

Tervishoiu toimetised



HER2-positiivsete rinnakasvajate kemoterapia kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH21

Tartu Ülikool
2016

HER2-positiivsete rinnakasvajate kemoterapia kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH21

Käesoleva raporti on koostanud:

- Aidi Adamson, Tartu Ülikooli onkoloogia arst-resident
- Jana Jaal, Tartu Ülikooli Kliinikumi vanemarst-õppejõud onkoloogia erialal
- Kaidi Jõgi, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik
- Heti Pisarev, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi biostatistika lektor
- Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor
-
- Keeletoimetaja – Piia Taremaa
- Kujundus ja küljendus – Margus Sarapuu

Viide raportile:

- Adamson A, Jaal J, Jõgi K, Pisarev H, Kiivet R-A. HER2-positiivsete rinnakasvajate kemoterapia kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2016.
-
- HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhusus:
ISBN 978-9985-4-0976-3 (trükis)
ISBN 978-9985-4-0977-0 (pdf)

Sisukord

Lühendid ja mõisted 2

Kokkuvõte..... 3

1. Raporti eesmärk ja ülesehitus 5

2. Raporti metoodika..... 7

3. Rinnavähk10

3.1. Rinnavähi etioloogia ja kulg..... 10

3.2. Rinnavähi epidemioloogia 11

3.3. HER2-positiivne rinnavähk ja HER2 määramine12

4. Rinnavähi ravi.....14

4.1. Lokaalse ja regionaalse levikuga rinnavähi ravi 15

4.2. Metastaatilise rinnavähi ravi..... 16

4.3. Rinnavähi ravijuhendid 16

4.4. Rinnavähi kemoterapia raviskeemid 20

5. HER2-positiivse rinnavähi kemoterapia 24

5.1. Trastuzumab 24

5.2. Pertuzumab 27

5.3. Trastuzumabemtansiin 30

5.4. Kokkuvõte bioloogiliste ravimite efektiivsusest32

6. Rinnavähi kemoterapia Eestis 34

6.1. Rinnavähi keemiaravi Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus..... 34

6.2. Rinnavähi raviskeemid Eestis raviarvete analüüsi andmetel.....36

6.3. Rinnavähi ravivalikud ja -kulud Eestis esmasel haigestumisel37

7. Raviskeemide võrdleva kulutõhususe uuringud..... 40

8. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel..... 43

8.1. Pertuzumabi kliiniline efektiivsus43

8.2. Andmed pertuzumabi maksumuse kohta 44

8.3. Pertuzumabi kulutõhususe hinnang Eesti tingimustes45

8.4. Trastuzumabemtansiini kliiniline efektiivsus..... 46

8.5. Andmed ravimi trastuzumabemtansiini maksumuse kohta.....47

8.6. Trastuzumabemtansiini kulutõhususe hinnang Eesti tingimustes 48

8.7. Kokkuvõte kulutõhususe hinnangutest..... 50

9. Eelarve mõju analüüs51

9.1. Stsenarium „trastuzumabi maksumus väheneb“51

9.2. Stsenarium “lisandub pertuzumab”52

9.3. Stsenarium “lisandub trastuzumabemtansiin” 54

10. Järeldused ja soovitused..... 56

Kasutatud kirjandus 59

Lisa 1. Lähteülesanne..... 63

Lisa 2. Teenuse 314R kemoterapiakuurid 2016. a kui trastuzumabi hind on –30%... 67

Lisa 3. Teenuse 314R hind, kui lisandub pertuzumab või trastuzumab 69

Lisa 4. Esmaste rinnavähihaigete määratlemise kriteeriumid 70

Summary..... 72

Lühendid ja mõisted

ESMO – ingl *European Society for Medical Oncology* (www.esmo.org)

HER2 – ingl *human epidermal growth factor receptor 2*; inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptor

ICER – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega

LYG – ingl *life years gained* (ka ingl *life years saved*, LYS); võidetud eluaasta; mingi sekkumise tulemusena ära hoitud suremuse arvelt võidetud eluaastate arv võrreldes alternatiivse sekkumisega [(oodatav eluiga miinus vanus surma hetkel ravimiga A) miinus (oodatav eluiga miinus vanus surma hetkel ravimiga B)]

NCCN – ingl *National Comprehensive Cancer Network* (www.nccn.org)

OS – ingl *overall survival*; üldine elulemus

PFS – ingl *progression-free survival*; progressioonivaba elulemus; aeg ravi algusest kuni haiguse progressiooni või patsiendi surmani

QALY – ingl *quality adjusted life year*; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale

TTH – tervisetehnoloogiate hindamine (ingl *health technology assessment*, HTA); protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbipaistaval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervisetehnoloogia kasutamisega seotud meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste küsimuste kohta, pakkumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks

Adjuvantravi – süsteemne kemoterapia pärast rinnavähi operatsiooni, kestusega kuni 6 kuud

Neoadjuvantravi – süsteemne kemoterapia, mida rinnavähi korral rakendatakse enne planeeritavat operatsiooni, et vähendada kasvaja mõõtmeid

Kokkuvõte

Rinnavähk on naistel kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja, mis on varases staadiumis avastamise korral teiste kasvajatega võrreldes suhteliselt hästi ravitav. Samas on ka Eestis ligikaudu pooltel rinnavähi diagnoosiga naistel haigus avastamise hetkel kauglearenenud staadiumis. Rinnavähki, mille raku pinnal on rohkelt inimese epidermaalset kasvufaktori 2. tüüpi retseptorit (HER2), iseloomustab agressiivne haiguse kulg ning halb prognoos. Ligikaudu 20% kõikidest rinnavähkidest moodustab HER2-positiivne alatüüp.

Enamik rinnavähi kemoteeraapiaks kasutatavaid ravimeid toimivad nii HER2-negatiivse kui ka HER2-positiivse rinnavähi vastu, kuid siinses raportis käsitletavat trastuzumab, pertuzumab ja trastuzumabemtansiin on efektiivsed ja neid tuleks kasutada ainult patsientidel, kelle kasvajal esineb tugev HER2 üleekspressioon (IHC 3+) või HER2 geeni amplifikatsioon, mis on kindlaks tehtud täpse ja valideeritud analüüsi abil.

Raporti eesmärk on hinnata Eesti ravipraktika vastavust rahvusvahelistele ravistandarditele, analüüsida täiendavaid ravivõimalusi HER2-positiivsete rinnavähi kemoteeraapiakuuri ning anda soovitusi rinnavähi kemoteeraapiakuuri rakendamise tingimuste uuendamiseks. Selleks koostati teaduskirjanduse ülevaated kolme ravimi – trastuzumabi, pertuzumabi ja trastuzumabemtansiini – kliinilise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta. Eesti rinnavähi ravipraktika hindamiseks teostati Eesti Haigekassa raviarvete analüüs, mis oli suunatud esmaste rinnavähi juhtude ravitaktika ja ravikulude kirjeldamisele.

Trastuzumabi efektiivsust on hinnatud mitmes randomiseeritud kliinilises uuringus ja ligi 15-aastane kasutamiskogemus kogu maailmas on kujundanud konsensusliku veendumuse, et trastuzumab on efektiivne nii varajase kui ka metastaatilise rinnavähi ravis koos erinevate kemoterapeutikumidega ja ka monoteeraapiana. Kliinilistes uuringutes ei ole trastuzumabi kasutamine kauem kui 1 aasta näidanud täiendavat ravitoimet, mistõttu rahvusvahelised ravijuhised soovivad trastuzumabi standardravi kestuseks kuni ühe aasta.

Pertuzumabi lisamine trastuzumabi ja dotsetakseeli kaksikraviskeemile lisab üldelulemusele keskmiselt 15,7 kuud, sh 6 kuud progressioonivaba elulemust, mis teeb tervisetulemiks hinnanguliselt 0,775 QALYt iga ravitud haige kohta.

Trastuzumabemtansiini kasutamine pärast trastuzumabi sisaldava skeemi ravitoime lõppemist lisab üldelulemusele keskmiselt 31 kuud, millest progressioonivaba

elulemus on 9 kuud. Võrreldes lapatiniibi ja kapetsitabiini kaksikraviga on täiendavaks tervisetulemiks hinnanguliselt 0,3125 QALYt iga ravitud haige kohta.

Pertuzumabi ja trastuzumabemtansiini sisaldavate ravimite kulutõhususe hindamist takistab teadmatus ravimite hinna osas, sest ravimitootja globaalne poliitika on sõlmida rahastajatega konfidentsiaalseid hinnakokkuleppeid. Kasutada olev (avalik) informatsioon osutab, et pertuzumabi täiendkulu tõhususe määr on suurusjärgus 28 000 – 96 000 eurot QALY kohta ja trastuzumabemtansiini täiendkulu tõhususe määr 38 000 – 77 000 eurot QALY kohta.

Pertuzumabi lisamisel rinnavähi raviskeemi suurenevad otsesed ravimikulud suurusjärgus 0,9–1,4 mln eurot aastas, ja trastuzumabemtansiini lisamisel on oodatav lisakulu suurusjärgus 0,7 mln eurot. Juhul, kui ravimite tegelik maksumus on arvestuslikust suurem või väiksem, muutuvad vastavalt ka ühe lisanduva täiskvaliteetse eluaasta maksumus ja mõju ravikindlustuse eelarvele. Kulutõhususe ja eelarvemõjude hinnangud alahindavad kogukulusid, sest arvesse on võetud ainult kemoterapia kulud progressioonivabas perioodis ning kõrvale on jäetud kõik ülejäänud ravikulud.

Eesti rinnavähi raviandmete analüüsist selgus, et 2013. aastal raviti esimesel ravi-aastal esmaste haigusjuhtudega patsientidest kirurgiliselt 84%; keemiaravi sai 63%, hormoonravi 74% ja radioterapiat 33% esmastest vähihaigetest. Kõiki nelja peamist ravimeetodit rakendati 18% ja kolme ravimeetodit 35% patsientide ravis. Esimese ravიაasta lõpuks oli elus 93% esmastest haigetest. Kokku kulus 772 esmase rinnavähihaige raviks nende esimesel ravიაastal 6 mln eurot ehk 7800 eurot haige kohta.

Eestis kasutatakse trastuzumabi HER2-positiivse rinnavähi ravis esmavaliku ravimina, mis vastab teaduskirjanduse järeldustele ja rahvusvaheliste ravijuhiste soovitustele, kuid sellele ei vasta tervishoiuteenuse 314R rakendamise kriteeriumid, mis tuleks ümber sõnastada.

Metastaatilise haiguse kemoterapias ei ole põhjendatud ravimeid klassifitseerida kas esimese või teise rea ravimiteks, sest erinevate ravimite esmavaliku ja teise valiku efektiivsuse kohta on tõendusmaterjali napilt.

Koostöös erialaseltsidega tuleks üle vaadata ja täpsustada nii polükemoterapias kasutatavad skeemid kui ka monoterapias kasutatavate kemoterapeutikumide ja rinnavähi raviks kasutatavate hormoonravimite loetelu.

1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

Raporti eesmärgid on järgmised:

1. Analüüsida rinnavähi diagnoosiga patsientide tegelikku 2014. aasta ravipraktikat Eestis, selle vastavust teenuses 314R „Rinnakasvajate kemoterapiakuur“ sisalduvatele tingimustele ning Eesti ravipraktika vastavust rahvusvahelistele ravistandarditele.
2. Hinnata täiendavate ravivõimaluste lisamist HER2-positiivsete rinnakasvajate kemoterapiakuuri: muudatuste kliinilist tõenduspõhisust, kulutõhusust ja mõju ravikindlustuse eelarvele.
3. Anda soovitusi uuendamaks rinnakasvajate kemoterapiakuuri 314R komplekshinnas sisalduvate ravikuuride sõnastust, hinda ja osakaale, võttes arvesse kaasaegset rahvusvahelist tõenduspõhist ravipraktikat ja Eesti tervishoiusüsteemi võimalusi.

Uurimisküsimused, millele siinses raportis vastuseid otsitakse, on järgmised:

1. Kas tervishoiuteenuse 314R rakendamise kriteeriumid on vastavuses rahvusvaheliste ravistandarditega?
2. Kas on põhjendatud trastuzumabi monoravi või trastuzumabi ja taksaani kombinatsioonravi rakendamine HER2-positiivsete rinnakasvajate ravis esimese rea ravina?
3. Kas trastuzumabi monoravi ning trastuzumabi ja taksaani kombinatsioonravi on HER2-positiivsete rinnakasvajate esimese rea ravina kulutõhusad?
4. Milline on kulutõhusus, kui trastuzumabi hind on 30% madalam teenuse 314R 2015. aastal kehtivast hinnast?
5. Milline on muudatusest tulenev aastane lisakulu ravikindlustuse eelarvele?
6. Milline on pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeli kolmikravi kulutõhusus Eestis, kui seda rakendada HER2-positiivsete rinnakasvajate ravis esimese rea ravina võrreldes trastuzumabi ja taksaani kombinatsioonraviga (väidetav esmavalik hetkel)? Milline on kolmikravi kulutõhusus, kui trastuzumabi hind on 30% madalam teenuse 314R 2015. aastal kehtivast hinnast?
7. Kas kolmikravi on kulutõhus teatud patsientide rühmal?
8. Milline on mõju ravikindlustuse eelarvele?
9. Kui lisada pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeli kolmikravi HER2-positiivsete rinnakasvajate esimese rea raviks, milline peaks olema teise rea ravi vastaval patsiendirühmal?
10. Milline on trastuzumabemtansiini efektiivsus?
11. Milline on trastuzumabemtansiini kulutõhusus?

12. Milline on trastuzumabemtansiini tervishoiuteenuste loetellu lisamise mõju ravikindlustuse eelarvele?

Raporti esimestes peatükkides kirjeldatakse rinnavähi epidemioloogiat, ravi ja ravijuhendeid. Seejärel kirjeldatakse teaduskirjanduse põhjal raviskeemide efektiivsust ning kulutõhusust. Viimastes peatükkides kirjeldatakse uute ravimite kulutõhusust ja nende lisamise mõju ravikindlustuse eelarvele Eestis. Raporti lõpus on esitatud järeldused ja soovitused.

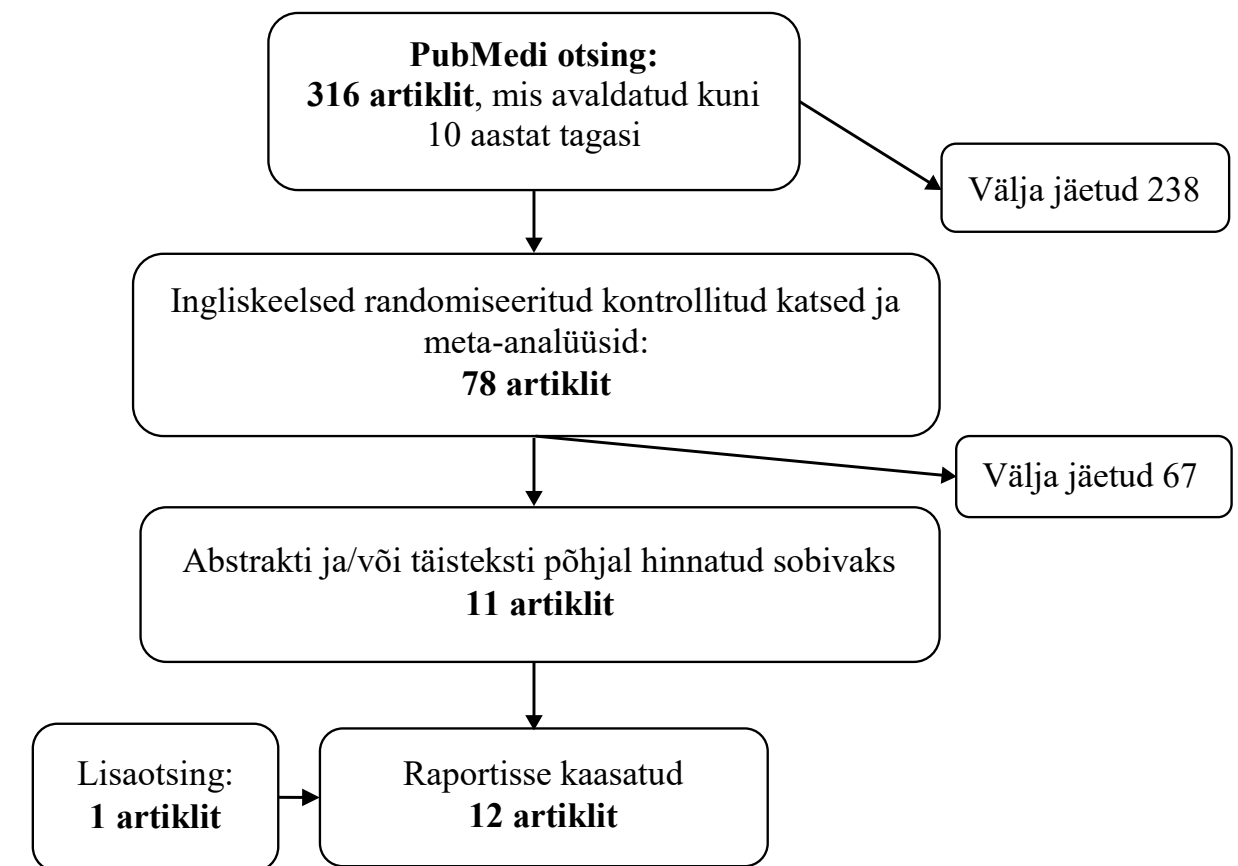
2. Raporti metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu ja efektiivse tervisepoliitika elluviimiseks, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõenduspõhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Kirjanduse otsing: efektiivsus

Teaduskirjanduse otsing andmebaasis PubMed viidi läbi 2015. aasta septembris. Esmane päring kuni 10 aasta vanustest artiklitest, mis käsitlesid HER2-positiivsete rinnakasvajate kemoteraapia efektiivsust, andis 316 tulemust (vt joonis 1).

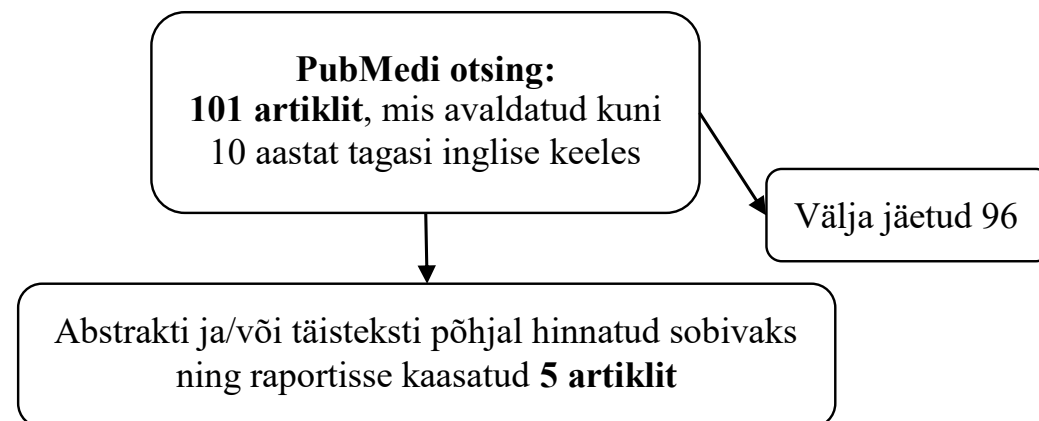


Joonis 1. HER2-positiivsete rinnakasvajate kemoteraapia efektiivsust kirjeldavate artiklite selekteerimine andmebaasist PubMed

Kirjanduse otsing: kulutõhusus

Teaduskirjanduse otsing andmebaasis PubMed viidi läbi 2015. aasta septembris. PubMedi andmebaasist otsiti piiramata vasteid sõnadele „*breast cancer*“, „*HER2*“ ja „*cost-effectiveness*“ (vt joonis 2). Uuringud pidid vastama järgmistele kriteeriumitele:

- sihtrühmaks on medikamentooset ravi vajavad HER2-positiivsed rinnavähi patsiendid;
- ravimiteks on trastuzumab, trastuzumabemtansiin või pertuzumab.



Joonis 2. HER2-positiivsete rinnakasvajate kemoteraapia kulutõhusust käsitlevate artiklite selekteerimine andmebaasist PubMed

Andmepäring raviarvete analüüsiks

2015. aasta juulis esitati andmepäring Eesti Haigekassale isikute kohta, kel perioodil 01.01.2012–31.12.2014 oli vähemalt üks raviarve rinnavähi põhidiagnoosiga (C50) või üks raviarve teenusega 314R „Rinnakasvajate kemoteraapiakuur“. Valimisse kuuluvate isikute kohta oli teada vanus, sugu ja surmakuupäev seisuga 31. august 2015.

Rinnavähi kemoteraapiakuuri läbinud patsientide kohta tehti väljavõte raviarvetest ja soodusravimite retseptidest aastatel 2012–2014, millel on põhidiagnoosiks C50, ning väljavõte kõigist teenusega 314R raviarvetest.

Esmasteks rinnavähihaigeteks loeti isikud, kellel oli 2013. aastal vähemalt üks lisas 4 loetletud koodidega raviarve või soodusravimi retsept, kuid ei olnud ühtegi sellist arvet 2012. aastal.

Raviarvete ja soodusravimite retseptide alusel määrati ravi alustamise aeg ning sellele järgneva 365 päeva põhjal analüüsiti kasutatud raviskeeme ja hinnati ravikuluseid. Andmete alusel hinnati rinnavähi ravikuluseid, mida on võimalik kasutada sisenditena kulutõhususe ja eelarve mõju analüüsil Eesti kontekstis.

Kulutõhususe analüüs

Kulutõhususe hindamiseks on koostatud lihtsustatud mudelid, mis tuginevad HER2-positiivse rinnavähi ravi korraldusele ning teaduskirjanduse ning ekspert-hinnangute alusel valitud sisendandmetele. Ravimite kulutõhusust hinnatakse järgmistes aspektides: võidetud progressioonivabad eluaastad, võidetud üldise elulemuse aastad, täiendkulu tõhususe määr (ICER) lisandunud kvaliteetse eluaasta kohta.

3. Rinnavähk

Rinnavähk on naistel kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja, mis on varases staadiumis avastamise korral teiste kasvajatega võrreldes suhteliselt hästi ravitav.

