

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	„Ravimi fulvestrant lisamine teenusele Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur (gosereliin monoterapia 4-nädalane ravikuur),,
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1258
Kuupäev	08.05.2017

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Fulvestrant on näidustatud postmenopausis naistel östrogeenretseptro-positiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks uuesti haigestumisel täiendava antiöstrogeenravi ajal või selle järgselt või haiguse progresseerumisel östrogeenravi käigus. Taotluses toodud teenuse osutamise näidustus on õige ning asjakohane ning Eesti oludes täiesti põhjendatud.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

- Rinnavähk on naistel kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja. Haigestumus on kasvanud maailmas seoses elanikkonna vananemisega ning ka varasemalt avastatud haigusjuhtude arvelt. Samas on suurem vähenenud tänu varasemale avastamisele ning ravivõimaluste paranemisele. Uuringu EURO CARE-4 alusel oli aastatel 2000-2002 juhtude põhjal rinnavähiga haigete 5 aasta elulemus keskmiselt 79% (Verdecchia 2007). Eestis diagnoositi Vähiregistri andmetel naistel aastatel 2004-2008 keskmiselt 650 rinnavähki aastal ning 2009-2012 keskmiselt 710 rinnavähki aastas. Vähiregistris 2004-2012 aastal registreeritud juhtudest olid 42% diagnoosimise hetkel lokaalsed, 50% lokaalselt või kaugele levinud ning ülejäänud in situ või määratlemata. EURO CARE-4 andmetel oli Eestis rinnavähi haigete 5 aasta elulemus 72,1%, Põhjamaades 84,7% (Verdecchia 2007). Kaugelearenenud rinnavähi ravi eesmärgiks on elu pikendamine, elukvaliteedi parandamine või vähemalt säilitamine ning sümptomite kontroll. Metastaseerunud vähi korral rakendatakse nii keemiaravi, hormoonravi kui bioloogilist ravi. Süsteemravi valik sõltub hormoonretseptori ja HER2 retseptori staatusest. Samuti eelnevast ravist, üldseisundist, kaasuvatest haigustest, menopausaalsest staatusest, kiire raviefekti vajadusest kasvaja tingitud sümptomite kontrolli saavutamiseks ning patsiendi eelistustest.

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

Taotluses on esitatud rahvusvahelise paljukeskuselise randomiseeritud III faasi topeltpime uuringu CONFIRM andmed lokaalselt levinud või metastaatilise östrogenretseptor-positiivse rinnavähiga postmenopausis patsientidel, kelle haigus oli uuesti tekkinud adjuvantravi ajal või selle järgselt või levinud vähi progresseerumisel esmase endokriinraviga.^{1,2} Uuringus võrreldi fulvestrandi kahte erinevat annust – 500 mg ja 250 mg. Antud uuring oli ühtlasi ka fulvestrant 500 mg registratsiooniuringuks. Taotluses on viidatud ka fulvestrant 250 mg annusega läbiviidud kahele III faasi uuringule (0020/0021 ja EFECT), milles fulvestrant 250 mg demonstreeris sarnast efektiivsust mittesteroidse aromataasi inhibiitori anastroooliga ja steroidse aromataasi inhibiitori eksemestaaniga. Antud uuringute tulemused olid eelduseks fulvestrant 500 mg efektiivsuse ja ohutuse edasisel hindamisel.^{3,4}

CONFIRM uuringusse kaasatud 736 patsiendi mediaanvanus oli 61-aastat. 85-88% patsientidest olid eelnevalt saanud ravi ühe endokriinravi reaga, 12-15% patsientidest 2 või enamaga. 57,5% patsientidest oli fulvestrandile eelnevaks raviks antiöstrogeen ja 42,5%-l patsientidest aromataasi inhibiitor. 53-57% patsientidest olid vistseraalsed metastaasid.

