bbox="1216 1489 1428 1556">101 (54.9)</td> </tr> </tbody> </table>	Ravikavatsuslik (ITT) analüüs	DCO1 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)	DCO2 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)	DCO3 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)	Kinnitatud ORR by ICR, n (%) 95% CI	112 (60.9) 53.4-68.0	113a (61.4) 54.0-68.5	114 (62.0) 54.5-69.0	Täielik ravivastus (CR) n (%)	11 (6.0)	12 (6.5)	13 (7.1)	Osaline ravivastus (PR) n (%)	101 (54.9)	101 (54.9)	101 (54.9)
Ravikavatsuslik (ITT) analüüs	DCO1 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)	DCO2 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)	DCO3 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)														
Kinnitatud ORR by ICR, n (%) 95% CI	112 (60.9) 53.4-68.0	113a (61.4) 54.0-68.5	114 (62.0) 54.5-69.0														
Täielik ravivastus (CR) n (%)	11 (6.0)	12 (6.5)	13 (7.1)														
Osaline ravivastus (PR) n (%)	101 (54.9)	101 (54.9)	101 (54.9)														
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Peamised teised tulemusnäitajad olid haiguse kontrolli määr, kliinilise kasu määr, ravivastuse kestus (DOR) ja progressioonivaba elulemus (PFS), üldine elulemus (OS), parim protsentuaalne muutus mõõdetavate kasvajatete mõõtude summas ning ohutus.																

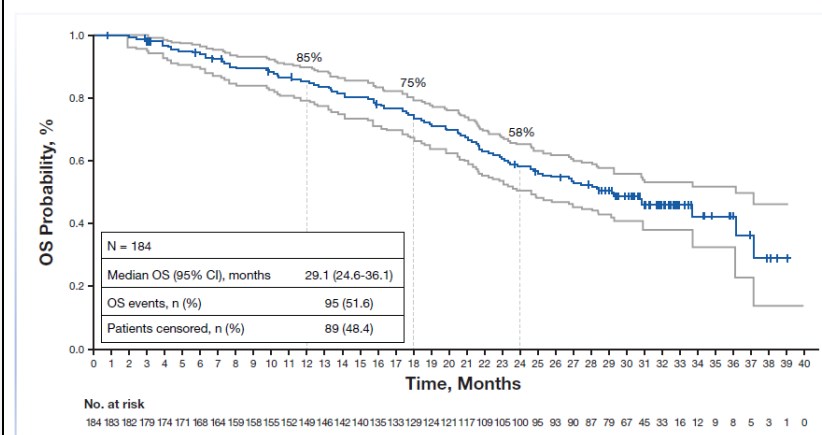
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Peamiste teiseste tulemusnäitajate tulemused ITT-populatsioonis andmete väljavõtte ajapunktide kaupa (15, 16, 17)

Tabel 2

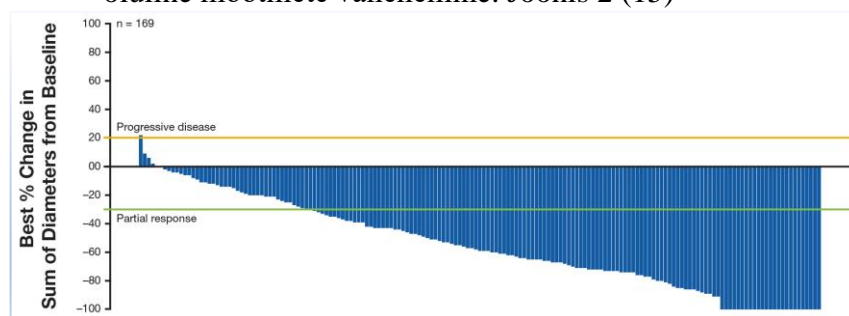
Ravikavatsuslik (ITT) analüüs	DCO 1 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)	DCO 2 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)	DCO 3 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)
Mediaan jälgimisaeg (vahemik), kuud	11.1 (0.7-19.9)	20.5 (0.7-31.4)	26.5 (0.7-39.1)
Ravile jäänud patsiendid, n (%)	79 (42.9)	37 (20.1)	28 (15.2)
Kinnitatud ORR (ICR), n (%)	112 (60.9)	113a (61.4)	114 (62.0)
95% CI	53.4-68.0	54.0-68.5	54.5-69.0
CR	11 (6.0)	12 (6.5)	13 (7.1)
PR	101 (54.9)	101 (54.9)	101 (54.9)
SD	67 (36.4)	66 (35.9)	65 (35.3)
PD	3 (1.6)	3 (1.6)	3 (1.6)
Ei ole hinnatav	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)
Mediaan DOR (95% CI), kuud	14.8 (13.8-16.9)	20.8 (15.0-NE)	18.2 (15.0-NE)
Mediaanaeg ravivastuseni (TTR) (95% CI), kuud	1.6 (1.4-2.7)		
Mediaan PFS (95% CI), kuud	16.4 (12.7-NE)	19.4 (14.1-NE)	19.4 (14.1-25.0)
Mediaan OS (95% CI), kuud	NE (NE-NE)	24,6 (23,1-NE)	29,1 (24,6-35,1)

