

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
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 peeter.padrik@kliinikum.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Ravimi trastuzumabemtansiin lisamine teenusele Rinnakasvajate kemoteraapiakuur</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 ¹ <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <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 <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"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input checked="" type="checkbox"/> Kompleksteenused

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

² 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- 2 ning 8.1.

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

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

3. Tõendus põhisis ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Taotluse aluseks on trastuzumabemtansiin; TDM-1 (Kadcyla) lisamine monoteraapiana HER2-positiivse mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas eraldi või kombineeritult. Patsiendid peavad olema kas:

- saanud eelnevat ravi lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse tõttu või
- neil peab olema tekkinud haiguse retsidiiv adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu

Trastuzumabemtansiin annus on 3,6 mg/kg veenisiseselt iga 3 nädala tagant kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

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% (9).

Kaugelearenenud rinnavähi ravi on palliatiivne, eesmärk on pikendada haigusvaba perioodi ja üldist elulemust, lükata edasi haigussümptomite teket ja säilitada elukvaliteet. Olemaolev metastaatilise haiguse ravi on kompromiss efektiivsuse ja ohutuse arvelt. Enamasti on probleemiks haigussümptomid ja ravi kõrvaltoimed, mis oluliselt mõjutavad elukvaliteeti (10). Sellised patsiendid vajavad tõhusamat ja ohutumat ravi.

Eestis diagnoositakse igal aastal ligikaudu 650 uut rinnavähi juhtu.

Maailmakirjanduse andmetel on esmaselt diagnoositud rinnavähist 25% kaugelearenenud (1).

Tänasel päeval on katmata meditsiiniline vajadus piiratud ravivõimaluste tõttu HER2-positiivse rinnavähi ravis järgmistel patsiendi gruppidel:

- kiire relaps adjuvantravi ajal või selle järgselt:

Kui haigus progresseerub adjuvantse trastuzumabravi ajal või 12 kuu jooksul peale selle lõppu, loetakse haigus trastuzumabrefraktaarseks. Sellise kuluga haigus on halvema prognoosiga ja vajab agressiivsemat ravi. Kirjeldatud patsiendi gruppi ei ole enne EMILIA uuringut III-faasi ranomiseeritud uuringutes uuritud. Varasemad andmed põhinevad registritel, jälgimisuuringutel ja retsospektiivsetel analüüsidel. Seetõttu pole täna neile ka sobilikku ega tõhusat ravistandardit. See grupp patsiente vajab efektiivsemat ja paremini talutavat ravi (2-4, 5).

- Metastaseerunud haiguse teine ravivalik:

40 % patsientidest, kes saavad metastaseerunud haiguse korral esmast ravi trastuzumabiga, ei saa ravivastust. Olemasoleva teise rea ravivalikud on piiratud – progressioonivaba elulemuse mediaan on vaid 6-8 kuud ja enamasti kaasuvad raviga elukvaliteeti mõjutavad kõrvaltoimed (6,7, 8).

- Metastaseerunud haiguse kolmas ravivalik:

Selles haiguse staadiumis on tegemist palliatiivse raviga, mille eesmärk on optimeerida nii elu pikkust kui kvaliteeti. Ravivalik on aga piiratud. Need patsiendid on eelnevalt saanud mitmeid ravikombinatsioone, mistõttu ohustab neid suurem risk keemiaravimitest tingitud toksilisuse kumuleerumiseks.

Viimase 10 aasta jooksul ei ole HER2-positiivse metastaatilise rinnavähiga patsiendigrupile Eestis uusi ravivõimalusi lisandunud.

Metastaseerunud rinnavähiga patsientide elukvaliteet on madalam kui varase haiguse korral. Haiguse hilises staadiumis esineb enam väsimust, kroonilist lümfipaisu, infertiilsust, häireid seksuaalsuses ja neurokognitiivseid probleeme; samuti valu ja ebamugavust, ärevust ja depressiooni (11,12).

