

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia
<b>Taotluse number</b>	1217
<b>Kuupäev</b>	juuni 2018

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoloogide Selts taotleb teenuse 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur“ raames kasutatava kolmikravi pertuzumab + trastuzumab + keemiaravi hüvitamise laiendamist HER2-positiivse rinnavähi neoadjuvantseks raviks lokaalselt levinud, põletikulise või suure retsiveerumise riskiga rinnanäärmevähi varajases staadiumis täiskasvanud patsientidel.

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. Rahvusvahelised ravijuhised soovivad neoadjuvantset ravi rakendada juhul kui on tegemist lokaalselt levinud, suure primaartuumori või põletikulise rinnavähiga. Neoadjuvantravi parandab kirurgilise ravi tulemust muutes kasvaja paremini opereeritavaks ja võimaldades kasutada rinda säästvat lõikust. Mida efektiivsem on varase rinnavähi ravi, nii neoadjuvantne kui adjuvantne, seda vähem patsiente metastaseerub ja vajab ravi metastaatilise haiguse korral. Ravi eesmärgiks on tervistumine või haiguse taastekke edasilükkamine ja elulemuse pikendamine patsientidel, kes ei tervistu.

#### 1.2. Taotletav teenus

Pertuzumab (Perjeta, P) on vähirakkude pinnal olevate HER2 retseptorite dimerisatsiooni inhibiitor. Pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi (T) ja keemiaraviga on näidustatud neoadjuvantraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on HER2-positiivne, lokaalselt levinud, põletikuline või suure retsiveerumise riskiga varajases staadiumis rinnanäärmevähk. Ravimi tõenduspõhisus neoadjuvantsetel näidustustel tugineb kahel randomiseeritud II-faasi avatud kliinilisele uuringul – NeoSphere ja TRYPHAENA. NeoSphere uuringus võrreldi pertuzumabi kolmes erinevas ravimikombinatsioonis (P+T+dotsetakseel / P+T/ P+dotsetakseel) trastuzumab + dotsetakseeliga, kõigis uuringuharudes manustati 4 tsüklit ravi. Parimad tulemused saavutati pertuzumabiga kolmikravi rühmas. Kolmikravi saanud patsientidel täheldati operatsioonijärgse patoloogilise täieliku ravivastuse rinnanäärmes, bpCR määra statistiliselt olulist paranemist 16,8% võrra võrreldes trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidega (45,8% vs. 29,0%, p = 0,0141). Sarnane tulemus saavutati ka üldises patoloogilises ravivastuses, tpCR (pCR määr rinnanäärmes ja aksillaarsetes lümfisõlmedes, antud näitajat peetakse tavapäraselt eelistatuks ravivastuse tulemusnäitajaks) osas – 17,8% võrra (39,3% vs 21,5%). Uuringu 5-aasta analüüsi andmetel<sup>1</sup> oli progressioonivaba elulemuse, PFS määr kolmikraviga 86% vs kaksikraviga 81% ning haigusvaba elulemus, DFS vastavalt 84% vs 81%, tulemused erinevates uuringurühmades ei olnud statistiliselt oluliselt erinevad.

TRYPHAENA oli kontrollgrupita uuring, kus hinnati pertuzumabi kardiaalset ohutust ja efektiivsust lisatuna trastuzumabile ja erinevatele keemiaravi skeemidele kas samaaegselt või järjestikulise ravina (pertuzumabi manustati sõltuvalt uuringuhaarast 3 või 6 tsükli). Uuringugruppides oli bpCR vahemikus 57%-66%, tpCR saavutati 55-64% patsientidest. Uuringu 3 aasta kaugtulemused olid sarnased kõigis kolmes uuringurühmas, DFS 87-90%; PFS 87-89%; OS 93-94%. TRYPHAENA uuringu tulemused toetavad tpCR seost kaugtulemusnäitajaga DFS, kuid puuduvad võrdlevad andmed trastuzumab kombinatsioonis keemiaraviga, mistõttu ei ole teada kui võrd erinevad antud tulemused praegusest standardravist.

Kokkuvõttes, mõlemad uuringud on teatud piirangutega: tegu on II faasi uuringutega, kuhu oli kaasatud suhteliselt väike arv patsiente, puuduvad pikaajalised efektiivsuse andmed ning uuringutes ei olnud piisavalt võimsust väljendamaks olulisi uuringutulemusi nagu PFS ja OS.