3.1. Rinnavähi etioloogia ja kulg

Sarnaselt teiste pahaloomuliste kasvajatega ei ole rinnavähi täpne tekkemehhanism teada, kuid rinnavähki haigestumise risk on seotud mitmete keskkonnast ning elustiilist tulenevate mõjuritega, millest enamik on mõõduka toimega. Riski haigestuda rinnavähki suurendavad järgmised tegurid [1, 2]:

- naissugu (99,5% rinnavähijuhtudest esineb naistel);
- vanus;
- perekondlik anamnees (90%-l rinnavähihaigetest ei ole siiski lähisugulastel rinnavähki);
- rinnavähk anamneesis ja prekantseroossed seisundid;
- östrogeenide mõju suurenemine (varane *menarche*, hiline menopaus, hormoonasendusravi menopausis);
- mittesünnitamine;
- ebatervislik elustiil (rasvumine ja alkoholi tarvitamine suurendavad riski kaks korda);
- kiirgusekspositsioon enne 40. eluaastat.

Rinnavähi kulg sõltub kasvaja omapärast ja tulenevalt sellest varieerub ka vähi kasvutempo. Tavaliselt tekib rinnavähk mitu aastat enne seda, kui hakkab põhjustama vaevusi. Haiguse pikk prekliiniline periood suurendab võimalust avastada rinnavähk varases staadiumis [1].

Rinnavähk jagatakse vastavalt kasvaja mõõtmetele ning leviku ulatusele nelja staadiumisse [3], millest omakorda sõltub ravimeetodi valik ja prognoos:

- I staadium – tuumori läbimõõt ei ületa 2 cm ning kasvajarakud ei ole levinud rinnanäärme koest kaugemale;
- II staadium – tuumori läbimõõt on 2–5 cm ning rakud võivad olla levinud kaenlaalustesse ehk aksillaarsetesse lümfisõlmedesse;
- III staadium – tuumor võib olla levinud kaenlaalustesse lümfisõlmedesse, mis tihti on üksteisega liitunud, moodustades paketi, või on levinud rinnaku-

- tagustesse, rangluualustesse või -pealsetesse lümfisõlmedesse; samuti võib kasvaja olla läbi kasvanud naha või rindkere sisse;
- IV staadium – metastaatiline vähk, mil kasvaja on levinud eri organitesse.

Rinnavähi alatüübid sõltuvalt kasvaja histoloogiast ja retseptorstaatusest on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Rinnavähi alatüübid kasvaja histoloogiast ja retseptorstaatusest sõltuvalt

Alatüüp	Histopatoloogia*
Luminal A	ER-positiivne; HER2-negatiivne; Ki67 madal; PR kõrge
Luminal B HER2-negatiivne	ER-positiivne; HER2-negatiivne; Ki67 kõrge või PR madal
Luminal B HER2-positiivne	ER-positiivne; HER2-positiivne sõltumata Ki67-st ja sõltumata PRist
HER2 üleekspressioon	HER2-positiivne; ER-negatiivne; PR-negatiivne
Kolmiknegatiivne	HER2-negatiivne; ER-negatiivne; PR-negatiivne

* Soovituslik piir eristamaks kõrget ja madalat ekspressiooni on 20% nii PRi kui ka Ki67 korral.
ER – östrogeenretseptor
PR – progesteroonretseptor
HER2 – inimese epidermaalne kasvufaktor 2
Ki67 – proliferatsioonimarker

3.2. Rinnavähi epidemioloogia

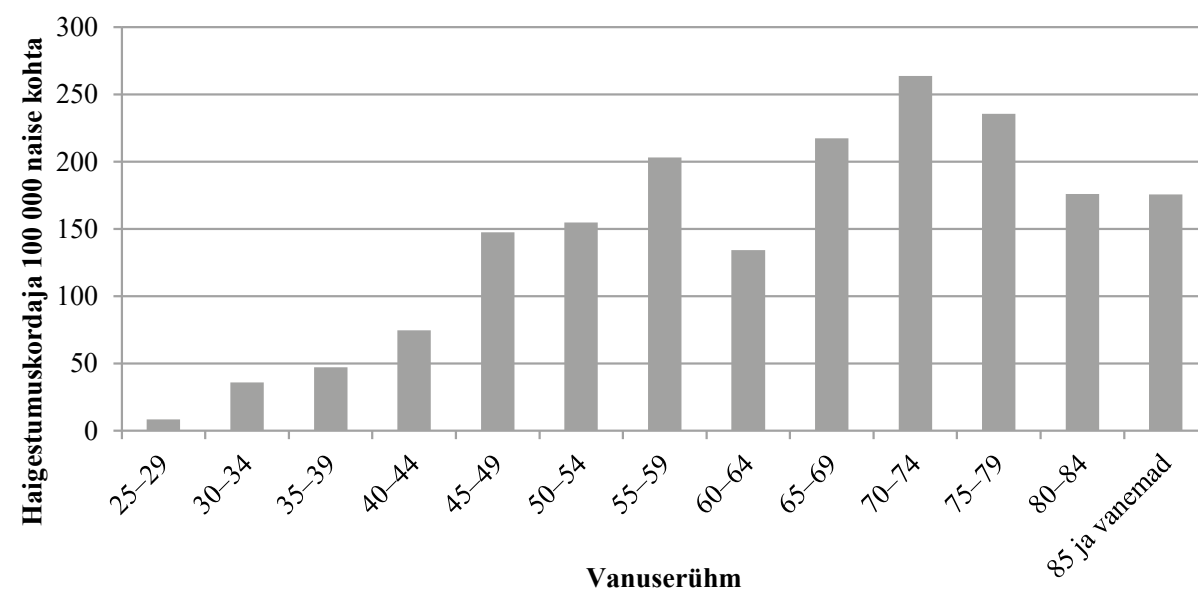
Kogu maailmas haigestub aastas rinnavähki 1,1 mln ja rinnavähi tõttu sureb 458 000 naist [4]. 2006. aastal avastati Euroopas 429 900 rinnavähi esmasjuhtu, mis moodustas 29% kõigist naistel avastatud pahaloomulistest kasvajatest [5]. Uuringu EURO CARE-4 andmetel oli aastatel 2000–2002 diagnoositud juhtude põhjal rinnavähiga haigete 5 aasta elulemus keskmiselt 79% [6]. Rinnavähi esinemissagedus on maailmas viimastel aastakümnetel püsivalt kasvanud ja aastal 2012 oli esmashaigestumine Euroopas 100 000 naise kohta 94 ja suremus rinnavähki 23 [7].

Vaatamata haiguse esinemissageduse suurenemisele on arenenud riikide statistiliste andmete järgi suremus kõigis vanuserühmades vähenemas. Selle põhjusteks arvatakse olevat haiguse varajasem avastamine tänu skriinimisele ja edusammud ravimeetodite vallas [8–11].

Rinnavähiga naiste elulemusmäär on esinevate kasvajate seast üks kõrgemaid, kuid see sõltub tuumori staadiumist avastamise hetkel ning kasvaja bioloogilistest oma-

dustest. Viie aasta elulemus on suurim 50–59-aastaste naiste seas, vanemate naiste elulemus on väiksem. Selle põhjuseks peetakse seda, et vanematele naistele ei rakendata nõrgema tervise tõttu täiemahulist ja agressiivset ravi. Nooremate kui 50-aastaste naiste väiksemat elulemust seostatakse kasvaja bioloogiliste omadustega, mis tingivad haiguse kiirema kulgemise ja muudavad selle ravile raskemini alluvaks [12].

Eestis on rinnavähki haigestumine sagenenud. Vähiregistri andmetel diagnoositi naistel 2004–2008 keskmiselt 650 rinnavähki (RHK-10 C50 ja D05) aastas ja aastatel 2009–2012 keskmiselt 710 rinnavähki aastas. Aasta 2013 näitel on esmashaigestumus rinnavähki küll suurim 70–74-aastaste seas, kuid haigestumus hakkab tõusma juba alates vanuserühmast 45–49 eluaastat (vt joonis 3).



Joonis 3. Esmashaigestumus rinnavähki (RHK-10 C50) 100 000 naise kohta vanuserühmade lõikes 2013. aastal Vähiregistri andmetel

Vähiregistris 2004.–2012. aastal registreeritud 6113 rinnavähijuhust (RHK-10 C50 ja D05) olid 2551 (41,7%) diagnoosimise hetkel lokaalsed, 3047 (49,8%) kaugelearenenud ning ülejäänud *in situ* või määratlemata.

3.3. HER2-positiivne rinnavähk ja HER2 määramine

Rinnavähki, mille raku pinnal on rohkelt inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptorit (HER2), iseloomustab agressiivne haiguse kulg ning halb prognoos. Ligikaudu 20% kõikidest rinnavähkidest moodustab HER2-positiivne alatüüp.

Enamik rinnavähi kemoteeraapiaks kasutatavaid ravimeid toimivad nii HER2-negatiivse kui ka HER2-positiivse rinnavähi korral, kuid siinses raportis käsitletavad trastuzumab, pertuzumab ja trastuzumabemtansiin on efektiivsed ja neid tuleks kasutada ainult nendel patsientidel, kelle kasvajas esineb tugev HER2 üleekspressioon (IHC 3+) või HER2 geeni amplifikatsioon, mis on kindlaks tehtud täpse ja valideeritud analüüsi abil.

HER2 ekspressioon tuleb määrata fikseeritud kasvajaalõikudel immunohistokeemilisel (IHC) meetodil. IHC vastus hinnatakse rinnavähi korral üleekspressiooniks, kui tugev ja täielik membraani värvuse muutus on enam 10%-l kasvajarakkudest.

HER2 geeni amplifikatsiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajaalõikudel fluorestsentsi *in situ* hübridisatsiooni (FISH) või kromogeense *in situ* hübridisatsiooni (CISH) meetodil.

FISH loetakse positiivseks, kui kasvajaraku HER2 geeni koopiate arvu ja kromosoom 17 koopiate arvu suhe on ≥ 2 , või kui HER2 geeni koopiate arv kasvajaraku kohta on üle 4, kui kromosoom 17 kontrolli ei kasutata. CISH loetakse positiivseks, kui enam kui 50%-l kasvajarakkudes on tuuma kohta üle 5 HER2 geeni koopiat.

Täpsete ja reprodutseeritavate tulemuste kindlustamiseks tuleb määramine läbi viia akrediteeritud laboris, mis on võimeline tagama määramisprotseduuride validatsiooni.

4. Rinnavähi ravi

Varajases staadiumis rinnavähki ravitakse kirurgiliselt rinda säilitava operatsiooni või radikaalse mastektoomia abil. Rinda säilitaval operatsioonal tehakse sektooraalne resektsioon koos valvurlümfisõlme biopsia, märgistamise protseduuriga või kaenlaaluste lümfisõlmede eemaldamisega, millele tavaliselt järgneb kiiritusravi. Vastunäidustusteks rinda säilitavale operatsioonile on mitmekoldelised ja/või suured (üle 3–4 cm) kasvaja suhteliselt väikeses rinnanäärmes. Nii radikaalse mastektoomia kui ka rinda säilitava operatsiooni korral tehakse reeglina valvurlümfisõlme biopsia protseduur või aksillaarne lümfadenektoomia, et kontrollida nende lümfisõlmede kasvajat haaratust, mis on rinnanäärmevähi üks olulisemaid prognostilisi tegureid.

Kiiritusravi rakendatakse täiendava lokaalse ravina rinda säilitava ravi kompleksis, aga ka mastektoomia järel, kui aksillaarsetes lümfisõlmedes esineb neli või rohkem metastaasi või on olnud tegemist ulatusliku algkoldega (infiltratiivsed ja üle 5 cm diameetriga kasvaja).

Lisaks lokaalsele ravile soovitatakse enamikule patsientidest süsteemset adjuvantset medikamentooset ravi kasvaja metastaaside tekke riski vähendamiseks ja selleks kasutatakse nii hormoonravimeid, keemiaravi kui ka bioloogilist ravi.

Hormoonravi rakendatakse östrogeen- ja/või progesteronretseptor-positiivsetel patsientidel. Premenopausis patsientidel on standardravimiteks tamoksifeen ja postmenopausis patsientidel tamoksifeen ning aromataasi inhibiitorid (anastroool, letrosool, eksemestaan). Vastunäidustuste puudumisel peaks operatsioonijärgses perioodis hormoonravi saama enamik hormoon tundlike kasvajatega patsiente (vähemalt 5 aastat). Optimaalne hormoonravi kasutusskeem ei ole praegu teada, mistõttu on aktsepteeritavad nii kohene hormoonravi aromataasi inhibiitoritega kui ka tamoksifeeni asendamine nendega pärast 2–3 raviaastat.

Keemiaravis kasutatakse adjuvantravis antratsükliinidel (doksorubitsiin, epirubitsiin) ja taksaanidel (dotsetakseel, paklitakseel) rajanevaid raviskeeme. Suure riskiga rinnavähihaigetel kasutatakse nn doositihedat ravi, mis tähendab tavapäraste 3-nädalaste vaheaegade asemel lühemaid vaheperioode koos profülaktilise granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva raviga febriilse neutropeeniat vältimiseks.

Bioloogilist ravi tehakse monoklonaalse raviantikeha trastuzumabiga ja seda rakendatakse vastava HER2 üleekspressiooniga kasvaja korral.

Kaugelearenenud (metastaseerunud) rinnavähi ravi eesmärgiks on elu pikendamine, elukvaliteedi säilitamine ja kasvaja tingitud sümptomite kontroll. Metastaseerunud vähi vastu rakendatakse nii keemiaravi, hormoonravi (hormoonpositiivsete kasvaja korral) kui ka bioloogilist ravi trastuzumabiga (HER2-positiivsete kasvaja korral).

Pärast ravi lõppu tuleb naisel käia regulaarselt järelkontrollis. Alguses on kontroll iga 3–4 kuu tagant, seejärel kaks korda aastas ning edaspidi kord aastas. Järelkontrollis tehakse arstlik läbivaatus ja kord aastas ka mammograafia. Kord kuus soovitatakse naisel teha rindade enesevaatlust, et võimalikult vara märgata normist kõrvalekaldeid, kui need peaksid tekkima.

4.1. Lokaalse ja regionaalse levikuga rinnavähi ravi

Lokaalse rinnavähi ravi oleneb tuumori ulatusest (primaarse kasvaja suurus, lokaliseerimine, kollete arv ning lümfisõlmede haaratust ja arv), bioloogiast (histoloogia, biomarkerid, geeni ekspressioon) ning patsiendi vanusest, tervislikust seisundist ja eelistustest [8, 14].

Esmavalik on rinda säästev lõikus, millele järgneb kiiritusravi. Rinna täielik eemaldamine (mastektoomia) on vajalik tuumori suuruse, multitsentrilisuse, eelneva rinna/rindkereseina kiirituse, muu kiiritusravi vastunäidustuse või patsiendi valiku tõttu. Lümfisõlmede haaratuse kinnitamiseks teostatakse valvurlümfisõlme biopsia (protseduur, mis võimaldab leida esimese, kõige suurema riskiteguriga lümfisõlme, kuhu toimub levik haiguse algkoldest), kui varasemalt ei ole patoloogilisi lümfisõlmi tuvastatud. Makrometastaaside esinemisel on näidustatud täielik aksillaarsete lümfisõlmede eemaldamine [8, 14].

Postoperatiivne kiiritusravi on kindlasti vajalik rinda säästva lõikuse puhul ning lisadoos (ingl *boost*) ordineeritakse riskitegurite (vanus < 50 a, G3 tuumor, vaskulaarne invasioon, ulatuslik *in situ* duktaalne kartsinoom ja mitteradikaalne operatsioon) esinemisel. Peale mastektoomiat on kiiritusravi näidustatud positiivsete või lähedaste operatsiooni piiride, 4 või rohkema positiivse lümfisõlme (soovituslik ka rutiinselt 1–3 positiivse lümfisõlme korral) ja suure (T3–T4) tuumori korral [8, 14].

Rinnavähk jaguneb alatüüpideks sõltuvalt kasvaja histoloogiast ja retseptorstaatusast (vt tabel 1): Luminal A, Luminal B (HER2-positiivne ja HER2-negatiivne), HER2 üleekspressioon ja kolmiknegatiivne alatüüp [8].

Neoadjuvantset ehk operatsioonile eelnevat süsteemset ravi ordineeritakse ulatusliku lokaalselt ja regionaalselt levinud kasvaja vähendamiseks, mis võimaldaks operatsiooni teostamist või lõikuse mahu vähendamist.

Operatsioonijärgne ehk adjuvantne süsteemne ravi peab algama 2–6 nädalat peale lõikust. Ravi sõltub kasvaja alatüübist ning võimalusel kasutatakse lisaks geenitestide (MammaPrint või Oncotype DX). Luminal A kasvajate korral on näidustatud hormoonravi ning keemiaravi ei ole enamasti vajalik (v.a taastekke suure riski korral). Luminal B (HER2-negatiivne) puhul teostatakse nii keemiaravi kui ka hormoonravi ning Luminal B (HER2-positiivne) korral keemiaravi, hormoonravi ja trastuzumabravi. HER2 üleekspressiooniga rinnavähi alatüübi puhul on näidustatud keemiaravi ja trastuzumabi kaksikravi ning kolmiknegatiivse alatüübi korral vaid keemiaravi. [8, 14]

4.2. Metastaatilise rinnavähi ravi

Metastaatilise haiguse korral teostatav süsteemne ravi oleneb patsiendi hormoonretseptori (HR) ja inimese epidermaalse kasvufaktor 2 (HER2) staatusest, eelnevast ravist ja kõrvaltoimetest, haigusvabast elulemusest, kasvaja levikust, patsiendi vanusest, üldseisundist, kaasuvatest haigustest, menopausaalsest seisundist, kiire raviefekti vajalikkusest, sotsioökonomilistest ja psühholoogilistest teguritest ning patsiendi eelistustest [8, 13, 14].

HR-positiivse levinud haiguse puhul on esmavalik hormoonravi või keemiaravi. HER2-positiivse metastaatilise haiguse korral on esmavalikuks keemiaravi, trastuzumabi ja pertuzumabi kolmikravi või keemiaravi ja trastuzumabi kaksikravi, ning kolmiknegatiivse alatüübi korral keemiaravi [8, 13, 14].

4.3. Rinnavähi ravijuhendid

4.3.1. ESMO (European Society for Medical Oncology) ravijuhised [8, 13]

Lokaalse ja regionaalse levikuga rinnavähi süsteemse ravi (adjuvantne/neoadjuvantne) soovitusel on toodud tabelis 2.

Sagedamini kasutatavad keemiaraviskeemid sisaldavad antratsükliini ja/või taksaane. Keemiaravi kestab enamasti 12–24 nädalat (4–8 ravikuuri), sõltudes patsiendi haiguse taastekke riskist ning valitud skeemist.

Hormoonretseptor-positiivsed ja HER2-negatiivsed kartsinoomid (eriti lobulaarne alatüüp) reageerivad halvemini primaarsele keemiaravile ning seetõttu võib alustada vajadusel neoadjuvantselt hormoonraviga. Hormoonravi ordineeritakse 4–8 kuud enne operatsiooni ja jätkatakse postoperatiivselt. Postmenopausis patsientidel on tuumori mahu vähendamiseks efektiivsem ravi aromataasi inhibiitoriga (AI) kui tamoksifeeniga. Premenopausis patsientidele ei ole soovituslik neoadjuvantselt hormoonravi ordineerida, sest puudub kliiniline tõendus põhjus.

HER2 üleekspressiooni korral lisatav trastuzumabravi kestab adjuvantsena 1 aasta jooksul. Kardiotoksilisuse tõttu ei manustata seda preparaati samaaegselt antratsükliinraviga, kuid koos taksaanidega on ordineermine ohutu ja efektiivsem.

Tabel 2. ESMO soovitusel varajase rinnavähi süsteemseks raviks

Alatüüp	Soovituslik ravi	Kommentaariid
Luminal A	Hormoonravi enamikul juhtudel	Lisada keemiaravi kui 4 või rohkem positiivset lümfisõlme (LN), T3–T4, G3
Luminal B HER2-negatiivne	Hormoonravi + keemiaravi enamikul juhtudel	-
Luminal B HER2-positiivne	Keemiaravi + hormoonravi + trastuzumab	Kui keemiaravi on vastunäidustatud, siis kaaluda kombinatsiooni trastuzumab + hormoonravi
HER2 üleekspressioon	Keemiaravi + trastuzumab	V.a väga väikse riski korral, nagu T1aN0M0

Metastaatilise ER-positiivse ja HER2-negatiivse rinnavähi ravi esmavalik on hormoonravi ja seda ka vistseraalsete metastaaside esinemisel. Juhtudel, kui on tegemist hormoonresistentse kasvajaga või vajalik on kiire raviefekti saavutamine, on näidustatud keemiaravi.[13]

Premenopausis naistel on esmavalik ovaariumide supressioon/ablatsioon koos hormoonraviga. Hormoonravis eelistatakse tamoksifeeni, v.a tõestatud resistentsuse korral. Aromataasi inhibiitorit (AI) on samuti võimalik kasutada, kuid siis on kindlasti lisaks vajalik ka ovaariumide supressioon/ablatsioon.

Ravivõimalusteks pärast AId on tamoksifeen, teise toimetehhanismiga AI, fulvestrant, megestroolatsetaat ning everoliimus koos AIdga. Peale keemiaravi on võimalik hormoonravi kasutada säilitusravina, kuid seda lähenemist ei ole uuritud randomiseeritud uuringutes. Samaaegne keemiaravi ja hormoonravi ei ole näidanud elulemuse paranemist ning seetõttu ei soovitata sellist samaaegset kombinatsiooni kasutada väljaspool kliinilisi uuringuid.

Metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi puhul on esimese rea ravina näidustatud keemiaravi, trastuzumabi ja pertuzumabi kombinatsioon, sest see ravi pikendab elulemust võrreldes keemiaravi ja trastuzumabi kaksikraviga. [13]

CLEOPATRA uuring võrdles esimese rea ravis kolmikravi (keemiaravi, trastuzumab, pertuzumab) ja kaksikravi (keemiaravi, trastuzumab) ning näitas kolmikravi puhul progressioonivaba elulemuse (18,5 kuud vs. 12,4 kuud) ning üldise elulemuse pikennemist (56,5 kuud vs. 40,8 kuud). Enamik uuringus osalenud patsiente (ca 90%) ei olnud varasemalt HER2-vastast ravi saanud või oli neil eelneva ravi korral vähemalt aasta pikkune haigusvaba periood. [15]

Hormoonretseptor-positiivse kasvaja tõttu hormoonravi saavatele patsientidele soovitatakse lisada hiljem raviskeemi ka HER2-vastane ravi, mille lisamine hormoonravile parandab haigusvaba elulemust, kuid ei pikenda üldist elulemust. Patsiendid, kelle puhul tuumor progresseerub HER2-vastase ravi ajal kombineerituna keemia- või hormoonraviga, peaks jätkama HER2-vastast ravi (eelistatult trastuzumabemtansiin), kuid optimaalne ravikestvus on teadmata. Samuti on võimalus trastuzumabravi foonil tekkinud progressiooni korral kasutada edasi trastuzumabi ja lapatiniibi kombinatsiooni.

Metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi vastu on esmavalikuks keemiaravi monoterapiana. Polükemoterapia on näidustatud haiguse kiire progressiooni, eluohtlike vistseraalsete metastaaside või kiire raviefekti saavutamise vajaduse korral. Antratsükliin või taksaan monoterapiana on esmavalik nendel patsientidel, kes adjuvantselt vastavat ravi ei saanud. Taksaane võib metastaatilise haiguse puhul uuesti ordineerida, kui eelnevalt on olnud vähemalt üks haigusvaba aasta. Teised monoterapia valikud on kapetsitabiin ja vinorelbiin (eelistatud, kui patsiendi prioriteediks on allopeetsia vältimine). Monoterapiat (v.a antratsükliine) ordineeritakse enamasti kuni haiguse progressioonini või liigse toksilisuse tekkimiseni.

4.3.2. NCCNi (National Comprehensive Cancer Network) ravi-juhised [14]

Lokaalse ja regionaalse levikuga rinnavähi süsteemse ravi (adjuvantne/neoadjuvantne) soovitustes on järgnevad täpsustused.

Hormoonretseptor-positiivse ja HER2-positiivse kasvaja korral on näidustatud keemiaravi, hormoonravi ja trastuzumabi kombinatsioon. Tuumori korral mõõtmatega kuni 1 cm (T1b) võib kaaluda keemiaravist loobumist.

Hormoonretseptor-positiivse ja HER2-negatiivse kasvaja korral on näidustatud hormoonravi. Nmi (lümfisõlmes mikrometastaasid) puhul kaaluda keemiaravi lisamist, kuid N+ (lümfisõlmede haaratuse korral) tõttu ordineerida kindlasti hormoonravi ja keemiaravi kombinatsiooni.

Hormoonretseptor-negatiivse ja HER2-positiivse kasvaja korral on näidustatud keemiaravi ja trastuzumabi kombinatsioon. Kuni 1 cm (T1b) kasvaja korral võib kaaluda sellest ravist loobumist, kuid kui kasvaja mõõtmed on > 1 cm (T1c) või on tegu N+ haigusega, on keemiaravi ja trastuzumabi kombinatsioon vajalik.

Hormoonretseptor-negatiivse ja HER2-negatiivse kasvaja raviks on näidustatud keemiaravi. T1aN0 kasvaja korral ei ole adjuvantravi vajalik, kuid T1bN0 või Nmi puhul tuleb keemiaravi lisamist kaaluda. T1c või N+ tuumori raviks tuleb kindlasti ordineerida keemiaravi.

Metastaatilise rinnavähi süsteemse ravi soovitused [14]

Hormoonretseptor-positiivse kasvaja korral on premenopausis näidustatud ovaariumide ablatsioon/supressioon koos hormoonraviga ja postmenopausis hormoonravi. Keemiaravi alustamist tuleb kaaluda vistseraalse kriisi korral, mis on defineeritud organi tõsise düsfunktsioonina ja väljendub kliiniliste sümptomite, analüüside nihete ning haiguse kiire progressiooni näol.

Progressiooni korral on vajalik hormoonravi vahetada, kuid kui on ordineeritud 3 erinevat hormoonravi või on tekkinud sümptomaatilised vistseraalsed metastaasid, siis alustatakse keemiaravi.

Hormoonretseptor-negatiivse (või -refraktoorse) ja HER2-negatiivse kasvaja korral kasutatakse keemiaravi.

Hormoonretseptor-negatiivse (või -refraktoorse) ja HER2-positiivse kasvaja puhul on näidustatud esmavalikuna keemiaravi, trastuzumabi ja pertuzumabi kombinatsioon, trastuzumabi ja keemiaravi kombinatsioon, või monoterapia trastuzumabi või keemiaraviga. Progressioonijärgselt tuleks jätkata HER2 vastast ravi (eelistatult trastuzumabemtansiin), kuid soovituslik ravi kestvus on teadmata.

4.4. Rinnavähi kemoteraapia raviskeemid

4.4.1. Neoadjuvantne/adjuvantne süsteemne ravi

Neoadjuvantse/adjuvantse ravi skeemid HER2-negatiivse ja -positiivse rinnavähi korral on toodud tabelis 3.

Tabel 3. NCCNi soovitatud neoadjuvantse/adjuvantse ravi skeemid HER2-negatiivse ja HER2-positiivse rinnakasvaja korral [14]

Eelistatud raviskeemid	Teised raviskeemid
HER2-negatiivne rinnavähk	
– AC (doksorubitsiin + tsüklofosfamiid) + paklitakseel igal 2. nädalal	– AC kahe nädala möödudes
– AC + paklitakseel iga nädal	– AC kolme nädala möödudes
– TC (dotsetakseel + tsüklofosfamiid)	– FAC/CAF (fluorouratsiil + doksorubitsiin + tsüklofosfamiid)
	– FEC/CEF (tsüklofosfamiid + epirubitsiin + fluorouratsiil)
	– CMF (tsüklofosfamiid + metotreksaat + fluorouratsiil)
	– AC + dotsetakseel 3 nädala möödudes
	– AC + paklitakseel iga nädal
	– EC (epirubitsiin + tsüklofosfamiid)
	– FAC + paklitakseel iga nädal
	– FEC/CEF + dotsetakseel või paklitakseel iga nädal
	– TAC (dotsetakseel + doksorubitsiin + tsüklofosfamiid)
HER2-positiivne rinnavähk	
– AC (doksorubitsiin + tsüklofosfamiid), millele järgneb taksaan + trastuzumab ± pertuzumab	– AC, millele järgneb dotsetakseel + trastuzumab ± pertuzumab
– TCH (dotsetakseel + karboplatiin + trastuzumab) ± pertuzumab	– dotsetakseel + tsüklofosfamiid + trastuzumab
	– FEC, millele järgneb trastuzumab + pertuzumab
	– FEC, millele järgneb paklitakseel + trastuzumab + pertuzumab
	– paklitakseel + trastuzumab
	– pertuzumab + trastuzumab + dotsetakseel, millele järgneb FEC

Neoadjuvantses ravis võrdles NEOSPHERE uuring pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeli kombinatsiooni trastuzumabi ja dotsetakseeli kaksikraviga, patoloogiline täielik ravivastus oli vastavalt 39,3% ja 21,5%. NEOSPHERE uuring [32]

näitas pertuzumabi lisamisel kasu, kuid kombinatsiooni tõhusus ei ole lõplikult tõestatud ja vastav raviotsus tehakse haigusjuhupõhiselt.

4.4.2. Hormoonravi

Ravimi valik sõltub primaarselt patsiendi menopausaalsest staatusest ning efektiivsuse ja kõrvaltoimete profiilist.

Hormoonravi premenopausis

Adjuvantsena on standardravi tamoksifeen 20 mg/päevas 5–10 aastat (+/– ovaariumide ablatsioon/supressioon). Patsientidel, kellel tekib postmenopaus tamoksifeeni tarvitamise ajal, võib ravi edasi ordineerida aromataasi inhibiitoriga (AI). Kui tamoksifeen on vastunäidustatud, siis on alternatiiviks GnRH (gonadotropiini vabastav hormoon) agonist üksinda või kombinatsioonis AI-ga. [8, 14]

Hormoonravi postmenopausis

AI või tamoksifeen on mõlemad kasutuses. Aiga kestab ravi 5 aastat, sest üle 5 aasta kasutamisel ei ole näidatud efekti suurenemist. Hiljuti publitseeritud ATLASE uuring näitas haiguse taastekke riski ja suremuse vähenemist tamoksifeeni 10 aasta kasutamise järgselt võrreldes 5-aastase kasutamisega. Hormoonravi täpse pikkuse määramisel arvestatakse patsiendi võimalikku kasu, riske ja soove. Tamoksifeeni kõrvaltoimeteks on suurenenud risk trombite ja endomeetriumi hüperplaasia (sh endomeetriumiivähi) tekkeks. [8, 14, 16]

4.4.3. Metastaatilise rinnavähi süsteemne ravi

Premenopausis hormoonretseptor-positiivsetele patsientidele peaks teostama ovaariumide ablatsiooni/supressiooni [13, 14]. Edasine hormoonravi taktika on sarnane postmenopausi puhul kasutatavaga. NCCNi [14] ravijuhistes on metastaatilise rinnavähi hormoonravi käsitus järgmine:

- mittesteroidne AI (anastroool, letrosool)
- steroidne AI (eksemestaan)
- eksemestaan + everoliimus (progressioon 1 a jooksul või mittesteroidse AI või tamoksifeenravi ajal)
- palbotsikliib + letrosool (ER-pos; HER2-neg – esimeses ravireas)
- fulvestrant
- tamoksifeen või toremifeen

- megestroolatsetaat
- fluoksüimestroon
- etinüülestradiool

4.4.4. Metastaatilise rinnavähi kemoterapia

Metastaatilise rinnavähi puhul kasutatavad keemiaravimid monoterapijana ja kombinatsioonis on toodud tabelis 4 ning HER2-positiivse rinnakasvaja esimese ja teise rea ravi tabelis 5.

Tabel 4. Metastaatilise rinnavähi keemiaravimid [14]

Eelistatud monoterapia	Teised monoterapia preparaadid	Kombinatsioonravi
– antratsükliinid (doksorubitsiin, pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin)	– tsüklofosfamiid	– CAF/FAC (tsüklofosfamiid + dokso- rubitsiin + fluorouratsiil)
– taksaanid	– karboplatiin	– FEC (fluorouratsiil + epirubitsiin + tsük- lofosfamiid)
– (paklitakseel, dotsetakseel)	– dotsetakseel	– AC (doksorubitsiin + tsüklofosfamiid)
– antimetaboliidid (kapetsitabiin, gemtsitabiin)	– albumiiniga seotud paklitakseel	– EC (epirubitsiin + tsüklofosfamiid)
– mikrotuubuli inhibiitorid (vinorelbiin, eribuliin)	– tsisplatiin	– CMF (tsüklofosfamiid + metotrek- saat + fluorouratsiil)
	– epirubitsiin	– dotsetakseel + kapetsitabiin
	– iksabepiloon	– GT (gemtsitabiin + paklitakseel)
		– gemtsitabiin + karboplatiin
		– paklitakseel + bevatsizumab

Tabel 5. Metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi esimese ja teise rea ravi [14]

Eelistatud raviskeemid	Teised raviskeemid
<i>Esimese rea ravi</i>	
– pertuzumab + trastuzumab + dotsetak- seel	– trastuzumab
– pertuzumab + trastuzumab + paklitak- seel	– trastuzumab + paklitakseel ± karboplatiin
	– trastuzumab + dotsetakseel
	– trastuzumab + vinorelbiin
	– trastuzumab + kapetsitabiin
<i>Teise rea ravi</i>	
trastuzumabemtansiin	– lapatiniib + kapetsitabiin
	– trastuzumab + kapetsitabiin
	– trastuzumab + lapatiniib
	– trastuzumab + teised ravimid

4.4.5. Bisfosfonaadid ja denosumab

Adjuvantse ennetava ravina võib kaaluda bisfosfonaatide lisamist postmenopausis naistel või ovaariumi supressiooni indutseerimisel. Samuti vähendab ravist tingitud luuhõrenemise korral bifosfonaatide lisamine skeleti komplikatsioonide tekkimist.

Metastaatilise haiguse ja luumetastaaside korral on vajalik ordineerida luid modi-
fitseerivat ravimit (bisfosfonaat või denosumab) kombinatsioonis süsteemse raviga [8, 13, 14].

5. HER2-positiivse rinnavähi kemoteraapia

Rinnavähki, mille raku pinnal on rohkelt inimese epidermaalset kasvufaktor retseptor 2 (HER2), iseloomustab agressiivne haiguse kulg ning halb prognoos. Ligikaudu 20% kõikidest rinnavähkidest moodustab HER2-positiivne alatüüp.

Trastuzumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis spetsiifiliselt kinnitub HER2-retseptorile. Ravi trastuzumabiga on oluliselt parandanud HER2-positiivsete rinnakasvajatega patsientide prognoosi. Sellegipoolest progresseerub haigus ligikaudu 50%-l patsientidel 1 aasta jooksul. Sellistel haigetel on näidatud kasu trastuzumabemtansiini kasutamisest.

CLEOPATRA uuring [26, 27] näitas, et kahe monoklonaalse antikeha kombineerimisel on ravitoime parem, sest pertuzumabi, mis on uuema põlvkonna HER2-vastane monoklonaalne antikeha, lisamine trastuzumabi ja dotsetakseeli kaksiravile parandas oluliselt ravitulemusi.

Järgnevalt on kirjeldatud randomiseeritud kontrollitud uuringuid, mis võrdlevad monoklonaalseid antikehi sisaldavaid raviskeeme monoklonaalseid antikehi mitesisaldavate raviskeemidega HER2-positiivse rinnavähi ravis.

5.1. Trastuzumab

Trastuzumab on inimesele omaseks muudetud IgG1 monoklonaalne antikeha, mis on toodetud imetaja (hiina hamstri munasari) rakususpensiooni kultuuri abil ning puhastatud afinsus- ja ioonvahetuskromatograafia, sealhulgas viiruste inaktiveerimise ja eemaldamise spetsiifiliste protseduuride teel.

Trastuzumabil on müügiluba Euroopa Liidus (Herceptin®, Roche, august 2000) ja USAs (Herceptin®, Genentech, september 1998).

HER2-positiivse rinnavähi raviks kasutatava trastuzumabi ametlikult kinnitatud näidustused [17] on järgmised:

- monoteraapiana patsientidele, kellele on metastaatilise haiguse raviks rakendatud vähemalt kahte keemiaraviskeemi;
- kombinatsioonis paklitakseeliga, dotsetakseeliga või aromataasi inhibiitoriga patsientidele, kes ei ole varem metastaatilise haiguse raviks kemoteraapiat saanud;

- varajases staadiumis rinnavähi raviks pärast operatiivset ravi, kemoteraapiat (neoadjuvant- või adjuvantravi) ja kiiritusravi.

Trastuzumabi tuleks kasutada ainult metastaatilise või varajases staadiumis rinnavähi patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon, mis on kindlaks määratud täpse ja valideeritud analüüsiga.

Tõendus trastuzumabi kliinilise efektiivsuse kohta põhineb kuuel randomiseeritud uuringul, kus trastuzumabi on kasutatud koos keemiaraviga. Nendes uuringutes on peamiselt kasutatud trastuzumabi koos taksaanidega. Trastuzumab põhjustab olulisi kõrvaltoimeid ja terviseriske, sh südamepuudulikkust ja hematoloogilisi kõrvaltoimeid (neutropeeniat, aneemiat, palavik).

Tuleb arvestada, et kliinilistes uuringutes ei ole trastuzumabi kasutamine kauem kui 1 aasta näidanud täiendavat ravitoimet, sest aja jooksul trastuzumabi ravitoime väheneb ja aasta jooksul progresseerub haigus enam kui pooltel haigetel. Seetõttu soovivad rahvusvahelised ravijuhised kasutada trastuzumabi kuni 1 aasta jooksul.

Slamon *et al.* 2001 [18]

Uuringus osales 469 metastaatilise rinnavähi patsienti. Võrreldi paklitakseeli monoteraapiat; paklitakseeli ja trastuzumabi kaksikravi, antratsükliini ja tsüklofosfamiidi kaksikravi; antratsükliini, tsüklofosfamiidi ja trastuzumabi kolmikravi. Ravitulemus oli positiivne 32%-l kemoteraapiat saanud haigetel ja 50%-l haigetel, kes said kemoteraapiat koos trastuzumabiga. Ainult kemoteraapiat saanud haigetel oli progressioonivaba perioodi mediaan 4,6 kuud ja trastuzumabi ravirühmal 7,4 kuud ($p < 0,001$), üldise elulemuse mediaan oli vastavalt 20,3 ja 25,1 kuud ($p = 0,046$). Potentsiaalselt ohtlikud südame töö häired esinesid 13–27%-l trastuzumabi saanud haigetel võrreldes 1–8%-ga kemoteraapiat saanud haigetel.

Marty *et al.* 2005 [19]

Uuringus osales 186 metastaatilise rinnavähi patsienti. Võrreldi dotsetakseeli monoteraapiat dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsiooniga. Ravitulemus oli positiivne 34%-l vaid keemiaravi saanud haigetel ja 61%-l haigetel, kes said keemiaravi koos trastuzumabiga. Dotsetakseeli ravirühmas oli progressioonivaba perioodi mediaan 6,1 kuud ja trastuzumabi lisamisel 11,7 kuud ($p = 0,001$), üldise elulemuse mediaan oli vastavalt 22,7 ja 31,2 kuud ($p = 0,325$). Kõrvaltoimetest

esines neutropeeniat kombinatsioonravi rühmas 32%-l haigetest ning dotsetakseeli ravirühmas 22%-l haigetest, febrilset neutropeeniat vastavalt 23%-l ja 17%-l haigetest. Südamepuudulikkus tekkis kombinatsioonravi korral 2 patsiendil.

Valero *et al.* 2011 [20]

Uuringus osales 263 metastaatilise rinnavähi patsienti. Võrreldi dotsetakseeli ja trastuzumabi kaksikravi kombinatsiooni ning dotsetakseeli, karboplatiini ja trastuzumabi kolmikravi. Ravitulemus oli mõlemas rühmas positiivne 72%-l ning samuti ei erinenud oluliselt progressioonivaba perioodi mediaan (vastavalt 11,1 ja 10,4 kuud; $p = 0,57$) ega üldise elulemuse mediaan (vastavalt 37,1 ja 37,4 kuud; $p = 0,99$). Kaksikravi korral esines neutropeeniat 29%-l ja kolmikravi puhul 23%-l, trombotsütopeeniat vastavalt 2%-l ja 15%-l; aneemiat 5%-l ja 11%-l; sensoorset neuropaatiat vastavalt 3%-l ja 0,8%-l; väsimust 5%-l ja 12%-l; perifeerseid turseid vastavalt 3,8%-l ja 1,5%-l ning kõhulahtisust 2%-l ja 10%-l patsientidest. Kaks patsienti kolmikravi rühmas suri sepsise tõttu ning üks kaksikravi patsient südame äkksurma.

Andersson *et al.* 2011 [21]

Uuringus osales 284 metastaatilise rinnavähiga patsienti. Võrreldi dotsetakseeli ja trastuzumabi kaksikravi vinorelbiini ja trastuzumabi kaksikraviga. Ravitulemus oli mõlemas rühmas positiivne 59,3%-l patsientidest ning samuti ei erinenud oluliselt dotsetakseeli ja vinorelbiini progressioonivaba perioodi mediaan (vastavalt 12,4 ja 15,3 kuud; $p = 0,67$) ega üldise elulemuse mediaan (vastavalt 35,7 ja 38,8 kuud; $p = 0,98$).

Dotsetakseelravi korral oli oluliselt rohkem febrilset neutropeeniat (36,0% ja 10,1%), leukopeeniat (40,3% ja 21,0%), infektsioone (25,1% ja 13,0%), palavikke (4,3% ja 0%), neuropaatiat (30,9% ja 3,6%), küünte muutusi (7,9% ja 0,7) ja turseid (6,5% ja 0%).

Baselga *et al.* 2014 [22]

Uuringus osales 364 metastaatilise rinnavähi patsienti. Võrreldi mittepegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini, trastuzumabi ja paklitakseeli kolmikravi ning trastuzumabi ja paklitakseeli kaksikravi. Progressioonivaba perioodi mediaan oli vastavalt 16,1 ja 14,5 kuud ($p = 0,174$). Östrogeen- ja progesteronretseptor-

negatiivsete kasvajate korral oli progressioonivaba perioodi mediaan vastavalt 20,7 ja 14 kuud (HR 0,68; 95% CI 0,47–0,99).

Üldise elulemuse mediaan oli 33,6 ja 28,9 kuud ($p = 0,083$) ning östrogeen- ja progesteronretseptor-negatiivsete kasvajate korral vastavalt 38,2 ja 27,9 kuud (HR 0,63; 95% CI 0,42–0,93). Enim tekitas kõrvaltoimeid kolmikravi. Kardiotoksilisuse osas olid kaksik- ja kolmikravi sarnased.

Gelmon *et al.* 2015 [23]

Uuringus osales 652 metastaatilise rinnavähiga patsienti, kellest 537-l tehti kindlaks HER2-positiivne kasvaja. Patsientidele ordineeriti keemiaravi dotsetakseeliga kombinatsioonis lapatinibi või trastuzumabiga. Progressioonivaba perioodi mediaan oli vastavalt 9,0 ja 11,3 kuud ($p = 0,001$). HER2-positiivse kasvaja korral oli progressioonivaba perioodi mediaan vastavalt 9,1 ja 13,6 kuud ($p < 0,001$). Lapatinib annab väikesema efekti progressioonivabas elulemuses ja rohkem kõrvaltoimeid võrreldes trastuzumabiga.

Balduzzi *et al.* 2014 [24]

Süstemaatiline teaduskirjanduse ülevaade identifitseeris kokku seitse heatasemelist kliinilist uuringut, kuhu oli kaasatud kokku 1497 patsienti. Uuringud näitavad, et trastuzumabi lisamine keemiaravile parandab ravitulemusi, kuid toob kaasa ka olulisi kõrvaltoimeid, millest suurim risk on südamepuudulikkus.

Kui tavapärase keemiaravi korral on kaks aastat pärast diagnoosi elus 300 rinnavähihaiget 1000-st ja südamepuudulikkus on tekkinud 10-l, siis trastuzumabi korral lisandub 75 haiget, kes on kaks aastat pärast diagnoosi elus ja 25, kel tekib südamepuudulikkus.

Tuleb arvestada, et trastuzumabi efektiivsus ei ole tõendatud haigetel, kelle haigus trastuzumabravi käigus progresseerub.

5.2. Pertuzumab

Pertuzumab on inimesele omaseks muudetud IgG1 monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil imetaja (hiina hamstri munasarja) rakkudes.

Pertuzumabil on müügiluba Euroopa Liidus (Perjeta®, Roche, märts 2013) ja USAs (Perjeta®, Genentech, juuni 2012).

Pertuzumabi ametlikult kinnitatud näidustus [25] on HER2-positiivse rinnanäärmevähi ravi täiskasvanutel kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoteraapiaga:

- metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava rinnanäärmevähi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud HER2-vastast ravi või kemoteraapiat metastaatilise haiguse tõttu;
- neoadjuvantraviks patsientidel, kellel on HER2-positiivne, lokaalselt levinud, põletikuline või suure retsidiveerumise riskiga varajases staadiumis rinnanäärmevähk.

