

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

<b>1. Taotluse algataja</b>	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Onkoteraapia Ühing</i>
Postiaadress	<i>Puusepa8, Ruum H201</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>7319800; fax: 7319804</i>
E-posti aadress	<i>onkoteraapia@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Peeter Padrik</i> <i>peeter.padrik@kliinikum.ee</i>

<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Ravimi <b>pertuzumab</b> lisamine teenusele <b>Rinnakasvajate kemoteraapiakuur</b></i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus ( <i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>314R</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Võimalik on uus ravimikomponent lisada olemasolevasse komplekshinda või täiendavalt eraldi hinnana</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse ( <i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu <sup>1</sup> <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmise <sup>6</sup> <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid

<sup>1</sup> Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>2</sup> Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 3 ning 10.1.

<sup>3</sup> Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>4</sup> Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

<sup>5</sup> Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

<sup>6</sup> Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

	<input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
--	---

### 3. Tõendus põhisis ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Taotluse aluseks on ravimi pertuzumab (Perjeta) lisamine rinnakasvajate standardravi (trastuzumab+docetaxel) kombinatsioonile HER2-positiivse metastaseerunud või lokaalselt retsidiiveerunud mitteresetseeritava rinnanäärmevähi esmavaliku ravis patsientidel, kes ei ole varem saanud HER2-vastast ravi või kemoterapiat metastaatilise haiguse tõttu. Pertuzumabi annus esimesel infusioonil on 840 mg IV ja 420 mg IV järgnevatel infusioonidel iga 3 nädala tagant kombinatsioonis trastuzumabi ja docetaxeliga.

Rinnavähk on kõige sagedamini esinev vähk naistel. Vaatamata järjest parematele ravivõimalustele on rinnavähk siiani naiste vähisurmades esikohal. Eestis diagnoositakse igal aastal ligikaudu 650 uut rinnavähi juhtu, millest 25% on kaugelearenenud faasis<sup>21</sup>.

HER2-positiivne rinnavähk on agressiivne rinnavähi vorm. HER2-positiivne haigus reageerib standardsele keemiaravile halvemini, ravivastus on lühem, haigus progresseerub ja metastaseerub kiiremini ning suremus on kõrgem kui teiste rinnavähi vormide korral<sup>1,2,3</sup>. HER2-positiivne rinnavähk progresseerub 5 korda ja metastaseerub 8 korda sagedamini kui HER2-negatiivne vähk<sup>4</sup>. HER2-positiivset rinnavähki esineb 15-20% rinnavähi patsientidest<sup>23</sup>, mis korreleerub Eesti haiglate patoloogiakeskuste andmetega. Eestis vajab aastas esmavaliku (1.rea) ravi ~ 40 HER2-positiivse metastaatilise rinnavähi patsienti.

Tänapäeval on HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi esmavaliku standardraviks trastuzumab kombinatsioonis keemiaraviga, millega on saavutatud üldise elulemuse mediaan 25,1 kuud<sup>6</sup>, kuid ligi pooltel patsientidest progresseerub haigus aasta jooksul ja neist 50% elab vähem kui 3 aastat<sup>7,8</sup>. Metastaseerunud rinnavähi 5-aasta elulemuse määr on 24%<sup>9</sup>. Need patsiendid vajavad tõhusamat ravi. Viimase 10 aasta jooksul ei ole HER2-positiivse metastaatilise rinnavähiga patsiendigrupile uusi ravivõimalusi lisandunud.

HER (e. inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor) perekond koosneb neljast transmembraansest retseptorist, mis vahendavad keerukat rakusisest signaalradade võrgustikku. HER1, 2. ja 3. tüüpi retseptorid on otseselt seotud vähiraku arengu ja metastaseerumisega (levikuga organismis). Suurima onkogeense aktiivsusega on HER2 retseptor. Kõigil HER retseptoritel on võime moodustada paare (dimeriseeruda) teiste HER-perekonna retseptoritega, suurendades vähirakkude kontrollimatut paljunemist, elujõulisust ja levikut organismis.

