

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Ruum H201, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	6171245
1.4 Taotleja e-posti aadress	<a href="mailto:onkoteraapia@kliinikum.ee">onkoteraapia@kliinikum.ee</a> <a href="mailto:anneli.elme@regionaalhaigla.ee">anneli.elme@regionaalhaigla.ee</a>
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Taotluse koostajad: Kadri Putnik Tõnis Metsaots
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	xxxxxxx
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	<a href="mailto:kadri.putnik@regionaalhaigla.ee">kadri.putnik@regionaalhaigla.ee</a> ; <a href="mailto:tonis.metsaots@regionaalhaigla.ee">tonis.metsaots@regionaalhaigla.ee</a>

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	229R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<i>Pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja keemiaraviga HER2-positiivse varase rinnavähi adjuvantravis (peale operatsiooni)</i>
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist <u>ihe</u>, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)<sup>1</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)<sup>2</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>4</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>5</sup>
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>6</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

*Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.*

Pertuzumabi lisamine trastuzumabi ja keemiaraviga kombinatsioonile HER2-positiivse varase rinnavähi adjuvantravis registreerimis-uuringu APHINITY tulemuste alusel.

Varase rinnavähi ravieesmärk on tervistumine. Vaatamata trastuzumab-ravile on HER2-positiivne rinnavähk agressiivne haigus, mis retsidiveerub või lõpeb surmaga ühel naisel neljast. Seda kinnitavad trastuzumabi registreerimis-uuringute 10 aasta jälgimistulemused varase HER2-positiivse rinnavähiga patsientidel (1). Kuna metastaatiline rinnavähk on ravimatu haigus, tuleb tõhustada ravi varases haiguse staadiumis kui on veel võimalik tervistuda.

Varase HER2-positiivse rinnavähi patsientidel on kõrgem risk haiguse taastekkeks kui haigus on levinud lümfisõlmedesse ja/või vähk on hormoonretseptor-negatiivne.

APHINITY uuringus said pertuzumabi, trastuzumabi ja keemiaravi kombinatsioonist adjuvantravis enam kasu just kõrge haiguse taastekke riskiga patsiendid. Selle patsientide grupil vähenes haiguse taastekke ja surma risk 25% võrreldes olemasoleva standardraviga (2).

Adjuvantravi pikkus on 18 ravitsüklit, see võimaldab kulusid paremini hinnata. Adjuvantravi järgselt tervistunud patsientide arvelt väheneb metastaatilise haigusega seotud ravikulu, mida on raskem prognoosida, kuna see ravi kestab kuni haiguse progressioonini.