- DCR (CR+ PR+ SD) 97%
- Kliinilise kasu määr (CBR) 76.1% (95% CI, 69.3 to 82.1) (15)
- OS-i tõenäosus. Vt Joonis 1 (17)



- Hinnanguline OS 12-kuul, 18- kuul, 24- kuul oli vastavalt **85%** (95% CI, 79-90), **75%** (95% CI, 67-80), ja **58%** (95% CI, 51-65)
- OS jälgimisaja kestuse mediaan oli 31.1 kuud (95% CI, 30.7-32.0)
- Mediaan OS hinnatud andmete 52% küpsuselt, 89 patsienti tsenseeritud

- Parim muutus (%) mõõdetavates tuumori mõõtmistes. Enamusel patsientidest, kelle kohta olid olemas nii algandmed kui hilisemad mõõtmisandmed, ilmnes mõõdetavates tuumorites oluline mõõtmete vähenemine. Joonis 2 (15)



- T-DXd kõrvaltoimete esinemine on käsitletud punktis 4.3. Pikemaajalise jälgimise ja andmete vahekokkuvõtte põhjal on üldine ohutusprofiil kooskõlas varem teatatuga. T-DXd demonstreerib jätkuvalt üldiselt talutavat ohutusprofiili, vähese ravi katkestamisega pikema ravi korral tekkinud kõrvaltoimete tõttu. Vt. Allolev tabel 3 ja 4 (15; 16; 17)

Tabel 3

Kõrvaltoime tüüp, n (%) ^a	DCO1 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)	DCO2 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)	DCO3 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)
Mistahes TEAE	183 (99.5)	183 (99.5)	183 (99.5)
Ravimiga seotud	183 (99.5)	183 (99.5)	183 (99.5)
TEAE grade ≥ 3	105 (57.1)	113 (61.4)	116 (63.0)
Ravimiga seotud	89 (48.4)	97 (52.7)	99 (53.8)
Annuse korrigeerimine			
TEAE seotud katkestamisega	28 (15.2)	34 (18.5)	35 (19.0)
Ravimiga seotud	27 (14.7)	33 (17.9)	33 (17.9)
TEAE seotud annuse vähendamisega	43 (23.4)	44 (23.9)	46 (25.0)
Ravimiga seotud	40 (21.7)	39 (21.2) ^b	43 (23.4)
TEAE seotud annuse katkestamisega	65 (35.3)	75 (40.8)	77 (41.8)
Ravimiga seotud	53 (28.8)	60 (32.6)	60 (32.6)
Surm			
TEAE seotud surmaga ^c	9 (4.9)	10 (5.4)	10 (5.4)
Ravimiga seotud	2 (1.1)	3 (1.6)	3 (1.6)

DCO, data cutoff; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TEAE, treatment-emergent adverse event. a Seose uuritava ravimiga määras kindlaks raviv uuringuarst.

b Põhineb uuringuarsti uuendatud hinnangul. c Igat järgmistest TEAE-dest seostati surmaga: hingamispuudulikkus, äge hingamispuudulikkus, haiguse progresseerumine, üldine kehalise tervise halvenemine, lümfangiit, kopsupõletik, pneumooniit, hemorraagiline šokk; Ühel patsiendil oli 2 surmaga seotud TEAE-d: äge neerukahjustus ja äge maksapuudulikkus.

