

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Ravimi trastuzumabemtansiin lisamine teenusele Rinnakasvajate kemoteeraapiakuur
Taotluse number	1070

1. Lühikokkuvõte taotlusest

Eesti Onkoteeraapia Ühing taotleb ravimi trastuzumabemtansiin lisamist tervishoiuteenuste loetelus olevale teenusele rinnakasvajate kemoteeraapiakuur 314R.

HER2+ rinnavähk on agressiivne rinnavähi vorm: haigus reageerib standardsele keemiaravile halvemini, ravivastus on lühem, haigus progresseerub ja metastaseerub kiiremini ning suremus on kõrgem kui teiste rinnavähi vormide korral. Ravi eesmärgiks on palliatsioon s.o. säilitada või parandada patsiendi elukvaliteeti ning võimaluse korral pikendada elu.

Taotletav ravim

Trastuzumabemtansiin (T-DM1, Kadcyła) on ravim, milles on ühildatud sihtmärgistatud antikeha ja tsütotoksiline ravim. Ravim on näidustatud monoteeraapiana HER2+, mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise 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.

Kahes III faasi randomiseeritud avatud kliinilises uuringus on hinnatud T-DM1 efektiivsust ja ohutust HER2+ mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud rinnanäärmevähi või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel. EMILIA¹ uuringus võrreldes kaksikravi lapatiniib + kapetsitabiiniga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud taksaani või trastuzumabi sisaldavat ravi. TH3RESA² uuringus võrreldes uuringuarsti poolt vabalt valitud alternatiivraviga (80% patsientidest sai ravi trastuzumabi sisaldava raviskeemiga), kes olid eelnevalt saanud ravi raviskeemiga, mis sisaldas trastuzumabi ja lapatiniibi. Esmaste tulemusnäitajate analüüsis leiti, et T-DM1 parandab progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaani 2,9³ - 3,2² kuu võrra ning üldelulemuse (OS) mediaani EMILIA uuringus 5,8 kuu võrra, TH3RESA uuringus vaheanalüüsis täheldati T-DM1 ravi soovivat trendi (tulemus ei olnud statistiliselt oluline, uuringu lõpetamise piirkriteerium ei olnud vaheanalüüsiks veel saavutatud). Eestis ei ole lapatiniib rahastatud, mistõttu ei ole uuringute tulemused üle kantavad Eesti konteksti.

Rahvusvahelised ravijuhendid (NCCN, ESMO) soovivad trastuzumabemtansiini monoravi HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi rea ravis patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühes ravireas trastuzumabi. Seejuures ei täpsustata, millises ravireas peaks T-DM1 kasutama. Lisaks tuleb silmas pidada, et antud ravijuhendid lähtuvad soovitude andmisel vaid kliinilisest efektiivsusest, kuid ei arvesta majanduslikku mõju.

Alternatiivid

Taotleja andmetel on HER2+ metastaseerunud rinnavähi raviks on Euroopa Liidus registreeritud alternatiivideks kapetsitabiin + lapatiniib või trastuzumab + lapatiniib kombinatsioonravi, kuid Eestis ei ole lapatiniib rahastatud.

Rahvusvahelistes hinnangutes on välja toodud raviviisidena veel järgmised alternatiivid: trastuzumab + kapetsitabiin/vinorelbiin (Inglismaa, Šotimaa, Kanada), trastuzumab + dotsetakseel (Iirimaa, Šotimaa), vinorelbiin/kapetsitabiin monoravina (Šotimaa). Otsesed võrdlusuuringud antud ravimeetodite ja T-DM1 vahel haigekassale teadaolevalt puuduvad. Taotluses ei ole kirjeldatud, kas ükski eelpool mainitud alternatiividest on Eesti ravipraktikas kasutusel.