HER2-positiivse rinnavähi korral leidub vähirakkude pinnal suures koguses HER2 retseptoreid, mis stimuleerivad vähirakkude kasvu ja levikut. Trastuzumab on loodud valikuliselt seonduma inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptoriga (HER2). Trastuzumabi seondumisel HER2-ga nende rakkude kasv peatub ning enamus vähirakke hävivad.

Siiski säilib osaliselt HER2-retseptori võime moodustada paare teiste HER-retseptoritega, mistõttu jäävad need rakud dimeriseerudes endiselt onkogeenselt aktiivseteks.

Pertuzumab on esimene HER2 dimerisatsiooni inhibiitor. Tegemist on rekombinantse humaniseeritud monoklonaalse antikehaga, mis tunneb ära ja kinnitub sihtmärgile, e. HER2 vähirakkude külge, takistades HER-2 positiivsete vähirakkude dimerisatsiooni. Selle tulemusena inhibeerib pertuzumab mitmete uute rakusiseste signaaliradade aktiveerumist ja peatab vähiraku paljunemise ja leviku ning viib apoptoosi tekkeni.

Pertuzumabi kombineerimisel trastuzumabiga tekib sünergiline toime ja saavutatakse oluliselt tugevam HER-2-positiivsete kasvaja vastane toime. Nii progressioonivaba- kui üldine elulemus paranevad statistiliselt ja kliiniliselt oluliselt, samas ei halvene patsientide elukvaliteet ega suurene ohutusriskid.

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Pertuzumabi kombinatsioon trastuzumabi ja docetaxeliga HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi esimese valiku ravis on tõendatud rahvusvahelises randomiseeritud topeltpimedas platseeboga III-faasi uuringus CLEOPATRA (*CLinical Evaluation Of Pertuzumab And TRAstuzumab*).

<b>Jr k nr</b>	<b>Uurin gu autori (te) nimed</b>	<b>Uurin gu kvalit eet<sup>7</sup></b>	<b>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloome ustus</b>	<b>Uuritava teenuse kirjeldus</b>	<b>Esmane tulemus, mida hinnati</b>	<b>Muu(d) tulemus(ed , mida mõõdeti/ hinnati</b>	<b>Alternatii v(id) millega võrreldi</b>	<b>Jälgi mise perio d</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
1	J.Basel ga, J.Cortes; S.B. Kim et al	A	808 patsienti, kellel esines HER2- positiivne lokaalselt taastekkinud, mitteresetsee ritav või metastaatilise rinnavaähk, kes polnud metastaatilise haiguse tarvis ravi saanud, kes olid heas üldseisundis (ECOG PS 0-1), kellel oli südame	Pertuzuma b 840 mg I.V. esimesel infusioonil ja 420 mg I.V. järgnevatel infusioonid el iga 3 nädala tagant kombinatsi oonis trastuzuma biga 8 mg/kg I.V esimesel infusioonil ja 6 mg/kg I.V.	Progressioon ivaba elulemus (PFS), mida hindas sõltumatu komisjon	Uurija poolt hinnatud progressioon ivaba elulemus (PFS), üldine ravivastus (ORR), ravivastuse kestvus (DoR), aeg sümptomite tekkeni ja üldine elulemus (OS)	Platseebo kombinatsi oonis trastuzuma biga 8 mg/kg I.V esimesel infusioonil ja 6 mg/kg I.V. järgnevatel infusioonid el iga 3 nädala tagant ja docetaxeliga 75 mg/m2 kuni 100 mg/m2 I.V. iga 3	Veebruar ar 2008 – juuli 2010

<sup>7</sup> Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

			vasaku vatsakase väljutusfrakts ioon (LVEF) ≥50%, kes olid (neo)adjuvan travi lõpetanud ≥12 kuud enne metastaatilise haiguse diagnoosimise t	järgnevatel infusioonidel iga 3 nädala tagant ja docetaxeliga 75 mg/m <sup>2</sup> kuni 100 mg/m <sup>2</sup> I.V. iga 3 nädala tagant kuni haiguse progressiooni			nädala tagant kuni haiguse progressiooni	
--	--	--	--	---	--	--	---	--

CLEOPATRA uuring on pertuzumabi registreerimisuuring, mis hindas pertuzumabi efektiivsust ja ohutust lisatuna standardravile (trastuzumab+docetaxel) HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi esmase ravivalikuna.

