

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse 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
Taotluse number	1641
Kuupäev	08.05.2024

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

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Trastuzumabderukstekaan (TDxd) on näidustatud 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.

Teenuse osutamise näidustus on õige, asjakohane ning põhjendatud Eesti oludes.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Esitatud haiguse iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane.

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

TDxd on antikeha-ravimi konjugaat, mis koosneb humaniseeritud HER2-vastasest monoklonaalsest antikehast, mis on seotud topoisomeraas I inhibiitoriga tetrapeptiidipõhise lõhustatava ühenduslinkeri abil. TDxd on varasemalt heaks kiidetud metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi raviks.

Taotluses tuginetakse TDxd ravi tulemuslikkuse kohta DESTINY-breast04 (1) uuringule. DESTINY-breast04 on III faasi randomiseeritud mitmekeskuseline avatud uuring, mis uuris trastuzumabderukstekaan HER2 madala tasemega metastaatilise või mitteresetseeritava rinnavähiga patsientidel, kes olid saanud varasemalt ravi 1-2 eelmise rea keemiaraviga. HER2 madal tase on defineeritud kui skoor 1+ immunohistokeemilisel analüüsil või IHC skoor 2+ ja negatiivne tulemus in situ hübriidatsioonis.

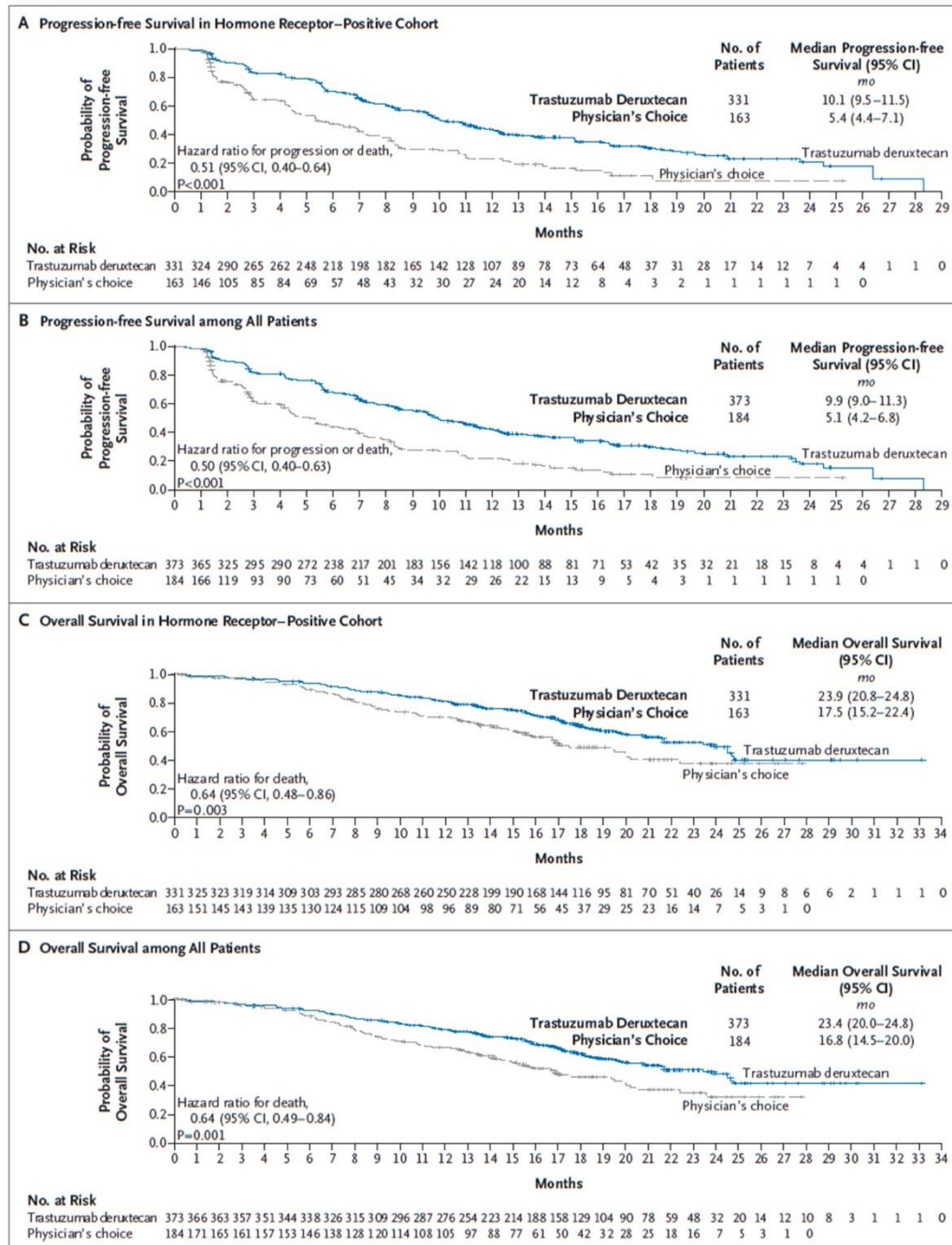
Uuringusse kaasati 557 patsienti, kes jaotati kahte rühma suhtes 2:1 saama TDxd (373 patsienti) või arsti valikul keemiaravi (184 patsienti) (kas kapetsitabiini, eribuliini, gemtsitabiini, paklitakseeli või nab-paklitakseeli). TDxd grupis 331-l oli hormoonretseptor (HR) positiivne haigus ning keemiaravi grupis oli HR positiivne haigus 163 patsiendil. TDxd manustati intravenoosselt iga 3 nädala tagant annuses 5,4mg/kg kehakaalu kohta.