Teenuse 314R rakendustingimuste kohaselt on näidustatud eribuliini monoravi 3. rea keemiaravina paikselt 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. 2013. a eribuliinile antud kulutõhususe hinnangus nr 923 leiti, et kliinilise uuringuga on tõestatud, et eribuliin võrreldes arsti poolt valitud raviga (patsientidest said 26% vinorelbiini, 18% gemtsitabiini, 18% kapetsitabiini, 16% taksaani, 9% antratsükliini, 10% muud keemiaravi ja 3% hormoonravi) parandab üldelulemust 2,7 kuud. Seega tuleks ka eribuliini käsitleda T-DM1-le kohase alternatiivina.

2. Teenuse hinna põhjendus

Teenuse maksumus koosneb ainult ravimi maksumusest, seega on taotletav hind adekvaatne. Ravimitootja on teinud haigekassale konfidentsiaalse hinnapakkumise: hulгимүүги ostuhind 100 mg ■■■ eurot ja 160 mg ■■■ eurot. Ravimi soovitatav annus on 3,6mg/kg, seega 70 kg patsiendi raviks kulub ühes tsükliks 252 mg ehk üks 100 mg originaalpakend + üks 160 mg originaalpakend, mis teeb kokku hinnaks haiglaapteegile ■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

NICE (Inglismaa)³⁴: ravimi hindamisel võeti arvesse, et ravim vastab elulõpu ravi kriteeriumitele, kuid ravimit ei hinnatud võrreldes lapatiniib+kapetsitabiiniga kulutõhusaks isegi peale ravimitootja poolt pakutud täiendavat hinnaalandust.

NCPE (Iirimaa)⁵: T-DM1 kulutõhusust hinnati võrdluses trastuzumab+keemiaravi (dotsetakseel) ja lapatiniib+kapetsitabiiniga ning leiti, et mõlema võrdluse korral ei ole T-DM1 kulutõhus: tõenäosuslik (*probabilistic*, võtab arvesse analüüsi sisendite teatavat ebakindlust) täiendkulu tõhususe määr kvaliteedikohandatud eluaasta kohta, ICER_{QALY} vastavalt 98 809 eurot ja 162 938 eurot.

SMC (Šotimaa)⁶: ravimi hindamisel võeti arvesse, et ravim vastab elulõpu ravi kriteeriumitele ja seetõttu aktsepteeriti majandusanalüüsis suuremat ebakindlust, kuid leiti, et ravimi tõhusus ei ole vastavuses tema maksumusega. Analüüsis kasutati võrdlusravimitena kapetsitabiini monoravi (ICER_{QALY}=90 000-166 000£) ja trastuzumab+kapetsitabiini (ICER_{QALY}=122 000 £).

PBAC (Austraalia): lükkas esialgu T-DM1 hindamise edasi, tulenevalt vajadusest ära hinnata eelnevalt trastuzumabi kuluefektiivsus⁷. Hetkel on publitseeritud uue hinnangu vahereport novembrist 2014⁸, kus otsustati T-DM1 hindamine veelkord edasi lükata, tulenevalt taotleja poolt esitatud majandusliku mudeli ning ravimi efektiivsusega (arvestades paiknemisega raviskeemis kliinilises praktikas) seotud ebakindlusest. Eksperdid juhtisid tähelepanu, et seoses pertuzumabi lisandumisega esimesse raviliini, ei ole teada T-DM1 raviefekt teises raviliinis: EMILIA uuringu patsiendid pidid olema progresseerunud trastuzumab + taksaan ravi järgselt, kuid ei ole teada T-DM1 mõju patsientidele, kes on progresseerunud kolmikravi järgselt. PBAC komisjoni istungi järgselt tegi ravimifirma täiendava ettepaneku ravimihinna osas, mille järgselt otsustatakse heaks kiita ravimi hüvitamine läbi keemiaravimite programmi (*Efficient Funding of Chemotherapy Drugs Program*) HER2+ metastaatilistel patsientidel

teises ravireas trastuzumab+taksaan järgselt. Ravimitootjaga hakatakse rakendama riskijagamise skeemi. Rakendustingimused on veel täpsustamisel.

pCODR (Kanada)⁹ leidis, et ravim ei ole kulutõhus, kuid soovib T-DM1 hüvitamist tingimusel, et saavutatakse kulutõhususe paranemisel aktsepteeritavale tasemele ning seda patsientidel, kelle ECOG sooritusstaatus on 0 või 1. Hinnangus juhiti tähelepanu, et puuduvad andmed T-DM1 efektiivusest patsientidel, kes on esimeses reas saanud ravi pertuzumabiga, mistõttu ei olnud võimalik informeeritult soovitada ravimit antud patsiendigrupile.