CLEOPATRA uuringu tulemused<sup>10,11,12, 13, 14</sup>:

Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja – **progressioonivaba elulemus** (PFS) pikenes pertuzumabiga 6,1 kuu võrra (12,4 kuud standardraviga ja 18,5 kuud pertuzumabiga) (HR=0,62; 95% CI: 0,51-0,75; p<0,001). Pertuzumabiga ravitud patsientidel vähenes haiguse progresseerumise või surma risk 38%. Saavutatud tulemus on oluline nii statistiliselt kui kliiniliselt.

Uuringu teised tulemusnäitajad olid pertuzumabi rühmas samuti paremad nii kliiniliselt kui statistiliselt võrreldes standardravi saanud patsientidega.

**Üldise elulemuse** (OS) teine vaheanalüüs teostati mais 2012 (selleks ajaks oli toimunud 69% juhtudest – 267 juhtu 385-st), mis näitab veenvalt, et pertuzumab pikendab nii kliiniliselt kui statistiliselt oluliselt üldist elulemust võrreldes standardraviga (HR=0,66; 95% CI:0,52-0,84, p=0,0008). Surma risk väheneb pertuzumabiga 34%. Üldise elulemuse mediaan standardravirühmas on saavutatud – 37,6 kuud, kuid pertuzumabi rühmas veel mitte (95% CI 42,2-NE [not estimable]).

Need tulemused ületasid eeldefineeritud statistilise olulisuse piiri (p≤0,0138; HR≤0,739) kinnitades üldise elulemuse (OS) statistiliselt olulist pikendamist pertuzumabi lisamisel standardravile. Vastavate andmete alusel registreeriti Euroopa Liidus pertuzumabi näidustus. Uuringus standardravi saavatel patsientidel lubati peale saavutatud tulemust jätkata pertuzumabi kombinatsiooniga (*cross over*). 68 standardravi saanud patsiendile (16,7%) võimaldati ravivahetus – nad jätkasid pertuzumabiga.

Eeldatav üldise elulemuse mediaan standardraviga on 36 kuud ja pertuzumabi rühmas 48 kuud. Standardraviga saavutatud 37,6 kuud on kooskõlas varasemate uuringute andmetega.

1-aasta elulemuse määr paranes pertuzumabiga 5% (94% vs 89%); 2-aasta elulemuse määr 12% (81% vs 69%) ja 3-aasta elulemuse määr 16% (66% vs 50%).

Üldise elulemuse lõplikud andmed (kui on 385 juhtu toimunud) raporteeritakse 2014 aastal kirjeldava jälgimisanalüüsina.

Et hinnata üldise elulemuse (OS) andmete statistilist tugevust, on läbi viidud mitmed tundlikkuse analüüsid, mis kõik kinnitavad eelpoolmainitud tulemusi:

- mittestratifitseeritud analüüs (HR=0,66, p=0,0008)
- Wilcoxon test (p=0,0008)
- lühendatud 2-aasta elulemuse analüüs (HR=0,59, p=0,0005)

**Üldise ravivastuse määr** (ORR) paranes pertuzumabi lisamisega 10,9% (80,2% vs 69,3%) võrra (95% CI: 4,2-17,5; p=0,0011).

Pertuzumabiga saavutati oluliselt pikem **ravivastuse kestvus** (DoR): 20,2 kuud (95% CI:16-24) võrrelduna 12,5 kuud (95% CI:10-15) standardravi rühmas.