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

<sup>1</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoterapiaga on näidustatud adjuvantraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on HER2-positiivne suure retsidiiveerumise riskiga varajases staadiumis rinnanäärmevähk
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C50 – rinna pahaloomuline kasvaja
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus	
<i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p><b>Rinnanäärme vähk</b> on kõige sagedasem vähidiagnoos naistel ja maailmas tervikuna naiste vähisurmadelt teisel kohal, Euroopas vähisurmadest esikohal 1, 2. Rinnavähkidest 15-20% on HER2-positiivsed, ehk agressiivsemad, ravile halvemini alluvad ja lühema elulemusega kui HER2-negatiivsed vähid. HER2-positiivsed rinnavähid annavad kirurgilise ravi järgselt ka enam retsidiivi (3-10). Suurem osa rinnavähkidest diagnoositakse varases staadiumis, kui vähk pole rinnast ja lokoregionaalsetest lümfisõlmedest kaugemale levinud. Sellisel juhul on tegemist varase rinnavähiga, mis on kirurgiliselt eemaldatav ja ravi võimaldab tervistuda. <i>Vaatamata olemasolevatele ravivõimalustele tekib 30% patsientidest siiski haiguse retsidiiv – lokaalselt taastekkinud või metastaatiline haigus.</i> Täna veel loetakse metastaatilist haigust ravimatuks, kuid parandades varase rinnavähi ravivõimalusi, loome tingimused pikemaks elulemuseks kui senini.</p> <p><b>HER2-positiivse rinnavähi ravi ja prognoosi</b> on väga oluliselt mõjutanud trastuzumabravi kasutuselevõtt. Trastuzumabi lisamisega keemiaravile on saavutatud statistiliselt ja kliiniliselt oluline elulemuse pikenemine. Vaatamata olemasolevale standardravile on kõrge riskiga (tuumor <math>\geq 2</math>cm, kõrge relapseerumise riskiga ja/või põletikuline rinnavähk) varase HER2-positiivse rinnavähi patsiendid ohustatud haiguse taastekkest. Varase HER2-positiivse rinnavähi 5-aasta haiguse taastekke risk on 17-40% ja 3-aasta taastekke risk 30% olenevalt haiguse staadiumist ja kasvaja iseloomust.</p> <p><b>Eesti Vähiregistri andmetel</b> on Eestis jätkuvalt kõrge lokaalselt levinud rinnavähi osakaal – 48% võrreldes Saksamaaga (42%) ja USAga (31%) ning 5- aasta suhteline elulemus (5SE) on jätkuvalt madalam (67%) kui näiteks Saksamaal (79%) ja USA-s (83%) (11). Seetõttu on nendel patsientide suur kliiniline vajadus efektiivsema ravi järele. Parandades varase rinnavähi esmast ravi, suureneb potentsiaalne võimalus tervistuda või lükata edasi haiguse taasteke ja pikendada elulemust patsientidel, kes ei tervistu (12-18).</p> <p><b>Pertuzumab</b> on HER2 dimerisatsiooni inhibiitor, mis seondub HER2-retseptori II aladomeeniga blokeerides HER2-retseptori võime moodustada paare teiste HER-perekonna retseptorite. HER2-retseptori võime moodustada paare teiste HER-perekonna retseptoritega on vähi kasvus ja arengus oluline etapp (19). Monoklonaalne antikeha trastuzumab seondub HER2-retseptori IV aladomeeniga ja blokeerib vähiraku signaalitee.</p> <p>Pertuzumab ja trastuzumab seonduvad HER2-retseptori erinevatele domeenidele ja blokeerivad sellega vähiraku signaalitee teineteisest sõltumata ehk tekib topelt blokaad. Nende ravimite toimemehhanismid täiendavad teineteist ja koos kasutades saavutatakse komplekssem ja laiaulatuslikum HER2-retseptori blokaad kui neid ravimeid eraldi kasutades. Selline kombinatsioon annab uue ja efektiivsema võimaluse HER2-positiivse rinnavähi raviks (20-23).</p>	

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus	
4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus	
<p>Pertuzumabi kombinatsiooni trastuzumabi ja keemiaraviga HER2-positiivse varase rinnavähi adjuvantravis on uuritud III faasi randomiseeritud topelpimedas platseebo-kontrolliga kliinilises uuringus APHINITY, kus hinnati 18 tsükli pertuzumabi efektiivsust.</p>	
4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	<p>Uuringusse värvati 4805 HER2-positiivse rinnavähiga patsienti peale operatiivset ravi. Uuringu patsiendid randomiseeriti 1:1 kahte ravirühma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pertuzumab + trastuzumab + keemiaravi (2400 pts)</li> <li>• platseebo + trastuzumabi + keemiaravi (kontrollrühm, 2405 pts)</li> </ul> <p>63% patsientides oli haigus levinud regionaalsesse lümfisõledesse ja 36% oli haigus hormoonretseptor-positiivne. Alla 40-aastaseid patsiente oli 13,6%, 40-64-aastaseid 73% ja <math>\geq 65</math>- aastaseid oli 13%.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	pertuzumab + trastuzumab + keemiaravi
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	platseebo + trastuzumabi + keemiaravi
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>november 2011 – august 2013</p> <p>Jälgimisperioodi mediaan kogu uuringu populatsioonis oli 45,4 kuud.</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Invasiivse haiguse vaba elulemus (<i>invasive-disease-free survival</i>, iDFS) – aeg randomiseerimisest kuni ühe järgneva sündmuse tekkeni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ipsilateraalse invasiivse rinnavähi taasteke</li> <li>• ipsilateraalse lokoregionaalse invasiivse rinnavähi taasteke</li> <li>• haiguse kaugmetastaasi teke</li> <li>• vähi teke teise rinda (kontralateraalne)</li> <li>• surm</li> </ul>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><b>3-aasta iDFS määr</b> pertuzumabiga 94,1% ja platseeborühmas 93,2% (HR=0,81; 95% CI: 0,66-1,00); p=0,045</p> <p><b>4-aasta iDFS määr</b> pertuzumabiga 92,3% ja platseeborühmas 90,6%</p> <p><u>Kõrge riskiga patsientide tulemused (kirjeldavad):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lümfisõlme haaratusega pts (n=3005): iDFS HR=0,77 (95% CI: 0,62-0,96); p=0,019. iDFS sündmusi esines pertuzumabiga 9,2% ja platseeborühmas 12,1% patsientidest</li> <li>• hormoonretseptor-negatiivse vähiga pts (n=1722):</li> </ul>