### 1.3. Alternatiiv

Praegune HER2-positiivse varase s.h lokaalselt levinud rinnavähi neoadjuvantravi on trastuzumabi kombinatsioon keemiaraviga (antratsükliinravi skeemid, dotsetakseel, karboplatiin) 3-6 tsükli, millele järgneb adjuvantravina trastuzumab monoravi 1 aasta vältel.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Pertuzumab on neoadjuvantravis näidustatud kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoteraapiaga. Pertuzumabi manustatakse veenisiseses infusioonina iga 3 nädala tagant, esmane annus on 840 mg ja järgnevad annused 420 mg. 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 75mg/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. Ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel manustatakse ravimit 3-6 tsükli vältel. Seejuures NICE soovitab eelistada 4 tsükli. Erialaekspertidega sügisel 2017 toimunud kohtumisel nõustuti NICE hinnanguga, kuid samas tõdeti, et sõltuvalt keemiaravist võib ravi pertuzumabiga olla ka mõningatel juhtudel pikem.

Pertuzumabi maksumus ühe 3-nädalase tsükli kohta on [redacted] eurot. Sõltuvalt tsüklite arvust ning arvestades, et ravimi alustusannus on kahekordne, kujuneks 3-6 tsükli maksumuseks [redacted] eurot. Teenusele lisandub trastuzumabi+keemiaravi kombinatsiooni kulu (3- 6 tsükli). Pärast operatsiooni ravitakse patsiente adjuvantse trastuzumabiga kuni 1 raviaasta täitumiseni.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

ESMO varase rinnavähi ravijuhised<sup>2</sup> toovad välja, et duaalne-HER2 vastane blokaadi (P + T) kombinatsioonis keemiaraviga on parandandud ravivastust (pCR) võrreldes ühese-HER2 vastase blokaadi ja keemiaravi kombinatsiooniga. Seejuures juhitakse tähelepanu, et P+T kombinatsiooni soovitamiseks tavaprakikas on eelnevalt vajalik suuremahulise adjuvantravi uuringu Aphinity tulemuste avaldamine: „*The role of dual HER2 blockade (including a combination of trastuzumab and pertuzumab) is not well proven and such treatment is not recommended for routine use, although it may be discussed on a case-by-case basis*“.

St. Gallen Consensus Conference<sup>3</sup>: ekspertide paneeli hääletustulemusel aktsepteerisid taksaani ja trastuzumabi kaksikravi kombinatsiooni II-III staadiumi HER-2 positiivsete patsientide

neoadjuvantraviks 34,8% vastanutest; 84,3% aktsepteerisid taksaani ja trastuzumabi kombinatsioonis pertuzumbiga. Oluline on märkida, et tegu on eksperthinnangutel tugineva hääletusega, mis võtab muuhulgas arvesse erialaekspertide subjektiivset kliinilist kogemust ning ei arvesta rahalisi aspekte.

NCCN<sup>4</sup>: soovib antratsükliinravi sellele järgneva paklitakseeli ja trastuzumabi kombinatsiooni koos või ilma pertuzumabita või TCH (dotsetakseel/karboplatiin/trastuzumab) koos või ilma pertuzumabita kui eelistatud valikut HER2-positiivse rinnavähi neoadjuvantses ravis (2A\*). Ravijuhendis soovitatakse HER-2 positiivsete kasvajatate korral kasutada preoperatiivses ravis trastuzumabi vähemalt 9 nädala jooksul. Pertuzumabi sisaldavat raviskeemi võib kasutada preoperatiivselt patsientidel, kellel on  $\geq T2 \geq N1$  varajases staadiumis rinnavähk.

NICE<sup>5</sup> : ravimi hüvitamist soovitatakse vaid juhul, kui ravimi müügiloahoidja nõustub kokkulepitud hinnalangusega. Tulenevalt kulutõhususe analüüsis eeldustega seotud ebakindlusega, jäeti mudelis arvestamata kulude vähenemine metastaatilise haiguse ravis. Sellise konservatiivse analüüsi tulemusel leiti, et ravimi kulutõhusus jääb aktsepteeritavasse suurusjärku. Seejuures juhiti tähelepanu, et puuduvad andmed kliinilistest uuringutest ravimi efektiivsusest kaugtulemusnäitajate osas. Kuigi leiti, et seos pCR ja pikema elulemuse vahel on tõenäoliselt olemas, ei ole seose täpne ulatus teada. Ekspertgrupp tõdes peale laiema tõendusmaterjali läbivaatamist, et positiivse raviefekti kandumine üle elulemuskasuks ei olnud veenev. Mudel oli kõige tundlikum kliinilise efektiivsuse, pCR määra eelduste osas. Tulenevalt suhteliselt varasest müügiloa saamisest on piiratud andmeid kliinilistest uuringutest, mistõttu analüüsi läbiviimine pikaajalises perspektiivis oli suboptimaalne.