Keskmine ravipikkus pertuzumabiga 24 (1-59) tsüklit ja standarddraviga 15 (1-50).

Uuringus hinnati patsientide **elukvaliteeti** FACT-B TOI (*Trial Outcome Index – Physical/Functional/Breast (TOI-PFB; PWB+FWB+BCS)*) küsimustiku abil.

Aeg, mil patsient märkas muutust oma elukvaliteedis, oli mõlemas uuringurühmas sarnane – 18,3 nädalat standarddraviga ja 18,4 nädalat pertuzumabiga (HR=0,97; 95% CI: 0,81-1,16; p=0,7161).

Muutused elukvaliteedis olid sarnased rühmade vahel kuni 21. ravitsüklini. Alates 21. ravitsüklist tekib TOI-PFB skoorides rühmade vahel erinevus – pertuzumabiga on skoor parenemise ja standarddraviga halvenemise tendentsiga.

Keskmine aeg rinnavähi sümptomite halvenemiseni oli standarddraviga 18,2 nädalat ja pertuzumabiga 26,7 nädalat (HR=0,77; 95% CI:0,64-0,93; p=0,0061).

Seega, pertuzumabi lisamine standarddravile parandab oluliselt ravi efektiivsust ega halvenda patsiendi elukvaliteeti ja lükkab vähiga seotud sümptomite teket edasi.

Alagruppide analüüsis on näha üldist positiivset trendi pertuzumabi kombinatsiooni kasuks nii progressioonivaba- kui üldise elulemuse osas.

Kui vaadata alagruppe eraldi, siis enim kasu pertuzumabi lisamisest standarddravile said vistseraalsete metastaasidega patsiendid (n=630). Nende risk haiguse progressiooniks vähenes **45% (HR=0,55; 95%CI:0,45-0,68)** ja surmarisk vähenes **43% (HR=0,57; 95%CI:0,44-0,74)** võrrelduna patsientidega, kellel esinesid vaid mitte-vistseraalsed metastaasid (n=178) (HR= 0,96; 95%CI:0,61, 1,52).

Progressioonivaba elulemus vistseraalsete metastaasidega patsientide alarühmas oli **6,8 kuud** pikem – 10,4 kuud standarddraviga ja 17,2 kuud pertuzumabiga.

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

1. *The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, (ver 3.2013) juhised<sup>15</sup>  
soovitavad HER2-positiivse taastekinud või metastaseerunud rinnavähi esmaseks ravivalikuks:  
pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (*category 1*)
2. *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)*, Saksamaa juhised (2013)<sup>16</sup>  
soovitavad HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi esmaseks ravivalikuks:  
pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (1b, A)
3. *Swedish Breast Cancer Group (SweBCG)* juhised (2013)<sup>17</sup>  
soovitavad HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi esmaseks ravivalikuks:  
pertuzumab + trastuzumab + docetaxel
4. *Finnish Breast Cancer Group* juhised (2013)  
soovitavad HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi esmaseks ravivalikuks:  
pertuzumab + trastuzumab + docetaxel
5. *Dutch Society of Medical Oncology* juhised(2013)<sup>18</sup>  
soovitavad HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi esmaseks ravivalikuks:  
pertuzumab + trastuzumab + docetaxel
6. *The Norwegian Breast Cancer Group* juhised (2013)<sup>19</sup>  
soovitavad HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi esmaseks ravivalikuks:  
pertuzumab + trastuzumab + docetaxel

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja docetaxeliga HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi esmase ravivalikuna on seisuga 01.12.2013 a. rahastatud järgmistes Euroopa riikides: Saksamaal, Inglismaal (läbi *Cancer Drug Fund*'i), Šveitsis, Austrias, Rootsis, Israelis, Taanis, Soomes ja Hollandis. Rahastamisega kaasnevad kitsendused: Inglismaal vaid patsiendid, kellele adjuvantravi lõpust on möödas enam kui 12 kuud.