Trastuzumabemtansiin on innovaatiline ravim, milles on ühildatud nii sihtmärgistatud antikeha kui tsütotoksiline ravim. Trastuzumabemtansiin on esimene antikeha-ravimi konjugaat, mis on välja töötatud HER2-positiivse rinnavähi raviks. Tema toimemehhanism on uudne erinedes olemasolevatest HER2-vastastest ravimitest. Kirjeldatud konjugaat koosneb trastuzumabist (inimesele omaseks muudetud IgG1 monoklonaalne antikeha, mis on toodetud imetaja (hiina hamstri munasari) rakususpensiooni kultuuri abil) ja stabiilse tioeeter-linkeri MCC (4-[N-maleimidometüül]tsükloheksaan-1-karboksülaat) kaudu kovalentselt seotud mikrotuubulite inhibiitorist DM1-st. DM1 on 24...270 korda potentssem tsütotoksiline toime kui taksaanidel või vinkaalkaloididel. Tioeeter-linker MCC tagab ravimi stabiilsuse vereringes maksimeerides nii trastuzumabemtansiini jõudmise HER2-positiivsete vähirakkudeni ja minimeerides toksilise DM1 süsteemse toime. Kirjeldatud unikaalne toimemehhanism tagab soovitud toime just sihtkohas – HER2-positiivsetes rinnavähi rakkudes.

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

Trastuzumabemtansiini efektiivsus ja soodne ohutusprofiil monoravina HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi ravis on tõestatud III-faasi randomiseeritud rahvusvahelises mitmekeskuselises avatud kliinilises uuringus EMILIA (13,14).

<i>J r k n r.</i>	<i>Uuri ngu autor i(te) nime d</i>	<i>Uuri ngu kvali teet⁷</i>	<i>Uuringus se hõlmatud isikute arv ja lühiselo mustus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d) tulemus(e d), mida mõõdeti/ hinnati</i>	<i>Alternat iiv(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgi mise perio d</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
<i>1</i>	<i>S.Ver ma, D. Miles , D. Gian ni et al</i>	<i>B</i>	<i>N=991; HER2- positiivne mittereset seeritav, lokaalselt levinud või metastaati line rinnavähk mis on progresse erunud peale ravi trastuzum abi ja</i>	<i>Trastuzumab emtansiin monoravi HER2- positiivse mitteresetsee ritava, lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi patsientidel, kes on progresseeru nud peale ravi trastuzumabi</i>	<i>Progressio onivaba elulemus (PFS), mida hindas sõltumatu komitee ja üldine elulemus (OS)</i>	<i>Progressio onivaba elulemus (PFS), mida hindas uurija; üldine ravivastus (ORR); ravivastus e kestvaus (DoR); aeg ravi ebaõnnest umiseni; aeg</i>	<i>lapatini b + capecita bin</i>	<i>Veeb ruar 2009 – juuli 2012</i>

⁷ 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.

			taksaaniga või 6 kuu jooksul peale adjuvantravi lõppu tastuzumabiga	ja taksaaniga või 6 kuu jooksul peale adjuvantravi lõppu tastuzumabiga		sümptomid tekkeni ja kliinilise kasu määr		

EMILIA uuring on trastuzumabemtansiini registreerimisuuring, milles hinnati trastuzumabemtansiini monoravi efektiivsust ja ohutust järgmistel HER2-positiivse rinnavähiga patsientidel:

- mitteresetseeritav, lokaalselt levinud või metastaatiline rinnavähk, mis on progresseerunud peale ravi trastuzumabi ja taksaaniga
- adjuvantravi ajal või 6 kuu jooksul peale adjuvantravi lõppu tastuzumabiga progresseerunud haigus

EMILIA uuringu tulemused.

Uuringul on kaks esmast tulemusnäitajat – progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine elulemus (OS), mis mõlemad pikenesid trastuzumabemtansiiniga nii kliiniliselt kui statistiliselt oluliselt võrreldes kontrollrühmaga.

Trastuzumabemtansiini rühmas saavutati:

- **3,2 kuud** parem **progressioonivaba elulemus** (9,6 vs 6,4 kuud; HR=0,65 (95% CI: 0,549-0,771); $p<0,0001$) ja
- **5,8 kuud** parem **üldine elulemus** (30,9 vs 25,1 kuud; HR=0,682 (95% CI: 0,548-0,849); $p<0,0006$).

Trastuzumabemtansiiniga vähenes surma risk 32%.

1-aasta elulemuse määr trastuzumabemtansiini rühmas 85,2% võrreldes 78,4% kontrollrühmas ja 2-aasta elulemuse määr vastavalt 64,7% ja 51,8%.

Trastuzumabemtansiini rühmas paranes **üldise ravivastuse määr** (ORR) statistiliselt oluliselt: **12,7% võrra** (95% CI: 6,0-19,4; $p<0,001$).