SMC<sup>6</sup>: hüvitamist ei soovitatud, sest ravi müügiloahoidja ei esitanud piisavalt usaldusväärset majandusanalüüsi (sh. sündmustevaba elulemuse andmeid peeti küsitavaks, mis oli üheks olulisemaks kulutõhuse mõjutajaks). Kliinilised eksperdid, kellega konsulteeriti, tõdesid, et pertuzumabiga saavutatakse suurem ravivastuse määr, kuid ei ole selge, kas tulemused kanduvad üle pikenenud elulemusele. Samuti lisas analüüsi ebakindlust asjaolu, et uuringuandmed olid ebaküpsed ja PFS tulemus ei olnud statistiliselt oluline.

Irimaa (NCPE)<sup>7</sup>: ravimi hüvitamist ei soovitata tulenevalt tõendamata kulutõhususest, sest esitatud majandusanalüüs kasutas ekspertide hinnangul mitesobivat võrdlusravi (trastuzumab + dotsetakseel) ja kliinilisest praktikast erinevat ravijärjestust. Irimaal peetakse standardraviks neoadjuvantis järgmisi raviskeeme ACTH (doksorubitsiin + tsüklofosfamiid+ taksaan+ trastuzumab) või TCH (taksaan +karboplatiin+trastuzumab). Lisaks, analüüsis kasutati sündmustevaba elulemuse, EFS prognoosimiseks surrogaatnäitaja, tpCR andmeid (mõõdetud vaid üks kord NeoSphere uuringu 12. ravinädalal). tpc oli võtmenäitaja, mis sensitiivsusanalüüsi andmetel mõjutab kulutõhusust enim. Ekspertide hinnangul on tpCR vale marker ennustamiseks EFS tulemust.

Kanada (CADTH)<sup>8</sup>: pertuzumabi hüvitamist kombinatsioonis trastuzumabi ja taksaaniga ei soovitata tulenevalt raviga saavutatavast ebaselgest kliinilisest kasust võrreldes trastuzumabi ja dotsetakseeliga, sest pCR ei ole valideeritud surrogaatnäitaja EFS või OS jaoks. Arvestades

---

*\*Category 2A: based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate; preferred intervention: interventions that are based on superior efficacy, safety and evidence; and when appropriate, affordability*

majanduslikus analüüsis kasutatud kliiniliste andmetega seotud ebakindlust, ei olnud võimalik teha järeldusi kolmikravi kulutõhususe osas.

Prantsusmaa (HAS)<sup>9</sup>: ravimi hüvitamist neoadjuvantses ravis ei soovitata. Eksperdid olid seisukohal, et põhiuuringut NeoSphere ei saa pidada kinnitavaks uuringus (*confirmation study*), sest esmase tulemusnäitaja eesmärgiks oli hinnata raviefekti suurust erinevate uuringuhaardes, et paremini kavandada III faasi uuringut. Seetõttu ei saa uuringutulemuste tõendatuse taset pidada piisavaks ning vaja on täiendavaid uuringuid, mis hindaksid pertuzumabi raviefekti suurust ja määratleksid tema rolli rinnakasvaja neoadjuvantses ravis.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja (MLH) on esitanud pertuzumabi kombinatsioonravi majanduslikuks hindamiseks Markovi mudelil baseeruva kulutõhususe analüüsi, mis tugineb NeoSphere uuringu ja metaanalüüsi andmetele (kaugtulemuste osas) ning otsestele kuludele ravikindlustuse perspektiivist 50-aastasest perioodis. Mudelis on ravist saadavat kasu ja kulusid diskonteeritud 5%-ga. Analüüsis võrreldi omavahel P+T+dotsetakseeli vs. T+dotsetakseel, ravi kestuseks 4 tsüklit. Analüüsis leiti, et pertuzumabi lisamisega neadjuvantravile võidetakse 0,30 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) ning kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta on 27 060 eurot. Seejuures on mudelis eeldatud, et bpCR saavutamine korreleerub sündmustevaba ja üldelulemusega ning et pCR saavutamine tähendab pikemaajalist EFS perioodis viibimist ja lokoregionaalsete metastaadide vältimist.