Uuringutulemused on taotluses esitletud: esmane tulemusnäitaja, progressioonivaba elulemuse mediaan, oli oluliselt pikem fulvestrant 500 mg grupis võrrelduna väiksema annusega (riski määr, HR 0,80; 95% CI 0,68-0,94; p=0,006). Teise hindamiskriteeriumina oli üldise elulemuse mediaan (uuringu küpsus 75%) oluliselt parem fulvestrant suurema annusega näidates kliiniliselt ja statistiliselt olulist **19% suremuse langust** võrrelduna fulvestrant 250 mg, vastavalt 26,4 kuud ja 22,3 kuud (HR 0,81; 95% CI 0,69-0,96; p=0,02)

Taotluses on põhjalikult esitletud peamised rahvusvaheliselt aktsepteeritud ravijuhised, kus fulvestrant on publitseeritud uuringutulemustest lähtuvalt ravisoovituseks välja toodud.

Rinnavähi ravijuhistele (ESO-ESMO, NCCN, ASCO) vastavalt on levinud hormoonretseptor-positiivse kasvaja korral postmenopausis eelistatud valikuna näidustatud hormoonravi ja seda ka vistseraalsete metastaaside esinemisel.^{5,6,7}

Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Seltsi poolt väljaantud juhistes (ESO-ESMO Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer) soovitatakse hormoonravi eelistatud valikuna hormoonretseptor-positiivse haiguse korral, sealhulgas ka vistseraalsete metastaaside esinemisel. Hormoonravi ei ole soovitatud, kui on tegemist hormoon-resistentse haigusega või vistseraalse kriisiga, mis on defineeritud organi tõsise düsfunktsioonina ja väljendub kliiniliste sümptomite, analüüside nihete ning haiguse kiire progressiooni näol. LoE 1A

Samaaegne keemiaravi ja endokriinravi kasutamine ei näidanud paremust üldise elulemuse osas ja ei ole soovitatud väljaspool kliinilisi uuringuid. LoE 1B

Grade of recommendation/ description	Benefit versus risk and burdens	Methodological quality of supporting evidence	Implications
1A/Strong recommendation, high quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1B/Strong recommendation, moderate quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation

NCCN ravijuhis soovib keemiaravi kasutada nendel hormoonretseptor-positiivse levinud rinnavähiga patsientidel, kes on hormoonravi refraktaarsed ehk patsientidel, kes ei ole saanud ravivastust eelneva järjestikuselt kasutatud kolme erineva toimemehhanismiga hormoonravile või patsientidel, kel on diagnoositud sümptomaatiline vistseraalne haigus.

ASCO ravijuhis soovib standardse ravina hormoonretseptor-positiivsetele levinud rinnavähiga patsientidele hormoonravi ja keemiaravi kasutamist vaid kohese eluohtliku haiguse korral (vistseraalne kriis) või kui on kinnitunud endokriinravi resistentsuse olemasolu. ASCO ravijuhises tuakse välja, et valiku tegemisel on oluline ka ravi toksilisus ja selle mõju patsiendi elukvaliteedile.

Erineva toimemehhanismiga hormoonravi järjestikune kasutamine võimaldab edasi lükata hormoonravi resistentsuse kujunemist ja tsütotoksilise keemiaravi kasutamise vajadust. Hormoonravi valik postmenopausis levinud haigusega patsientidele sõltub eelnevast (neo)adjuvantravist ja levinud vähi korral 1.rea hormoonravi valikust, samuti haiguse progresseerumise ajast eelneva ravi järgselt.

Valikuteks on aromataasi inhibiitorid, tamoksifeen või fulvestrant. Hiljuti publitseeritud kliiniliste uuringute tulemustel on valikutele lisandunud ka hormoonravi kombinatsioonid CDK4/6 inhibiitoriga ja mTOR inhibiitoriga (fulvestrant + palbotsikliib, aromataasi inhibiitor+everoliimus, tamoksifeen+everoliimus). LoE 1A (ESO-ESMO)

Palbotsikliib ja everoliimus ei ole Eestis rinnavähi patsientidele kompenseeritud.

5. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Randomiseeritud III faasi topeltpime kliinilise uuringu CONFIRM andmetel lokaalselt levinud või metastaatilise östrogenretseptor-positiivse rinnavähiga postmenopausis patsientidel registreeriti kõrvaltoimete esinemist 67,3% fulvestrant 500 mg ravi saanud patsientidest (n=361), raviga seotud kõrvaltoimeid kirjeldati 26,6%. Enamus neist olid kerge või keskmise raskusega.¹

Raskusastmega ≥ 3 (CTC, Common Toxicity Criteria) kõrvaltoimeid kirjeldati fulvestrant 500 mg grupis 14,7%, neist raviga seotud 1,1%. Sagedasemateks ≥ 3 raskusastmega kõrvaltoimeteks olid: seedetrakti kaebused (2,2%), liigeskaebused (2,2%), tromboemboolilised haigused (0,6%), süstekoha reaktsioon (0,3%) ja kuseteede infektsioonid (0,3%). Vähemalt ühe tõsise kõrvaltoime esinemist registreeriti 9,7% fulvestrant 500 mg grupis, raviga seotuna 2,2%. Surmaga

lõppevaid tõsiseid kõrvaltoimeid registreeriti 1,5% fulvestrant 500 mg ravi saanud patsientidest (kardiopulmonaarne puudulikkus (1), düspnoe (2), intestinaalne adenokartsinoom (1), teadmata põhjusel (1))

Ravi katkestas kõrvaltoimete tõttu 2,2%, neist raviga seotud kõrvaltoimete tõttu 0,6%.

Reaalse elu uuringu andmetel 263 patsiendiga kirjeldati sagedasemate kõrvaltoimetenähtude valulikkust (9,9%), liigeskaebusi (7,2%), seedetrakti häireid (6,8%) ja kuumahoogusid (6,1%)

Eeltoodust lähtuvalt ja kliinilise kogemuse toetudes on fulvestrant 500 mg patsientide poolt hästi talutud ja ravist saadav kliiniline kasu ületab tüsistuste riskid.

6. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

PubMedi otsingu tulemustel on leitav fulvestrant 500 mg kasutuskogemused 263 östrogeenretseptor-positiivse metastaatilise rinnavähiga patsiendil, kellel haigus oli progresseerunud eelneva hormoonravi ajal. Retrospektiivselt kliinilistest haiguslugudest kogutud andmete analüüsil hinnati fulvestrant 500 mg ravi efektiivsust järgmiste tulemusnäitajate osas: progressioonivaba elulemus (PFS) ja kliinilise kasu määr (CBR), mis defineeriti täieliku ravivastusena (CR) + osalise ravivastusena (PR) + stabiilse haigusena ≥ 24 nädala (SD).

Patsientide vanuse mediaan antud uuringus oli 65,8 (56,3-72,2) aastat. HER2 (inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptori) staatus oli määratud 232 patsiendil, kellest 11,2% olid HER2-positiivsed. 14,4% patsientidest olid vistseraalsed metastaasid.

Fulvestrant ravi sai 1.reas 22,6% patsientidest, 2.reas 32,2% ja 3.või hilisemas reas 45,2% patsientidest.

16-kuulise jälgimisperioodi mediaani tulemustel oli progressioonivaba elulemuse mediaan 10,6 kuud (9,0-11,5). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli pikem patsientidel, kes said fulvestrant ravi 1.reas – 11,5 kuud, 2.reas saanud patsientidel oli PFS 10,6 kuud ja 3. või hilisemas reas 9,9 kuud.

Kliinilise kasu määr oli 56,5% (6,9% CR; 14,1% PR ja 35,5% SD). Olulist erinevust ei leitud vistseraalsete metastaasidega patsientide võrdluses: vistseraalsete metastaasidega patsientide grupis saavutati kliiniline kasu 52,8% ja ilma vistseraalsete metastaasideta 57,1% patsientidest. Samuti puudus oluline erinevus HER2 leiust lähtuvalt: HER2-negatiivsete grupis 57,1% ja HER2-positiivsete grupis 50%.