Tõendus pertuzumabi kliinilise efektiivsuse kohta põhineb ühel randomiseeritud kliinilisel uuringul (CLEOPATRA), mille kohta on avaldatud kaks artiklit vahe-
tulemustega ja kolmas kirjeldab uuringut täies ulatuses koos lõplike elulemus-
näitajatega.

Baselga *et al.* 2012 [26]

Uuringus osales 808 HER2-positiivse metastaatilise rinnavähiga patsienti, kes said ravi platseebo, trastuzumabi ja dotsetakseeliga (kaksikravi) või pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeliga (kolmikravi). Üldine ravivastus oli 69,3% kaksikravi korral ning 80,2% pertuzumabi lisamisel, erinevus vastavalt 10,8% (95% CI 4,2–17,5%; $p = 0,001$).

Progressioonivaba perioodi mediaan oli vastavalt 12,4 ja 18,5 kuud ($p < 0,001$) ning vaheanalüüs näitas olulist elulemuse paranemise trendi pertuzumabi rühmas. Südame vasaku vatsakese düsfunktsiooni tekkimise risk ei erinenud, kuid sages febrilise neutropeeniat ning diarröa risk.

Swain *et al.* 2013 [15]

Uuringus osales 808 HER2-positiivse metastaatilise rinnavähiga patsienti, kes said ravi platseebo, trastuzumabi ja dotsetakseeliga või pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeliga. Platseebo rühmas oli üldise elulemuse mediaan 37,6 kuud ning pertuzumabi rühmas tulemused veel puudusid, uurija poolt hinnatud progressioonivaba perioodi mediaan oli vastavalt 12,4 kuud ja 18,7 kuud. Ohtlikke kõrvaltoimeid (febrilset neutropeeniat, neutropeeniat, diarröad, pneumooniat ja tselluliiti) esines vastavalt 29%-l ja 36%-l haigetel.

Swain *et al.* 2015 [27]

CLEOPATRA uuringusse kaasati 2008. kuni 2010. aastal 808 patsienti 25 riigist. Eesmärk oli võrrelda HER2-positiivse metastaatilise rinnavähi esimese rea raviks kolmikravi (dotsetakseel, trastuzumab, pertuzumab) ja kaksikravi (dotsetakseel, trastuzumab).

Valimisse haarati heas üldseisundis (ECOG 0 ja 1) HER2-positiivse metastaatilise, lokaalselt taastekkinud või mitteopereeritava rinnavähiga täiskasvanud patsiendid, kes olid saanud ≤ 1 hormoonravi, kelle haigusvaba periood oli vähemalt 12 kuud peale (neo)adjuvantset ravi ning kelle südame vasaku vatsakese väljutusmaht oli $\geq 50\%$.

Primaarseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus ning teisesteks tulemusnäitajateks uurija poolt hinnatud progressioonivaba elulemus, üldine ravivastus, ohutus ning üldine elulemus.

Uuringusse ei kaasatud metastaatilise haiguse korral juba keemiaravi saanud patsiente, tsentraalnärvisüsteemi metastaaside esinemisel ning doksorubitsiini kumulatiivse annuse täitumisel ning südame vasaku vatsakese olulise languse $< 50\%$ ja ebastabiilsete kaasuvate haiguste korral.

Tulemused näitasid kolmikravi puhul progressioonivaba elulemuse kasvu 18,7 kuud vs. 12,4 kuud (HR = 0,66; 95% CI 0,53–0,84; $p = 0,0008$) ning üldise elulemuse pikenemist 56,5 kuud vs. 40,8 kuud, erinevus 15,7 kuud (HR = 0,68; 95% CI 0,56–0,84; $p < 0,001$).

Ravivastuse kestvus oli kolmikravi rühmas keskmiselt 20,2 kuud (95% CI 16,0–24,0) ja kaksikravi rühmas 12,5 kuud (95% CI 10,0–15,0).

Hinnanguline Kaplan-Meieri üldine 1 aasta elulemuse määr oli 94,4% (95% CI 92,1–96,7) kolmikravi ning 89,0% (95% CI 85,9–92,1) kaksikravi puhul; 80,5% (95% CI 76,5–84,4) ja 69,7% (95% CI 65,0–74,3) vastavalt 2 aasta jooksul; 68,2% (95% CI 63,4–72,9) ja 54,3% (95% CI 49,2–59,4) vastavalt 3 aasta jooksul; ning 57,6% (95% CI 52,4–62,7) ja 45,4% (95% CI 40,2–50,6) 4 aasta möödudes.

Kõrvaltoimete profiil oli sarnane mõlemas rühmas, kuid pertuzumabiga kombinatsioon suurendas ligi 5% võrra kõhulahtisuse, lööbe, suulimaskesta põletike, febrilise neutropeeniat ja naha kuivuse esinemist. Südame vasaku vatsakese düsfunktsiooni kirjeldati enam kaksikravi kui pertuzumabi kolmikravi rühmas (8,6% vs. 6,6%).

Üldise elulemuse analüüs näitas statistiliselt ja kliiniliselt olulist elulemuse kasu pertuzumabi lisamisel HER2-positiivse metastaatilise rinnavähi ravisse.

5.3. Trastuzumabemtansiin

Trastuzumabemtansiin on antikeha ja kemoterapeutikumi konjugaat, mis koosneb trastuzumabist (inimesele omaseks muudetud IgG1 monoklonaalset antikeha, mis on toodetud imetaja (hiina hamstri munasari) rakususpensiooni kultuuri abil) ja stabiilse tioeeter-linkeri MCC kaudu kovalentselt seotud mikrotuubulite inhibiitorist, mida tähistatakse lühendiga DM1. Iga trastuzumabi molekul on ühendatud null kuni kaheksa DM1 molekuliga, mis on tsütotoksiline kemoterapeutikum ja viiakse trastuzumabi abil HER2-positiivsetesse kasvajakudesse.

Trastuzumabemtansiinil on müügiluba Euroopa Liidus (Kadcyla®, Roche, november 2013) ja USAs (Kadcyla®, Genentech, veebruar 2013).

Trastuzumabemtansiini ametlikult kinnitatud näidustus [28] on monoteraapia HER2-positiivse rinnavähi raviks täiskasvanutel, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas eraldi või kombineeritult.

Tõendus trastuzumabemtansiini kliinilise efektiivsuse kohta põhineb kahel randomiseeritud kliinilisel uuringul EMILIA ja TH3RESA [29, 30].

Verma *et al.* 2012 [29]

EMILIA uuringusse kaasati 2009. kuni 2011. aastal 991 patsienti 26 riigist. Valimisse kaasati HER2-positiivse metastaatilise või lokaalselt taastekkinud rinnavähiga patsiendid, kelle südame vasaku vatsakese väljutusmaht oli $\geq 50\%$ ja kes olid heas üldseisundis (ECOG 0–1).

Eesmärk oli võrrelda trastuzumabemtansiini ning lapatiniibi ja kapetsitabiini kombinatsiooni efektiivsust HER2-positiivse metastaatilise rinnavähi teise rea ravis.

Primaarseks tulemusnäitajaks oli objektiivne progressioonivaba elulemus ning teisesteks tulemusnäitajateks raviarsti poolt hinnatud progressioonivaba periood, üldine ravivastus, ohutus ning üldine elulemus.

Tulemused näitasid erinevust trastuzumabemtansiini kasuks progressioonivaba elulemuse osas 9,6 kuud vs. 6,4 kuud (HR = 0,65; 95% CI 0,55–0,77; $p < 0,001$) ning üldise elulemuse pikenemist 30,9 kuud vs. 25,1 kuud, erinevus 5,8 kuud (HR = 0,68; 95% CI 0,55–0,85; $p < 0,001$).

Üldine ravivastus oli 43,6% trastuzumabemtansiini ning 30,8% lapatiniibi ja kapetsitabiini kaksikravi korral ($p < 0,001$).

Kõrvaltoimetest oli trastuzumabemtansiini rühmas rohkem trombotsütopeeniat ja lapatiniibi ning kapetsitabiini rühmas seedetrakti häireid.

Uuringusse kaasati haiged, kes olid eelnevalt saanud kemoteraapiat, valdavalt taksaani ja trastuzumabi (sh 9% pertuzumabi). Seejuures puhtalt teise rea ravimina said trastuzumabemtansiini 36% haigetest, st neil oli taksaani ja trastuzumabiga ravi foonil metastaatiline haigus progresseerunud. Ülejäänutel oli lokaalne protsess pärast esmast keemiaravi edasi arenenud või olid neil ilmnunud metastaasid, st neile manustati keemiaravi (st uuringuravimeid) kaugelearenenud haiguse kontekstis “esmakordselt”.

Ravitoime ilmnis mõlemal alarühmal ja kokkuvõttes võib järeldada, et trastuzumabemtansiin on efektiivne teise rea ravimina haigetel, kelle haigus on progresseerunud pärast ravi taksaani ja trastuzumabiga.

Krop *et al.* 2014 [30]

TH3RESA uuringus osales 602 patsienti 22 riigis. Valimisse kaasati HER2-positiivse metastaatilise või lokaalselt taastekkinud rinnavähiga patsiendid, kelle südame vasaku vatsakese väljutusmaht oli $\geq 50\%$, kes olid heas üldseisundis (ECOG 0–1), ja kellel ei olnud varasemalt südameinfarkti ega ebastabiilset südame isheemiatõbe.

Eesmärk oli hinnata trastuzumabemtansiini efektiivsust võrreldes raviarsti valitud raviskeemiga HER2-positiivse metastaatilise rinnavähi raviks, kui haigus oli edasi arenenud pärast ravi trastuzumabi ja lapatiniibi sisaldanud raviskeemidega.

Primaarseid tulemusnäitajaid oli kaks – raviarsti hinnatud progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus.

Trastuzumabemtansiini kasutamise korral oli progressioonivaba elulemuse mediaan 6,2 kuud vs. 3,3 kuud raviarsti valitud raviskeemiga (HR = 0,53; 95% CI 0,42–0,66; $p < 0,0001$). Üldise elulemuse osas oli vaheanalüüsil trend trastuzumabemtansiini

kasuks (HR = 0,55; 95% CI 0,37–0,83; p = 0,0034). Raviarsti valitud raviskeem sisaldas 80%-l trastuzumabi.

Üldine ravivastus oli 51% trastuzumabemtansiini ning 41% raviarsti valitud raviskeemi korral. Kõrvaltoimeid oli trastuzumabemtansiini rühmas vähem kui raviarsti valitud raviskeemiga.

Kokkuvõttes võib järeldada, et trastuzumabemtansiin on efektiivsem kui senise ravi jätkamine haigetel, kelle haigus on progresseerunud pärast ravi trastuzumabi ja lapatiniibiga.

5.4. Kokkuvõte bioloogiliste ravimite efektiivsusest

Ülalkirjeldatud randomiseeritud kliiniliste uuringute peamised tulemused on koondatud tabelisse 6. Need erineval ajal teostatud uuringud ei ole üksteisega otseselt võrreldavad, sest erinevad on nii uuringusse kaasatud haiged kui ka neile rakendatud ravi.

Samas võib avaldatud uuringute alusel sõnastada üldisi trende. Kui metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi haigete progressioonivaba elulemuse mediaan oli keemiaravi tulemusena kuus kuud, siis trastuzumabi lisamisega on elulemuse mediaan pikenenud ühe aastani ja pertuzumabi lisamisega pooleteise aastani. Mediaanväärtuse kasv on otseselt sõltuvuses ravivastuse määra – keemiaravile reageeris ainult kolmandik haigetest ja trastuzumabi lisamisega on ravitoime märgatav enam kui pooltel haigetest.

Tabel 6. Metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi ravitulemused kliinilistes uuringutes

	Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuudes), PFS	Üldise elulemuse mediaan (kuudes), OS	Ravivastuse määr ingl Response Rate
Keemiaravi ilma trastuzumabita			
Slamon <i>et al.</i> 2001 (erinevad keemiaravid)	4,6	20,3	32%
Marty <i>et al.</i> 2005 (dotsetakseel)	6,1	22,7	34%
Keemiaravi koos trastuzumabiga			
Slamon <i>et al.</i> 2001	7,4	25,1	50%
Marty <i>et al.</i> 2005	11,7	31,2	61%
Valero <i>et al.</i> 2011 (dotsetakseel)	10,4	37,1	–
Andresson <i>et al.</i> 2012 (vinorelbiin)	12,4	35,7	–
Swain <i>et al.</i> 2015, CLEOPATRA	12,4	40,8	57%
Kolmikravi pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeliga			
Swain <i>et al.</i> 2015, CLEOPATRA	18,7	56,5	68%
Post-trastuzumab			
Verna <i>et al.</i> 2012, EMILIA			
trastuzumabemtansiin	9,6	30,9	44%
lapatiniib	6,4	25,1	31%
Post-trastuzumab ja post-lapatiniib			
Krop <i>et al.</i> 2014, TH3RESA			
trastuzumabemtansiin	6,2	–	51%
raviarsti valik	3,3	–	41%

Uuringute CLEOPATRA ja EMILIA tulemustes on huvipakkuv ka fakt, et pärast uuringuravimite ravitoime kadumist ehk haiguse progressiooni (PFS ja OS vahe) elasid haiged veel keskeltläbi kaks aastat, mis on tõenäoliselt seletatav asjaoluga, et neisse uuringutesse kaasati vähemalt heas üldseisundis haiged.

6. Rinnavähi kemoterapia Eestis

Siin peatükis kirjeldatakse rinnavähi ravi Eestis ravikindlustuse andmebaasi raviarvete ja soodusravimite retseptide alusel. Rinnavähi kemoterapiakuuri läbinud patsientide kohta tehti väljavõte 2012.–2014. aasta raviarvetest ja soodusravimite retseptidest, millel on põhidiagnoosiks C50, ning väljavõte kõigist 2012.–2014. aasta teenust 314R sisaldavatest raviarvetest koos keemiaraviskeemi kirjeldava rNCSP-koodi ning patsiendi kasvajalise haiguse seisundit kirjeldav koodiga (haiguse staadium).

Raviarvete ja soodusravimite retseptide alusel oli eesmärgiks identifitseerida esmase rinnavähi haigete ravi alustamise aeg, kasutatud ravitaktika ja ravimivalik adjuvant- või neoadjuvantravis. Andmete alusel sooviti hinnata kaugelearenenud rinnavähi ravikulusid, et saada sisendit kulutõhususe ja eelarvemõju hindamiseks Eesti kontekstis.

6.1. Rinnavähi keemiaravi Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu sisaldab kompleksteenust 314R „Rinnakasvajate kemoterapiakuur“, mis sisaldab erinevaid keemiaravikuure (vt Lisa 2), mida hüvitatakse alljärgnevatel tingimustel:

- 1) antratsükliinravi adjuvantkeemiaravina ja kaugelearenenud rinnavähi esimese rea keemiaravina, kui patsient pole saanud adjuvantravis antratsükliine või adjuvant-ravist on möödas üle 1 aasta;
- 2) CMF kombinatsioonravi adjuvantkeemiaravina ja kaugelearenenud rinnavähi esimese rea keemiaravina, kui patsiendil on ravi antratsükliinidega vastunäidustatud ning haigus on hea kuluga;
- 3) taksaani ja antratsükliini kombinatsioonravi regionaalsete metastaasidega suure riskiga haige adjuvantravina;
- 4) trastuzumabi monoravi teise rea ravina metastaatilise rinnavähiga patsiendil, kui kasvajal esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsed) ning patsient on eelnevalt saanud keemiaravi antratsükliini ja taksaani sisaldava raviskeemiga (v.a juhud, kui patsiendile on need ravimid vastunäidustatud), ning varases staadiumis HER2 üleekspressiooniga rinnavähiga

patsiendil pärast operatiivset ravi, kemoterapiat (neoadjuvant- või adjuvantravi) ja kiiritusravi (kui on kohaldatav);

- 5) trastuzumabi ja taksaani kombinatsioonravi teise rea ravina kaugelearenenud rinnavähiga patsiendil, kui kasvajal esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsed) ning patsient on saanud ravi antratsükliini sisaldava raviskeemiga;
- 6) monoravi taksaaniga teise rea keemiaravina kaugelearenenud rinnavähiga HER2-retseptor-negatiivsel patsiendil antratsükliini sisaldava keemiaravi järel;
- 7) alternatiivina kemoterapiale ravi gosereliiniga (üks ravikuur koosneb neljast süstist; kuni kuus ravikuuri ühel patsiendil) pre- ja perimenopausis I ja II staadiumi hormoonsõltuva rinnavähiga patsiendil, kes kuulub keskmise riski rühma (puuduvad regionaalsed metastaasid, kasvajakolde suurim läbimõõt on kuni 2 cm, diferentseerumisaste G1–G2, östrogeen- ja/või progesteroonretseptor-positiivsed);
- 8) dotsetakseeli ja kapetsitabiini kombinatsioonravi HER2-retseptor-negatiivsel patsiendil metastaatilise rinnavähi teise rea ravina pärast antratsükliini;
- 9) eribuliini monoravi kolmanda rea keemiaravina paiksetl kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsiendil, kelle haigus on progresseerunud pärast vähemalt kaht kaugelearenenud haiguse keemiaraviskeemi. Varasem ravi peab olema sisaldanud mõnda antratsükliini ja taksaani, välja arvatud juhud, kui need on vastunäidustatud.

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste kasutamise statistika andmetel on aastatel 2010–2015 teenusega 314R ravitud 1100–1200 isikut aastas (vt tabel 7). Enamik patsientidest on saanud ravi Tartu Ülikooli Kliinikumis või Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, kus teenust 314R on 2015. aastal ühe inimese kohta osutatud vastavalt 6,5 ja 7,1 korda. 98% sellest teenusest osutatakse ambulatoorselt.

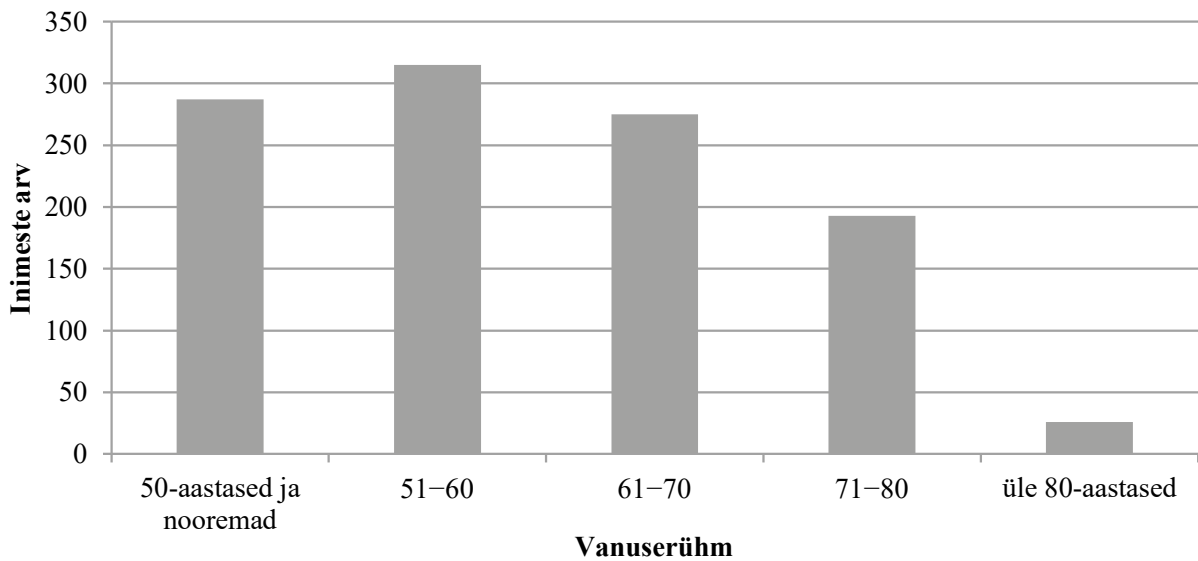
Tabel 7. Teenuse 314R osutamine aastatel 2010–2015 Eesti Haigekassa statistika alusel

	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Teenuseid	4981	6204	7025	7106	7728	8106
Arveid	4759	5709	6457	6590	7144	7661
Isikuid		1030	1115	1134	1208	1187
Kogumaksumus, mln eurot	4,91	6,11	6,82	6,89	6,48	6,54
Teenuse 314R maksumus	985	985	971	971	839	807

Teenust 314R osutati Eestis 2014. aastal kokku 7728 korda, teenuse maksumuse 839 eurot juures kujunes kogusummaks 6,5 mln eurot, mis on 0,4 mln vähem kui 2013. aastal.

6.2. Rinnavähi raviskeemid Eestis raviarvete analüüsi andmetel

Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasist teostati väljavõtte patsientide kohta, kel oli 2013. aasta raviarve koodiga 314R. Valimis oli kokku 1096 isikut, kes olid saanud 2013. aasta jooksul kokku 6628 korda keemiaravi koodiga 314R; mediaanvanus oli 59 aastat (seisuga 01.01.2013). Mehi oli 1096 haige seas 1,3% (n = 14) ja naised 98,7% (n = 1082). Nendest on seisuga 02.09.2015 surnud 280 inimest (25,5%). Joonisel 4 on 2013. aastal rinnavähi tõttu keemiaravi saanud patsientide vanusjaotus.