Tabel 4. Ravimiga seotud Interstitsiaalne kopsuhaigus/Pneumoniit (a)			
Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD), n (%)	DCO 1 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)	DCO 2 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)	DCO 3 T-DXd 5.4 mg/kg (N=184)
Grade 1	5 (2.7)	6 (3.3)	7 (3.8)
Grade 2	15 (8.2)	16 (8.7)	16 (8.7)
Grade 3	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	4 (2.2)	5 (2.7)	5 (2.7)
Mistahes grade /kokku	25 (13.6)	28 (15.2)	29 (15.8)

DCO, data cutoff; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TEAE, treatment-emergent adverse event.
(a) Sõltumatu interstitsiaalse kopsuhaiguse hindamiskomisjoni poolt määratletud. DCO ajal ootasid 1 grade 1. sündmus ja 1 grade 3. sündmus hinnangut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	<p>Punktis 4.3.1 toodud kõrvaltoimete ja tüsistuste esinemissagedused Enhertu ravimi omaduste kokkuvõttest, p 4.8. Kõrvaltoimed) (18) Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid iiveldus (79,9%), väsimus (60,3%), oksendamine (48,7%), alopeetsia (46,2%), kõhukinnisus (35,9%), söögiisu vähenemine (34,6%), aneemia (33,8%), neutropeenia (32,5%), kõhulahtisus (30,8%), trombotsütopeenia (23,1%), kõha (21,4%), leukopeenia (20,5%) ja peavalu (20,1%).</p> <p>Kõige sagedasemad kõrvaltoimed riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogia kriteeriumite (NCI-CTCAE v.4.03) ≥ 3. astme kohaselt olid neutropeenia (18,8%), aneemia (9,0%), iiveldus (6,8%), väsimus (6,4%), leukopeenia (5,6%), lümfopeenia (5,1%), oksendamine (4,3%), trombotsütopeenia (4,3%), hüpokaleemia (3,4%), interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD, 3,0%), kõhulahtisus (2,6%), febrilne neutropeenia (1,7%), düspnoe (1,7%), kõhuvalu (1,3%), söögiisu vähenemine (1,3%) jaalaniini aminotransferaasi suurenemine (1,3%).</p>
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<p>Ülemiste hingamisteede infektsioon, neutropeenia, aneemia, leukopeenia, lümfopeenia, trombotsütopeenia, febrilne neutropeenia, hüpokaleemia, söögiisu vähenemine, peavalu, uimasus, silmade kuivus, interstitsiaalne kopsuhaigus, düspnoe, kõha, epistaksis, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhukinnisus, stomatiit, düspepsia, alopeetsia, lööve, üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid, Väsimus,alaniini aminotransferaasi suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi suurenemine, väljutusfraktsiooni vähenemine</p>

	<p>Infusiooniga seotud reaktsioonid</p>
Rasked kõrvaltoimed	<p>Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD). (18) Kliinilistes uuringutes (n = 234) esines interstitsiaalne kopsuhaigus 15,8%-l patsientidest. EnamikILD juhte olid 1. astme (3,8%), 2. astme (8,7%) või 3. astme (0,5%) juhud. 5. astme juhte esines 2,7%-l patsientidest. ILD esmakordse avaldumise aja mediaan oli 5,5 kuud (vahemik: 1,2...20,8 kuud) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).</p> <p><u>Neutropeenia.</u> Kliinilistes uuringutes (n = 234) teatati neutrofiilide arvu vähenemisest 32,5% patsientidel ja 18,8% patsientidel olid 3. või 4. astme juhud. Avaldumise aja mediaan oli 53 päeva (vahemik: 8 päeva kuni 18,0 kuud) ja esmakordse juhu kestus oli 22 päeva (vahemik: 2 päeva kuni 9,0 kuud). Febriilsest neutropeeniast teatati 1,7% patsientidel (vt lõik 4.2).</p> <p><u>Immunogeensus.</u> Nagu kõikide ravivalkude puhul, võib esineda immunogeensus. Kliiniliste uuringute käigus hinnatud kõigi annustega tekkisid 0,6%-l (4/640) hinnatavatest patsientidest pärast trastuzumabderukstekaani ravimist trastuzumabderukstekaani vastased antikehad. Antikehade tekkimise ja allergiliste reaktsioonide vahel ei tuvastatud mitte mingit seost.</p>
Võimalikud tüsistused	<p>Annustamine katkestati kõrvaltoimete tõttu 32,6%-l patsientidest, keda trastuzumabderukstekaani raviti. Annustamise katkestamisega seotud kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid neutropeenia (14,5%), aneemia (3,4%), ülemiste hingamisteede infektsioon (3,0%), leukopeenia (3,0%), ILD (2,6%), trombotsütopeenia (2,6%) ja väsimus (2,1%). Annust vähendati 23,4% patsientidel, keda trastuzumabderukstekaani raviti. Annuse vähendamise seotud kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus (3,8%), iiveldus (3,4%) ja neutropeenia (3,4%). Ravi katkestati kõrvaltoimete tõttu 12%-l patsientidest, keda trastuzumabderukstekaani raviti. Ravi jäädava lõpetamisega seotud kõige sagedasem kõrvaltoime oli ILD (9,4%).</p> <p>Eakad 234-st HER2-positiivse rinnavähiga patsiendist, keda raviti trastuzumabderukstekaani annusega 5,4 mg/kg, olid 26% vähemalt 65-aastased ja 5% vähemalt 75-aastased. Vähemalt 65-aastastel patsientidel täheldati 3. kuni 4. astme kõrvaltoimete sagedasemat esinemist (49%) võrreldes nooremate patsientidega (39%), mistõttu katkestati ravi kõrvaltoimete tõttu rohkem.</p> <p>2,7% patsientidel põhjustas surma ILD.</p>
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<p><u>Interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit:</u> trastuzumabderukstekaani 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.</p>	