Eesti oludele kohandatud kulutõhususe analüüsi varasemalt teostatud ei ole. Haigekassa on tellinud Tartu Ülikooli tervishoiu instituudilt raporti, mille eesmärgiks on analüüsida rinnakasvajate ravi. Raporti ühe alaosana analüüsitakse HER2+ rinnavähi patsientide ravis kasutatavate medikamentoosete raviskeemide efektiivsust ja kulutõhusust, sh. ka küsimust, milline peaks olema teise rea ravi antud patsientidel, kui lisada kolmikravi pertuzumab+trastuzumab+dotsetakseel esimese rea raviks.

Tulenevalt järgmistest asjaoludest ei ole käesoleval hetkel võimalik tegelikkusele vastavat kulutõhususe analüüsi läbi viia:

- 1) tervishoiuteenuste loetelu kaudu on kolmanda ravivalikuna näidustatud eribuliin, kuid tulenevalt otseste võrdlusuuringute puudumisest T-DM1-ga, ei saa ravimite efektiivsust ja kulutõhusust hinnata;
- 2) ei ole selge, millist mõju avaldaks pertuzumabi lisamine trastuzumab + taksaan kaksikravile: milliseks kujuneb patsientide hulk, kes ei saa kolmikraviga ravivastust ja milline on nende patsientide raviefektiivsus T-DM1-ga, kelle haigus progresseerub kolmikraviga;
- 3) ei ole üheselt selge, millises ravireas on põhjendatud T-DM1 kompenseerimine, kas teises või hoopis kolmandas või tulevikus sootuks esimeses ravireas;
- 4) lapatiniib ei ole Eestis haigekassa poolt rahastatud, mistõttu ravimite kulusid võrrelda ei saa;
- 5) rahvusvaheliselt kasutatavad alternatiivid (va. vinorelbiin) on Eestis erinevates rinnakasvajate keemiaravi kuurides rahastatud, kuid et puuduvad andmed otsestest võrdlusuuringutest, ei saa ravimite efektiivsust ja kulutõhusust hinnata.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Teenuse mõju ravikindlustuse eelarvele ja võrdlus alternatiividega

Taotleja prognoosib, et Eestis vajab aastas HER2+ metastaatilise rinnavähi esmavaliku ravi ca 40 patsienti, kellest ca 40%-l (15 patsiendil) toimub relaps ning 5 patsienti on trastuzumabrefraktaarsed (ei saa ravivastust trastuzumabiga), seega kokku 20 patsienti aastas.

Ei ole selge, milliseks kujuneb patsientide hulk, kui eelmises ravireas lisandub trastuzumab + taksaanravile pertuzumab. Pertuzumabi käsitlevas kirjandusülevaates¹⁰ juhiti tähelepanu, et pertuzumabi lisamine trastuzumab-ravile, avaldab soodsat mõju patsientidele, kes on trastuzumabrefraktaarsed. Samuti tulenevalt kolmikraviga (pertuzumab + trastuzumab + dotsetakseel) seotud paremast raviefektist võib oletada, et relaps toimub vähematel patsientidel. Seega ei pruugi taotleja poolt esitatud prognoos vastata tegelikule patsientide arvule ning võib olla prognoositust väiksem.

Lähtudes punktis 3 kirjeldatud asjaoludest, ei saa adekvaatselt hinnata T-DM1 raviga kaasnevat lisakulu ja mõju ravikindlustuse eelarvele. Ei ole selge, millises ravireas ja millise osakaaluga oleks põhjendatud ravimi lisamine teenusesse. Selleks on vaja eelnevate raviridade põhjalikumat analüüsi.

Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Mitmed rahvusvahelised eksperdid on oma hinnangutes juhtinud tähelepanu, et ravimite trastuzumab ja trastuzumabemtansiin nimed on väga sarnased, mistõttu on oht ravimite segi ajamiseks.

Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

T-DM1 kompenseerimisele tuleks lisada kriteeriumid, mille kohaselt ravi on näidustatud metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas eraldi või kombineeritult. Patsiendid peavad olema kas saanud eelnevat ravi metastaatilise haiguse tõttu või neil peab olema tekkinud haiguse retsidiiv adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu. Samuti tuleks kaaluda, kas ravi on põhjendatud vaid patsientidel, kelle ECOG sooritusstaatus on 0-1.

Täiendatud hinnang (juuni 2016)

2. Teenuse hinna põhjendus

Ravimi tootja on teinud haigekassale konfidentsiaalse hinnapakumise, mille korral ühe 3-nädalase ravikuuri maksumuseks kujuneb ■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs Eestis

Rinnakasvaja tervisetehnoloogia hindamise raportis (edaspidi TTH raport)¹¹ viidi kulutõhususe analüüs läbi hüpoteetiliselt (lapatiniib ei ole Eestis rahastatud ning mõlema ravimi maksumused olid raporti koostajate poolt oletuslikud). Lähtudes EMILIA uuringu tulemustest võrreldi T-DM1 ja lapatiniib+kapetsitabiini efektiivsust ja ravikulusid. Analüüsis leiti, et T-DM1-ga kujuneb võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate hulgaks 0,3125 QALY-t ja T-DM1 kulutõhus jäi vahemikku 38 000 -77 000 eurot.

Teatava mööndusega võib analüüsida kulutõhusust tuginedes TH3RESA uuringu andmetele, kuid analüüsi tulemustega on samuti seotud väga suur ebakindlus, sest tulemus ei peegelda ravimi kulutõhusust reaalses Eesti ravipraktikas. TH3RESA uuringusse olid kaastatud patsiendid, kelle haigus oli edasi arenenud pärast ravi trastuzumabi ja lapatiniibi sisaldanud raviskeemidega, mis ei ole Eestis kehtiv ravipraktika. T-DM1 võrdlusravina kasutati raviarsti valitud raviskeemi (80% kasutas trastuzumabi sisaldavat skeemi, sh 68% trastuzumab + keemiaravi). Võttes arvesse progressioonivaba ning üldelulemuse andmeid¹² antud uuringust ning rinnakasvaja TTH raportis¹³ toodud viidet metastaatilise rinnavähiga haigete elukvaliteedile (haiguse progressioonivabas faasis 0,75 ning progressiooni tekkides väärtusega 0,5), kujuneb võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate hulgaks 0,348 QALY-t. Arvestades ravimitootja hinnapakumist, leidis haigekassa, et T-DM1 kulutõhusus võrreldes kaksikraviga (trastuzumab + paklitakseel) on $ICER_{QALY} = 59\,916$ eurot.

Oluline on märkida, et lihtsustatud analüüs ülehindab elukvaliteedi väärtust progressioonil (analüüsis väärtus 0,5 kuni surmani) ning alahindab täiendavaid kulusid. Analüüs arvestab vaid kemoteraapia ravimite maksumusega, st. täiendavate kuludega, mis kaasnevad ravimi manustamise, kõrvaltoimete ravi, eluea pikenedes täiendava ravi ning hooldusraviga haiguse lõppfaasis arvestatud ei ole. Seega kajastab kulutõhususe analüüs ravimit pigem soodsamas valguses.