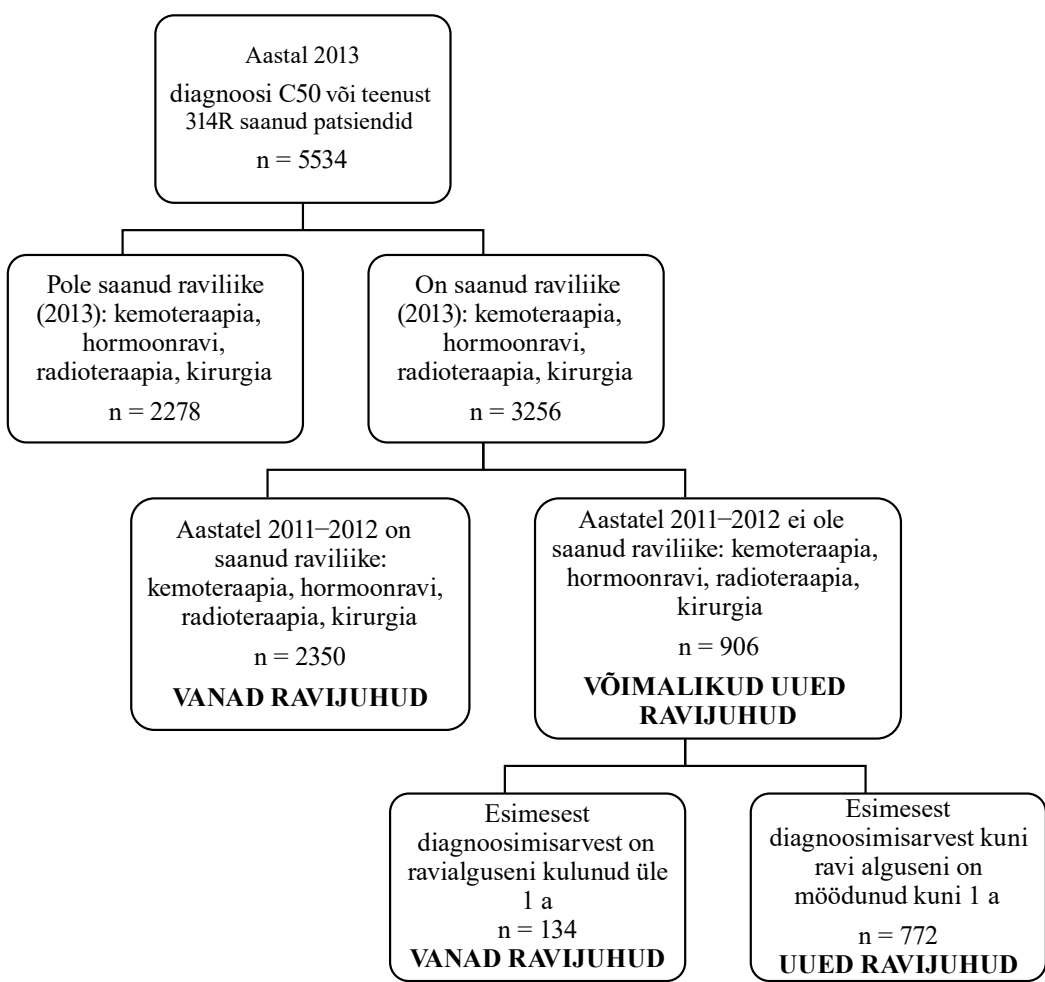
Joonis 4. Haigete vanusjaotus, kellel 2013. aastal oli raviarve teenuskoodiga 314R

Vastavalt Eesti Haigekassa ja onkoloogide seltside kokkuleppele pidi alates 01.02.2012 raviarvetele kandma keemiaraviskeemi kirjeldava rNCSP-koodi ja haiguse staadiumi. Nende andmete alusel peaks saama kvantitatiivselt ja isikupõhiselt hinnata, mis staadiumis haigetele millist keemiaraviskeemi on rakendatud, sh mida on kasutatud esimese valiku ravimitena ning milliseid skeeme on kasutatud teise ja kolmanda valikuna. Andmed võimaldaksid hinnata Eesti keemiaravipraktikate vastavust rahvusvahelistele ravijuhistele.

Andmetest selgus, et ainult 4 arvel oli märgitud rNCSP-kood, mistõttu raviskeemide valikut ega kasutamissagedust ei ole kahjuks võimalik arvutada ega ravijuhistega võrrelda.

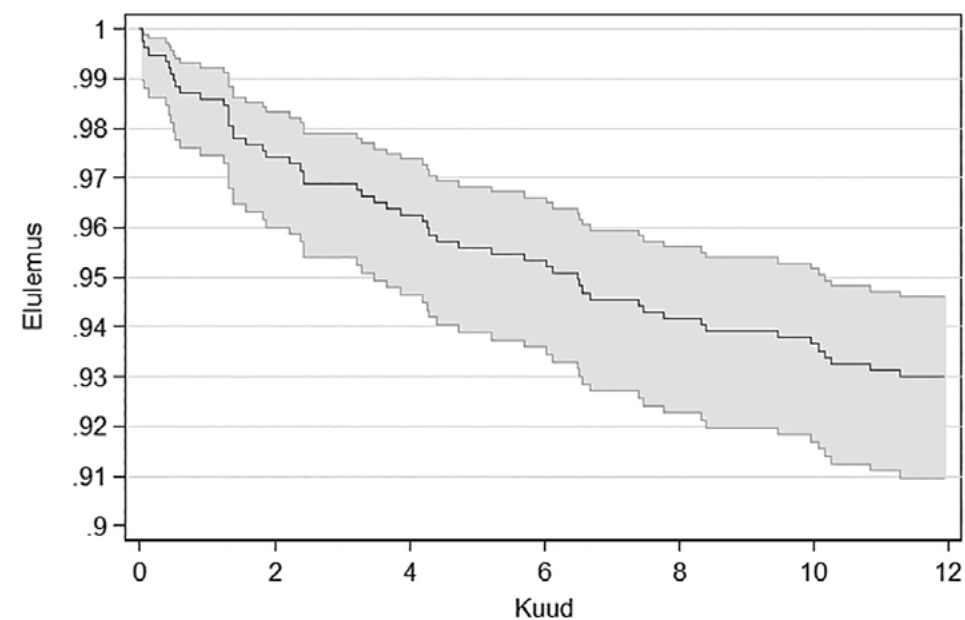
6.3. Rinnavähi ravivalikud ja -kulud Eestis esmasel haigestumisel

Siinkohal kirjeldatakse esmashaigestunute ravi ja ravikulusid haigestunute esimesel raviaastal. Esmasjuhtude valik on kirjeldatud joonisel 5. Esmaste haigete määratlemise kriteeriumid on loetletud lisas 3. Siinses analüüsis loetakse esmasteks patsiendid, kes on saanud ravi 2013. aasta jooksul, aga ei ole ravi saanud aastatel 2011–2012, ja kellel on esimesest diagnoosimise arvest esimese raviarveni kulunud kuni 1 aasta.



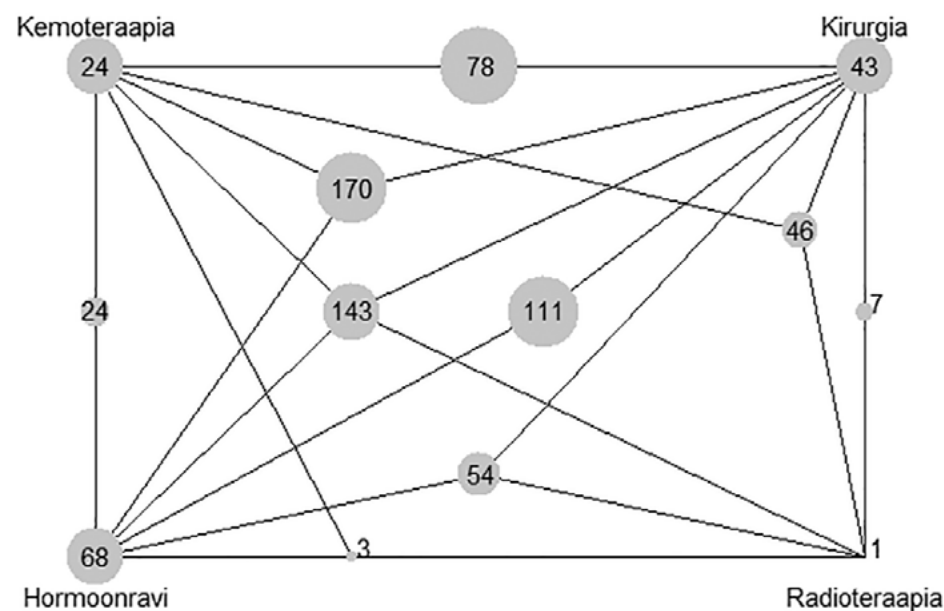
Joonis 5. Esmaste rinnavähihaigete selektsioon 2013. aastal Eestis rinnavähi diagnoosi saanud naiste seast

Esmaste haigetena defineeritud 772-st inimesest oli 24 (3%) surnud kolme kuu, 36 (5%) poole aasta ja 54 (7%) ühe aasta jooksul pärast ravi algust (vt joonis 6).



Joonis 6. Eestis 2013. aastal rinnavähi ravi alustanud naiste elulemus esimesel ravialaastal

Haiguse ravi esimesel aastal rakendati kõiki nelja peamist ravimeetodit 143 haige ravis (18%) ja kolme ravimeetodit 273 haige ravis (35%). Monoteraapiat sai 136 haiget (17%), neist pooled hormoonravi. Kirurgiliselt raviti 84%, keemiaravi sai 63%, hormoonravi 74% ja radioteraapiat 33% esmastest vähihaigetest (vt joonis 7).



Joonis 7. Esmastele haigetele esimesel ravialaastal rakendatud ravitaktikate jaotus

Tabel 8. Rinnavähi esmaste haigusjuhtude esimese ravialaasta (365 päeva alates esimesest raviarvest) ravikulude kogusumma ja jaotus (eurodes)

	Kogukulu	Retsepte/ raviarveid	Isikuid	Kulu isiku kohta
Ravimitega seotud kulud	294 701	6 581	726	406
sh kasvajavastased ravimid	242 291	3157	573	423
sh iivelduse ravimid	23 342	931	382	61
sh valuvaigistid	4939	300	74	67
Raviteenustega seotud kulud	5 699 671	9 409	765	7 451
sh ambulatoorne ravi	4 561 433	8582	749	6090
sh perearstiabi*	4595	1079	493	9
sh statsionaarne ravi	1 105 134	790	660	1674
sh hooldusravi	42 167	132	48	878
sh päevastatsionaar	22 103	47	24	921
sh taastusravi	3180	27	19	167
Kemoteraapia	3 821 029	3597	488	7830
Kiiritusravi	557 425	277	254	2195
Kirurgiline ravi	1 017 028	720	652	1560

* perearstiabi nullarvetele ei ole kulusid arvestatud

Kokkuvõttes kulus 772 esmase rinnavähihaige raviks nende esimesel ravialaastal 6 mln eurot ehk keskmiselt 7800 eurot haige kohta. Raviliikide kaupa kulus kaks kolmandikku vahenditest (4 mln) kemoteraapiale, 1 mln kirurgiliseks raviks, 10% radioteraapiale ja 5% ravimitele.

Kõigi 2013. aastal rinnavähi tõttu ravi saanud patsientide raviarvete kulud kokku olid 10,8 mln eurot ja soodusravimite kulud 1,2 mln eurot. See tähendab, et mitte-esmaste rinnavähi tõttu ravi saanud 2484 naise raviks kulus samuti 6 mln eurot, millest 4 mln kulus kemoteraapiale ja 1 mln soodusravimitele (hormoonravi).

7. Raviskeemide võrdleva kulutõhususe uuringud

Siinses peatükis esitatakse kokkuvõtted avaldatud viiest kulutõhususe uuringust, mis on identifitseeritud peatükis 2 kirjeldatud viisil. Tuleb arvestada, et trastuzu- mabi, pertuzumabi ja trastuzumabemtansiini ravimite müügihinnad on konfident- siaalsed, mistõttu nende ravimite kohta avaldatud kulutõhususe uuringute tulemuste vastavus tegelikkusele on küsitav.

Attard et al. 2015 [31]

Attardi et al. kulutõhususe uuring põhineb Markovi mudelil ning andmed pärinevad NEOSPHERE ja TRYPHAENA uuringutest.NEOSPHERE uuring [32] näitas neoadjuvantselt pertuzumabi lisamisel trastuzumabi ja dotsetakseeli kombinatsioo- niline patoloogilise täieliku ravivastuse paranemist (39,3% vs. 21,5% – pertuzumabi lisamisel kasu 17,8%). Samuti toetab TRYPHAENA uuring [33] neoadjuvantselt pertuzumabi kasutamist. See uuring võrdles 3 rühmas 6 järjestikuse ravikuuri ravivastust. A rühmas said patsiendid 3 kuuri FEC+trastuzumab+pertuzumab ja 3 kuuri dotsetakseel+trastuzumab+pertuzumab ravi; B rühmas 3 kuuri FEC ja 3 kuuri dotsetakseel+trastuzumab+pertuzumab ravi ning C rühmas 6 kuuri dot- setakseel+carboplatin+trastuzumab+pertuzumab ravi. Enamik patsiente saavutas täieliku ravivastuse: 61,6% (A rühmas), 57,3% (B rühmas) ja 66,2% (C rühmas).

Analüüs näitas, et kulu QALY kohta varieerus 25 388 USA dollarist (NEOSPHE- RE) kuni 46 196 USA dollarini (TRYPHAENA).

Miranda Romero et al. 2015 [34]

Artiklis esitatakse kokkuvõte hispaaniakeelsest raportist trastuzumabemtansiini kasutamisest HER2-positiivse rinnavähiga patsientide ravis. EMILIA uuring võrdles teise rea ravina trastuzumabemtansiini monoravi lapatiniibi ja kapetsita- biini kaksikraviga. Uuring näitas progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse pikenemist trastuzumabemtansiini kasuks. Trastuzumabemtansiini kulu QALY kohta on üle 120 000 euro. Analüüsist selgus ka, et trastuzumabemtansiini ravi on oluliselt kulutõhusam siis, kui esinevad rinnavähi vistseraalsed metastaasid.

Jeyakumar et al. 2012 [35]

Tegemist on kirjanduse ülevaatega selle koostamise ajaks avaldatud kulutõhususe uuringutest, mille peamised tulemused on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. Trastuzumabi kulutõhusus metastaatilise rinnavähi puhul [35]

Uuring	Aasta	Keskmine elulemuse kasv	ICER
<i>Trastuzumabi monoravi</i>			
NICE Appraisal[12]	2002	8 kuud	19 000 £ (29 293 \$) / QALY
Neyt et al. [38]	2005	3,1 kuud	47 777 € (61 780 \$) / LY
<i>Trastuzumab + keemiaravi</i>			
NICE Appraisal [12]	2002	10 kuud	37 500 £ (58 406 \$) / QALY
Norum et al. [39]	2005	8,4–3,7 kuud	63 137–162 417 € (81 643 – 210 021 \$) / LY
Poncet et al. [40, 41]	2008	17 kuud	15 370 € (19 875 \$) / LY
Perez-Ellis et al. [42]	2009	18 kuud	27 492 € (35 550 \$) / LY
<i>Trastuzumab + endokriinravi</i>			
Fleeman et al. [43]	2011	8 kuud	69 000 £ (107 468 \$) / QALY
<i>Trastuzumab + kapetsitabiin pärast progressiooni</i>			
Matter-Walstra et al. [44]	2010	5,5 kuud	98 329 € (127 149 \$) / QALY

Fleeman et al. 2015 [36]

Artiklis antakse kriitiline hinnang ravimitootja poolt esitatud tõendusele pertuzu- mabi lisamise kulutõhususe ja kliinilise efektiivsuse kohta dotsetakseeli ja tras- tuzumabi kaksikravis. Kliinilise efektiivsuse hinnangud pärinevad peamiselt CLEOPATRA uuringust, mis hindas efektiivsust ja ohutust 808 patsiendil ning võrdles pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeli kolmikravi trastuzumabi ja dotsetakseeli kaksikraviga. Kuna tootja koostatud mudel sisaldab konfidentsiaalseid andmeid, ei tooda artiklis välja täiendkulu tõhususe määra väärtust. Sellele vaa- tamata saab tõenäosusliku tundlikkuse analüüsi põhjal väita, et maksevalmiduse (ingl *willingness to pay*) tasemel 30 000 Inglise naela QALY kohta on, on pertuzu- mabi, trastuzumabi ja dotsetakseeli kolmikravi kulutõhususe tõenäosus 0%.

Durkee et al. 2016 [37]

Markovi mudelil põhinevas kulutõhususe uuringus hinnati pertuzumabi lisamise kulutõhusust dotsetakseeli ja trastuzumabi kaksikravile USA metastaatilise rinna- vähiga patsientidel. Kulutõhususe uuringus kasutatud üleminekutõenäosused põhinevad CLEOPATRA uuringu andmetel.Modelleeritud keskmine elulemus oli

39,4 kuud dotsetakseeli ja trastuzumabi kaksikravi korral ning 56,9 kuud pertuzumabi, dotsetakseeli ja trastuzumabi kolmikravi puhul. Pertuzumabi lisamine andis 1,82 LY või 0,64 QALYt ning kulu QALY kohta oli 713 219 USA dollarit. Pertuzumabi lisamine metastaatilise rinnavähi ravisse USAs ei ole tõenäoliselt kulutõhus.

8. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel

Siinses raportis käsitletakse kolme ravimit, mida kasutatakse HER2-positiivse rinnavähi raviks: trastuzumabi, pertuzumabi ja trastuzumabemtansiini.

Kulutõhususe hindamise aluseks on teadmised ja tõendusmaterjal ravimi meditsiinilise kasuteguri (tervisekasude ja terviseriskide suhe) ning ravimi kasutamisest tulenevate kulude ja kokkuhoiuvõimaluste kohta.

Pertuzumabi ja trastuzumabemtansiini sisaldavate ravimite puhul takistavad sisulist analüüsi piiratud teadmised nende ravimite kliinilisest efektiivsusest ja teadmatusest ravimite hinna osas, sest ravimitootja globaalne poliitika on sõlmida rahastajatega konfidentsiaalseid hinnakokkuleppeid.

Suure määramatuse tingimustes ei ole otstarbekas koostada kulutõhususe hindamiseks keerulisi mudeleid, mistõttu esitatakse raportis kulutõhususe hinnangud lihtsustatud kujul, mis võimaldab näidata kulutõhususe ja eelarvemõjude oodatavat suurusjärku.

8.1. Pertuzumabi kliiniline efektiivsus

Teadmine pertuzumabi efektiivsuse kohta põhineb ühel prospektiivsel randomiseeritud kliinilisel uuringul (CLEOPATRA), mis võrdles pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeli kombinatsiooni (kolmikravi) platseebo, trastuzumabi ja dotsetakseeli kombinatsiooniga (kaksikravi). Uuringusse kaasati metastaatilise HER2-positiivse rinnavähiga patsiente, kelle üldseisund oli vähemalt hea (ECOG väärtused 0 ja 1), kelle südame vasaku vatsakese funktsioon oli vähemalt rahuldav (LVEF 50% või enam) ja kel ei olnud metastaase kesknärvisüsteemis.

Selles uuringus ei olnud pooled haiged eelnevalt keemiaravi saanud ja teised olid seda saanud lühikest aega (neoadjuvantse või adjuvantsena), mistõttu on kolmikravi efektiivsus tõendatud n-ö esimese valikuna.

CLEOPATRA uuringus ilmnes positiivne ravitoime (ingl *objective response-rate*) 57%-l kaksikravi (trastuzumab ja dotsetakseel) saanud haigetest ja 68%-l kolmikravi saanud haigetest. Ravitoime ilmnes haigete alarühmal, kel olid vistseraalsed metastaasid (77% haigetest).

Pertuzumabi efektiivsust ei ole hinnatud haigetel, kes on juba saanud keemiaravi ja/või trastuzumabi, haigetel, kelle üldseisund ei ole enam hea (ECOG staatus 2 ja enam), ega haigetel, kel on metastaasid kesknärvisüsteemis.

Ei ole avaldatud uuringut, mis näitaks pertuzumabi enda ravitoimet ilma samaaegselt trastuzumabi ja dotsetakseeli kasutamata.

8.2. Andmed pertuzumabi maksumuse kohta

Pertuzumabi kulutõhusust on tootja koostatud mudeli alusel hinnatud mitmetes riikides. Seejuures on ravimitootja kõikjal esitanud rahastajale konfidentsiaalse hinnapakumise ja ettepaneku riskijagamise skeemi rakendamiseks, mistõttu määrav osa tootja koostatud analüüsi detailidest ja riigiasutuste hinnangutest mudelis kasutatud sisenditele ei ole avalikult kättesaadavad.

Pertuzumabi hinnatase on interneti kaudu kättesaadava informatsiooni alusel USAs 5000–6000 USA dollarit ja Euroopas 3500–4000 eurot ühe ravikuuri kohta, mille alusel aastane ühe haige ravimikulu oleks suurusjärgus 100 000 eurot.

Ka Eestis on tootja esitanud Eesti Haigekassale konfidentsiaalse hinnapakumise ja ettepaneku riskijagamise skeemi rakendamiseks. Arvestades, et konfidentsiaalsel hinnapakumisel ei ole võimalik avalikuks kasutamiseks mõeldud analüüsis esitada, tuli otsida kaudseid allikaid ravimi hinnataseme määratlemiseks (vt tabel 10).

Tabel 10. Pertuzumabi kasutamisel lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus

	ICER QALY kohta	Ühe kuuri hinnanguline maksumus*
Inglismaa (NICE GID 322) [45]	125 815 £ **	ei ole teada
Iirimaa (NCPE 2013) [46]	203 000 €	2500–2800 €
Šotimaa (SCM 2014) [47]	125 815 £ **	2000–2200 €
Austraalia (PBS 2014) [48]	45 000 – 75 000 \$	1000–1500 €
Kanada (pCODR 2015) [49]	85 000 \$	1500–1700 €

* täpne hinnapakumine ja ravikuuri maksumus ei ole nendes analüüsides esitatud, kuid on siia tabelisse tuletatud raportites esitatud kulutõhususe ja eelarvemõjude arvutuste alusel

** tootja esitatud arvutused ilma hinda alandamata

8.3. Pertuzumabi kulutõhususe hinnang Eesti tingimustes

Pertuzumabi lisamine trastuzumabi ja dotsetakseeli raviskeemile lisab üldelulemusele keskmiselt 15,7 kuud (1,3 aastat), millest 6 kuud (0,5 aastat) on progressioonivaba elulemust [26, 27]. Arvestades elukvaliteedi väärtuseks 0,75 progressioonivabal perioodil ja 0,5 pärast haiguse progressiooni (hinnangud kulutõhususe analüüsides [45–49]), kujuneb võrreldes kaksikravi saanud haigega üldelulemuse arvestuses täiendavaks tervisetulemiks iga pertuzumabi kolmikravi saanud haige kohta

(0,5 aastat × 0,75) + (0,8 aastat × 0,5) = 0,375 + 0,4 = 0,775 QALYt.

Kulude arvestuses eeldame, et kolmikravi pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeliga lõpetatakse haiguse progressiooni ilmnedes ehk keskmiselt pärast kolmikravi toel võidetud 6 progressioonivaba elukuud, mille jooksul saavad haiged 9 ravikuuri enam võrreldes kaksikravi saanud haigetega.

Trastuzumabi ja dotsetakseeliga keemiaravikuuri maksumus Eesti Haigekassa 2016. aasta hinnakirja alusel on 2449 eurot, 9 ravikuuri kogumaksumus on 22 041 eurot. Seega juhul, kui pertuzumab lisada raviskeemi nullhinnaga, kujuneb ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks 28 440 eurot (22 041 / 0,775 = 28 440).

Arvestades pertuzumabi ühe ravikuuri maksumuseks 2000 eurot, tuleb arvestada mitte ainult lisanduva 6 progressioonivaba elukuu jooksul manustatud ravimikulud, vaid seda, et kolmikravi pertuzumabiga kasutatakse kokku 18 kuu jooksul ehk kuni 26 ravikuuri. See tähendab, et pertuzumabi täiendavateks ravimikuludeks on 52 000 (26 × 2000 = 52 000) eurot ja ühe kvaliteetse eluaasta maksumus kolmikravi tulemusena on

(22 041 + 52 000) / 0,775 = 95 536 eurot.