Asümptomaatilise (1. astme) ILD/pneumoniidi korral kaalutakse kortikosteroidravi (nt $\geq 0,5$ mg/kg prednisolooni või samaväärset ravimit). Trastuzumabderukstekaani kasutamine tuleb katkestada, kuni seisund on leevenenud 0. astmeni, ja ravi võib jätkata, järgides SPC-s toodud juhiseid (tabel 2).

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

Trastuzumabderukstekaani 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.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluse koostajal puuduvad andmed teiste riikide kohta, kus ravim on ravikindlustatuile kättesaadav.

FDA poolt on trastuzumabderukstekaani taotletav näidustus heaks kiidetud 20.detsembril 2019. Näidustus: täiskasvanute raviks, kellel on mitteopereeritav või metastaatiline HER2-positiivne rinnavähk ja kes on metastaatilise rinnavähi raviks saanud kaks või enam HER2-vastast ravirida. (11)

Euroopa Raviameti CHMP komisjon väljendas oma positiivset arvamust 10.detsembril 2020 ja 20.jaanuaril 2021 sai trastuzumabderukstekaani Euroopa Liidus (EL) tingimusliku heakskiidu monoteerapiana, mitteopereeritava või metastaatilise HER2-positiivse rinnavähiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on saanud kaks või enam eelnevat HER2-vastast raviskeemi.

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 <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>
Tervishoiuteenus 1. keemiaravi, 228R	Haigekassa tervishoiuteenuse loetelu alusel puudub paraku ükski läänemaailmas kasutatav 229R ravialternatiiv (tukatiniib, lapatiniib neratiniib, tratuzumabiga jätkamine, margetuksimab). Kasutusel on monokemoterapia - 228R	

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>	
ESMO 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) (13)	2020	Trastuzumabderuxtekaan (DS-8201) näitas olulist aktiivsust II faasi uuringus eelnevalt mitmeid raviliine saanud HER2-positiivse ABC-ga patsientidel (raviliinide mediaan: 6) ja on sellistele patsientidele ravivõimaluseks, juhul kui ravim on registreeritud. Pulmonaarne toksilisus (interstitsiaalne kopsuhaigus/kopsupõletik) võib lõppeda surmaga ning nõuab aktiivset jälgimist ja nõuetekohast ravi. ESMO-MCBS v1.1 skoor: 2.	II/b Konsensuslikkus 98%
NCCN versioon 1.2022 (14)	2021	Süsteemne ravi HER2-positiivse retsidiveerunud ja mitteopereeritava (lokaalne või regionaalne) või 4. staadiumi (M1) haiguse korral: <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumabderuxtekaan 	Kategooria 1 <i>Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate</i>
AGO Recommendations for Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2021 (9)	2021	Trastuzumabderuxtekaan (LoE 2b/B/AGO+) on täiendav uus ravivõimalus HER2-positiivse MBC ravis eelnevalt mitmete raviridadega ravitud patsientidele.	<u>AGO recommendation: +</u> <i>(This investigation or therapeutic intervention is of limited benefit for patients and can be performed)</i> <u>Oxford grades of recommendations - B</u> <i>(consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies)</i> <u>Oxford levels of evidence - 2B</u> <i>(Individual cohort study))</i>
ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer (12)	2021	Trastuzumabderuxtekaan on 3. liini ravivalik patsientidel, kes ei ole seda 2. raviliinis saanud. Soovitus põhineb DESTINY-Breast01 uuringul. NB! Juhend soovib võimalusel trastuzumabderuxtekaani kasutada 2. raviliinis trastuzumabemtansiini asemel. Soovitus põhineb 2021. a ESMO kongressil avaldatud DESTINY-Breast03 uuringu alusel (12 kuu PFS 75.8 vs 34.1%, ORR 79.7% vs 34.2%).	ESMO-MCBS v1.1 skoor: 2; ESCAT skoor: I-A <i>(prospective, randomised clinical trials show the alteration-drug match in a specific tumour type results in a clinically meaningful improvement of a survival end point)</i>