On tõenäoline, et T-DM1 hakatakse kasutama juba 2. ravireas, st. peale ravi trastuzumabi sisaldava raviskeemiga, kuid valdav osa kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsiente said ravi hilisemas ravireas: vaid 36% EMILIA uuringu patsientidest said ravimit 2. ravireas ning

TH3RESA uuringusse kaasatud patsiendid olid eelnevalt saanud vähemalt 2 ravirida, keskmine eelnev raviridade arv oli 4. Seejuures EMILIA uuringu alagrupianalüüs näitas väiksemat kasu patsientidel, kes said ravi 2. ravireas võrreldes uuringu üldpopulatsiooniga (raviefekt ei olnud statistiliselt oluline, mis võis olla tingitud asjaolust, et alagrupianalüüs ei olnud piisavalt võimas (*powered*) tuvastamaks erinevust). Seega puuduvad usaldusväärsed andmed T-DM1 efektiivsusest 2. ravireas. Oluline on ka märkida, et EMILIA uuringus oli vaid 9,5% patsientidest saanud esimeses ravireas kolmikravi pertuzumab+trastuzumab+dotsetakseel, mistõttu puuduvad andmed ravimi efektiivsusest patsientidel peale kolmikravi.

5. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Võrreldes kaksikraviga trastuzumab+paklitakseel on T-DM1 ravi ■■■ eurot kallim, 20 patsiendiga kaasnev lisakulu 416 915 eurot.

TTH raportis analüüsiti eelarve mõju eeldusega, et T-DM1 maksumusega 3000 eurot lisandub 314R skeemi osakaaluga 0,03 ning väheneb trastuzumab mono ning modifitseeritud CEF osakaal. Analüüsis leiti, et ravikuuri maksumuseks kujuneks 869,5 eurot ning aastane 20 patsiendi raviga kaasnev lisakulu eelarvele võrreldes keemiaraviga oleks 0,7 miljonit. Kohaldades T-DM1 maksumuse konfidentsiaalsele hinnale, kujuneks piirhinnaks ■■■ eurot ning eelarvemõjuks 0,86 miljonit.

Siiski, endiselt ei ole päris selge, millise osakaaluga oleks põhjendatud T-DM1 lisamine teenusesse 314R ja kuidas mõjutaks muudatus teiste ravimite osakaale ja seeläbi teenuse kogumaksumust. Eeltoodust lähtuvalt ei ole adekvaatselt võimalik mõju eelarvele prognoosida. Lisaks, kliinilistesse uuringutesse olid kaasatud suurema eelneva ravikoormusega patsiendid võrreldes taotletava sihtgrupiga (2. ravirida). Seega ei ole täpne ravipikkus teises ravireas teada, see võib olla pikem kui kliinilistes uuringutes ning kaasnev lisakulu seega samuti suurem.

6. Kokkuvõte (täiendatud info *kaldkirjas*)

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Ravimi trastuzumabemtansiin lisamine teenusele Rinnakasvajate kemoterapiakuur 314R	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	lapatiniib + kapetsitabiin lapatiniib + trastuzumab eribuliin** rahvusvaheliselt kasutusel veel***: trastuzumab + kapetsitabiin/vinorelbiin trastuzumab + taksaan vinorelbiin/kapetsitabiin monoravina	*Eestis ei ole lapatiniib rahastatud, seega EHK poolt hüvitatavad alternatiivid antud ravireas puuduvad. **vastavalt TTL teenuse 314R rakendustingimusele *** Taotluses ei ole kirjeldatud, kas ükski antud alternatiividest on Eesti ravipraktikas kasutusel.
Kulutõhusus	<i>Usaldusväärset kulutõhususe analüüsi Eesti kontekstis ei ole võimalik läbi viia, sest kliiniliste uuringute patsientide populatsioon ei ühti reaalse ravipraktikaga Eestis (teine ravirida, eelnevalt lapatiniibiga mitte ravitud patsiendid, lapatiniib ei ole Eestis kasutusel).</i>	