Üldise elulemuse mediaan oli 43,2 kuud (37,0; NR), 1-aasta elulemuse määr 86,7%.

Sagedasemateks kõrvaltoimeteks olid süstekoha valulikkus (9,9%), liigeskaebused (7,2%), seedetrakti häired (6,8%) ja kuumahood (6,1%)

Antud uuringutulemused kinnitavad ja toetavad fulvestrant 500 mg läbiviidud kliiniliste uuringutega saavutatud tulemusi.

Fulvestrant on Eestis kasutusel ja kompenseeritud haigekassa poolt tervishoiuteenuse 314R kaudu alates 2007.aastast. Fulvestrant ravi saanud patsientide elukvaliteet on olnud tulenevalt fulvestrandi kõrvaltoimete profiilist oluliselt parem võrrelduna keemiaravi saanud patsientidega. Täpsemaid ravitulemusi ei ole spetsiifiliselt analüüsitud, kuna Eestis puudub ühtne rinnavähi andmebaas.

███ haigla andmete alusel on vaadeldud 2 kalendriaasta fulvestrant ravi andmeid (01.01.2015-31.12.2016). Kokku on fulvestrant ravi saanud 133 patsienti. Ravi pikkus on olnud vahemikus 1 kuud – 26 kuud. Kindlasti peab arvestama, et nende patsientide hulgas on 2016 aasta detsembris ravi alustanud patsiente ning neid, kes jätkavad ravi ka 2017 aastal ilma, et haigus oleks 2016 aasta lõpus progresseerunud.

7. Tõendus põhisisu võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Alternatiivne raviviis oleks tsütostaatiline ravi komplekshinna 228R raames. Rahvusvaheliste ravijuhiste soovitusel on kaugelearenenud hormoon tundliku postmenopausis olev patsiendi esmavaliku ravi hormoonravi, ka vistseraalsete metastaaside korral. Hormoonravi on efektiivne ning olulistelt vähemate kõrvaltoimetest võrreldes keemiaraviga, aidates kauem säilitada kaugelearenenud rinnavähiga patsientide elukvaliteeti. Haiguse progresseerumisel soovitatakse hormoonravi vahetada II liini hormoonraviga jätkates, mis võimaldab edasi lükata toksilisema keemiaravi vajadust. Keemiaraviga alustamist tuleb kaaluda vistseraalsete kriiside korral. Tänapäevast ravivalikutega on metastaatilise rinnavähiga patsientide oodatav elulemus pikem ning oluline on elukvaliteedi säilitamine. Taotluses on esitletud andmed 11 kliinilise randomiseeritud uuringu metanalüüsi tulemustest, mille põhjal fulvestrant 500 mg raviga saavutatav eeldatav progressioonivaba elulemus oli pikem võrrelduna fulvestrant 250 mg, megestroolsetaadiga või anastroooliga 1mg ja vähemalt samaväärne võrrelduna eksemestaani 25 mg või letrosooliga 2,5 mg. 12

Otseseid võrdlusi fulvestrant 500 mg võrrelduna keemiaraviga ei ole läbi viidud.

Cochrane süstemaatilises ülevaates, kus levinud rinnavähiga patsientidel võrreldi keemiaravi ja hormoonravi esmavaliku tulemusi 10 randomiseeritud kliinilise uuringu põhjal, ei leitud erinevusi üldise elulemuse osas. Keemiaravi oli seotud oluliselt suurema toksilisusega, peamiselt iivelduse, oksendamise ja alopeetsiaga. 10

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

Rinnavähi keemiaravi kompenseerimise tervishoiu loetelu muudatuste tõttu alates 2017.a. jaanuarist on ravimi kulu raviteenuse 228R hinna raames kompenseeritud vaid osaliselt.

Antud taotluse eesmärk on taastada ravimi fulvestrant kompenseerimine lähtuvalt ravimi maksumusest.

Fulvestrant ravi kasutamine östrogeenretseptor-positiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga postmenopausis patsientide raviskeemis vastavalt ravimi näidustusele on meditsiiniliselt vajalik eesmärgiga pikendada patsientide progressioonivaba ja üldist elulemust ning säilitada kauem patsientide elukvaliteeti lükates edasi toksilisema keemiaravi kasutamise vajadust.