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega.

Eestis pole standardravi 3. ravireas osas. Raviks kasutatakse erinevaid kättesaadavaid mono kemoterapia võimalikke variante.

DB01 uuringu 2021 märtsil tehtud vahekokkuvõtte põhjal näitab T-DXd olulist ja püsivat kasu, sh elulemuse paranemist varem HER2 vastast ravi saanud HER2-positiivse mBC-ga patsientidel. Trastuzumabderukstekaaniiga saavutatud ravitulemused on elu pikendavad (**DOR 18.2 kuud**, mediaan **PFS 19,4 kuud** (14,1-25,0), mediaan **OS 29,1 kuud** (24,6-36,1), OS 12, 18 ja 24 kuu jooksul vastavalt 85%, 75 % ja 58%).

Andmed täienevad pidevalt, kuid juba avaldatud andmete põhjal on selge, et ravi trastuzumabderukstekaaniiga pakub kliiniliselt olulist efektiivsuseelist võrreldes praeguse olemasoleva standardiga. (10) DESTINY-Breast01 uuringu andmetele tuginedes on trastuzumabderukstekaaniist saanud kiirendatud heakskiidu nii EMA kui ka FDA poolt. (10; 11)

2021 ESMO kongressil avaldati ka DESTINY-Breast03 (DB03) tulemused, mis kinnitavad trastuzumabderukstekaani efektiivsust ka varasemas, 2. raviliinis, võrreldes senise rahvusvahelise ravistandardiga, milleks on trastuzumabderukstekaani (T-DM1).

DB03 on esimene 3.faaasi randomiseeritud mitmekeskuseline avatud uuring, kus võrreldi T-DXd ja T-DM1 efektiivsust ja ohutust HER2+ mBC-ga 2. ravireas patsientidel, kes eelnevalt olid saanud ravi trastuzumabi ja taksaaniga. Trastuzumabderukstekaaniiga saavutati kliiniliselt väga tähendusrikas ja statistiliselt oluline riski langus võrreldes T-DM1-ga: (19)

- mPFS HR 0,28 ($P = 7,8 \times 10^{-22}$); mediaan PFS ei saavutanud T-DXd-ga võrreldes 6,8 kuud T-DM1 harus.
- mPFS *Investigator Assessment* järgi 25.1 kuud vs 7.2 kuud, HR 0.26
- 12 kuu PFS 75.8% (69.8-80.7) versus 34.1% (27.7-40.5) T-DM1-ga
- ORR 79.7% (74.3-84.4) vs 34.2% (28.5-40.3) T-DM1-ga
- Hinnanguline 12-kuulise OS oli T-DXd puhul 94,1% (95% CI, 90,3-96,4) ja T-DM1 puhul 85,9% (95% CI, 80,9-89,7); HR: 0,5546 (95% CI, 0,3587-0,8576; $p = 0,007172$ ei ületanud statistilisuse olulisuse jaoks etteantud piiri).
- Täheldati sarnast ravimiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedust. Ravimiga seotud surmajuhtumeid kummaski harus ei esinenud.
- Ravimiga seotud interstitsiaalset kopsuhaigust (ILD) esines 10,5% -l T-DXd-ga patsientidest (enamik [9,7%] aste 1/2; 0 juhtumit aste 4/5) vs 1,9% T-DM1-ga (kõik aste 1/2)

DB03 tulemuste alusel soovib värske, 19.oktoobril 2021 avaldatud ESMO metastaatilise rinnavähi ja 24. novembril 2021 avaldatud NCCN rinnavähi ravijuhend kasutada trastuzumabderukstekaani juba 2. raviliinis trastuzumabderukstekaani asemel (vt punkt 5.2)

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Ravi trastuzumabderukstekaaniiga määrab arst ja seda tuleb manustada vähivastaste ravipreparaatide kasutamises kogenud tervishoiutöötaja järelevalve all.