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (PFS) HR positiivse haigusega patsientidel. Peamised teised tulemusnäitajad oli PFS uuringu üldpopulatsioonis ning üldine elulemus (OS) HR positiivses kohordis ning üldpopulatsioonis. Teised lisatulemusnäitajad objektiivse ravivastuse määr, ravivastuse kestus ning patsientide teatatud ravitulemused.

Esmane tulemusnäitaja: PFS HR+ kohordis oli 10,1 kuud (95%CI, 9,5...11,5) TDxd grupis ning 5,4 kuud (95% CI, 4,4...7,1) keemiaravi grupis (riskide suhe (HR) 0,51; 95% CI, 0,40...0,64; P<0,001).

Teised tulemusnäitajad: üldpopulatsioonis oli PFS 9,9 kuud (95% CI, 9,0...11,3) TDxd grupis ning 5,1 kuud (95% CI, 4,2...6,8) keemiaravi grupis (HR 0,50; 95% CI, 0,40...0,63; P<0,001). OS oli HR+ kohordis 23,9 kuud (95% CI, 20,8...24,8) TDxd grupis ning 17,5 kuud (95% CI, 15,2...22,4) keemiaravi grupis (HR 0,64; 95% CI, 0,48...0,86; P=0,003). Üldpopulatsioonis oli OS 23,4 kuud (95% CI, 20,0...24,8) TDxd grupis ja 16,8 kuud (95% CI, 14,5...20,0) keemiaravi grupis (0,64; 95% CI, 0,49...0,84; P=0,001).

Uuringust tulemustest selgus, et TDxd on oluliselt parem kui monokeemiaravi HER2 madala tasemega metastaatilise rinnavähiga patsientidel. TDxd parandas oluliselt nii progressioonivaba elulemust kui üldist elulemust nii HR+ kohordis kui ka uuringu üldpopulatsioonis.



Joonis. DESTINY-breast04 uuringu tulemused.

Taotluses esitatud uuring on asjakohane ning tulemused usaldusväärsed, andmed on asjakohaste tulemusnäitajate kohta ning tulemused on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised. Muid asjakohaseid uuringuid PubMed andmebaasist ei leidnud.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste esinemissagedused DESTINY-breast04 uuringu andmete alusel. Lisaks on toodud ka kõrvaltoimete esinemissagedused ravimi omaduste kokkuvõttest.

DESTINY-breast04 (1) uuringus esines 3. astme või tõsisemaid kõrvaltoimeid esines 52,6% patsientidest kes said TDxd ja 67,4% nendest kes said keemiaravi. Interstitsiaalset kopsuhaigust või pneumoniiti esines 12,1% TDxd grupis, 0,8% esines 5.astme kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimete esinemissagedus oli TDxd ja keemiarav gruppides sarnane. TDxd grupis esines oluliselt rohkem interstitsiaalset kopsuhaigust/pneumoniiti, mis on TDxd kasutamisel oluline risk, millega peab arvestama. Taotluses on välja toodud ka interstitsiaalse kopsuhaiguse/pneumoniidi käsitus.

Tabel. DESTINY-breast04 uuringus esinenud kõrvaltoimed

Table 3.

Most Common Drug-Related Adverse Events (in $\geq 20\%$ 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 (%)</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 amino transaminases	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

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses on esitatud tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta kliinilise uuringu alusel.

Publitseeritud andmeid trastuzumabderuksteakaani kasutamise kohta madala HER2-tasemega patsientidel pole saadaval. Antud näidustusel on TDxd FDA poolt heaks kiidetud augustis 2022 ning Euroopa Liidus on taotletava teenuse näidustus kinnitatud 26. jaanuaril 2023.

6. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Taotluses nimetatud alternatiivid on asjakohased ning raviks tavapraktikana. Tõendus põhisis võrreldes kemoterapiaga (mis on senine standardravi) on toodud punktis 3.