Rinnavähi ravijuhistele (ESO-ESMO, NCCN, ASCO) vastavalt on levinud hormoonretseptor-positiivse kasvaja korral postmenopausis eelistatud valikuna näidustatud hormoonravi ja seda ka vistseraalsete metastaaside esinemisel.^{5,6,7}

Hormoonretseptor-positiivne rinnavähk võib muutuda resistentseks spetsiifilise hormoonravi suhtes, aga säilitada siiski endokriinravi tundlikkus, kui kasutada haiguse progressioonil erineva toimemehhanismiga hormoonravi. Selline järjestikune hormoonravi kasutamine võimaldab pikendada tuumori hormoonravivastust, vähendada riski endokriinresistentsuse väljakujunemisele ja võimaldab edasi lükata oluliselt toksilisema keemiaravi vajadust.⁹ Patsiendid, kellel haigus progresseerub pärast erinevate hormoonraviridade kasutamist, vajavad keemiaravi, et saavutada kontrolli haiguse üle.

Ravijuhiste soovitusel eelistada hormoonravi hormoonretseptor-positiivse levinud rinnavähiga patsientidel toetuvad nii kliinilisele tõendus põhisele kui ka patsientide poolt raporteeritud tulemustele (PROs, patient-reported outcomes).

Cochrane süstemaatilises ülevaates, kus levinud rinnavähiga patsientidel võrreldi keemiaravi ja hormoonravi esmavaliku tulemusi 10 randomiseeritud kliinilise uuringu põhjal, ei leitud erinevusi üldise elulemuse osas. Keemiaravi oli seotud oluliselt suurema toksilisusega, peamiselt iivelduse, oksendamise ja alopeetsiaga.¹⁰

Eeltoodud ravijuhistes ja rahvusvaheliste rinnavähi konverentside soovitusel (The International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer (ABC), San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)) on tugevalt soovitatud ravi valikul efektiivsusega samaväärselt arvestada ka ravimi toksilisuse, manustamise viisi ja patsiendi eelistuste mõju tema elukvaliteedile.

Ravi mõju elukvaliteedile ei ole ülehinnatud. Uuringus 200 patsiendiga Ameerika Ühendriikides ja 160 patsiendiga Euroopas leiti esmavalikuna kasutatud hormoonravi korral parem tervisega seotud elukvaliteet (health-related QOL, HRQOL; $p=0,05$), parem rahulolu saadud raviga ($p=0,001$), vähem probleeme raviga kaasnenud kõrvaltoimetega (skaalal 0–5; $p=0,001$) ja vähemat mõju igapäevasele aktiivsusele ($p=0,001$) võrrelduna keemiaraviga.¹¹

Uuringus leiti, et tervisega seotud elukvaliteet (HRQOL), sealhulgas üldise heaolu ja sotsiaalse toimimise säilitamine, raviga seotud väsimus ja isukaotus on prognostiliselt seotud ravitulemusega.

Kuna esmaselt kaugelelevinud (metastaatilise) rinnavähiga patsientide osakaal on väike (Eesti Vähiregistri andmetel 9%, 2012-2013), siis suurem osa kõikidest östrogeenretseptor-positiivse rinnavähiga patsientidest saab endokriinravi juba varase vähi täiendava (adjuvantse) ravina.

Varase rinnavähi ravijuhistes soovitatakse adjuvantse hormoonravi esmavalikuna aromataasi inhibiitoreid 5 aastat või tamoksifeeni 2-3 aastat, millele järgneb ravi aromataasi inhibiitoritega. Tamoksifeeni kasutamist monoteraapiana on soovitatud juhtudel, kus aromataasi inhibiitorid on vastunäidustatud.

Seetõttu on praeguses kliinilises praktikas Eestis paljudele hormoontundliku rinnavähiga patsientidele haiguse uuesti tekkel adjuvantravi ajal või selle järgselt keemiaravi alternatiivina ravivalikuks II liini hormoonravi valikuna fulvestrant.

