

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja keemiaraviga HER2-positiivse varase rinnavähi adjuvantravis (peale operatsiooni)
Taotluse number	1367
Kuupäev	15.04.2019

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Näidustatud on pertuzumabi lisamine praegusele adjuvantsele standardravile lümfisõlm positiivsetel haigetel. Kõikidele varase rinnavähiga HER2-positiivsetele haigetele pertuzumabi lisamise kliiniline kasu on tagasihoidlik, absoluutne kasu on lümfisõlm positiivsetel haigetel.

APHINITY kliiniline uuring näitab pertuzumabi lisamisel invasiivse haiguse vaba elulemuse kasu: 4 aasta jooksul on 1,7% vähem invasiivset haigust kõikidel rinnavähiga HER2-positiivsetel haigetel. Samas lümfisõlm positiivsetel haigetel on pertuzumabi lisamisest enam kasu ja ka nende retsidiivrisk on oluliselt kõrgem – invasiivset haigust on vähem 3,2% samal jälgimisperiodil. Soovituse lisada pertuzumab ainult lümfisõlm positiivsetele haigetele on andnud ka National Institute for Health and Care Excellence (NICE) hinnang, publitseeritud 20.03.2019 (1, 5).

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud andmete iseloomustus on asjakohane.

Eestis puuduvad täpsemad andmed konkreetselt HER2-positiivsete haigete arvu ja ravitulemuste osas.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Teenuse lisamise tõenduspõhised andmed põhinevad APHINITY uuringul, mis on suur III faasi randomiseeritud, multitsentriline, topeltpime platseebo-kontrollitud kliiniline uuring. Uuringu andmed on adekvaatsed ja aksepteeritavad.

4805 varase rinnavähiga HER2 positiivset haiget jaotati peale operatsiooni ravi saamisel kahte gruppi: keemiaravi + trastuzumab ja pertuzumab, platseeborühm sai standardravina keemiaravi ja trastuzumabi. 63% haigetest olid lümfisõlm positiivsed, 36% olid hormoon negatiivsed. Nii platseebo kui ka pertuzumabi grupis olid haiged jaotatud sarnaste haigusnäitajate proportsiooniga.

4 aastasel jälgimisperiodil oli 171 (7,1%) haigel tekkinud invasiivne haigus uuesti, võrdluseks platseeborühmal aga 210 (8,7%). 3 aastasel varasel jälgimisperiodil standardravi korral invasiivse haiguse vaba elulemus 93,2%, samas pertuzumabi grupil oli 94,1%. Standardravi saavate haigete prognoos on hea, lisades pertuzumabi on nendel haigetel 19% väiksem risk invasiivse haiguse tekkeks.

Pertuzumabi lisamine parandas invasiivse haiguse vaba elulemust HER2-positiivsetel varase rinnavähiga haigetel, kasu kogu populatsioonile on erinev. Absoluutne kasu lümfisõlm positiivsetel haigetel on suurem, pertuzumabi lisamisel väheneb retsidiivide arv ja seeläbi ka metastaseerumine, invasiivse haiguse vaba elulemus 3 aasta jälgimisel HR 0,77 (95% CI

0,62-0,96); $p=0,02$ statistiliselt oluline. Lümfisõlm negatiivsetel 3 aastasel jälgimisel invasiivse haiguse vaba elulemus HR 1,13 (95% CI 0,68 -1,86); $p=0,64$, ei mõjuta oluliselt sellel subgrupil. Hormoonretseptor negatiivse vähiga oli 3 aasta invasiivse haiguse vaba elulemus HR=0,76 (95% CI 0,56-1,04); $p=0,085$, statistiliselt ebaoluline. Uuringu varasel jälgimisperiodil on pertuzumabi lisamise absoluutne kasu tagasihoidlik, kuid annab selge kasu kõrge retsidiiveerumis riskiga lümfisõlm positiivsetel.