Ravivastuse kestvuse (DoR) mediaan trastuzumabemtansiiniga oli kaks korda pikem kui kontrollrühmas (6,5 vs **12,6 kuud**).

Esmane patsientide poolt raporteeritud tulemus oli aeg rinnavähi sümptomite tekkeni või nende halvenemiseni, mida hinnati *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Trail Outcome Index* (FACT-B TOI) küsimustikuga. Trastuzumabemtansiiniga **säilus patsientide elukvaliteet** – rinnavähiga seotud **sümptomid tekkisid või halvenesid** trastuzumabemtansiini rühmas **tunduvalt hiljem** kui kontrollrühmas (7,1 vs 4,6 kuud; HR=0,796; $p=0,0121$).

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

1. *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*, 2014 soovivad trastuzumabemtansiini HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi ravis peale haiguse progresseerumist trastuzumabravi järgselt kui **kõige efektiivsemat** ravi teises ravivalikus ja edasistes raviridades (IA) (15)
2. *The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, (ver 3.2014) juhised soovivad trastuzumabemtansiini eelistatult HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi teises ravivalikuks (*category 2A*) (16)
3. *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)*, Saksamaa juhised (2014) (17) soovivad trastuzumabemtansiini HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi ravis:

<ul style="list-style-type: none"> • teises ravivalikus ja edasistes raviridades (++) • patsientidel, kes on progresseerunud 6 kuu jooksul peale adjuvantravi lõppu (+) <p>4. ASCO (<i>American Society of Clinical Oncology</i>) 2014 ravijuhised (18) soovivad trastuzumabemtansiini HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi ravis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • teises ravivalikus ja edasistes raviridades (<i>Evidence quality: high. Strength of recommendation: strong</i>) • patsientidel, kes on progresseerunud 12 kuu jooksul peale adjuvantravi lõppu (<i>Evidence quality: intermediate. Strength of recommendation: moderate</i>) <p>5. SEOM (<i>Sociedad Española de Oncología Médica</i>) 2014, Hispaania ravijuhised (19) soovivad trastuzumabemtansiini HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi ravis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • haiguse progressioon trastuzumab- ja taksaanravi järgselt • haiguse progressioon adjuvantravi ajal või 6 kuu jooksul peale selle lõppu <p>6. <i>National Guidelines for Breast Cancer</i> 2014, Rootsi ravijuhised (20,21) soovivad trastuzumabemtansiini monoravi HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi teise rea ravis</p>
<p>3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;</p> <p>Trastuzumabemtansiini monoravi HER2-positiivse metastastilise rinnavähi ravis on rahastatud järgmistes riikides: Šveitsis, Soomes, Taanis, Israelis, UK läbi <i>Cancer Drug Fund</i>'i, Rootsis, Luxemburgis, Brasiilias, Belgias, Jaapanis, Kanadas, Itaalias ja Prantsusmaal</p>
<p>3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,</p> <p>Euroopa Liidus registreeritud ja rahvusvaheliselt kasutatav alternatiiv on lapatinibi ja capecitabini või lapatinibi ja trastuzumabi kombinatsioonravi HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi ravis. Eestis ei ole lapatinib rahastatud.</p> <p>Alates 15.11.2013 on Euroopa Raviametis registreeritud trastuzumabemtansiini näidustus monoterapiana HER2-positiivse mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas eraldi või kombineeritult. Patsiendid peavad olema kas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • saanud eelnevat ravi lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse tõttu või • tekkinud haiguse retsidiiv adjuvantravi ajal või kuni kuue kuu jooksul pärast selle lõppu
<p>3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;</p> <p>Lisandub rinnavähi kompleksshinda 314R.</p>
<p>3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;</p> <p>Teenus on seotud onkoloogia erialaga.</p>

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):

Trastuzumabemtansiini monoravi pikendab nii kliiniliselt kui statistiliselt oluliselt progressioonivaba- ja üldist elulemust; parandab üldise ravivastuse määra ning ravivastuse kestvust. Samas säilib patsiendi elukvaliteet tänu oluliselt paremale ohutusprofiilile.

