

## Vastus HK lisaandmete küsimisele 22.02.217 Taotlus nr 1217 “Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoteraapia”

*1. Arvestades pertuzumabi kombinatsioonravi uuringutesse kaasatud varase rinnavähiga patsientide sihtgruppi – primaartuumor >2 cm, ECOG sooritusstaatus 0-1, LVEF≥ 55%, kas loetletud kriteeriumid võiksid olla sätestatud ka tervishoiuteenuste loetelu rakendustingimuses?*

Tervishoiuteenuste loetelu rakendustingimustes võiksid olla järgmised kriteeriumid neoadjuvantse pertuzumabi kombinatsioonraviks: primaartuumor  $\geq 2$  cm ( $\geq T2$ ) või lümfisõlmede haaratus ( $\geq N1$ ) või põletikuline rinnavähk, ECOG sooritusstaatus 0-1, LVEF  $\geq 55\%$ .

NeoSphere uuringusse värvati patsiendid, kellel oli ilma metastaasideta HER2-positiivne rinnavähk suurusega  $>2$  cm, lümfisõlmede haaratusega või ilma või põletikuline rinnavähk<sup>1</sup>. HER2-positiivne rinnavähk on kõrge riskiga juhul kui kasvaja on  $>2$  cm ilma või koos lümfisõlmede haaratusega (II-III staadium), kasvaja on histoloogiliselt madalat diferentseerunud (*grade* 2-3) või on tegemist põletikulise rinnavähiga<sup>2-4</sup>. NCCN ravijuhis (ver 2.2016) soovitab pertuzumabiga skeemi neoadjuvantraviks juhul kui on tegemist varase HER2-positiivse rinnavähiga  $\geq T2$  või  $\geq N1$  või põletikulise haigusega<sup>5</sup>.

*2. Kas patsientidele, kes on neoadjuvantravis saanud pertuzumabi kombinatsioonravi on näidustatud hiljem sama kombinatsioon metastaatilise rinnavähi raviks? Palume esitada ka väiteid toetavad teaduskirjanduse allikad.*

Varases staadiumis vähk piirdub vaid rinna ja regionaalsete lümfisõlmedega. Kui selles staadiumis rakendatakse maksimaalset efektiivset ravi, on suur võimalus tervistuda<sup>6</sup>. Mida efektiivsem on varase rinnavähi ravi, nii neoadjuvantne kui adjuvantne, seda vähem patsiente metastaseerub ja vajab ravi metastaatilise haiguse korral.

Neoadjuvantravi parandab kirurgilise ravi tulemust muutes kasvaja paremini opereeritavaks ja võimaldades kasutada rinda säästvat lõikust. Neoadjuvantraviga saavutatud täielik patoloogiline ravivastus (*pCR ; pathological complete response*) tähendab seda, et patoloogilisel uuringul ei leita maliigseid rakke operatsiooni materjalis ega aksillaaresetes lümfisõlmedes. pCR saavutamine on seotud paremate kaugtulemusega (pikem DFS ja OS) ja madala riskiga haiguse taastekkeks<sup>7</sup>. Neoadjuvantse kolmikraviga (pertuzumab+trastuzumab+taksaan) saavutatakse oluliselt kõrgem pCR määr kui senise standardraviga (trastuzumab+taksaan). Vaid väike osa varase rinnavähi patsientidest, kes on saanud neoadjuvandis kolmikravi, metastaseerub: 5-aasta haiguse taastekke või surma määr on 14% (5-aasta DFS 86% (95%CI: 72-91))<sup>8</sup>.

Täna puudub HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi jaoks tervistav ravi, mistõttu on väga oluline rakendada maksimaalset efektiivset ravi rinnavähi varases staadiumis<sup>9</sup>.

Mida pikem on periood adjuvantravi lõpu ja haiguse taastekke vahel, seda suurem on tõenäosus, et patsient reageerib hästi ravile, mida ta on saanud haiguse varases staadiumis. Seetõttu on igati põhjendatud alustada haiguse taastekkel ravi varem kasutatud skeemiga. Haiguse taasteke mõjutab väga tugevalt nii patsiendi elukvaliteeti kui tema lähedasi<sup>10-13</sup>. Pertuzumabi uuringud nii varase kui metastaatilise rinnavähi näidustusel algasid üsna samaaegselt (2007, 2009). Seetõttu ei olnud metastaatilise haiguse uuringutesse võimalik värvata patsiente, kes olid eelnevalt varase rinnavähi raviks juba pertuzumabi saanud<sup>14-17</sup>.

*3. Milline peaks Teie hinnangul olema pertuzumabi kombinatsioonravi osakaal teenuses 229R*

*kui kolmikravi näidustust laiendada neoadjuvantraviks? Milliseks kujuneksid seejuures*

### *teiste HER2-blokaadi sisaldavate raviskeemide osakaalud?*

Praeguse määruise "Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika" Lisa 15 alusel on koodi 229R raviskeemide osakaalud:

- Paklitakseel + trastuzumab 0,06
- Dotsetakseel + trastuzumab 0,2
- Trastuzumab monoravi 0,64
- Docetaxel + trastuzumab + pertuzumab 0,1

Koos trastuzumabemtansiiniga võiks suhted olla

- Paklitakseel + trastuzumab 0,05
- Dotsetakseel + trastuzumab 0,2
- Trastuzumab monoravi 0,55
- Docetaxel + trastuzumab + pertuzumab 0,1
- Trastuzumabemtansiin 0,1

Koos pertuzumab-neoadjuvantraviga:

- Paklitakseel + trastuzumab 0,05
- Dotsetakseel + trastuzumab 0,15
- Trastuzumab monoravi 0,55
- Docetaxel + trastuzumab + pertuzumab 0,15
- Trastuzumabemtansiin 0,1

### Viited:

1. Gianni L, et al. Lancet Oncol 2012; 13:25–32
2. Coates AS, et al. Ann Oncol 2015; 26:1533–1546
3. <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/breast-cancer/treatment/tm-breast-cancer-staging>
4. <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/moreinformation/inflammatorybreastcancer/>
5. NCCN Breast V2.2016; [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
6. Geburtshilfe Frauenheilkd 2015; 75:683–691
7. Cortazar, et al. Lancet 2014
8. Gianni L, et al. Lancet Oncol 2016; 6:791–800
9. Savci-Heijink CD et al. Breast Cancer Treat 2015; 150:547–557
10. Manders K, et al. BMC Cancer 2006; 6:179
11. Montero AJ, et al. Breast Cancer Res Treat 2012; 134:815–822
12. Northouse LL, et al. J Clin Oncol 2002; 20:4050–4064
13. Mayer MS, et al. Community Oncol 2010; 7: 406–412
14. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01026142?term=PHEREXA&rank=1>
15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00567190?term=CLEOPATRA&rank=1>
16. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00545688?term=WO20697&rank=1>
17. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00976989?term=BO22280&rank=1>