Juhul, kui pertuzumabi tegelik maksumus on arvestuslikust suurem või väiksem, muutub vastavalt ka ühe lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus.

Siinkohal tuleb rõhutada, et lihtsustatud hinnang pertuzumabi kulutõhususele alahindab kogukulud, sest arvestab ainult kolmikravi ravimite maksumusega. Kõrvale on jäetud nii keemiaravi täiendava manustamisega lisanduvad kulud, kemoteraapia kõrvaltoimete ravimise kulud ja kõik ülejäänud ravikulud, mis tulevad haigete eluea pikenemisest ning hooldusravi kuludest haiguse lõpuperioodis. Samuti ei ole siinkohal arvestatud, et kliinilises praktikas keemiaravi haiguse arenedes sageli ei katkestata vaid kasutatakse n-ö palliatiivset keemiaravi. Kahjuks

puuduvad andmed, mis lubaks kirjeldada palliatiivsete raviskeemide koosseisu metastaatilise rinnavähi korral ja selle alusel arvutada jätkuravi maksumust Eestis.

8.4. Trastuzumabemtansiini kliiniline efektiivsus

Kliiniline uuring trastuzumabemtansiini efektiivsuse kohta (EMILIA [29]) viidi läbi metastaatilise HER2-positiivse rinnavähiga patsientidel, kellel võrreldi trastuzumabemtansiini või lapatiniibi kombinatsiooni kapetsitabiiniga. Uuringusse kaasati haiged, kelle üldseisund oli vähemalt hea (ECOG väärtused 0 ja 1), kelle südame vasaku vatsakese funktsioon oli vähemalt rahuldav (LVEF 50% või enam) ja kel ei olnud metastaase kesknärvisüsteemis.

Uuringusse kaasati patsiendid, kes olid eelnevalt saanud kemoteraapiat, valdavalt taksaani ja trastuzumabi (sh 9% pertuzumabi). Seejuures puhtalt teise rea ravimina said trastuzumabemtansiini 36% haigetest, st neil oli taksaani ja trastuzumabiga ravi foonil metastaatiline haigus progresseerunud. Ülejäänutel oli lokaalne protsess pärast esmast keemiaravi edasi arenenud või olid neil ilmnenu metastaasid ja neile manustati keemiaravi (st uuringuravimeid) kaugelearenenud haiguse kontekstis “esmakordselt”. Ravitoime ilmnis mõlemal alarühmal ja kokkuvõttes võib järeldada, et trastuzumabemtansiin on efektiivne teise rea ravimina haigetel, kelle haigus on progresseerunud pärast ravi taksaani ja trastuzumabiga.

Tuleb arvesse võtta, et EMILIA uuringus ilmnis positiivne ravitoime (ingl *objective response-rate*) 44%-l trastuzumabemtansiini saanud haigetest ja 31%-l lapatiniibi ja kapetsitabiini saanud haigetest, st enam kui pooltel haigetest ravitoimet ei olnud ja haigus progresseerus.

Ei ole teada, kas trastuzumabemtansiin toimib mõne teise keemiaravi ebaõnnestumise järgselt, sh pärast ravi pertuzumabiga või kui esmavalikuna on kasutatud kolmikravi pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeliga.

Trastuzumabemtansiini efektiivsust ei ole hinnatud haigetel, kelle üldseisund ei ole enam hea (ECOG staatus 2 ja enam).

Kolmandik uuringutesse CLEOPATRA ja EMILIA potentsiaalselt sobivatest patsientidest ei vastanud kõigile uuringusse kaasamise kriteeriumitele, mis tähendab, et sihtrühm tegelikus kliinilises praktikas on väiksem kui kogu HER2 haigete populatsioon.

8.5. Andmed ravimi trastuzumabemtansiini maksumuse kohta

Trastuzumabemtansiini kulutõhusust on tootja koostatud mudeli alusel hinnatud mitmetes riikides. Seejuures on ravimitootja kõikjal esitanud rahastajale konfidentsiaalse hinnapakkumise ja ettepaneku riskijagamise skeemi rakendamiseks, mistõttu määrav osa tootja koostatud analüüsi detailidest ja riigiasutuste hinnangutest mudelis kasutatud sisenditele ei ole avalikult kättesaadavad.

Teadaolevalt (2015. aasta lõpu seisuga) ei ole rahastamisotsusteni veel jõutud ja mitmed riigid on hinnanud küsitud hinnataseme liiga kõrgeks.

Ka Eestis on tootja esitanud Eesti Haigekassale konfidentsiaalse hinnapakkumise ja ettepaneku riskijagamise skeemi rakendamiseks. Arvestades, et konfidentsiaalset hinnapakkumist ei ole võimalik avalikuks kasutamiseks mõeldud analüüsis esitada, tuli otsida kaudseid allikaid ravimi hinnataseme määratlemiseks (vt tabel 11).

Trastuzumabemtansiini hinnatase on interneti kaudu kättesaadava informatsiooni alusel suurusjärgus 5000–6000 USA dollarit ühe ravikuuri kohta. Ravimi kompenseerimise ja riskijagamise taotlusi käsitlevate raportite alusel (vt tabel 11) võiks arvata, et konfidentsiaalse hinnapakkumise korral oleks hind poole väiksem.

Tabel 11. Trastuzumabemtansiini kasutamisel lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus

	ICER QALY kohta	Ühe kuuri hinnanguline maksumus*
Inglismaa (NICE TA371) [50]	167 200 £ **	4135 £
Iirimaa (NCPE 2013) [51]	98 000 – 163 000 €	2500–3000 €
Šotimaa (SCM 2014) [52]	109 000 – 163 000 £ **	4267 £
Austraalia (PBS 2014) [48]	45 000 – 75 000 \$	1500–2000 €
Kanada (pCODR 2015) [53]	ei ole teada	4500–5000 €

* täpne hinnapakkumine ja ravikuuri maksumus ei ole nendes analüüsides esitatud, kuid on siia tabelisse tuletatud raportites esitatud kulutõhususe ja eelarvemõjude arvutuste alusel

** tootja esitatud arvutused ilma hinda alandamata

8.6. Trastuzumabemtansiini kulutõhususe hinnang Eesti tingimustes

Kulutõhususe hindamiseks on vaja uue ravimeetodi efektiivsust ja kulusid võrrelda alternatiivse ravimeetodi efektiivsuse ja kuludega. Trastuzumabemtansiini kohta on avaldatud ainult üks kliiniline uuring (EMILIA [29]), milles võrdlusravimiks oli lapatiniib, mida Eestis ei ole seni kasutatud. Seetõttu on alljärgnev kulutõhususe hinnang hüpoteetiline, sest kumbagi ravimit Eestis praegu ei kasutata.

Trastuzumabemtansiini kasutamine pärast trastuzumabi sisaldava skeemi ravitoime lõppemist lisab üldelulemusele keskmiselt 31 kuud (2,6 aastat), millest progressioonivaba elulemus on 9 kuud (0,75 aastat). Kaksikravina lapatiniibi ja kapetsitabiini saanud haigete üldelulemus oli 25 kuud (2,1 aastat), millest progressioonivaba elulemus oli 6 kuud (0,5 aastat). Täiendavaks tervisetulemiks trastuzumabemtansiini kasutamisel võrreldes haigetega, kes said lapatiniibi ja kapetsitabiini kaksikravi, on seega 6 kuud üldelulemuses, millest progressioonivaba elulemus moodustas 3 kuud (0,25 aastat).

Arvestades elukvaliteedi väärtuseks 0,75 progressioonivabal perioodil ja 0,5 pärast haiguse progressiooni (hinnangud kulutõhususe analüüsides [45–49]), kujuneb üldelulemuse arvestuses täiendavaks tervisetulemiks (võrreldes lapatiniibi ja kapetsitabiini kaksikraviga) iga trastuzumabemtansiini saanud haige kohta:

$$(0,25 \text{ aastat} \times 0,75) + (0,25 \text{ aastat} \times 0,5) = 0,1875 + 0,125 = 0,3125 \text{ QALYt.}$$

Kulude arvestuses eeldame, et ravi trastuzumabemtansiiniga lõpetatakse haiguse progressiooni ilmnedes ehk keskmiselt pärast trastuzumabemtansiini toel võidetud 3 progressioonivaba elukuud, mille jooksul saavad haiged 4 ravikuuri enam võrreldes lapatiniibi ja kapetsitabiini kaksikravi saanud haigetega.

Kuna ei trastuzumabemtansiini ega lapatiniibi Eestis ei turustata, on teadmata nende ravimite tegelikud hinnad. Võrdleva kulutõhususe kontekstis arvestame esimesel juhul, et trastuzumabemtansiini ning lapatiniibi ja kapetsitabiini ravikuuri maksumus on samal tasemel ehk 3000 eurot, ja teisel juhul, et lapatiniibi ja kapetsitabiini ravikuuri maksumus on poole väiksem (1500 eurot).

Võrdsete maksumuste korral saame kuludena arvestada ainult trastuzumabemtansiini kasutamisel lisanduvat progressioonivaba elulemust 3 kuud (4 ravikuuri), sest sellele eelneva perioodi ravimite kulud on võrdsed. Sel juhul kujuneb trastuzuma-

bemtansiini täiendkulu tõhususe määraks 38 400 eurot $((3000 \times 4) / 0,3125 = 38\,400)$ ühe lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

Kui lapatiniibi ja kapetsitabiini kaksikravi maksumus on poole väiksem, on vajalik tervisetulemit arvestada tervikuna kogu üldelulemuse perioodi jooksul ja ravimite kulusid progressioonivaba perioodi kohta tervikuna, ning teha seda mõlema raviskeemi kohta eraldi. Trastuzumabemtansiini kasutamisel kujuneb tervisetulemiks

$$(0,75 \text{ aastat} \times 0,75) + (1,85 \text{ aastat} \times 0,5) = 0,5625 + 0,925 = 1,4875 \text{ QALYt}$$

ja lapatiniibi ja kapetsitabiini kaksikravi kasutamisel

$$(0,5 \text{ aastat} \times 0,75) + (1,6 \text{ aastat} \times 0,5) = 0,375 + 0,8 = 1,175 \text{ QALYt.}$$

Kui hinnata ühe lapatiniibi ja kapetsitabiini ravikuuri maksumus poole väiksemaks (1500 eurot), tuleb arvestada mitte ainult lisanduva 3 progressioonivaba elukuu jooksul manustatud ravimikulud, vaid et ravi trastuzumabemtansiiniga kasutatakse kokku 9 kuu jooksul ja kaksikravi lapatiniibi ja kapetsitabiiniga kokku 6 kuud ehk vastavalt 12 ja 8 ravikuuri. See tähendab, et trastuzumabemtansiini täiendavateks ravimikuludeks on $12 \times 3000 = 36\,000$ eurot ja lapatiniibi ja kapetsitabiini kaksikravi täiendavateks ravimikuludeks $8 \times 1500 = 12\,000$ eurot. Sel juhul oleks täiendkulu tõhususe määr

$$(36\,000 - 12\,000 \text{ eurot}) / (1,4875 - 1,175 \text{ QALY}) = 24\,000 / 0,3125 = 76\,800 \text{ eurot}$$

iga kvaliteetse eluaasta kohta, mis lisandub trastuzumabemtansiini kasutamisel võrreldes kaksikraviga lapatiniibi ja kapetsitabiiniga.

Ka siinkohal tuleb rõhutada, et lihtsustatud hinnang trastuzumabemtansiini kulutõhususele alahindab kogukulud, sest arvestab ainult trastuzumabemtansiini monoravi ning lapatiniibi ja kapetsitabiini kaksikravi maksumustega. Kõrvale on jäetud nii keemiaravi täiendava manustamisega lisanduvad kulud, kemoteraapia kõrvaltoimete ravimise kulud kui ka kõik ülejäänud ravikulud, mis tulenevad haigete eluea pikenemisest ning hooldusravi kuludest haiguse lõpuperioodis. Samuti ei ole siinkohal arvestatud, et kliinilises praktikas keemiaravi haiguse arenedes sageli ei katkestata, vaid kasutatakse n-ö palliatiivset keemiaravi. Kahjuks puuduvad andmed, mis lubaks kirjeldada palliatiivsete raviskeemide koosseisu metastaatilise rinnavähi korral ja selle alusel arvutada jätkuravi maksumust Eestis.

Ebakindlus elukvaliteedi hindamisel

Metastaatilise rinnavähiga haigete elukvaliteeti haiguse progressioonivabas faasis hinnatakse kulutõhususe uuringutes tavaliselt tasemel 0,7–0,75 ning progressiooni tekkides väärtusega 0,5, sest progressioonivaba aja pikendamist peetakse haigete jaoks oluliseks väärtuseks.

Samas tuleb arvestada, et haigetel EMILIA uuringus oli juba toimunud haiguse progressioon, kas olemasoleva keemiaravi foonil või lokaalsest protsessist kaugemalearenenud rinnavähiks. Ei ole objektiivset informatsiooni, et otsustada, millise elukvaliteedi väärtusega tähistada progressiooni veelkordset ja ajutist peatumist, et seda kasutada kulutõhususe arvutustes.

Samuti on uurimata küsimusteks, kuidas hinnata haige elukvaliteeti, kui vaatamata ravile haigus areneb edasi, ja milline on elukvaliteet haiguse lõpuperioodil. Kulutõhususe uuringutes võetakse haiguse progressiooni perioodis elukvaliteedi väärtuseks 0,5 ja seda läbivalt kuni haige surmani, mis selgelt ülehindab selle olukorra tähendust haigele (ja tema omastele).

8.7. Kokkuvõte kulutõhususe hinnangutest

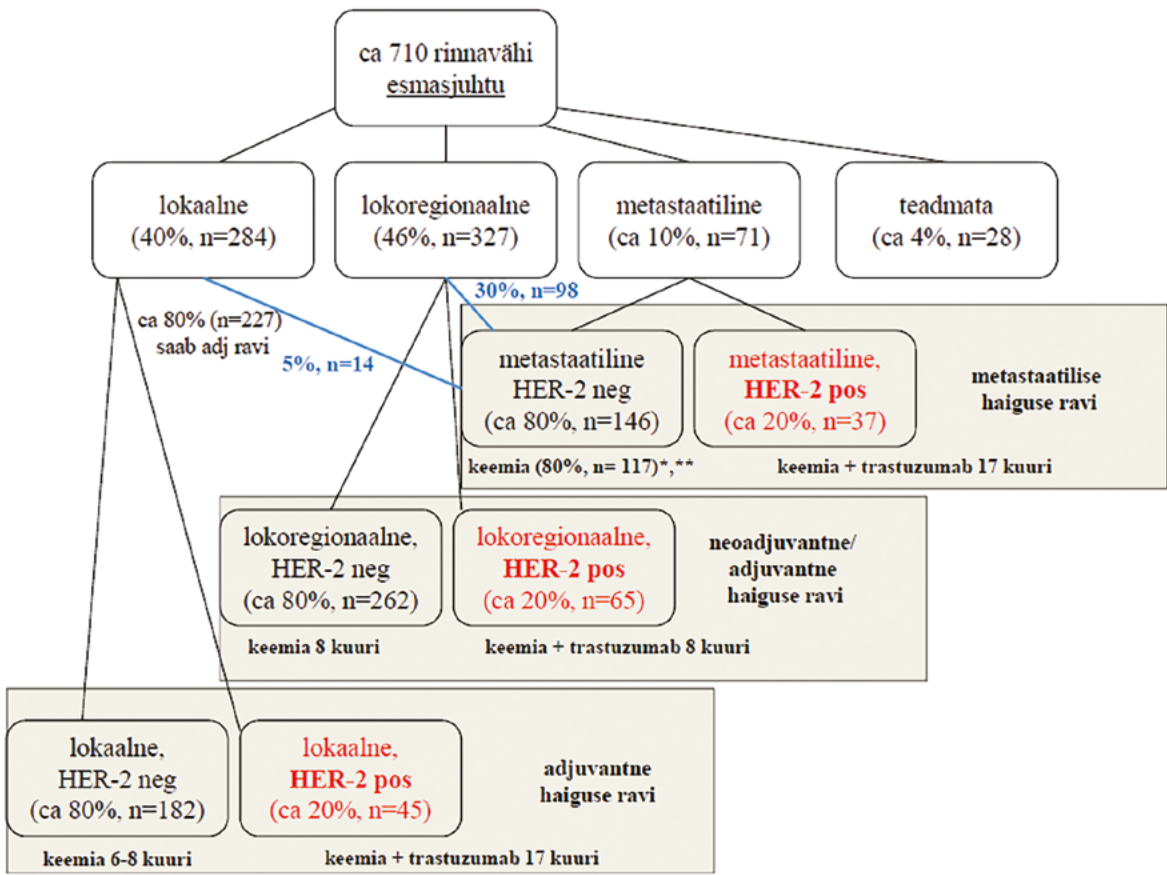
Olemasolevad teadmised pertuzumabi ja trastuzumabemtansiini ravimite kliinilise efektiivsuse kohta ja arvestuslikud ravikulude hinnangud osutavad, et pertuzumabi täiendkulu tõhususe määr on suurusjärgus 28 000 – 96 000 eurot QALY kohta ja trastuzumabemtansiinil 38 000 – 77 000 eurot QALY kohta. Seejuures on tegemist ravikulude olulise alahindamisega, sest arvesse on võetud ainult kemoterapia kulud progressioonivabas perioodis ning kõrvale on jäetud nii keemiaravi täiendava manustamisega lisanduvad kulud, kemoterapia kõrvaltoimete ravimise kulud ja kõik ülejäänud ravikulud, mis tulenevad haigete eluea pikenemisest ning hooldusravi kuludest haiguse lõpuperioodis.

9. Eelarve mõju analüüs

Siinses peatükis hinnatakse rinnavähi ravis kasutatavas tervishoiuteenuses 314R sisalduvate ravimite maksumuse mõju Eesti Haigekassa eelarvele. Käsitletakse kolme stsenaariumi: trastuzumabi maksumus väheneb, ravile lisandub pertuzumab ja ravile lisandub trastuzumabemtansiin.

9.1. Stsenaarium „trastuzumabi maksumus väheneb“

Tuginedes teaduskirjandusele ja Eesti vähiravi andmetele on joonisel 8 kirjeldatud rinnavähi esmasjuhtude jagunemist haiguse staadiumi ja keemiaravi näidustatuse alusel. Eksperthinnangu alusel on Eestis 710-st rinnavähi esmasjuhust kokku 147 patsienti (20%) HER2-positiivsed, kes kõik saavad raviks trastuzumabi. HER2-negatiivsetest metastaatilistest haigetest (n = 146) ca 80% (n = 117) saavad keemiaravi ja 20% (n = 29) ainult hormoonravi (retseptiravimid, ei kuulu teenuse 314R hulka).



Joonis 8. Eksperthinnang rinnavähi esmasjuhtude jaotusele Eestis haiguse staadiumi ja ravikuuride alusel

Joonisel 8 kirjeldatud ravikuuride arv 17 on teoreetiline ehk maksimaalne, mida haige ühe aasta jooksul võiks saada. Tegelik ravi kestus on oluliselt lühem haigete arvel, kes surevad, kelle üldseisundi halvenemine ei luba ravi jätkata, või kelle ravi katkestatakse kõrvaltoimete tõttu. Eesti raviarvete alusel saab keskmine rinnavähihaige 6–7 kemoterapiakuuri aastas (vt tabel 14). Et raviarvetele ei olnud kantud keemiaravi rNCSP-koodi, ei olnud võimalik eristada HER2-positiivsete ja -negatiivsete haigete ravikuure ega ravikuuride arvu erinevate kemoterapiaskeemide lõikes.

Arvestades teenuse 314R piirhinda 2016. aastal (799,56 eurot kuuri kohta) ja viimaste aastate teenuse kasutamise mahtu (8000 ravikuuri) on Eesti Haigekassa aastane kulu rinnavähi keemiaravile suurusjärgus 6 mln eurot. Trastuzumabi sisaldavate ravikuuride osakaal 2016. aasta hinnavalemis oli 28%, kusjuures trastuzumabi ühe ravikuuri maksumuseks on arvestatud 2329 eurot, st 1 mg trastuzumabi arvestuslik maksumus raviteenuste loetelus on 4,9 eurot. Ravimiameti 2015. aasta ravimistatistika alusel müüdi 2015. aastal kokku 1463 g trastuzumabi ja ravimite käibe edetabelis oli trastuzumab esikohal kogumaksumusega 5,26 mln eurot, mis teeb 1 mg maksumuseks 3,6 eurot.

Euroopas lõppes trastuzumabi patendikaitse 2014. aastal ja lähiajal peaks müügiloa saama mitmed trastuzumabi biosimilarid, mille turule jõudmisel tekib hinnakonkurents.

Kui selle tulemusel väheneks trastuzumabi hinnatase 30% (tasemele 1630 eurot), kujuneks 2016. aastal kehtiva raviskeemide jaotuse juures uueks rinnavähi kemoterapiakuuri kaalutud hinnaks 604 eurot (vt arvutuskäik lisas 2) ehk teenuse 314 R maksumus väheneks 24% võrra. Vähenemine rinnavähi kemoterapia kogukuludes oleks väiksem, sest rinnavähki haigestumine kasvab maailmas keskmiselt 3% aastas [54].

9.2. Stsenaarium “lisandub pertuzumab”

Pertuzumab on näidustatud metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi raviks ja ravimi efektiivsus on tõendatud vistseraalsete metastaasidega haigetel. Uutest rinnavähi haigusjuhtudest Eestis on selliseid haigeid eksperthinnangute alusel aastas 15–25.

Eelarve mõju analüüsis on arvestatud, et igal aastal alustab Eestis kolmikravi pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeliga 20 patsienti. Uuringu CLEOPATRA

andmetel on seda kolmikravi saavate haigete progressioonivaba elulemuse mediaan ligikaudu 18 kuud, mis on ligikaudu 1,5 korda pikem kui kaksikravi saavatel haigetel (vt tabel 8). Seega on kolmikravi kestus pikem ja võib eeldada, et teisel aastal ja sealt edasi on aasta keskmine kolmikravi saajate arv ligikaudu 50% võrra suurem ehk 30 patsienti.