Trastuzumabderukstekaaniiga ravitavatel patsientidel peab olema dokumenteeritud kasvaja HER2-positiivne 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-staatus hinnata alternatiivse valideeritud meetodiga.

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. Algannus tuleb manustada 90-minutilise intravenoosse infusioonina.

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

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

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	<p>Teenust osutavad vaid vähivaviga tegelevad tervishoiuasutused, kellel on olemas vastav tegevusluba</p> <p>-SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) -SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) -Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)</p>
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Ambulatoorne 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	
<p>Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).</p> <p>Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.</p>	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei ole
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 mediaan 19,4 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	21	10	210
2. aasta	35	11	396
3. aasta	40	11	452
4. aasta	42	11	482
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>Eesti Vähiregistri andmetel (2) (esmasjuhud leviku järgi diagnoosimisel, naised) oli 2018. aastal 836 esmast rinnavähi juhtu, neist kaugmetastaasidega või kauglearenenud haigusega oli kokku 111 (13%). (56 juhul/ 7%) pole haiguse staadium registris märgitud).</p> <p>HER-2 positiivsed on PERHi viimase 5 aasta statistika põhjal neist 16.5%, ehk 2018 aasta statistikale tuginedes vastavalt 138 (16.5%) HER2 positiivset patsienti. Esmaseid metastaatilisi on neist 18 patsienti ning metastaseerub pärast radikaalset ravi (viimastel aastatel tõhustunud neoadjuvantset ja adjuvantset ravi arvesse võttes) umbes 10%, ehk 12 patsienti. Kliinilise kogemuse alusel jõuab neist kolmanda liinini ning kvalifitseerub ravile T-DXd-ga umbes 70%. Seega on prognoositav patsientide arv, kes vajaksid ravi T-DXd-ga $(18+12) \times 0.7 = 21$ patsienti aastas.</p> <p>Arvutuse aluseks on PFS Kaplan-Meier kõver, mille alusel saab öelda, et 2. aastal jätkab ravi 65%, 3. aastal 40% ja 4. aastal 35% ravi alustanud patsientidest.</p> <p>Täpsete andmebaaside puudumise tõttu on vajadusprognoos ligikaudne.</p>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel			

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviastutused.

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	229R	60 % teenuse mahust
<i>SA Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	229R	25 % teenuse mahust
<i>AS Ida-Tallinna Keskhaigla</i>	229R	15 % teenuse mahust

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

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>	Teenus ei asenda olemasolevat teenust vaid täiendab kasutusel olevat HER2+ metastaatilise rinnavähi ravi. Trastuzumabderuksteakaani ravi korral ei manustata patsiendile samaaegselt teisi HER2 vastaseid ravimeid
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	Ravijuhtude arv jääb samaks.
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>	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 taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u>	Haiguse progressiooni kontrolluuringud on võrreldavad praeguse nõ jälgimisperioodi uuringutega, mistõttu lisakulutusi ette ei ole näha.

<i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuslehest võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehestuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Andmed puuduvad. Taotletava teenuse puhul võib eeldada töövõimetuslehestuse väiksemat kestust (kui isik käib vaatamata diagnoosile ja ravile tööle). Põhjuseks taotletava ravi suurem efektiivsus. DESTINY-Breast01 uuringu alusel. HER2 + mBC patsiendi keskmine vanus on 55
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

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloo hoidja poole.

Kontaktandmed:

Maie Thetloff

AstraZeneca Eesti OÜ

Tallinn

Email: maie.thetloff@astrazeneca.com

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloo hoidja poole.