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saada tulemus	Taotletav teenus - trastuzumabemtansiini monoravi	Alternatiiv 1- lapatinib + capecitabin
1	2	3	4
1	Sõltumatu komitee poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS)	9,6 kuud ; HR=0,65 (95%CI: 0,549-0,771); p<0,0001 +3,2 kuud	6,4 kuud
1	Üldine elulemus (OS)	30,9 kuud ; HR=0,682 (95%CI: 0,548-0,849); p<0,0006 +5,8 kuud	25,1 kuud
1	Üldise ravivastuse määr (ORR)	43,6% (95%CI: 6,0-19,4; p<0,001) +12,7%	30,8%
1	Ravivastuse kestvus (DoR)	12,6 (8,4-20,8) Kuud	6,5 (5,5-7,2) kuud
1	Elukvaliteet – aeg rinnavähi sümptomite tekkeni või halvenemiseni	7,1 kuud ; HR=0,80 (95%CI: 0,67-0,95), p=0,0121	4,6 kuud

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

Trastuzumabemtansiini monoravi on väga hästi talutav ega suurenda ohutusalseid riske võrreldes EMILIA uuringu kontrollrühmaga.

Ravist tingitud kõrvaltoimeid esines trastuzumabemtansiiniga 87,1% ja kontrollrühmas 95,9% patsientidest.

3.-5. astme kõrvaltoimeid esines vastavalt 40,8% ja 57% patsientidest.

3.-4. astme trombotsütopeenia või seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemise korral jätkasid patsiendid ravi trastuzumabemtansiiniga peale annuse korrigeerimist.

Ravi lõpetati kõrvaltoimete tõttu trastuzumabemtansiini rühmas 5,9% ja kontrollrühmas 10,7% patsientidel. Sagedasem põhjus trastuzumabemtansiini lõpetamiseks oli trombotsütopeenia, leukopeenia ja transaminaaside aktiivsuse tõus; kontrollrühmas aga gastrointestinaalsed kõrvaltoimed, nahareaktsioonid ja primaarne palmaar-plantaar erütrodeesia. Enamus trastuzumabemtansiiniga seotud kõrvaltoimetest on taaspöörduvad annuse korrigeerimise või ravi lõpetamisega. (14)

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus - trastuzumabemtansiin monoravi	Alternatiiv 1 – lapatinib + capecitabin
1	diarröa	14,9%	75,6%
1	iiveldus	33,7%	39,1%
1	primaarne palmaar-plantaar erütrodeesia	0,2%	57,2%
1	neutropeenia	5,5%	6,6%
1	oksendamine	13,3%	22,7%
1	mukosiit	6,3%	18,2%
1	väsimus	27,8%	23,2%
1	trombotsütopeenia	27,3%	2%
1	AST tõus	20,4%	7,6%
1	ALT tõus	16,1%	7,2%

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

- 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; Täiendavad teenused ja ravimid ei ole vajalikud.
- 4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus; Ravi näidustused ja vastunäidustused on selgelt defineeritud.
- 4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele; Ravi on näidustatud ainult HER2 positiivse kasvaja korral.

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.

Kui haigus progresseerub adjuvantse trastuzumabravi ajal või 12 kuu jooksul peale selle lõppu, loetakse haigus trastuzumabrefraktaarseks. Sellise kuluga haigus on halvema prognoosiga ja vajab efektiivsemat ja paremini talutavat ravi (2-4,5).

Metastaseerunud haiguse teine ravivalik:

40 % patsientidest, kes saavad metastaseerunud haiguse korral esmast ravi trastuzumabiga, ei saa ravivastust. Olemasoleva teise rea ravivalikud on piiratud – progressioonivaba elulemuse mediaan on vaid 6-8 kuud ja enamasti kaasuvad raviga elukvaliteeti mõjutavad kõrvaltoimed (6, 7, 8).

Selles haiguse staadiumis on tegemist palliatiivse raviga, mille eesmärk on optimeerida nii elupikkust kui -kvaliteeti. Ravivalik on aga piiratud.

Eestis vajab aastas HER2-positiivse metastaatilise rinnavähi esmavaliku (1.rea) ravi ca 40 patsienti. Eelpool toodu ja kohaliku kasutuskogemuse põhjal prognoosime ravivajaduseks ca 40% (15 patsienti) metastaatilise haiguse relapsi järgselt ja 5 trastuzumabrefraktaarset patsienti aastas.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t^* 2016	Patsientide arv aastal $t+1$ 2017	Patsientide arv aastal $t+2$ 2018	Patsientide arv aastal $t+3$ 2019
1	2	3	4	5
Trastuzumabemtansiin	20	20	20	20