Aasta jooksul võib üks patsient saada maksimaalselt 17 ravikuuri. Seega oleks prognoositav aastane keemiaravikuuride arv kaksikravi korral 340 (20 × 17 = 340) ja kolmikravi korral 510 (30 × 17 = 510). Trastuzumabi ja dotsetakseeliga keemiaravi kuuri maksumus Eesti Haigekassa 2016. aasta hinnakirja alusel on 2449 eurot. Tabelis 12 on hinnatud sihtrühma aastaseid ravikulusid kaksikravi ja kolmikravi korral, kui pertuzumab maksaks vastavalt 0, 1000 või 2000 eurot.

Tabel 12. Ravimikulud aastas, kui sihtrühm saab kaksikravi trastuzumabi ja dotsetakseeliga või kolmikravi pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeliga, mil prognoos paraneb ja ravi saamise aeg pikeneb

	Aasta keskmine haigete arv	TRA + DOC ravikuure aastas	PER ravi-kuure aastas	TRA + DOC ravimi-kulud (eurodes)	PER ravimi-kulud (eurodes)	Ravimi-kulud kokku (eurodes)
TRA + DOC (2449 €)	20	340	0	832 660	0	832 660
PER + TRA + DOC (PER 2000 €)	30	510	510	1 248 990	1 020 000	2 268 990
PER + TRA + DOC (PER 1000 €)	30	510	510	1 248 990	510 000	1 758 990
PER + TRA + DOC (PER 0 €)	30	510	510	1 248 990	0	1 248 990

Kolmikravi saavad haiged elavad progressioonivabalt arvestuslikult kuus kuud kauem, mille jooksul saavad nad jätkuvalt keemiaravi, mistõttu aastane keemiaravikuuride arv 170 suureneks võrra (510 vs. 340). Kui pertuzumab oleks nullhinnaga, tähendaks see ikkagi täiendavat kulu trastuzumabi ja dotsetakseeli arvelt, hinnanguliselt 416 330 (170 × 2449 = 416 330) eurot aastas. Arvestades pertuzumabi ühe ravikuuri maksumuseks 1000 eurot, suureneks kulud aastas veel 510 000 euro võrra (täiendav kulu oleks ligikaudu 0,9 mln eurot) ja pertuzumabi ravikuuri maksumuse 2000 eurot korral 1,02 mln euro võrra (täiendav kulu oleks ligikaudu 1,4 mln eurot).

Teenuse 314R hinda mõjutavad nii toimeaine maksumus, kui ka tehtavate ravikuuride hinnanguline jaotus. Kui pertuzumabi maksumus oleks 2000 eurot, oleks

kolmikravi maksumus vastavalt 4449 eurot. Kaksikravilt kolmikravile üleminekul arvestatakse, et keemiaravikuuri (teenus 314R) kaalutud hinna arvutamisel lisandub praegusele 8000 keemiaravikuurile aastas 170 kolmikravikuuri ja seega muutuvad tehtavate ravikuuride koguarv ja proportsioonid. Sel juhul kujuneks teenuse 314R kaalutud hinnaks 954 eurot (vt arvutuskäik lisas 3) ehk teenuse 314R aastane kogumaksumus suureneks 1,4 mln euro võrra.

Kokkuvõttes võib hinnata, et pertuzumabi lisamisel raviskeemi suurenevad kemoterapia kulud suurusjärgus 0,9–1,4 mln eurot aastas, millele lisanduvad muud vähiravikulud.

NB! Eelarvemõju arvutustes on ravikuludid selgelt alahinnatud, sest eelduseks on keemiaravi lõpetamine kohe, kui haigus hakkab edasi arenema. Igapäevases kliinilises praktikas nii ei toimita ja keemiaravi jätkatakse tavapäraselt kuni kõrvaltoimete tekkimiseni või üldseisundi halvenemiseni ehk haige ja raviarsti ühisotsuse ni aktiivravist loobuda.

Ka CLEOPATRA uuringus, mil haiguse progresseerumise korral uuringuravimite kasutamine lõpetati, jätkas 72% mõlema uuringurühma haigetest ravi HER2-vastaste ravimitega (trastuzumab 41%, lapatiniib 48% jt); keemiaravi ei jätkatud 22%-l haigetest.

Keemiaravi jätkamist tuleks ravikulude eelarvemõjude hindamisel arvesse võtta, kuid ravivalikute ja maksumuse prognoosimiseks ei ole andmeid. Seetõttu on eeldatud, et jätkuva keemiaravi kulud on kaksikravi ja kolmikravi järel sama suured, kuigi ilmselt on trastuzumabiga jätkamise tõenäosus pärast kolmikravi oluliselt suurem.

9.3. Stsenaarium “lisandub trastuzumabemtansiin”

Sobilik võrdlusrühm trastuzumabemtansiini eelarvemõjude hindamiseks Eestis puudub, sest ei ole uuritud, milline on trastuzumabemtansiini täiendav efektiivsus võrreldes ühegi teise kemoterapiaskeemiga (mis ei sisalda lapatiniibi). Seetõttu hinnatakse siin alapeatükis trastuzumabemtansiini eelarvemõjusid võrdluses nn standardkeemiaravi maksumusega.

Eestis on igal aastal metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi esmaseid haigusjuhte hinnanguliselt 35–40. Uuringusse EMILIA haigete kaasamise kriteeriumitele

vastavate haigete osakaal tegelikus kliinilises praktikas on eksperthinnangu alusel 50% ehk aasta jooksul ravi saavate haigete arv Eestis on 20.

Rinnavähi kemoteraapiakuuri 314R kaalutud piirhind on Eesti Haigekassa 2016. aasta hinnakirja alusel 799,56 eurot. TRA-EMTA ühe ravikuuri hinnanguline maksumus on 3000 eurot. Eeldatavasti kestab TRA-EMTA saanud haigetel progressioonivaba periood kauem (9 kuud vs. 3 kuud), mille jooksul nad saavad jätkuvalt ravi. Võrreldes standardkeemiaraviga (kuuri täpsustamata) oleks lisakulud trastuzumabemtansiini korral 716 000 eurot aastas (vt tabel 13).

Tabel 13. Ravimikulud aastas, kui sihtrühm saaks raviks täpsustamata keemiara- vi või trastuzumabemtansiini

	Ravi saanud haigete arv	Ravi kestus kuudes (kuuride arv)	Ravikuure kokku	Ravikuuri maksumus (eurodes)	Ravimikulud kokku (eurodes)
Keemiaravi ilma kuuri täpsustamata	20	3 (4)	80	800	64 000
Trastuzumab- emtansiini	20	9 (13)	260	3000	780 000

Trastuzumabemtansiini lisandumisel keemiaravikuuride hulka suureneks nii tee- nuse 314R maksumus kui ka pikema progressioonivaba perioodi tõttu ravikuuride koguarv. Keemiaravikuuri (teenus 314R) uue kaalutud hinna arvutamisel eeldati, et sellisel juhul lisanduks praegusele 8000 keemiaravikuurile aastas 260 trastuzu- mabemtansiini kuuri hinnaga 3000 eurot ja 80 võrra väheneks kokku teiste keemia- ravikuuride arv (proportsionaalselt praegu kehtivale jaotusele). Neil eeldustel kujuneks teenuse 314R kaalutud hinnaks 869,50 eurot (vt arvutuskäik lisas 3) ja teenuse 314R aastane kogumaksumus suureneks 0,7 mln euro võrra.

10. Järeldused ja soovitused

Raporti eesmärk oli teaduskirjanduse põhjal hinnata HER2-positiivse rinnavähi ravis kasutatavate bioloogiliste ravimite kliinilist efektiivsust ja kulutõhusust ning neid ravimeid sisaldavate ravikuuride kasutamise suurendamise tõenduspõhisust. Teaduskirjandusele ja Eesti andmetele tuginedes võrreldi bioloogilistest ravimitest tulenevat võitu tervisetulemis ja hinnati muudatuse mõju ravikindlustuse eelarvele.

1. Raportis käsitletavat trastuzumab, pertuzumab ja trastuzumabemtansiin on rinnavähi ravis efektiivsed, kuid neid tuleks kasutada ainult patsientidel, kelle kasvaja esineb tugev HER2 üleekspressioon (IHC 3+) või HER2 geeni amplifikatsioon, mis on kindlaks tehtud täpse ja valideeritud analüüsi abil.

2. Trastuzumabi efektiivsust on hinnatud mitmes randomiseeritud kliinilises uuringus ja ligi 15-aastane kasutamiskogemus kogu maailmas on kujundanud konsensusliku veendumuse, et trastuzumab on efektiivne nii varajase kui ka metastaatilise rinnavähi ravis koos erinevate kemoterapeutikumidega ja ka monoteraapiana. Kõige enam on tõendeid trastuzumabi efektiivsuse kohta koos taksaanidega kasutamisel. Tuleb arvestada, et kliinilistes uuringutes ei ole trastuzumabi kasutamine kauem kui 1 aasta näidanud täiendavat ravitoimet, sest aja jooksul trastuzumabi ravitoime väheneb ja aasta jooksul progresseerub haigus enam kui pooltel haigetel. Seetõttu soovitavad rahvusvahelised ravijuhised kasutada trastuzumabi kuni 1 aasta.

3. Eestis kasutatakse trastuzumabi HER2-positiivse rinnavähi ravis esmavaliku ravimina, mis vastab teaduskirjanduse järeldustele ja rahvusvaheliste ravijuhiste soovitustele, kuid sellele ei vasta tervishoiuteenuse 314R rakendamise kriteeriumid, mis tuleks ümber sõnastada.

4. Pertuzumab on näidustatud metastaatilise HER2-positiivse rinnanäärmevähi raviks ja ravimi efektiivsus on tõendatud vistseraalsete metastaasidega haigetel. Pertuzumabi lisamine trastuzumabi ja dotsetakseeliga raviskeemile lisab üldelulemusele keskmiselt 15,7 kuud, sh 6 kuud progressioonivaba elulemust, mis teeb tervisetulemiks hinnanguliselt 0,775 QALYt iga ravitud haige kohta.

5. Trastuzumabemtansiin on näidustatud metastaatilise HER2-positiivse rinnanäärmevähi raviks haigetel, kes on eelnevalt saanud ravi trastuzumabi ja taksaaniga. Trastuzumabemtansiini kasutamine pärast trastuzumabi sisaldava skeemi ravitoime lõppemist lisab üldelulemusele keskmiselt 31 kuud (2,6 aastat), millest

progressioonivaba elulemus on 9 kuud (0,75 aastat). Võrreldes kaksikraviga lapatinibi ja kapetsitabiiniga on täiendavaks tervisetulemiks hinnanguliselt 0,3125 QALYt iga ravitud haige kohta.

6. Pertuzumabi ja trastuzumabemtansiini sisaldavate ravimite kulutõhususe hindamist takistab teadmatus ravimite hinna osas, sest ravimitootja globaalne poliitika on sõlmida rahastajatega konfidentsiaalseid hinnakokkuleppeid. Kasutada olev avalik informatsioon osutab, et pertuzumabi täiendkulu tõhususe määr on suurusjärgus 28 000 – 96 000 eurot QALY kohta ja trastuzumabemtansiini täiendkulu tõhususe määr 38 000 – 77 000 eurot QALY kohta. Isegi juhul, kui pertuzumabile rakendada nullhinda, kujuneb täiendkulu tõhususe määraks ligi 30 000 eurot.

7. Pertuzumabi lisamisel rinnavähi raviskeemi suurenevad ravimikulud suurusjärgus 0,9–1,4 mln eurot aastas, millele lisanduvad muud vähiravikulud. Trastuzumabemtansiini lisamisel rinnavähi raviskeemi on lisakulu suurusjärgus 0,7 mln eurot aastas.

8. Juhul, kui ravimite tegelik maksumus on arvestuslikust suurem või väiksem, muutuvad proportsionaalselt ka ühe lisanduva täiskvaliteetse eluaasta maksumus ja mõju ravikindlustuse eelarvele. Kulutõhususe ja eelarvemõjude hinnangud alahindavad kogukulusid, sest arvesse on võetud ainult kemoteraapia kulud progressioonivabas perioodis ning kõrvale on jäetud kõik ülejäänud ravikulud.

9. Rinnavähi Eesti raviandmete analüüsil selgus, et 2013. aasta esmaste haigusjuhtude esimesel raviaastal raviti kirurgiliselt 84% patsientidest, keemiaravi sai 63%, hormoonravi 74% ja radioteraapiat 33% esmastest vähihaigetest. Kõiki nelja peamist ravimeetodit rakendati 18% ja kolme ravimeetodit 35% patsientide ravis. Kokku kulus 772 esmase rinnavähihaige raviks nende esimesel raviaastal 6 mln eurot ehk 7800 eurot haige kohta. Raviliikide kaupa kulus kaks kolmandikku vahenditest (4 mln eurot) kemoteraapiale, kuuendik (1 mln eurot) kirurgiliseks raviks, 10% radioteraapiale ja 5% ravimitele. Esimese raviaasta lõpuks oli elus 93% esmastest rinnavähihaigetest.

10. Kahjuks ei olnud raviarvetele märgitud kemoteraapia rNCSP-koodi ega haiguse staadiumi koodi, mistõttu raviskeemide valikut ega nende kasutamist kas adjuvant- või neoadjuvantravina ei olnud võimalik võrrelda ei väljakirjutamise kriteeriumite ega rahvusvaheliste ravijuhistega. Samas on koodide märkimine oluline, et ravitulemusi siduda ravimeetoditega ning selle alusel arendada vähiravi kvaliteeti ja kliinilist uurimistööd.

Soovitused tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumite lihtsustamiseks

1. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuse 314R „Rinnakasvajate kemoteraapiakuur“ hinna arvutamiseks kaalutud raviskeemide osakaale ei ole vajadust muuta, sest trastuzumabi sisaldavate raviskeemide osakaal (28%) on piisav, et tagada selle ravimi kättesaadavus kõigile HER2-positiivset rinnavähki põdevatele haigetele.

2. Tervishoiuteenuse 314R rakendamise kriteeriumid 4 ja 5, mis puudutavad HER2-positiivse rinnavähi ravi trastuzumabiga, on otstarbekas koondada ühte alapunkti ja ümber sõnastada järgnevalt:

„trastuzumab kombinatsioonis taksaaniga või monoteraapiana rinnavähiga patsiendil, kui kasvaja esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsuse), mis on kindlaks tehtud täpse ja valideeritud analüüsi abil.

3. Ka teised tervishoiuteenuse 314R rakendamise kriteeriumid tuleks üle vaadata. Eristatud võiksid olla polükemoteraapia skeemid, mida kasutatakse neoadjuvantses ja adjuvantses ravis ning kiiret ravivastust nõudvates situatsioonides metastaatilise haiguse korral.

4. Metastaatilise haiguse kemoteraapias ei ole põhjendatud monoteraapiaks ega raviskeemides kasutatavat ravimit klassifitseerida kas esimese või teise rea ravimiks, sest erinevate ravimite esmavaliku ja teise valiku efektiivsuse kohta on tõendusmaterjali napilt. Kehtivatest kriteeriumitest võiks jätta alles piirangu eribuliini kohta, mis on põhjendatud nii meditsiiniliselt kui ka rahaliselt.

5. Koostöös erialaseltsidega tuleks täpsustada nii polükemoteraapias kasutatavad skeemid kui ka monoteraapias kasutatavate kemoterapeutikumide ja kompleks-hinna raames kasutatavate hormoonravimite loetelu.

Kasutatud kirjandus

1. Osteen R. Breast cancer. In: Lenhard R, Osteen R, Gansler T, eds. Clinical oncology. 3rd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2001. p. 251–68.
2. Winer EP, Morrow M, Osborne CK et al. Malignant tumors of the breast. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles & practice of oncology. 6th ed. 2001. P. 1651–717.
3. National Cancer Institute. What you need to know about breast cancer. NCI; 2012. (<http://www.cancer.gov/publications/patient-education/wyntk-breast.pdf>).
4. IARC. GLOBOCAN 2008 database. (<http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>).
5. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007; 18:581–92.
6. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. Lancet Oncol 2007;8:784–96.
7. Blanks RG, Moss SM, McGahan CE et al. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990–8: comparison of observed and predicted mortality. BMJ 2000; 321: 665–9.
8. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26 (suppl 5): v8-v30.
9. Health Quality Ontario. Screening mammography for women aged 40 to 49 years at average risk for breast cancer: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2007; 7:1–32.
10. Peto R, Boreham J, Clarke M, et al. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. Lancet 2000;355:1822.
11. Purushotham AD, Pain SJ, Miles D, et al. Variations in treatment and survival in breast cancer. Lancet Oncol, 2001;2:719–25.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Improving outcomes in breast cancer: manual update. Guidance on Cancer Services. NICE; 2002. (<https://www.nice.org.uk/guidance/csg1/resources/improving-outcomes-in-breast-cancer-update-773371117>).
13. Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 2014;25:1871–88.
14. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer: guideline. (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). (13.08.2015)
15. Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2013;14:461–71.
16. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 2013;381:805–16.

17. Eesti Ravimiregister. Herceptin ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2015. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf).
18. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. 2001 Mar 15;344:783–92.
19. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265–74.
20. Valero V, Forbes J, Pegram MD, et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol* 2011;29:149–56.
21. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011;29:264–71.
22. Baselga J, Manikhas A, Cortés J, et al. Phase III trial of nonpegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and paclitaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2014;25:592–8.
23. Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B, et al. Lapatinib or trastuzumab plus taxane therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: final results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol* 2015;33:1574–83.
24. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(6): CD006242.
25. Eesti Ravimiregister. Perjeta ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2015. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf).
26. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109–19.
27. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724–34.
28. Eesti Ravimiregister. Kadcyla ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2015. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf).
29. Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783–91.
30. Krop IE, Kim SB, Gonzales-Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:689–99.
31. Attard CL, Pepper AN, Brown ST, et al. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab therapy for locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. *J Med Econ* 2015;18:173–88.
32. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25–32.
33. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278–84.
34. Miranda Romero P, Marín GR. Trastuzumab emtansine in locally advanced or metastatic HER2 positive breast cancer; GENESIS-SEFH drug evaluation report. *Farm Hosp.* 2015;39:171–5.
35. Jeyakumar A, Younis T. Trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer: clinical and economic considerations. *Clin Med Insights Oncol* 2012;6:179–87.
36. Fleeman N, Bagust A, Beale S. et al. Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for the treatment of HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer. *Pharmacoeconomics* 2015;33:13–23.
37. Durkee BY, Qian Y, Pollom EL et al. Cost-effectiveness of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:902–9.
38. Neyt MJ, Albrecht JA, Clarysse B, et al. Cost-effectiveness of herceptin: a standard cost model for breast-cancer treatment in a Belgian university hospital. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21:132–7.
39. Norum J, Risberg T, Olsen JA. A monoclonal antibody against HER-2 (trastuzumab) for metastatic breast cancer: a model-based cost-effectiveness analysis. *Ann Oncol* 2005;16:909–14.
40. Poncet B, Bachelot T, Colin C, et al. Use of the monoclonal antibody anti-human epidermal growth factor receptor 2, trastuzumab, in the treatment of metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *Clin Oncol* 2007;19:162–3.
41. Poncet B, Bachelot T, Colin C, et al. Use of the monoclonal antibody anti-HER2 trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *Am J Clin Oncol* 2008;31:363–8.
42. Perez-Ellis C, Goncalves A, Jacquemier J, et al. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab (Herceptin) in HER2-overexpressed metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2009;32:492–8.
43. Fleeman N, Bagust A, Boland A, et al. Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor-positive breast cancer which over-expresses human epidermal growth factor 2 (HER2): a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2011;15:1–93.

44. Matter-Walstra KW, Dedes KJ, Schwenkglenks M, et al. Trastuzumab beyond progression: a cost-utility analysis. *Ann Oncol* 2010;21:2161–8.
45. National Institute for Health and Care Excellence. Breast cancer (HER2 positive, metastatic) – pertuzumab (with trastuzumab and docetaxel). (<http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag322>).
46. National Centre for Pharmacoeconomics (Ireland). Cost effectiveness of pertuzumab (Perjeta) in combination with trastuzumab and docetaxel in adults with HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer who have not received previous anti-HER2 therapy or chemotherapy. 2013. (<http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/08/Web-summary-pertuzumab2.pdf>).
47. Scottish Medicines Consortium. Re-submission: pertuzumab 30mg/mL concentrate for solution for infusion (Perjeta): SMC No (897/13). 2014. (http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pertuzumab_Perjeta_Resubmission_FINAL_Oct_2014_for_website.pdf).
48. Pharmaceutical Benefits Scheme (Australia). Pertuzumab; 420 mg/14 mL injection, 1×14 mL vial; Perjeta; Trastuzumab; 150 mg injection, 1×150 mg vial, 60 mg injection, 1×60 mg vial; Kadcyla: PBAC Public Summary Documents, November 2014. 2014. (<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/pertuzumab-trastuzumab-psd-11-2014.pdf>).
49. Pan-Canadian Oncology Drug Review. PCODR Expert Review Committee (pERC) final recommendation: Perjeta or Perjeta-Herceptin combo pack (Pertuzumab). 2015. (https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pertuzumab_perjeta_nbc_fn_rec.pdf).
50. National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and a taxane. NICE; 2015. (<http://www.nice.org.uk/guidance/ta371>).
51. National Centre for Pharmacoeconomics (Ireland). Cost effectiveness of trastuzumab emtansine (Kadcyla), as a single agent for the treatment of adult patients with HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer who previously received trastuzumab and a taxane, separately or in combination. Patients should have either received prior therapy for locally advanced or metastatic disease or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant therapy. 2014. (<http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/10/Trastuzumab-emtansine-summary.pdf>).
52. Scottish Medicines Consortium. Trastuzumab emtansine, 100mg and 160mg, powder for concentrate for solution for infusion (Kadcyla): SMC No. (990/14). 2014. (http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_trastuzumab_Kadcyla_FINAL_Sept_2014_for_website.pdf).
53. Pan-Canadian Oncology Drug Review. PCODR Expert Review Committee (pERC) final recommendation: Trastuzumab Emtansine (Kadcyla). 2014. (<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-kadcyla-mbc-fn-rec.pdf>).
54. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011;378:1461–84.

Lisa 1. Lähteülesanne

HER2-positiivsete rinnakasvajate kemoterapia kliiniline tõendus põhjus ja kulutõhusus

Rinnavähk on kõige sagedamini esinev vähk naistel, vaatamata järjest parematele ravivõimalustele on rinnavähk siiani naiste vähisurmadest esikohal. Umbes 15–20% varasest rinnavähist metastaseerub. Metastaseerunud rinnavähi puhul on tegemist ravimatu haigusega. Elulemuse mediaan on vaatamata ravile 2–3 aastat ja 5 aasta elulemuse määr 24%¹. Eestis diagnoositakse igal aastal ligikaudu 650 uut rinnavähi juhtu. Maailmakirjanduse andmetel on esmaselt diagnoositud rinnavähist 25% kaugelearenenud².