	iDFS HR=0,76 (95%CI: 0,56-1,04); p=0,085. iDFS sündmuse esines pertuzumabiga 8,2% ja platseeborühmas 10,6% patsientidest
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	Üldine elulemus ( <i>overall survival, OS</i> ), lõplik analüüs 2023. a haigusvaba elulemus ( <i>disease-free survival, DFS</i> ) intervall haiguse taastekkeni ( <i>relapse-free intervall, RFI</i> ) intervall kaugmetastaaside tekkeni ( <i>distant-relapse-free intervall, DRFI</i> ) ohutus haigusega seotud mõju elukvaliteedile
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<b>DFS</b> pertuzumabiga 93,4% ja platseeborühmas 92,3% (HR=0,82; 95%CI: 0,68-0,99); p=0,033 <b>OS</b> esimene vaheanalüüs (26% juhtudest toimunud): pertuzumabiga 97,7% ja platseeboga 97,7% (HR=0,89; 95%CI: 0,66-1,21); p=0,467 <b>DRFI</b> (ei teostatud hierarhiline analüüs): pertuzumabiga 95,7% ja platseeboga 95,1% (HR=0,82; 95%CI: 0,64-1,04); p=0,101

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
<p>Pertuzumabi-tastuzumabi kombinatsioonravi ohutus sarnanes APHINITY uuringus teiste sarnase kombinatsiooniga tehtud uuringute andmetele, uusi ega ootamatuid ohutussignaale ei ilmnenud. <math>\geq 3</math>. astme kõrvaltoimeid (64,2% vs 57,3%), raskeid kõrvaltoimeid (29,3% vs 24,3%) ja annuse korrigeerimist (51,5% vs 44,2%) oli enam kolmikrivi rühmas. Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid 0,4% pertuzumabi ja 0,6% platseenorühmas.</p> <p>Diarröa, aneemia ja neutropeenia olid kõige sagedasemad (5%) <math>\geq 3</math>. astme kõrvaltoimed, neist vaid diarröa puhul täheldati erinevust uuringurühmade vahel – pertuzumabi rühmas 9,8% ja platseeborühmas 3,7%.</p> <p>Mõlemas rühmas esines kardiaalseid kõrvaltoimeid alla 1% - 0,7% pertuzumabi ja 0,3% platseeborühmas. Kardiaalseid surmasid esines mõlemas rühmas kahel patsiendil.</p>	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus / <b><math>\geq 3</math>. astme kõrvaltoimed</b>
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>neutropeenia (16,3% vs 15,7%)</li> <li>febriilne neutropeenia (12,1% vs 11,1%)</li> </ul>
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>diarröa (9,8% vs 3,7%)</li> <li>aneemia (6,9% vs 4,7%)</li> </ul>
Rasked kõrvaltoimed	29,3% vs 24,3%
Võimalikud tüsistused	
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
Pole kohaldatav. Spetsiifiline kõrvaltoimete ravi vajadus puudub. Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimete ravi oli tavapärane ja sümptomite põhine.	

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas
Taotlus koostajal puuduvad andmed teiste riikide kohta, kus ravim on kättesaadav kindlustatuile. Need andmed on olemas ravimi tootjal.