Lisaks on see ravikombinatsioon rahastatud USA-s, Kanadas ja Mehhikos.

3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Eestis on HER2-positiivse metastaatilise rinnavähi ravistandardiks esmase ravivalikuna trastuzumab kombinatsioonis keemiaraviga.

Alates 2013 aasta märtsist, kui Euroopa Raviametis registreeriti pertuzumabi näidustus, on mitmed Euroopa riigid lisanud pertuzumabi oma ravijuhistesse ning rahastanud pertuzumabi kombinatsioonis trastuzumabi ja docetaxeliga HER2-positiivse metastaatilise rinnavähi esmase ravivalikuna.

CLEOPATRA uuring on ainus III-faasi uuring, kus võrreldakse standardravi (trastuzumab+docetaxel) uue ravikombinatsiooniga (pertuzumab+trastuzumab+docetaxel).

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

*Täiendavalt lisandub Pertuzumabi kulu ja trastuzumabi+docetaxeli kulu progressioonivaba perioodi pikenemise võrra*

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

#### 4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Pertuzumabi lisamine standardravile (trastuzumab+docetaxel) pikendab nii statistiliselt kui kliiniliselt oluliselt progressioonivaba kui ka üldist elulemust, parandab ravivastuse määra ning pikendab ravivastust, samas ei halvenda elukvaliteeti ega suurenda ohutusriske.

Pertuzumabi kombineerimine standardraviga on märkimisväärne edasimineks HER2-positiivse rinnavaähi ravis.

<b>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>Teenusest saada tulemus</b>	<b>Taotletav teenus Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel</b>	
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
1	Sõltumatu komitee poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS)	18,5 kuud (HR=0,62; 95% CI: 0,51-0,75; p<0,001) <b>+6,1 kuud</b>	12,4 kuud
	PFS vistseraalsete metastaasidega patsientide alarühmas	17,2 kuud (HR=0,55; 95% CI: 0,45-0,68) <b>+6,8 kuud</b>	10,4 kuud
	Üldine elulemus (OS)	Seni mediaan saavutamata (95% CI: 42,2 kuud – NE[not estimable]) Lõplikud andmed 2014 (HR=0,66; 95% CI:0,52-0,84, p=0,0008)	37,6 kuud

	1-aasta üldise elulemuse määr	94% <b>+5%</b>	89%
	2-aasta üldise elulemuse määr	81% <b>+12%</b>	69%
	3-aasta üldise elulemuse määr	66% <b>+16%</b>	50%
	Üldise ravivastuse määr (ORR)	80,2% (95%CI: 4,2-17,5; p=0,001) <b>+10,9%</b>	69,3%
	Ravivastuse kestvus (DoR)	20,2 kuud (95%CI:16-24) <b>+7,7 kuud</b>	12,5 kuud (95%CI:10-15)
	Elukvaliteet – aeg rinnavähi sümptomite halvenemiseni	26,7 nädalat (HR=0,77; 95%CI:0,64-0,93; p=0,0061).	18,2 nädalat

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Pertuzumabi lisamine standardravile ei suurenda ohutusalseid riske.

Pertuzumabi rühmas püsisid patsiendid pikemalt ravil kui standardravirühmas.

Ravi katkestas kõrvaltoime tõttu 6,1% pertuzumabi rühmas ja 5,3% standardravirühmas.

Enamus kõrvaltoimeid olid 1.-2. raskusastmega. Sagedasemad kõrvaltoimed mõlemas rühmas olid alopeetsia, diarröa, neutropeenia, iiveldus, väsimus ja nahalööve.

Enam kui 3. astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli madal ja sarnane uuringurühmade vahel (10,5% pertuzumabiga ja 10,9% standardraviga). Docetaxelravi ajal raporteeriti neutropeeniat standardravirühmas 46,1% ja pertuzumabirühmas 48,9%; febrilset neutropeeniat vastavalt 7,6% ja 13,8% ning diarröad 5% ja 8,1%. Kui docetaxel ära jäeti, raporteeriti enam kui 3. astme diarröad standardraviga 0% ja pertuzumabiga 1%; väsimust vastavalt 1,2% ja 0,7% ning neutropeeniat 1,6% ja 0%<sup>20</sup>.