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

TDxd kasutamine madala HER2 tasemega metastaatilise rinnavähi raviks sisaldub ESMO (European Society for Medical Oncology) 2023 aasta ravijuhistes (2) ning NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2023 aasta ravijuhistes (3). ESMO on T-DXd-le andnud kliinilise kasu skoori 4, mis on kõrgeim võimalik skoor metastaatilise haiguse ravi puhul ning NCCN hinnangul on T-DXD kategooria 1, valikravim (2, 3)

Taotluses on kajastatud asjakohased ravijuhised ning viidatud ravijuhendid toetavad DTxd kasutamist madala HER2 tasemega metastaatilise rinnavähi raviks.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

TDxd tuleb manustada vähivastaste preparaatide kasutamise kogunud tervishoiutöötaja järelevalve all. TDxd soovitatav annus on 5,4mg/kg manustatuna intravenoosse infusioonina iga 3 nädala tagant kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

TDxd on emetogeenne, enne iga ravimi annust tuleb patsientidel kasutada premedikatsiooni kahest või kolmest ravimist koosneva kombineeritud raviskeemiga (nt deksametasoon koos 5HT3 retseptori antagonistiga ja/või NK1 retseptori antagonistiga, samuti teised ravimid vastavalt näidustusele). (4) Kui patsiendil tekivad infusiooniga seotud sümptomid, tuleb trastuzumabderuksteakaani infundeerimise kiirust vähendada või infundeerimine katkestada.

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta. Taotleja poolt kuluandmeid pole esitatud.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotletaval näidustusel ei ole teenus kasutusel olnud.

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

Prognoositav patsientide arv on esimesel aastal 35 isikut, teisel aastal 52 isikut, kolmandal aastal 59 isikut ja neljandal aastal 60 isikut. Prognoositav teenuse osutamise kordade arv on esimesel aastal 420, teisel aastal 732, kolmandal aastal 827 ja neljandal aastal 837.

Taotluses esitatud prognoositavad andmed teenust vajavate patsientide arvu ja teenuse osutamise kordade arvu kohta on adekvaatsed.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Võrreldes praegu kehtiva standardraviga lisateenuseid ei lisandu.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Ei ole kohaldatav

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

Trastuzumabderuksteakaani ravi korral ei manustata patsiendile samaaegselt teisi HER2 vastaseid ravimeid

Trastuzumabderuksteakaani kasutusega väheneb keemiaravi kasutus HER2 madala tasemega rinnavähiga patsientidel (kood 228R) (5)

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

Uusi ravijuhte ei lisandu.

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

Teenuse osutamisega kaasnevate kõrvaltoimete ohjamiseks vajaminevad uuringud on loetletud ohutuse peatükis

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

Lisakulutusi ette ei ole näha.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Puuduvad andmed

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

Ei ole kohaldatav.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Ravi ordineerivad ainult onkoloogid ning vastavalt Haigekassa kehtestatud tingimustele – ravimi väär- ja liigkasutamine vähetõenäoline.

Taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär- ja liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei kohaldu.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ei ole vajalik.

17. Kokkuvõte

Taotletakse trastuzumabderukstekaani lisamist tervishoiuteenuste loetellu mitteopereeritava või metastaatilise madala HER2-tasemega rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud metastaatilise haiguse tõttu keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist.

Alternatiivseks raviviisiks on keemiaravi, mis on seni kasutusel standardravina. Trastuzumabderukstekaani tulemuslikkust ja ohutust võrreldes keemiaraviga võrdles DESTINY-Breast04 uuring, kus hinnati TDxd efektiivsust ja ohutust varasemalt 1-2 keemiaravi liini saanud patsientidel, kellel oli madala HER2-tasemega mitteopereeritav ja/või metastaatiline rinnavähk koos HR- positiivse või HR-negatiivse haigusega.

HR-positiivses kohordis saavutati TDxd raviga oluline PFS paranemine: PFS TDxd grupis oli 10,1 kuud ning keemiaravi grupis 5,4 kuud (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 TDxd rühmas PFS 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).

Ohutusprofiil oli TDxd ja keemiaravi kasutamisel sarnane. Sagedasemateks kõrvaltoimeteks olid iiveldus (73%), väsimus (47,7%), alopeetsia (37,7%), oksendamine (34%), neutropeenia (33,2%), aneemia (33,2%), vähenenud söögiisu (28,6%), trombotsütopeenia (23,7%), tõusnud aminotransferaasi tase (23,5%), leukopeenia (23,2%), diarröa (22,4%) ja kõhukinnisus (21,3%). Interstitsiaalne kopsuhaigus või pneumoniit on endiselt oluline trastuzumabderukstekaaniga seotud risk. Interstitsiaalset kopsuhaigust/pneumoniiti esines TDxd rühmas 12,1% patsientidest.

TDxd kasutamine madala HER2 tasemega metastaatilise rinnavähi raviks sisaldub ESMO 2023 aasta ravijuhistes ning NCCN 2023 aasta ravijuhistes . ESMO on TDxd-le andnud kliinilise kasu skoori 4 ning NCCN hinnangul on TDxd kategooria 1, valikravim.

18. Kasutatud kirjandus

1. Modi et al Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. NEJM June 5 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
2. ESMO mBC living guidelines <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>
3. NCCN Breast Cancer Guidelines/ Invasive Breast Cancer ver 5. 2023 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=141>
4. ENHERTU ravimi omaduste kokkuvõtte https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_et.pdf
5. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu <https://www.riigiteataja.ee/akt/121062023005>