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega				
5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu <i>Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.</i>				
Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>		
1. trastuzumab + keemiaravi	229R			
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>				
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>		
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>		
ESMO-MCBS <i>(Magnitude of Clinical Benefit Scale guidelines) (28, 29, 30)</i>	2018	Pertuzumabi lisamine trastuzumabile ja keemiaravile adjuvantravis kuulub kategooriasse B (oluline paranemine kuratiivses ravis kliinilise kasu mõttes). On olemas uuringu esmane tulemusnäitaja – DFS, mille HR jääb vahemikku 0,65-0,80 ja hetkel pole elulemuse andmed veel lõplikud		<i>category B (parandab kuratiivses ravis märkimisväärselt ravitulemust)</i>
St. Gallen Expert Consensus (24)	2017	kõrge relapseerumise riskiga patsientidel (lümfisõlme haaratusega või hormoonretseptor-negatiivne haigus) parandab duaalne anti-HER blokaad trastuzumabi ja pertuzumabiga ravitulemust		optimaalne ravitulemus saavutatakse ravi eskaleerimisega

ASCO ravijuhised (26)	2018	raviarst võib HER2-positiivsele lümfisõlme haaratusega varase rinnavähi adjuvantravile, mis sisaldab trastuzumabi ja keemiaravi, lisada pertuzumabi	<i>Type: evidence-based, benefits outweigh harms;</i> <i>Evidence quality: high;</i> <i>Strength of recommendation: moderate</i>
AGO ravijuhised (27)	2018	Adjuvantravis on soovitatud kasutada trastuzumabi ja pertuzumabi HER2-positiivsel varase rinnavähiga patsiendil, kellel on lümfisõlme haaratus või hormoonretseptor-negatiivne haigus	<b>AGO recommendation: +</b> <i>(This investigation or therapeutic intervention is of limited benefit for patients and can be performed)</i> <b>Oxford grades of recommendations - B</b> <i>(consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies)</i> <b>Oxford levels of evidence - 1B</b> <i>(Individual randomised controlled trials (with narrow Confidence Interval))</i>
NCCN rinnavähi ravijuhis (25)	2018	lümfisõlme haaratusega või hormoonretseptor-negatiivne või-positiivne HER2-positiivne rinnavähk – adjuvantne keemiaravi koos trastuzumabi, millele on lisatud pertuzumab (HR+ haiguse korral endokriinravi)	<b>2A</b> <i>(based upon lower level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate)</i>

### 5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisesest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

APHINITY uuring täitis oma esmase tulemusnäitaja – kui raviskeemi lisati pertuzumab vähenes haiguse taastekke või surma risk 19% (HR=0,81; 95% CI: 0,66-1,00; p=0,0446). Enam kasu said kõrge riskiga patsiendid – lümfisõlm-positiivse (riski vähenemine 23%) või hormoonretseptor-negatiivse (riski vähenemine 24%) haigusega patsiendid.

Uusi ja seni teadmata ohutussignaale ei ilmnenu.

APHINITY uuringus mõõdeti patsientide elukvaliteeti EORTC QLQ-C30 küsimustiku abil.

Pertuzumabiga täheldati enam diarröad. See kõrvaltoime kadus peale ravi lõppu. Füüsilise tervis, igapäevase eluga toimetuleku, üldise tervises seisundi ja elukvaliteedi osas ravirühmade vahel erinevusi välja ei tulnud. Patsiendid said jätkata oma tavapäraselt elu ravi ajal.

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Pertuzumab ravi on intravenoosne. Enne järgmise ravikuuri manustamist tehakse tavapärased vereanalüüsid ja hinnatakse patsiendi seisundit ning ravitaluvust. Ravimi infusioonilahuse ettevalmistamine haigla apteegis ja ravimi manustamine ambulatoorse ravi osakonnas on tavapärased ning mingeid erinõudeid ei kohaldu. Pertuzumab manustatakse 420mg infusioonina 3 nädalase intervalliga 18 tsükliks.

## 7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Teenust osutavad vaid vähiraviga tegelevad tervishoiuasutused, kellel on olemas vastav tegevusluba (vt 9.4.1)
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad</i>	Ambulatoorne raviteenus

<i>variandid.</i>	
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Onkoloogia, süsteemravi
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei ole kohaldatav
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Personali täiendõppe vajadus puudub. Ravi määrab süsteemravi pädevust omav onkoloog.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Teenuse osutamiseks on raviasutustel kohene valmisolek	

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Taotletava näidustusel ei ole ravim kasutusel Kolmikravi on kasutusel kaugelearenenud rinnavähi ravis
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Puudub
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Puudub
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Puudub
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Puudub
8.6 Ravi tulemused Eestis	Puuduvad publitseeritud andmed