* t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes: *Tuginedes uuringu EMILIA tulemustele on keskmine kliiniline ravipikkus trastuzumabemtansiiniga 9,6 kuud (13,6 ravikuuri). Tegelik keskmine aastane ravipikkus ja seega ka reaalne kulu on esimesel aastal väiksem tulenevalt eeldusest, et patsiendid lülituvad ravile aasta lõikes järk-järgult*

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t^* 2016	Teenuse maht aastal $t+1$ 2017	Teenuse maht aastal $t+2$ 2018	Teenuse maht aastal $t+3$ 2019
1	2	3	4	5

Trastuzumabemtansiin-ravi lisamine 314R teenusesse	███ €	███ €	███ €	███ €

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;
Trastuzumabemtansiini soovitatav annus on 3,6 mg/kg kehakaalu kohta, manustatuna veeniinfusiooni teel iga 3 nädala järel (21-päevane tsükkel). Patsiente tuleb ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Algannus tuleb manustada 90 minutit kestva veeniinfusiooni teel. Kui esimene infusioon oli hästi talutatav, võib trastuzumabemtansiini järgnevad annused manustada 30 minutit kestva infusioonina.

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 tsüstostaatiliste ravimite kasutamine.
Eestis oleks võimalik 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;
täiendava väljaõppe vajadus puudub
- 7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;
Kvaliteetne teenus on Eestis tagatud
- 7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.
valmisolek tagada tüsistuste ravi statsionaaris

8. Kulutõhusus

- 8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;
Teenus koosneb järgmisest raviskeemist:
Trastuzumabemtansiin 3,6mg/kg kehakaalu kohta, manustatuna veeniinfusioonina 3 nädalase intervalliga
Ravikulu 70 kg kaaluva patsiendi kohta on ███ € /ravikuur.
- Kulutõhususe kalkulatsioonide ning Haigekassa eelarvemõjude analüüsimiseks palume kontakteeruda ravimitootja Roche Eesti OÜ esindajaga Kadri Mägi (kadri.maegi@roche.com). Eeldame, et Eesti jaoks on tootjal võimalus pakkuda kulu- ja/või riskijagamise skeeme.
- 8.2. teenuse osutamiseks 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 põhistele 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	30.12.2014
11. Esitaja nimi ja allkiri	Peeter Padrik /allkirjastatud digitaalselt

12. Kasutatud kirjandus
<ol style="list-style-type: none"> 1. Vähiregister, 2007-2009 http://pxweb.tai.ee/ 2. Smigal C, Jemal A, Ward E, et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. CA Cancer J Clin. 2006;56(3):168-183. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16737949 3. Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR, et al. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. J Natl Cancer Inst. 2008;100(16):1179-1183. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695137 4. Hess KR, Esteva FJ. Effect of HER2 status on distant recurrence in early stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013;137(2):449-455. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23225147 5. Awada A, Bozovic-Spasojevic I, Chow L. New therapies in HER2-positive breast cancer: a major step towards a cure of the disease? Cancer Treat Rev. 2012;38(5):494-504. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22305205 6. 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. N Engl J Med. 2001;344(11):783-792. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248153 7. 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(19):4265-4274. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15911866 8. 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(3):264-271. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149659 9. Howlander N, et al. Seer cancer statistics review, 2012 10. Mayer M, et al. Importance of Providing Tailored Resources to Patients with Metastatic Breast Cancer: Results of the Global BRIDGE Survey. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); December 9–13, 2009; San Antonio, TX. Poster 3085 11. Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. Qual Life Res. 2007;16(6):1073-1081. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17468943. 78. 12. Morgan PA, Franks PJ, Moffatt CJ. Health-related quality of life with lymphoedema: a review of the literature. Int Wound J. 2005;2(1):47-62. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16722853 13. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012;367(19):1783-1791. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020162 14. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Kadcyla

Assessment Report. 19 September 2013.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002389/WC500158595.pdf

15. F. Cardoso, A. Costa, L. Norton, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Annals of Oncology* 00: 1–18, 2014.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234545>

16. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site

17. [http://www.ago-](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/en/2014_englisch_all.pdf)

[online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/en/2014_englisch_all.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/en/2014_englisch_all.pdf)

18. <http://jco.ascopubs.org/content/early/2014/05/05/JCO.2013.54.0955.abstract>

19. http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_SEOM_Kadcyla_trastuzumab_emtansina.pdf

20. <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerforbrostprostatatjocktarmsochandtarmscancervard>

21. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2014/2014-4-2>