Oluliselt toksilisema keemiaravi edasilükkamine hormoonretseptor-positiivse, HER2-negatiivse rinnavähiga patsientidel on olulise mõjuga patsientide igapäevasele aktiivsusele ja elukvaliteedile ning vähendab arstidel vajadust tegeleda keemiaraviga seotud kõrvaltoimete raviga.

Kasutades keemiaravi alles pärast mitmeid eelnevaid hormoonravi raviridasid, on vastavuses rahvusvaheliste ravijuhistega.

9. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus on asjakohane ja õige. Tegemist on tavapärase ravimi lihasesisesi manustamisega, mille puhul on oluline tähelepanu pöörata süstekohale tuharapiirkonnas istmikunärvi läheduse tõttu ja ravimi aeglasele manustamisele (1-2 minutit).

10. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Taotluses välja toodud loetelu teenuse võimalike osutajate kohta (raviasutus, kus on spetsialiseeritud tsütostaatiliste ravimite kasutamisloaga onkoloogia osakond ja teoreetilis-praktilise väljaõppe saanud meditsiiniõde) on asjakohane.

Lisaks taotluses toodud kolmele raviasutusele (SA PERH, SA TÜK ja AS ITK) on fulvestrant ravi manustamine võimalik ka SA Pärnu Haiglas. SA Pärnu Haiglas toimub koostöös Regionaalhaiglagaga onkoloogi ambulatoorne vastuvõtt ning ambulatoorne kasvajate süsteemravi teenuse osutamine.

11. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Ravim on kasutusel on kompenseeritud Haigekassa poolt tervishoiuteenusena 314R komplekshinna koodi kaudu alates 2007 aastast. 2016 aastal on ravi saanud patsientide arv 160

Teenust osutanud raviasutused on SA Tartu Ülikooli Kliinikum, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, AS Ida-Tallinna Keskhaigla ning SA Pärnu Haigla koostöös Põhja-Eesti Regionaalhaiglaga.

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

Taotluses toodud tervishoiuteenust vajavate isikute arv ning tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos on adekvaatne ning põhineb senisel kogemusel (alates aastast 2007).

Eeldatav patsientide arv ja ravimi kasutamise suurenemine 20% 2017.a. ja 10% 2018.a. tugineb eelnevate aastate reaalsele kasutusele ja reaalse ravipraktika ühtlustumisele vastavalt ravijuhiste soovitudele.

13. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

Fulvestrant on Haigekassa kinnituse alusel, mis väljastati 07.03.2007 Eesti Onkoteraapia Ühingu, olnud kompenseeritud ravim rinnavähi tervishoiuteenuse koodi 314R kaudu. Kompenseerimine on heakskiidetud, kuna fulvestrant'i kasutamine võimaldas edasi lükata toksilisema keemiaravi vajadust (alternatiivina), fulvestrandi ravisoovitused põhinesid rahvusvahelistele rinnavähi ravijuhistele ja ravimi maksumus ei ületanud raviteenuse koodi 314R maksumust.

Alates 2017 aastast muudeti rinnavähi kompenseerimise tervishoiuteenuse loetelu ja teenuse hindasid ning fulvestrant jäi eksikombel hinnamudelist välja. Paljudel patsientidel jätkub ravi ka 2017 aastal ning lisanduvad uued ravivajavad patsiendid, kuid 2017 kehtima hakanud raviteenuse 228R hinna raames on ravim kompenseeritud vaid osaliselt.

Fulvestrant on tõenduspõhiste andmete ning maailma- ja ka Eesti praktika alusel hästi talutav ning ei oma mõju töövõimetusle ning teisi tervishoiuteenuseid fulvestrandi kasutamisel ei kaasne.

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

Arvestades pahaloomulise kasvaja mõju patsiendi sotsiaalsele ja tervislikule seisundile, ei ole omavastust põhjendatud

15. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Teenuse väär- või liigkasutamise tõenäosus ei ole tõenäoline.

16. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära mõju ravitulemustele ei ole uuringud näidanud.

Ravimit kasutatakse fikseeritud annuses. Annustamine ja kõrvaltoimete teke ei sõltu patsiendi isikupärast.

17. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Lisaks kolmele taotluses väljatoodud raviasutusele (SA Tartu Ülikooli Kliinikum, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, AS Ida-Tallinna Keskhaigla) on fulvestrant ravi

võimalik kasutada ka SA Pärnu Haigla, kus toimub regulaarne ambulatoorne onkoloogiline vastuvõtt ja kus on olemas tingimused keemiaravi osutamiseks.

Kvaliteetse teenuse tagamiseks on nendes neljas raviasutuses vajalikud tingimused olemas ning need on ka taotluses välja toodud.

18. Kokkuvõte

Fulvestarnt on olnud Haigekassa poolt kompenseeritav alates 2007 aastast rinnavähi tervishoiuteenuse komplekskoodi 314R raames, kuid 01.01.2017 muudetud rinnavähi kompenseerimise tervishoiuteenusest on eksikombel fulvestrant välja jäänud ning Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb teenuse taastulitamist alates 2017 uuendatud tervishoiuteenuse 228R osana, mis arvestaks ka fulvestrandi kulu kompenseerimisega hinna kulumudelil, sest hinna 228R raames on ravimi kulu kompenseeritud vaid osaliselt. Ravim on näidustatud postmenopausis naistel östrogeenretseptor-positiivse rinnavähi raviks uuesti haigestumisel täiendava antiöstrogeenravi ajal või selle järgselt või haiguse progresseerumisel antiöstrogeenravi käigus. Rinnavähi ravijuhistele (ESO-ESMO, NCCN, ASCO) vastavalt on levinud hormoonretseptor-positiivse kasvaja korral postmenopausis eelistatud valikuna näidustatud hormoonravi ja seda ka vistseraalsete metastaaside esinemisel.^{5,6,7}

Raviteenust võib osutada raviasutus, kus on spetsialiseerunud onkoloogia

(onkoteraapia) osakond, milles on lubatud tsütostaatiliste ravimite kasutamine.

Kuna fulvestranti kasutatakse alternatiivse ravina keemiaravile, siis Eestis oleks võimalik käesolevat teenust osutada 4 raviasutuses Sa Tartu Ülikooli Kliinikum, Sa Põhja-Eesti Regionaalhaigla, AS Ida-Tallinna Keskhaigla ning SA Pärnu Haigla.

Kasutatud kirjandus

1. Di Leo A et al. Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *JCO* 2010;28(30):4594-4600
2. Di Leo A et al. Final Overall Survival: Fulvestrant 500mg vs 250mg in the Randomized CONFIRM Trial. *J Natl Cancer Inst*;2014;106:1–7
3. Howell A, et al. *Cancer* 2005;104:236–239
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.21163/pdf>
4. Chia S, et al. *J Clin Oncol* 2008;26:1664–1670
<http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/jco.2007.13.5822>
5. ESO-ESMO Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer
Cardoso F et al. *Annals of Oncology* 28: 16–33, 2017
<http://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/3rd-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-3>
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v2.2016

- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
7. Partridge AH et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32:3307–29.
<http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2014.56.7479>
 8. Blancas I et al. *Annals of Oncology* 2014; Abstract: 362P, 39th ESMO Congress 2014
<https://academic.oup.com/annonc/article/2241100/362>
 9. Gluck S. Extending the clinical benefit of endocrine therapy for women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: differentiating mechanisms of action. *Clin Breast Cancer*. 2014;14:75–84.
 10. Wilcken N et al. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2, 2003
 11. Gupta S et al. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14:929–40
 12. Cope S., et al. Progression-Free Survival with Fulvestrant 500 mg and Alternative Endocrine Therapies as Second-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: A Network Meta-Analysis with Parametric Survival Models. *Value in Health*. Volume 16, Issue 2, March–April 2013, Pages 403–417