<b>9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</b>			
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		1,086 tsüklit kuus, sest manustamine toimub 3-nädalase tsükli järgi	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku <i>arvutustehe:</i> $9.1 * 9.2.2 * 9.2.3$
1. aasta	30	6	$1,086 * 30 * 6 = 195$
2. aasta	40	8	348



3. aasta	50	10	543
4. aasta	50	11	597
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>Vähiregistri andmetel diagnoositi Eestis 2015a. 754 rinnavähi esmasjuhtu, kelledest 53%-l on haigus diagnoosimise hetkel II-IIIb staadiumis ja omakorda 75% nendest on kõrge relapseerumisriskiga e. lümfisõlm-positiivsed ja/või hormoonretseptor -negatiivsed. Kohalik testimiskogemus näitab, et 18% rinnavähi esmasjuhtudest on HER2-positiivsed.</p> <p><b>Tuginedes eelnevale kirjeldusele on eeldatav patsientide hulk, kes vajaksid adjuvantset varase HER2-positiivse rinnavähi ravi kuni 50 patsienti aastas.</b></p> <p>Näidustuse järgi saab maksimaalne kuuride arv olla 18 kuuri e. 12 kuud; kuid kuna patsiendid ei pruugi lülituda ravile aasta algusest, on kohalikule pikaajalisele kasutuskogemusele (trastuzumab+keemiravi) tuginedes, aastane keskmine ravipikkus keskmiselt 10,5 kuuri e. ~ 7 kuud. Ravi pertuzumabiga saavad patsiendid esimesel aastal keskmiselt 6 ravikuuri (4 kuud), alates teisest aastast on aastane keskmine 10,5 ravikuuri (~7 kuud).</p>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	229R	60% kogu teenuse mahust	
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	229R	20% kogu teenuse mahust	
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	229R	20% kogu teenuse mahust	

<b>10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele</b>	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Raviteenuse osutamiseks ei lisandu praegu kehtiva standardraviga võrreldes ühtegi lisateenust. Sarnaselt praegusele operatsioonijärgsele keemiaravile eelneb ravi manustamisele onkoloogi ambulatoorne visiit, tavapärased vereanalüüsid, ravimi infusioonilahuse valmistamine ja keemiaravi manustamine.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	Teenusele ei lisandu teenuseid
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Teenus ei asenda olemasolevat teenust vaid täiendab praegust operatsioonijärgset ravi
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Uusi ravijuhte ei lisandu
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või	Puuduvad

järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	HER-2 blokaadi sialdavate raviskeemide korral on vajalikud kardiaalse ohtuse tagamiseks uuringud vastavalt kehtivatele ravijuhistele.
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Andmed puuduvad
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Andmed puuduvad

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloo hoidja poole  
Kontaktandmed: [kadri.maegi-lehtsi@roche.com](mailto:kadri.maegi-lehtsi@roche.com)

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Farmakoökonomilise mudeli analüüsi esitab ravimi müügiloo hoidja.

### 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes *Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Ühendkuningriik (NICE)	Juuli 2018	NICE leidis, et Pertuzumabi kombinatsioonis kaksikraviga HER 2-positiivse varase rinnavähi adjuvantravis pole kulutõhus, kuna ravimi täiendkulu

		tõhususe määr võidetud kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta jäi suurusjärku 33 700 £- 52 136 £. Võidetud tervisetulem kolmikravi korral 0.56 QALY't. <i>Oluline on aga märkida, et antud otsus pole veel lõplik. ravimi müügiloahoidja on esitanud täiendavad lisaandmed, mille tulemusena hinnatakse taotlust uuesti</i> <sup>31</sup>
Austraalia (PBAC)	Juuli 2018	PBAC leidis, et Pertuzumabi kulutõhusus kombinatsioonis kaksikraviga HER 2- positiivse rinnavähi adjuvantravis on ebaselge ning ei pruugi kajastada tegelikke kulusid. Otsus pole lõplik, läbirääkimised Müügiloahoidjaga käivad <sup>32</sup>
Iirimaa (NCPE)	November 2018	Taotlus on ravimi müügiloahoidja poolt esitatud, kulutõhususe hindamine käimas ning raportit pole veel publitseeritud <sup>33</sup>
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Ei ole kohaldatav		