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 Lühikokkuvõte kulutõhususest
Ühendkuningriik (NICE) (20)	20.04. 2021	Trastuzumabderuksteakaani soovitatakse kasutada Vähiravimite Fondis (<i>Cancer Drugs Fund</i>) kui võimalust HER2-positiivse mitteopereeritava või metastaatilise rinnavähi raviks täiskasvanutel pärast 2 või enam HER2-vastast ravi. Seda soovitatakse ainult juhul, kui järgitakse kokkulepitud ravile juurdepääsu lepingu (<i>managed access agreement</i>) tingimusi.
Šotimaa (SMC) (21)		Kulutõhususe analüüs on hindamisel, publikatsiooni on oodata 17.01.2022
Kanada (pCODR)		Ei ole veel kulutõhusust hinnatud.

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 <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>	Ravim manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelvalve all, seega on vähetõenäoline, et ravimit saaks väärkasutada Ravi viivad läbi üksnes onkoloogid. Teenuse kasutamine on põhjendatud vaid eelpool nimetatud kriteeriumite alusel.
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>	Puudub, ravimit manustatakse vastavalt Haigekassa kehtestatud tingimustele. Progressiooni korral pole patsiendi ega arsti huvides raviga jätkamine.
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>	Ei kohaldu
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ohutuse seisukohalt puudub vajadus lisatingimuste sätestamiseks.
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>	
Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks peab see vastama eelpooltoodud tingimustele.	

13. Kasutatud kirjandus
<i>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.</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Globocan. Breast Cancer Fact Sheet.2018. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf. Accessed: 05 Oct 2021. 2. Eesti Vähiregister 2018 3. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. J Clin Oncol 2009; 27: 5700-6. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.2025 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19884543/ 4. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. Clin Med Res 2009; 7: 4-13. doi: 10.3121/cmr.2009.825 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19574486/ 5. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987;235(4785):177-82 doi: 10.1126/science.3798106. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3798106/

6. Jackisch, C et al. Impact of trastuzumab treatment beyond disease progression for advanced/metastatic breast cancer on survival – Results from a prospective, observational study in Germany. *The Breast* Vol 23, Issue 5, October 2014, Pages 603-608 <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.06.003>
7. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597-609. doi: 10.1056/NEJMoa1914609 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825569/>
8. von Minckwitz, G et al. Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study. *J Clin Oncol.* 27, no. 12 (April 20, 2009) 1999-2006. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6618 https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.19.6618?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
9. AGO Recommendations for Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2021 *Breast Care* 2021;16:228–235 231 DOI: 10.1159/000516420 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34248463/>
10. EMA CHMP assessment report. Dec 10, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enhertu-epar-public-assessment-report_en.pdf
11. FDA approval. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-option-patients-her2-positive-breast-cancer-who-have-progressed-available>
12. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer; *Ann Oncol.* 2021; 32 (11): 1475-1495 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>
13. ESMO 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
14. NCCN rinnavähi ravijuhis Versioon 1.2022- 24.november 2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf
15. Modi, et al.Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer; *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):610-621. doi: 10.1056/NEJMoa1914510. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825192/>
16. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park Y H, Kim S B, Tamura K, Andre F, Iwata H, Ito Y, Tsurutani J, Sohn J, Denduluri N, Perrin C, Aogi K, Tokunaga E, Am S A, Lee K S, Hurvitz S A, Cortes J, Lee C, Liu Y, Zhang L, shahidi J, Yver A, Baselga J, and Krop I E. Updated results from DESTINY-Breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive metastatic breast cancer. Poster PD3-06 presented at: the San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11, 2020d. https://cancerres.aacrjournals.org/content/81/4_Supplement/PD3-06
17. Cristina Saura, Shanu Modi, Ian Krop, Yeon Hee Park, Sung-Bae Kim, Kenji Tamura, Fabrice Andre, Hiroji Iwata, Yoshinori Ito, Junji Tsurutani, Joohyuk Sohn, Caleb Lee, Yali Liu, Jillian Cathcart, Jasmeet Singh, Toshinari Yamashita. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Updated Survival Results from a Phase 2 Trial (DESTINY-Breast01) Poster 279P presented at ESMO congress, September 16-21 2021 <https://www.annalsof Oncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2902791-5>
18. ENHERTU ravimi omaduste kokkuvõte https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_et.pdf
19. Cortez, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine(T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breastcancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. Presentation at ESMO 2021 congress, abstract LBA1. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2087>
20. NICE Final appraisal document: Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies. National Institute for Health and Care Excellence. April 20, 2021. Accessed April 20, 2021. <https://bit.ly/3as2YIK>

21. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-full-smc2388/>

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2021
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	<i>(allkirjastatud digitaalselt)</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	