Haigekassa, sarnaselt teiste rahvusvaheliste ekspertide hinnangutele, suhtub esitatud tulemustesse ettevaatusega, sest pikaajalised uuringuandmed, mis veenvat tõendaksid pertuzumabi lisamisel neoadjuvantravile kasu kaugtulemusnäitajatele, puuduvad. Majandusanalüüsis on surrogaatnäitaja pCR tulemusi ekstrapoleeritud sündmustevabale ja üldelulemusele. Kui suur tegelik seos tulemusnäitajate vahel esineb, ei ole teada. Samuti ei ole teada, mil määral erinevad kaugtulemusnäitajate tulemused võrreldes kaksikraviga.

Konservatiivsemas stsenaariumanalüüsis (võttes arvesse MLH uuendatud hinnapakumist), kus eeldati, et pCR ei kandu üle paranenud sündmustevabaks elulemuseks (kahe näitaja vahel seos puudub), EFS andmeid kasutati NeoSphere uuringust (5-aasta andmed) ning ravist saadavat kasu ei ekstrapoleeritud uuringust pikemale perioodile, võideti kolmikraviga 0,22 QALY-t ning ICER<sub>QALY</sub> väärtus tõusis 40 000 euronit. See tulemus peegeldab tõenäoliselt ravimi kulutõhusust kõige usaldusväärsemana, kuid seda eeldusel, et ravi kestus ei ületa 4 tsüklit. Ei ole teada, milliseks kujuneks ravimi kulutõhusus kui tsüklite arv oleks näiteks 6 ja kasutatud keemiaraviskeemid oleksid teistsugused. Lisaks mõjutab taotletava raviskeemi kulutõhusust trastuzumabi maksumus. Viimase odavnemisel muutub pertuzumabi kombinatsioonravi kulutõhusus veelgi ebasoodsamaks. Näiteks trastuzumabi hinna 30% alanemisel kujuneks kulutõhususeks ICER<sub>QALY</sub>=43 756 eurot.

MLH on omalt poolt läbi viinud veel täiendava kulutõhususe analüüsi ning lisanud mudelisse teise rea ravivalikuna trastuzumabemtansiini, mille tulemusena pertuzumabi lisamine neoadjuvantseks raviks langetas kulutõhusust 35 668 euronit. Haigekassa hinnangul ei ole täiendav muudatus kohane, sest ravim on rahastatud piiranguga, et patsient ei tohi olla saanud eelnevat ravi pertuzumabiga.

Arvestades, et taotletava ravi näol ei ole tegu elulõpuraviga ning patsientidele on kättesaadav alternatiivne ravijuhendites soovitatud ravi nii antud kui ka vajadusel järgmistes raviridades, ei saa tulemust pidada kulutõhusaks. Saavutamaks kulutõhususe taset ICER<sub>QALY</sub>= 20 000 eurot koos eeldusega, et trastuzumabi maksumus on 30% soodsam, on vajalik saavutada täiendav allahindlus ■ % ehk 420 mg ei tohi maksta rohkem kui ■ eurot.

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

##### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Eesti Vähiregistri 2014a. andmetel diagnoositi Eestis 732 uut rinnanäärmevähi esmasjuhtu, millest 48% oli regionaalse leviku või naaberorganhaaratusega. HER2-positiivsus esineb 15-20% rinnavähi juhtudest (53-70 patsienti). Kohalikule kogemusele tuginedes on taotleja prognoosinud patsientide, kes vajaksid neoadjuvantset varase HER2-positiivse rinnavähi ravi, 35-40 patsienti aastas. Seoses rinnavähi esinemissageduse tõusuga (~3% aastas), on tõenäoline edaspidine vajaduse kasv. Rinnakasvaja TTH raportis (joonis 8)<sup>10</sup> on kajastatud rinnavähi esmasjuhtude jagunemist haiguse staadiumi ja keemiaravi näidustatuse alusel. Raporti andmetel saab 65 patsienti lokoregionaalse haiguse raviks trastuzumabi (neo)adjuvantravis. Kui paljud neist patsiendid sobiksid saama neoadjuvantravis pertuzumabi, ei ole haigekassale teada.