Omaosalus	Ei ole asjakohane	
Vajadus	20 patsienti	Taotleja hinnang
	Tõenäoliselt väiksem	Taotleja ei ole arvestanud potentsiaalset pertuzumabi lisamist eelmisesse raviritta (trastuzumab + taksaan)
Teenuse piirhind	Ei saa lõplikult hinnata <i>Lähtudes TTH raporti eeldustest kujuneks piirhinnaks ■■■ eurot.</i>	<i>Ei ole selge, millise osakaaluga oleks põhjendatud T-DM1 lisamine teenusesse 314R ja kuidas mõjutaks muudatus teiste ravimite osakaale ja seeläbi teenuse maksumust.</i>
Kohaldamise tingimused	Ravim on näidustatud metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas eraldi või kombineeritult. Patsiendid peavad olema kas saanud eelnevat ravi metastaatilise haiguse tõttu või neil peab olema tekkinud haiguse retsidiiv adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu. Samuti tuleks kaaluda, kas ravi on põhjendatud vaid patsientidel, kelle ECOG sooritusstaatus on 0-1.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	<i>Võrreldes kaksikraviga trastuzumab+paklitakseel on T-DM1 ravi ■■■ eurot kallim, 20 patsiendiga kaasnev lisakulu 416 915 eurot. Lähtudes TTH raportis toodud eeldustest ja konfidentsiaalsest hinnast, kujuneks lisakuluks 0,86 miljonit.</i>	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoterapia Ühing taotleb ravimi trastuzumabemtansiini (T-DM1) lisamist teenusesse 314R. Kliiniliste uuringutega on tõestatud, et T-DM1 parandab progressioonivaba elulemust ja üldelulemust võrreldes lapatiniib + kapetsitabiini kombinatsioonravi või raviarsti poolt vabalt valitud raviskeemiga. <i>Usaldusväärset kulutõhususe analüüsi Eesti kontekstis ei ole võimalik läbi viia, sest kliiniliste uuringute patsientide populatsioon ei ühti reaalse ravipraktikaga Eestis (teine ravirida, eelnevalt lapatiniibiga mitte ravitud patsiendid, lapatiniib ei ole Eestis kasutusel). Ei ole selge, millise osakaaluga oleks põhjendatud T-DM1 lisamine teenusesse 314R ja kuidas mõjutaks muudatus teiste ravimite osakaale ja seeläbi teenuse maksumust. Lihtsustatud analüüsil võrreldes kaksikraviga trastuzumab+paklitakseel on T-DM1 ravi ■■■ eurot kallim, 20 patsiendiga kaasnev lisakulu 416 915 eurot. Lähtudes TTH raportis toodud eeldustest ja konfidentsiaalsest hinnast, kujuneks lisakuluks 0,86 miljonit.</i>	

6. Kasutatud kirjandus

¹ Verma S. et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124

² Krop IE. 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. Published Online. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70178-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70178-0)

³ <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag350/resources/breast-cancer-her2-positive-unresectable-trastuzumab-emtansine-after-trastuzumab-taxane-final-appraisal-determination-document2>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta371/resources/trastuzumab-emtansine-for-treating-her2positive-unresectable-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-after-treatment-with-trastuzumab-and-a-taxane-82602784201669>

⁵ <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/10/Trastuzumab-emtansine-summary.pdf>

⁶ http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_trastuzumab_Kadcyla__FINAL_Sept_2014_for_website.pdf

⁷ <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/Trastuzumab>

⁸ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/pertuzumab-trastuzumab-psd-11-2014.pdf>

⁹ <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-kadcyla-mbc-fn-rec.pdf>

¹⁰ Zagouri et al. Pertuzumab in Breast Cancer: A Systematic Review. *Clinical Breast Cancer*. 2013 Vol. 13, No. 5, 315-24

¹¹ Adamson A, Jaal J, Jõgi K, Pisarev H, Kiiwet R-A. HER2-positiivsete rinnakasvajate kemoteraapia kliiniline tõendus põhjus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu toimetised; 2016.

¹² Wilidiers H, Kim S-B, Gonzalez-Martin A, et al. Trastuzumab emtansine improves overall survival versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Final overall survival results from the phase 3 TH3RESA study. Oral presentation at the 2015 SABCS, Texas, USA, 8–12 December 2015 (Abstract S5-05).

<http://www.ascopost.com/issues/february-10-2016/selected-abstracts-from-2015-san-antonio-breast-cancer-symposium/>

¹³ Adamson A, Jaal J, Jõgi K, Pisarev H, Kiiwet R-A. HER2-positiivsete rinnakasvajate kemoteraapia kliiniline tõendus põhjus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu toimetised; 2016.