

jaEESTI 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) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Ruum H201, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	6172323
1.4 Taotleja e-posti aadress	onkoteraapia@kliinikum.ee anneli.elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Tõnis Metsaots
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	6171610
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	tonis.metsaots@regionaalhaigla.ee

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	Adjuvantravi trastuzumabemtansiiniga HER2-positiivse II-III staadiumi patsiendil, kel on jääktuumor rinnanäärmes ja/või lümfisõlmedes pärast neoadjuvantravi taksaani ja HER2-sihtmärkraviga (trastuzumabi või pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooniga)
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist <u>ühe</u>, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hääreklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

- 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)²
- 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)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Vaatamata edusammudele HER2-positiivse rinnavähi ravis retsidiveerub haigus ühel naisel neljast, mistõttu püsib vajadus efektiivsemate ravivõimaluste järele varase haiguse ravis.¹⁻³

Varase rinnavähi ravi eesmärk on tervistumine.

Operatsioonieelne ehk neoadjuvantne ravi on tõestanud efektiivsust HER2-positiivse varajase rinnavähi ravis, kuid haiguse kõrge taastekkimise risk jääb püsima patsientidel, kellel on pärast neoadjuvantset ravi jääktuumor (residuaal-invasiivne kasvaja).⁴⁻⁵

Invasiivset jääkhaigust määratletakse, kui vähirakud on sedastatavad pärast ravi lõppu operatsiooni materjalis⁶

Patsiendid, kelle kasvaja ei ole neoadjuvantravi järgselt täielikult kadunud, vajavad seega tõhusamat post-operatiivset ravi ehk adjuvantravi. Eesmärk on vältida haiguse kordumist ja progresseerumist ravimatuks ehk metastaatiliseks haiguseks^{3,7-9}.

Trastuzumabemtansiini (T-DM1) monoravi HER2-positiivse varase rinnavähi adjuvantravis jääktuumoriga rinnanäärmes ja/või lümfisõlmedes pärast neoadjuvantravi taksaani ja HER2-sihtmärkraviga (trastuzumabi või pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsioon) on Euroopa Liidus registreeritud III faasi randomiseeritud uuringu KATHERINE tulemuste alusel.¹⁰

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ 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“

<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p>NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	<p>Trastuzumabemtansiini monoteraapia HER2-positiivse II-III staadiumis rinnanäärmevähi adjuvantravi täiskasvanud patsientidel, kellel on invasiivne jääkhaigus rinnanäärmes ja/või lümfisõlmedes pärast neoadjuvantravi taksaani ja HER2-sihtmärkraviga.</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>C.50</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Eesti Vähiregistri andmetel¹¹ on rinnanäärme vähk kõige sagedasem vähidiagnoos Eesti naistel ja jätkuvalt on 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%)¹².</p> <p>Rinnavähkidest 15-20% on HER2-positiivsed, ehk agressiivsemad, ravile halvasti alluvad ja lühema elulemusega kui HER2-negatiivsed vähid. HER2-positiivsed rinnavähid annavad kirurgilise ravi järgselt ka enam retsidiive⁽¹³⁻²⁰⁾. Seetõttu on nendel patsientidel suur kliiniline vajadus efektiivsema ravi järele. Parandades varase rinnavähi esmast ravi, suureneb potentsiaalne võimalus tervistuda.⁽²¹⁻²⁷⁾</p> <p><i>The Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC)</i> konsortsiumi poolt koostatud meta-analüüsis, mis hõlmab 12 rahvusvahelist kliinilist uuringut (11 955 patsienti) neoadjuvantravi näidustusel, on hästi näha, et jääktuumoriga patsientidel on lühem sündmusvaba elulemus ja üldine elulemus võrreldes nendega, kelle kasvaja reageeris operatsioonieelsele ravile ja kes said täieliku patoloogilise ravivastuse⁵.</p> <p>Operatsioonieelne ehk neoadjuvantne ravi on tõestanud efektiivsust HER2-positiivse varajase rinnavähi ravis, kuid haiguse kõrge taastekkimise risk jääb püsima patsientidel, kellel on pärast neoadjuvantset ravi invasiivne residuaalhaigus.⁴⁻⁵</p> <p>Patsiendid, kelle kasvaja ei ole täielikult kadunud neoadjuvantravi järgselt vajavad seega tõhusamat post-operatiivset ravi ehk adjuvantravi^{3,6-8}. Kuna metastaatiline rinnavähk on ravimatu haigus, tuleb tõhustada ravi haiguse varases staadiumis, et saavutada võimalikult kõrge tervistumise määr.</p> <p>Praegune süsteemravi standard HER2-positiivsetel varase rinnavähiga neoadjuvantset ravi saanud patsientidel, vastavalt rahvusvahelistele ravijuhistele, on sõltuvalt patoloogilisest ravivastusest, kas alustada jääktuumoriga patsientidel adjuvantravi trastuzumabemtansiiniga (14 tsükli) või pCR (patoloogiline täielik ravivastus) saanutel jätkata HER2-blokaadi trastuzumabiga ühe aasta jooksul (kokku 18 tsükli) lisades vajadusel endokriinravi hormoon-positiivsetel juhtudel ja/või kiiritusravi²⁸⁻³¹.</p> <p>Trastuzumabemtansiin on HER2 vastu suunatud antikeha ja tsütotoksilise preparaadi konjugaat, mis sisaldab trastuzumabi (HER2-vastane IgG1 antikeha), mis on kovalentselt seotud keemiaraviga - mikrotoobulite inhibiitori DM1-ga (maitansiini derivaat).</p> <p>Trastuzumabemtansiinil omab nii trastuzumabi kui DM1 toimet: kemoterapeutikumi (DM1)</p>	