Kardiaalsete kõrvaltoimete esinemissagedus ei suurenenud pertuzumabi lisamisel. Pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsioon peale docetaxelravi lõppu on soodsa ohutusprofiiliga<sup>21</sup>.

<b>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused</b>	<b>Taotletav teenus – Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel</b>	<b>Trastuzumab + docetaxel</b>	
1	diarröa	66,8%	46,3%	
	neutropeenia	52,8%	49,6%	
	iiveldus	42,3%	41,6%	
	väsimus	37,6%	36,8%	
	nahalööve	33,7%	24,2%	
	perifeerne turse	23,1%	30%	
	limaskesta põletik	27,8%	19,9%	
	asteenia	26%	30,2%	
	kõhukinnisus	15%	24,9%	
	febriilne neutropeenia	13,8%	7,6%	
	nahakuivus	10,6%	4,3%	

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

4.5.teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;
4.6.patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

## 5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on reaalset võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Täpsete andmebaaside puudumise tõttu on vajadusprognosis ligikaudne.

Eestis vajab aastas HER2-positiivse metastaatilise rinnavähi esmavaliku (1.rea) ravi ca 40 patsienti. Neist ca 60%-l (24 patsienti) on diagnoosimise hetkel haigus haaranud elutähtsad organid (vistseraalsed metastaasid) ja vajavad seetõttu efektiivsemat esmast ravivalikut.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal $t$ 2015	Patsientide arv aastal $t+1$ 2016	Patsientide arv aastal $t+2$ 2017	Patsientide arv aastal $t+3$ 2018
1	2	3	4	5
Pertuzumab-ravi lisamine 314R	24	24	24	24

\* $t$  – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Ravi pertuzumabiga saavad patsiendid esimesel aastal keskmiselt 9 ravikuuri (6 kuud), alates teisest aastast on aastane keskmine 14 ravikuuri (9 kuud). *Täiendavalt lisandub teenusele Pertuzumabi kulu ja trastuzumabi+docetaxeli kulu progressioonivaba perioodi pikenemise võrra*

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal 2015	Teenuse maht aastal 2016	Teenuse maht aastal 2017	Teenuse maht aastal 2018
1	2	3	4	5
Pertuzumab-ravi lisamine 314R	651 790,80€	1 013 896,80€	1 013 896,80€	1 013 896,80€
Trastuzumab-docetaxel lisakulu progressioonivaba perioodi pikenemise võrra	249 102,72€	435 929,76€	435 929,76€	435 929,76€

## 6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);  
Intravenoosne manustamine keemiaravi eelselt või järgselt ambulatoorse keemiaravi üksuses.

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu; Haiglaapteegis vastavalt ravimi juhistele.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Pertuzumabi soovitatav esialgne küllastusannus on 840 mg, manustatuna 60 minutit kestva veeniinfusiooni teel, millele iga 3 nädala tagant järgneb säilitusannuse 420 mg manustamine 30...60 minuti jooksul. Trastuzumabi soovitatav esialgne küllastusannus 8 mg/kg kehakaalu kohta



veeniinfusiooni teel, millele iga 3 nädala tagant järgneb säilitusannuse 6 mg/kg kehakaalu kohta manustamine. Koos pertuzumabi ja trastuzumabi manustamisel on dotsetakseeli soovitatav algannus 75 mg/m<sup>2</sup>, mida seejärel manustatakse 3-nädalaste intervallidega raviskeemi järgi. Kui algannus on hästi talutav, võib järgnevate tsüklite puhul dotsetakseeli annust suurendada 100 mg/m<sup>2</sup>-ni.