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>		Puudub Ravi on näidustatud üksnes HER2-positiivse varase rinnavähi ravis. Ravi viivad läbi üksnes onkoloogid.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>		Puudub Ravi tehakse maksimaalselt 18 tsükli e. 1 aasta
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>		Ei kohaldu
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine		Ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>		
Kõrge taastekkeriskiga (lümfisõlm positiivsed ja/või hormoonretseptor negatiivsed) HER2+ varane (II-III st) rinnavähk.  Mõistes, et Eesti haigekassa peab opereerima piiratud ressursside keskkonnas ning pingelise eelarvega, võiks kaaluda teenuse piiramist kuni andmete küpsemiseni vaid sõlm-positiivsetele haigetele, kellel on on kõige suurem tõenäosus haiguse retsidiveerimiseks ja/või		

### 13. Kasutatud kirjandus

*Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:*

*Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.*

*Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.*

*Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberandjal koopiad.*

1. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al; for the BCIRG 006 Investigators. BCIRG 006 phase III trial comparing AC→T with AC→TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2-amplified early breast cancer patients: 10-year follow-up analysis. Presented at: 38th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); December 8-12, 2015; San Antonio, TX.
2. 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.
3. Ferretti G, Fabi A, Felici A, Papaldo P. Improved prognosis by trastuzumab of women with HER2-positive breast cancer compared with those with HER2-negative disease. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):e337; author reply e338-339. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479395>.
4. Ehemann CR, Shaw KM, Ryerson AB, Miller JW, Ajani UA, White MC. The changing incidence of in situ and invasive ductal and lobular breast carcinomas: United States, 1999-2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(6):1763-1769. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454615>.
5. Burstein HJ, Winer EP. HER2 or not HER2: that is the question. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3656-3659.
6. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1652-1654. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236735>
7. Chia S, Norris B, Speers C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5697-704.
8. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Puzstai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*. 2009;14(4):320-368. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346299>
9. Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 1:S3-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11521719>.
10. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):118-145. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159189>
11. Baburin A, Aarelaid T, Padrik P, Valvere V, Innos K. Time trends in population-based breast cancer survival in Estonia: Analysis by age and stage. *Acta Oncologica* 2014; 53:226-234
12. Gianni L et al. Follow up results of NOAH, a randomized phase III trial evaluating neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab (CT+H) followed by adjuvant H versus CT alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer. ASCO 2013; *J Clin Oncol*. 31 (suppl; abs 503).
13. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer: a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort (the NOAH trial). *Lancet*. 2010;375:377-384
14. Goldhirsch A, Piccart-Gebhart MJ, Procter M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. *Cancer Res*. 2012;72(24) Supplement 3: doi: 10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-2.
15. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-2223.
16. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *JCO*. 2011; 29:4491-4497.
17. Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge GW, Geyer CE, Martino S, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Cancer Res*. 2012;72(24) Supplement 3: doi: 10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-5.
18. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:1273-1283.
19. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant

trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377–84

20. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell*. 2004;5(4):317-328.
21. Baselga J. Treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 7:vii36-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20943641>.
22. Nahta R, Hung MC, Esteva FJ. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res*. 2004;64(7):2343-2346. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15059883>.
23. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res*. 2009;69(24):9330-9336. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19934333>
24. Curigliano G, et al. *Ann Oncol* 2017; **28**:1700–1712
25. NCCN Breast Cancer Guidelines. Version 4, 2017 – February 7, 2018
26. Denduluri N, et al. *J Clin Oncol* 2018; ePub ahead of print
27. <https://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2018> (May 2018)
28. <http://www.esmo.org/content/download/117385/2059134/file/ESMO-MCBS-Version-1-1-Evaluation-Form-1.pdf> (Accessed May 2018)
29. Cherny NI, et al. *Ann Oncol* 2015; **26**:1547–1573
30. von Minckwitz G, et al. *N Engl J Med* 2017; **377**:122–131
31. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10184/documents/appraisal-consultation-document-3>
32. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-07/first-time-decisions-not-to-recommend-07-2018.pdf>
33. <http://www.ncpe.ie/drugs/pertuzumab-perjeta-for-her2-positive-breast-cancer/>

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.18
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	