Üldise elulemuse andmed esmasel analüüsil ei näidanud erinevust pertuzumabi ja platseebo grupis, lõplik analüüs on planeeritud 2023a.

Esmase tulemusnäitajana on hinnatud invasiivse haiguse vaba elulemust, mitte üldist elulemust, mis vajab pikemat jälgimisperiodi. Invasiivse haiguse vaba elulemus on laialdaselt aksepteeritud surrogaat üldisele elulemusele.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed on asjakohased, pertuzumab on hästi talutav ravi. Võrreldes standardraviga ei suurene oluliselt kardiaalsed kõrvaltoimed. Ainult 3. astme kõhulahtisust esines enam pertuzumabi grupis (9,8% versus 3,7%).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatule täiendusi ei ole.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Nõus taotluses esitatuga, alteranttiiviks on praegune standardravi (keemiaravi + trastuzumab), APHINITY uuring seda ka võrdleb pertuzumabi lisamisel.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses esitatud ravijuhistest on asjakohased St.Galleni ekspertide konsensusdokument, ASCO ja AGO ravijuhis.

ESMO varase rinnavähi juhise on aastast 2015, hilisem uuendatud versioon puudub (2, 3). Kuna APHINITY tulemused on aastast 2017, siis ei saa see ka varasemas ravijuhises sisalduda. APHINITY uuringu tulemused on ESMO MCBS järgi kategooria B, nagu taotluses toodud.

NCCN rinnavähi ravijuhises on pertuzumab soovitatud ainult lümfisõlm positiivsetele haigetele, lümfisõlm negatiivsetele ja ka hormoon negatiivsetele ei ole soovitatud (4).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Vereanalüüsid on vajalikud enne ravimi ordineerimist koos keemiaraviga, kuid adjuvantse trastuzumabi ja pertuzumabi ordineerimisel üksi ei ole igakord rutiinis vereanalüüside määramine vajalik.

Pertuzumabi esmakordsel manustamisel on küllastusannus 840mg, seejärel edasine säilitusannus 420mg kolmenädalase intervalliga, kokku ravitsükleid 18 kuuri.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.3. Raviarve eriala

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses esitatud teenust vajavate haigete arvud ja prognoosid on adekvaatsed. Kui teenus oleks näidustatud ainult lümfisõlm positiivsetele haigetele, siis on tegelik teenuse vajaduse väiksem kui kõigil HER2-positiivsetel varase rinnavähiga haigetel.

Teenuse osutajate osakaal 2018 a onkoloogilise süsteemse ravi osutamise mahtude järgi järgmiselt: PERH 50%, ITK 20%, SATÜK 30%.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Patsiendi omaosalus ei ole kohaldatav.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei kohaldu antud teenusega.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenus on näidustatud praeguse tõendus põhise järgi lümfisõlm positiivsetel haigetel.

17. Kokkuvõte

Pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja keemiaraviga HER2-positiivse varase rinnavähi adjuvantravis, parandab nendel haigetel invasiivse haiguse vaba elulemust võrreldes standardraviga. Pertuzumabi lisamine standardravile on hästitalutav, kõrvaltoimetes annab enam kõhulahtisust. Uuendatud ravijuhistes ja NICE hinnangu alusel, on antud teenus soovitatud lümfisõlm positiivsetel haigetel. Eestis oleks optimaalne pertuzumabi lisamine standardravile lümfisõlm positiivsetel haigetel, neil on prognostiliselt kõrge haiguse retsidiveerumise ja seeläbi ka metastaseerumise risk. Edaspidi APHINITY uuringu andmete lõpliku analüüsi ja üldise elulemuse andmete selgumisel saab otsustada teistele subgrupi haigetele pertuzumabi lisamise vajaduse.

18. Kasutatud kirjandus

1. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 122–131.
2. <https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer>
3. Cherny NI, et al. *Ann Oncol* 2015; **26**:1547–1573
4. NCCN Breast Cancer Guidelines. Version 1. 2019
5. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA569>