## 7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);  
Raviteenust võib osutada raviasutus, kus on spetsialiseeritud onkoloogia (onkoteraapia) osakond, milles on lubatud tsütostaatiliste ravimite kasutamine.

Eestis oleks võimalik praegu käesolevat raviteenust osutada kolmes raviasutuses:

SA Tartu Ülikooli Kliinikum Hematoloogia-onkoloogia kliinik;

SA Põhja Eesti Regionaalhaigla Onkoloogia-ja hematoloogiakliinik.

AS Ida-Tallinna Keskhaigla Onkoloogiakeskus

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;  
On olemas.

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

7.4. Ei ole

7.5. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;  
Kvaliteetne teenus on Eestis tagatud.

7.6. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

## 8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Teenus koosneb järgmisest raviskeemist

Pertuzumab 420mg infusioonina 3 nädalase intervalliga

Ravikulu patsiendi kohta 3 017,55€

*Teenus lisandub 314R teenuskoodis sisalduvale trastuzumabi+docetaxeli kombinatsioonile*

Kulutõhususe kalkulatsioonide ning Haigekassa eelarvemõjude analüüsimiseks palume kontakteeruda ravimitootja Roche Eesti OÜ esindajaga Kadri Mägi ([kadri.maegi@roche.com](mailto:kadri.maegi@roche.com)). Eeldame, et Eesti jaoks on tootjal võimalus pakkuda kulu- ja/ või riskijagamise skeeme.

8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;  
puudub

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;  
ei ole

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega  
ei ole

## 9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult  
Arvestades haiguse mõju inimese sotsiaalsele ja tervislikule seisundile ning töövõimele, ei ole omavastutus põhjendatud.

10. Esitamise kuupäev	30.12.13
11. Esitaja nimi ja allkiri	Peeter Padrik /allkirjastatud digitaalselt

## 12. Kasutatud kirjandus

1. Ross JS, et al. *Oncologist* 2003; 8:307–325
2. Dawood S, et al. *J Clin Oncol* 2010; 28:92–9;
3. Franklin MC, et al. *Cancer Cell* 2004
4. Gonzalez-Angulo AM, et al. *J Clin Oncol* 2009;27:5700-06
5. Wolff AC, et al. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:18–43
6. Slamon DJ, et al. *N Engl J Med* 2001; 344:783–792
7. Chung CT, Carlson RW. *Oncologist*. 2003; 8(6):514–520
8. Marty M, et al. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265–4274
9. Howlander N, et al. *Seer cancer statistics review, 2012*
10. Baselga J, et al. *N Engl J Med* 2012; 366:109-119
11. Swain SM, et al. *SABCS 2012, Poster presentation P5-18-26*
12. Cortes J, et al. *Ann Oncol*, 2013
13. Swain SM, et al. *Lancet* 2013
14. Ciruelos E, et al. *ASCO 2013, abstr 600*
15. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)
16. Harbeck N, et al. *Breast Care* 2013; 8:181–185
17. [http://www.swebcg.se/Files/Docs/SweBCG%20Pertuzumab\\_29aug2013.doc](http://www.swebcg.se/Files/Docs/SweBCG%20Pertuzumab_29aug2013.doc)
18. *Medische Oncologie nr 4, sept 2013*
19. [http://www.nbcg.no/metastisk\\_sykdom/NBCGs%20retningslinier%20for%20ikke-hormonell%20behandling%20av%20metastaser%20-%20gjeldende%20fra%201.%20september%202013.pdf](http://www.nbcg.no/metastisk_sykdom/NBCGs%20retningslinier%20for%20ikke-hormonell%20behandling%20av%20metastaser%20-%20gjeldende%20fra%201.%20september%202013.pdf)
20. Baselga J, et al. *ASCO 2012, poster 597*
21. Garg A, et al. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2013
22. Vähiregister, 2007-2009 <http://pxweb.tai.ee/>
23. Wolff A.C et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*—Vol 131, January 2007.