Käesoleva raporti eesmärkideks on:

1. Analüüsida rinnavähi diagnoosiga patsientide tegelikku 2014. aasta ravipraktikat Eestis, selle vastavust teenuses 314R „Rinnakasvajate kemoterapiakuur“ sisalduvatele tingimustele ning Eesti ravipraktika vastavust rahvusvahelistele ravistandarditele.
2. Hinnata täiendavate ravivõimaluste lisamist HER2-positiivsete rinnakasvajate kemoterapiakuuri: muudatuste kliinilist tõendus põhjust, kulutõhusust ja mõju ravikindlustuse eelarvele.
3. Anda soovitusi uuendamaks rinnakasvajate kemoterapiakuuri 314R komplekshinnas sisalduvate ravikuuride sõnastust, hinda ja osakaale võttes arvesse kaasaegset rahvusvahelist tõendus põhjust ravipraktikat ja Eesti tervishoiusüsteemi võimalusi.

Teema olulisus

Rinnavähi ravikulud on tervishoiusüsteemile väga suured, sest haiguse levimus on suur ning ravimeetodid on kompleksed ja kallid. Seega on väga oluline analüüsida, millised ravimeetodid on kõige tõhusamad, eriti patsiendi elukvaliteedi säilitamise ning elulemuse parandamise osas. Sellest tulenevalt on vajadus hinnata uute ravikuuride tõendus põhjust ja kulutõhusust ning anda hinnang, kas 2015. aastal ravikindlustuse rahastatavad ravikuurid vastavad vajadusele või saab pidada põhjendatuks teha muudatusi rinnakasvajate medikamentooses ravis (st haigekassa soodusravimite loetelus olevate preparaatide ja kemoterapiakuuris 314R sisalduvate ravikuuride osas).

¹ Howlander N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 2012

² Garg A, et al. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2013

Sihtrühm ja võrdlus

Uuritavaks sihtrühmaks on rinnavähiga täiskasvanud patsiendid ja nende ravis kasutatavad erinevad ravikuurid (vt konkreetseid uurimisküsimusi).

Metoodika

Koostatakse Eesti tegeliku ravipraktika ning teaduskirjanduse ja rahvusvaheliste ravijuhendite poolt tunnustatud standardravi ülevaade rinnavähi diagnoosiga patsientide ravis kasutatavatest medikamentoosetest ravistrateegiatest erinevates raviappides (neoadjuvantne, adjuvantne ja palliatiivne). Eraldi alagrupina analüüsitakse HER2-positiivse rinnavähi patsientide ravis kasutatavate medikamentoosete raviskeemide efektiivsust ja kulutõhusust. Teaduskirjandusest ja Eesti ravipraktikast lähtuvalt sisendandmeid kasutades koostatakse kulutõhususe analüüsid, võrreldes erinevaid ravikuure. Tulemina hinnatakse erinevate raviskeemide puhul võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate (QALY) arvu, täiendkulu tõhususe määra (ICER) ning ravikindlustuse kulusid 5 aasta pikkuses ajaperspektiivis.

Uurimisküsimused ja lahenduskäik

1. Rinnavähi medikamentoosne ravipraktika

- 1.1. Kas tervishoiuteenuse 314R rakendamise kriteeriumid on vastavuses rahvusvaheliste ravistandarditega?

Lahendus: antakse ülevaade kaasaegsetest tõendus põhjustest ravijuhistest rinnakasvajate ravis.

2. Trastuzumabi monoravi ning trastuzumabi ja taksaani kaksikravi võrdlus

- 2.2. Kas on põhjendatud trastuzumabi monoravi või trastuzumabi ja taksaani kombinatsioonravi rakendamine HER2-positiivsete rinnakasvajate ravis esimese rea ravina?

Lahendus: võrreldakse hetkel tervishoiuteenuste loetelu sätestustingimuste järgi rakendatava esimese rea ravi (antratsükliinid, taksaanid) meditsiinilist tõendus põhjust (efektiivsus, ohutus) trastuzumabi monoravi ja trastuzumabi + taksaani kombinatsioonraviga esimeses ravireas.

- 2.3. Kas trastuzumabi monoravi ja trastuzumabi + taksaani kombinatsioonravi on HER2-positiivsete rinnakasvajate esimese rea ravina kulutõhus?

Lahendus: koostatakse analüüs trastuzumabi monoravi ja trastuzumabi + taksaani kombinatsioonravi kulutõhususe kohta esimeses ravireas HER2-positiivsete

rinnakasvajate ravis võttes arvesse teaduskirjanduse andmeid, Eesti tegelikke ravitavasid ning ravikulusid. Võrreldakse eelnevalt kirjeldatud stsenaariumite ravi efekti (QALY) ja täiendava raviefekti saavutamise seotud täiendkulu (ICER).

- 2.4. Milline on kulutõhusus, kui trastuzumabi hind on 30% madalam teenuses 314R 2015. aastal kehtivast hinnast?

Lahendus: täiendavalt koostatakse tundlikkuse analüüs eeldusel, et trastuzumabi hind on 30% võrra madalam teenuses 314R 2015. aastal kehtivast hinnast.

- 2.5. Milline on muudatusest tulenev aastane lisakulu ravikindlustuse eelarvele?

Lahendus: koostatakse ravikindlustuse eelarve mõju prognoos järgmise 5 aasta perspektiivis.

3. Kolmikravi pertuzumab + trastuzumab + dotsetakseel

- 3.1. Milline on kolmikravi pertuzumab + trastuzumab + dotsetakseel kulutõhusus Eestis, kui seda rakendada HER2-positiivsete rinnakasvajate ravis esimese rea ravina võrreldes trastuzumabi + taksaani kombinatsioonraviga (väidetav esmavalik hetkel)?

Lahendus: koostatakse kulutõhususe analüüs pertuzumabi + trastuzumabi + dotsetakseeli kolmikravi kasutamise korral Eestis esmasvalikuna HER2-positiivsete rinnakasvajate ravis võttes arvesse teaduskirjanduse andmeid, Eesti tegelikke ravitavasid ning ravikulusid. Võrreldakse kolmikravi ja kaksikravi efekti (QALY) ja täiendava raviefekti saavutamise seotud täiendkulu (ICER) ning koostatakse tundlikkuse analüüs eeldusel, et trastuzumabi hind on 30% võrra madalam teenuses 314R 2015. aastal kehtivast hinnast.

- 3.2. Kas kolmikravi on kulutõhus teatud patsientide grupil?

Lahendus: antakse hinnang, kas võib olla põhjendatud kitsa sihtgrupi määratlemine ja defineeritakse see sihtrühm (nt ainult vistseraalsete metastaaasidega patsiendid, kelle (neo)adjuvanravist on möödunud vähemalt 12 kuud), kellele kolmikravi oleks kulutõhus.

- 3.3. Milline on mõju ravikindlustuse eelarvele?

Lahendus: koostatakse ravikindlustuse eelarve mõju prognoos järgmise 5 aasta perspektiivis.

4. Kui lisada kolmikravi pertuzumab + trastuzumab + dotsetakseel HER2-positiivsete rinnakasvajate esimese rea raviks, milline peaks olema teise rea ravi antud patsiendigrupil?

Lahendus: antakse rahvusvahelistele ravijuhistele tuginevad soovitusel, võttes arvesse ravi kulutõhusust.

5. Trastuzumabemtansiini rakendamine HER2-positiivsete rinnakasvajate ravis

5.1. Milline on trastuzumabemtansiini efektiivsus ?
Lahendus: antakse hinnang, millise sihtgrupi ravis on trastuzumabemtansiin efektiivne.

5.2. Milline on trastuzumabemtansiini kulutõhusus?
Lahendus: koostatakse kulutõhususe analüüs trastuzumabemtansiini kasutamise korral vastaval sihtrühmal.

5.3. Milline on mõju ravikindlustuse eelarvele?
Lahendus: koostatakse ravikindlustuse eelarve mõju prognoos järgmise 5 aasta perspektiivis.

Oodatavad tulemused

Raporti tulemusena antakse ülevaade hetkel Eestis rakendatavast rinnavähi diagnoosiga täiskasvanud patsientide ravipraktikast. Antakse hinnang tegeliku ravipraktika vastavusele Eesti Haigekassa soodusravimite loetelus olevate preparaati-de kasutusele ning tervishoiuteenuste loetelus teenuses 314R „Rinnakasvajate kemoterapiakuur“ sätestatud ravikuuridele ja raviridadele. Samuti antakse hinnang kohaliku ravipraktika vastavusest rahvusvahelisele standardravile. Koostatakse Eesti oludest lähtuvad HER2-positiivsete rinnakasvajate raviks kasutatavate täien-davate ravivõimaluste kulutõhususe analüüsid ja eelarvemõju hinnangud. Eeltoo-dule tuginedes antakse soovitusel teenuses 314R sisalduvate ravikuuride, nende maksumuse ning osakaalude keemiaravi komplekshinnas kaasajastamisele.

Lisa 2. Teenuse 314R kemoterapiakuurid 2016. a kui trastuzumabi hind on –30%

Arvutused on teostatud 2016. a kehtiva, Sotsiaalministri 19. jaanuari 2007. a mää-ruse nr 9 “Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise metoo-dika” muutmine” lisa 15 alusel.

Ravikuuri nimetus	Toimeained	Toimeaine Ühik kogus	Toimeaine maksumus €	Ravi-kuuri hind €	Ravi-kuuri osakaal	Kaalutud hind	UUE RAVIKUURI HINNA ARVUTAMINE		
							Uus trastuzu-mab hind	Uus ravikuu-ri hind	Kaalutud hind
CMF	tsüklofosfamiid i.v.	1000 mg	16,7	52,48	0,05	2,62	16,7	52,49	2,62
	fluorouratsiil i.v.	1000 mg	25,07				25,07		
	metotreksaat i.v.	70 mg	6,87				6,87		
	5 HT3	2 annus	2,82				2,82		
	deksametasoon i.v.	20 mg	1,03				1,03		
FAC	tsüklofosfamiid i.v.	900 mg	15,03	184,37	0,08	14,75	15,03	184,38	14,75
	fluorouratsiil i.v.	1800 mg	45,13				45,13		
	doksorubitsiin i.v.	90 mg	31,88				31,88		
	deksametasoon i.v.	36 mg	1,85				1,85		
	5 HT3 i.v.	1 annus	2,29				2,29		
modifitseeritud CEF	aprepitant p.o.	285 mg	88,2	212,59	0,25	53,15	88,2	212,59	53,15
	tsüklofosfamiid i.v.	1000 mg	16,7				16,7		
	fluorouratsiil i.v.	1000 mg	25,07				25,07		
	epirubitsiin i.v.	160 mg	78,48				78,48		
	deksametasoon i.v.	36 mg	1,85				1,85		
paklitakseel+trastuzumab	5 HT3 i.v.	1 annus	2,29	2 360,67	0,04	94,43	2,29	1 661,92	66,48
	aprepitant p.o.	285 mg	88,2				88,2		
	paklitakseel i.v.	315 mg	26,95				26,95		
	5 HT3	2 annus	2,82				2,82		
	deksametasoon i.v.	20 mg	1,03				1,03		
dotsetakseel+trastuzumab	ranitidiin i.v.	50 mg	0,38	2 448,99	0,04	97,96	0,38	1 750,24	70,01
	difenhüdramiin i.v.	20 mg	0,31				0,31		
	trastuzumaab i.v.	475 mg	2 329,18				1630,426		
	dotsetakseel i.v.	180 mg	115,27				115,27		
	5 HT3	2 annus	2,82				2,82		
paklitakseel mono	deksametasoon i.v.	20 mg	1,03	31,5	0,05	1,58	1,03	31,49	1,57
	ranitidiin i.v.	50 mg	0,38				0,38		
	difenhüdramiin i.v.	20 mg	0,31				0,31		
	trastuzumaab i.v.	475 mg	2 329,18				1630,426		
	paklitakseel i.v.	315 mg	26,95				26,95		
	5 HT3	2 annus	2,82				2,82		
	deksametasoon i.v.	20 mg	1,03				1,03		

Ravikuuri nimetus	Toimeained	Toimeaine kogus	Ühik	Toimeaine maksumus €	Ravi-kuuri hind €	Ravi-kuuri osakaal	Kaalutud hind	UUE RAVIKUURI HINNA ARVUTAMINE		
								Uus trastuzu-mab hind	Uus ravikuu-ri hind	Kaalutud hind
dotsetakseel mono	ranitidiin i.v.	50 mg		0,38				0,38		
	difenhüdramiin i.v.	20 mg		0,31				0,31		
	dotsetakseel i.v.	180 mg		115,27	119,81	0,06	7,19	115,27	119,81	7,19
	5 HT3	2 annus		2,82				2,82		
	deksametasoon i.v.	20 mg		1,03				1,03		
trastuzumab 450	ranitidiin i.v.	50 mg		0,38				0,38		
	difenhüdramiin i.v.	20 mg		0,31				0,31		
	trastuzumaab i.v.	475 mg		2 329,18	2 329,18	0,2	465,84	1630,426	1 630,43	326,09
	TAC	dotsetakseel i.v.	135 mg	86,45	144,74	0,13	18,82	86,45	144,74	18,82
		fluorouratsiil i.v.	900 mg	22,56				22,56		
ET		doksorubitsiin i.v.	90 mg	31,88				31,88		
		deksametasoon i.v.	20 mg	1,03				1,03		
		5 HT3	2 annus	2,82				2,82		
		epirubitsiin i.v.	160 mg	78,48	169,47	0,05	8,47	78,48	169,47	8,47
		dotsetakseel i.v.	135 mg	86,45				86,45		
		5 HT3	2 annus	2,82				2,82		
		deksametasoon i.v.	20 mg	1,03				1,03		
		ranitidiin i.v.	50 mg	0,38				0,38		
		difenhüdramiin i.v.	20 mg	0,31				0,31		
	Gosereliin mono	gosereliin	3,6 mg	106,65	106,65	0,01	1,07	106,65	106,65	1,07
dotsetakseel+kapetsitabiin	dotsetakseel i.v.	135 mg		86,45	526,21	0,03	15,79	86,45	526,21	15,79
		5 HT3	2 annus	2,82				2,82		
		deksametasoon i.v.	20 mg	1,03				1,03		
		ranitidiin i.v.	50 mg	0,38				0,38		
		difenhüdramiin i.v.	20 mg	0,31				0,31		
eribuliin		kapetsitabiin p.o.	64400 mg	435,22				435,22		
		eribuliin i.v.	4,4 mg	1 790,98	1 790,98	0,01	17,91	1790,98	1 790,98	17,91
HIND KOKKU							799,56	603,91		

Lisa 3. Teenuse 314R hind, kui lisandub pertuzumab või trastuzumab

Ravikuuri nimetus	Ravikuu-ri hind €	Ravikuuri osakaal	Kaalutud hind	UUE RAVIKUURI HINNA ARVUTAMINE			
				Ravikuuri nimetus	Ravikuuri uus hind €	Ravikuuri osakaal	Kaalutud hind
CMF	52,48	0,050	2,62	CMF	52,48	0,049	2,57
FAC	184,37	0,080	14,75	FAC	184,37	0,078	14,44
modifitseeritud CEF	212,59	0,250	53,15	modifitseeritud CEF	212,59	0,245	52,04
paklitakseel+trastuzumab	2360,67	0,040	94,43	paklitakseel+trastuzumab	2360,67	0,039	92,46
dotsetakseel+trastuzumab	2448,99	0,040	97,96	PER+TRA+DOC	4448,99	0,060	266,83
paklitakseel mono	31,5	0,050	1,58	paklitakseel mono	31,50	0,049	1,54
dotsetakseel mono	119,81	0,060	7,19	dotsetakseel mono	119,81	0,059	7,04
trastuzumab 450	2329,18	0,200	465,84	trastuzumab 450	2329,18	0,196	456,14
TAC	144,74	0,130	18,82	TAC	144,74	0,127	18,42
ET	169,47	0,050	8,47	ET	169,47	0,049	8,30
gosereliin mono	106,65	0,010	1,07	gosereliin mono	106,65	0,010	1,04
dotsetakseel+kapetsitabiin	526,21	0,030	15,79	dotsetakseel+kapetsitabiin	526,21	0,029	15,46
eribuliin	1790,98	0,010	17,91	eribuliin	1790,98	0,010	17,54
HIND KOKKU			799,56	953,83			

	Kuure	Maksumus
Praegune	8000	6 396 475
Uus	8170	7 792 804
Erinevus	170	1 396 328

Ravikuuri nimetus	Ravikuu-ri hind €	Ravikuuri osakaal	Kaalutud hind	UUE RAVIKUURI HINNA ARVUTAMINE			
				Ravikuuri nimetus	Ravikuuri uus hind €	Ravikuuri osakaal	Kaalutud hind
CMF	52,48	0,050	2,62	CMF	52,48	0,048	2,54
FAC	184,37	0,080	14,75	FAC	184,37	0,077	14,28
modifitseeritud CEF	212,59	0,250	53,15	modifitseeritud CEF	212,59	0,242	51,46
paklitakseel+trastuzumab	2360,67	0,040	94,43	paklitakseel+trastuzumab	2360,67	0,039	91,43
dotsetakseel+trastuzumab	2448,99	0,040	97,96	dotsetakseel+trastuzumab	2448,99	0,039	94,85
paklitakseel mono	31,5	0,050	1,58	paklitakseel mono	31,50	0,048	1,52
dotsetakseel mono	119,81	0,060	7,19	dotsetakseel mono	119,81	0,058	6,96
trastuzumab 450	2329,18	0,200	465,84	trastuzumab 450	2329,18	0,194	451,03
TAC	144,74	0,130	18,82	TAC	144,74	0,126	18,22
ET	169,47	0,050	8,47	ET	169,47	0,048	8,20
gosereliin mono	106,65	0,010	1,07	gosereliin mono	106,65	0,010	1,03
dotsetakseel+kapetsitabiin	526,21	0,030	15,79	dotsetakseel+kapetsitabiin	526,21	0,029	15,28
eribuliin	1790,98	0,010	17,91	eribuliin	1790,98	0,010	17,34
				TRA-EMPTA	3000,00	0,032	95,35
HIND KOKKU			799,56	869,50			

	Kuure	Maksumus
Praegune	8000	6 396 475
Uus	8180	7 112 510
Erinevus	180	716 035

Lisa 4. Esmaste rinnavähihaigete määratlemise kriteeriumid

Esmasjuhtudeks loeme patsiendid, kes on saanud “ravi” 2013. aasta jooksul, aga ei ole ravi saanud vähemalt 365 päeva jooksul enne esimest raviarvet 2013. aastal.

Rinnavähi ravi alustanuteks loeti isikud, kellel oli vähemalt üks alljärgnevate koodidega arvetest või retseptidest:

1. Rinnakasvajate kemoteraapiakuur 314R.
2. Kiiritusravi ehk radioteraapia (teenuse koodid 409, 7401* 7402*, 7403*, 7434, 7435).
3. Kirurgiline ravi (teenusekoodid 274, 275, 257, 258, 258O, 259, 260, 260O, 261, 261O, 262, 262O, HA*, 20106, 020106, 30109, 030109, 40114, 040114, 40115, 040115, 50116, 050116, 50117, 050117, 502, 509, 509O):
 - rinnanäärme pahaloomulised kasvajak, kht-ga 274;
 - rinnanäärme pahaloomulised kasvajak, kht-ta 275;
 - täielik mastektomia kh-ga 257;
 - täielik mastektomia kh-ta 258, 258O;
 - osaline mastektomia kh-ga 259;
 - osaline mastektomia kh-ta 260, 260O;
 - rinnanäärme operatsioonid mittepahaloomulistel haigustel 261, 261O;
 - rinnanäärme biopsia mittepahaloomulistel haigustel 262, 262O;
 - operatsioonid rinnanäärmele HA*:
 - rinnanäärme sektorreseksioon 20106, 020106;
 - rinnanäärme eemaldamine 30109, 030109;
 - rinnanäärme sektorreseksioon lümfisõlmede eemaldamisega 40114, 040114;
 - radikaalne mastektomia Maddeni järgi 40115, 040115;
 - radikaalne mastektomia Halstedi meetodil suure rinnalihase eemaldamisega 50116, 050116;
 - rinnanäärme reduktsioonplastika 50117, 050117;
 - mastektomia ja rinna rekonstruktiivne operatsioon pahaloomulise kasvaja korral 502;
 - muu operatsioon rinnanäärme haiguse korral, lühike ravi 509O;
 - muu operatsioon rinnanäärme haiguse korral 509.

4. Hormoonravi retsept ATC koodiga L*: tamoksifeen (L02BA01), anastrosool (L02BG03), letrosool (L02BG04), eksemestaan (L02BG06), gosereliin (L02AE03), medroksüprogesteroon (L02AB02), melfalaan (L01AA03), eribuliin (L01XX41).

Cost-effectiveness of chemotherapy for HER-2 positive metastatic breast cancer

Summary

Objectives: To evaluate the current use and assess the cost-effectiveness of the anticancer drugs trastuzumab, pertuzumab and trastuzumab emtansine in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer in Estonia.

Methods: A literature search for evidence of the efficacy and cost-effectiveness of trastuzumab, pertuzumab and trastuzumab emtansine was performed in the Medline database, and health technology appraisal evaluations of the cost-effectiveness of these drugs were sought from the databases of the respective agencies in Australia, Canada, England, Ireland and Scotland. The current use of anticancer drugs in the treatment of breast cancer in Estonia was analysed using the administrative database of health services of the Estonian Health Insurance Fund.

Results: Trastuzumab in combination with standard chemotherapy represents an effective first-line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer and its current use in Estonia is in line with the recommendations of international guidelines.

The potential health gain of adding pertuzumab to trastuzumab and docetaxel is up to 15 months of overall survival, including 6 months of progression-free survival, making 0.775 QALYs per patient treated.

The potential health gain of using trastuzumab emtansine in patients previously treated with trastuzumab and a taxane is up to 31 months of overall survival, including 9 months of progression-free survival, making 0.3125 QALYs per patient treated.

In the event that pertuzumab or trastuzumab emtansine is reimbursed for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer in Estonia, this will increase health insurance costs by 0.9-1.4 and 0.7 million euros, respectively.

Conclusions: The incremental cost per QALY gained ranged from 28,000-96,000 euros for pertuzumab and from 38,000-77,000 euros for trastuzumab emtansine, according to the estimates of overall survival increase in the studies published.

The comparison of evidence on the efficacy and cost-effectiveness of anticancer drugs with current availability and use in Estonia resulted in recommendations to change the reimbursement principles and regulations of metastatic breast cancer chemotherapy.

Citation: Adamson A, Jaal J, Jõgi K, Pisarev H, Kiivet RA. HER2-positiivsete rinnakasvajate kemoteraapia kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2016.