Tuginedes meditsiinilise eksperdi hinnangule ravikuuride osakaalude jagunemises kui pertuzumab muutuks kättesaadavaks neoadjuvantravis ning arvestades kulumudelil pertuzumabi koguseks 491 mg (MLH ettepanek), kujuneks teenuse 229R maksumuseks [redacted] eurot. Eeldusel, et ravikuuride arv jääb samaks, mis 2018. aastaks prognoositi, tähendaks see lisakulu eelarvele 535 270 eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Taotleja hinnangul võiksid pertuzumabi rahastamisel neoadjuvantses ravis olla sätestatud järgmised kriteeriumid: II-III staadiumiga patsientidele, kelle primaartuumor  $\geq 2$  cm ( $\geq T2$ ) või lümfisõlmede haaratus ( $\geq N1$ ) või põletikuline rinnavähk, ECOG sooritusstaatus 0-1, LVEF  $\geq 55\%$ . Ravimi ametliku näidustuse kohaselt oleks põhjendatud ravimi kasutamine ka lokaalselt levinud varajase rinnavähi korral, mistõttu oleks vajalik taotlejaga täpsustada, kas ravim peaks olema kättesaadav ka antud sihtgrupile.

Taotleja selgituste kohaselt, 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 taotleja hinnangul põhjendatud alustada haiguse taastekkel ravi varem kasutatud skeemiga (sh pertuzumabiga). Haigekassale teadaolevalt ei ole aga publitseeritud uuringuid patsientidega, kes on nii neoadjuvantses kui ka metastaatilise haiguse ravis saanud pertuzumabi, mistõttu ravimi kasutamine patsiendil mõlemas ravireas ei peaks olema lubatud.

## 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoloogide selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	229R, keemiaravi kombinatsioonis trastuzumabiga	
<b>Kulutõhusus</b>	ICER <sub>QALY</sub> =40 000 - 43 756 eurot	
<b>Omaosalus</b>	ei	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis: 35-40 (taotleja prognoos)	
<b>Teenuse piirhind</b>	███ eurot	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	jah	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	535 270 eurot	
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	<p>Eesti Onkoloogide Selts taotleb teenuse 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur“ raames kasutatava kolmikravi pertuzumab + trastuzumab + keemiaravi hüvitamise laiendamist HER2-positiivse rinnavähi neoadjuvantseks raviks lokaalselt levinud, põletikulise või suure retsidiveerumise riskiga rinnanäärmevähi varajases staadiumis täiskasvanud patsientidel. Ravi eesmärgiks on tervistumine või haiguse taastekke edasilükkamine ja elulemuse pikendamine patsientidel, kes ei tervistu. Ravimi efektiivsuse ja ohutuse andmed tuginevad kahel II faasi uuringul. Pertuzumab parandab patoloogilise täieliku ravivastuse saamist rinnavähiga patsientidel lisatuna trastuzumab+keemiaravi kombinatsioonile, kuid milline on mõju kaugtulemusnäitajatele (sh üldelulemusele), ei ole teada. 5 aasta andmetel oli PFS määra erinevus kolmikravi vs kaksikravi absoluutnumbrites 5% (86% vs 81%) ning DFS 3% (84% vs 81%), tulemused erinevates uuringurühmades ei olnud statistiliselt oluliselt erinevad.</p> <p>Haigekassa hinnangul jääb ravimi kulutõhusus ICER<sub>QALY</sub> vahemikku 40 000 - 43 756 eurot. Arvestades, et ravi näol ei ole tegu elulõpuraviga ning patsientidele on kättesaadav alternatiivne ravi nii antud kui ka vajadusel järgmistes raviridades, ei saa ravimit pidada kulutõhusaks. Ravimi hüvitamisega kaasneks eelarvemõju 535 270 eurot.</p>	

## 6. Kasutatud kirjandus

---

<sup>1</sup> Gianni, L., et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet Oncology*, 2016: 17(6), 791 - 800. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7

<sup>2</sup> Senkus E. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v8–v30, 2015

<sup>3</sup> St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment

<sup>4</sup> NCCN Invasive Breast Cancer versioon 1.2018

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

<sup>5</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/TA424/chapter/1-Recommendations>

<sup>6</sup> [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pertuzumab\\_Perjeta\\_Resub\\_FINAL\\_Nov\\_2016\\_Amen ded\\_08.12.16\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pertuzumab_Perjeta_Resub_FINAL_Nov_2016_Amen ded_08.12.16_for_website.pdf)

<sup>7</sup> <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/09/Summary-Pertuzumab-16.pdf>

<sup>8</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_pertuzumab\\_perjeta\\_nbc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pertuzumab_perjeta_nbc_fn_rec.pdf)

<sup>9</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/perjeta\\_summary\\_ct14801.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/perjeta_summary_ct14801.pdf)

<sup>10</sup> 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.