konjugatsioon trastuzumabiga tagab tsütotoksilise aine selektiivse vabanemise HER2 üleekspressiooniga kasvajarakkudes, mis lõpptulemusena viib raku surmani.

KATHERINE uuringus said trastuzumabemtansiin adjuvantravist kasu kõrge haiguse taastekke riskiga patsiendid ehk patsiendid, kellel oli jääktuumor pärast neoadjuvantravi lõppu. Sellel patsientide grupil vähenes haiguse taastekke ja surma risk 50% (HR 0.50; 95% CI = 0.39, 0.64; $p < 0.001$) võrreldes olemasoleva standardraviga¹.

Adjuvantravi pikkus on 14 ravitsükli ja kindel ravipikkus võimaldab ravikuludid paremini hinnata. Adjuvantravi järgselt tervistunud patsientide arvelt väheneb metastaatilise haigusega seotud ravikulu, mida on raskem prognoosida, kuna ravi kestab kuni patsiendi surmani.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Trastuzumabemtansiini on uuritud III faasi randomiseeritud mitmekeskuselises uuringus KATHERINE, kus hinnati trastuzumabemtansiini efektiivsust HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kellel oli invasiivne jääkkasvaja (patsiendid, kes ei saavutanud patoloogilist täielikku ravivastust (pCR)) rinnas ja/või regionaalsetes aksillaarsetes lümfisõlmedes pärast keemiaravi ja HER2-vastast ravi sisaldanud preoperatiivse süsteemse ravi lõppu¹⁰.

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Uuringusse värvati 1486 HER2-positiivse rinnavähiga patsienti, kellel oli invasiivne jääkkasvaja (patsiendid, kes ei saavutanud patoloogilist täielikku ravivastust (pCR)) rinnas ja/või aksillaarsetes lümfisõlmedes pärast keemiaravi ja HER2-vastast ravi sisaldanud preoperatiivse (neoadjuvantse) süsteemravi lõppu. Uuringu patsiendid randomiseeriti 1:1 kahte ravirühma:

- Trastuzumabemtansiin monoravi (743 pts)
- Trastuzumab monoravi (võrdlusrühm, 743 pts)

Patsientide vanuse mediaan oli ligikaudu 49 aastat (vahemik 23...80 aastat). Uuringurühmades olid sarnased kasvaja prognostilised tunnused, sealhulgas hormoonretseptorite staatus (positiivne: 72,7 vs 71.9%, negatiivne: 27,3 vs 28.1 %), kliiniline staadium haiguse diagnoosimise ajal (mitteopereeritav: 25,6 vs 24.9%, opereeritav: 74,4 vs 75.1%)

Enamik patsiente (75,9 vs 77.9%) olid saanud antratsükliini sisaldavat neoadjuvantset keemiaravi. 19,8 vs 19.2% patsientidest said neoadjuvantravi osana lisaks trastuzumabile veel ühte HER2-vastast ravimit; 93,8% nendest patsientidest said pertuzumabi. Kõik patsiendid olid saanud neoadjuvantse kemoterapia osana taksaane.

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

Trastuzumabemtansiini manustati intravenoosselt annuses 3,6 mg/kg 21-päevase tsükli 1. päeval. Patsiendid said ravi trastuzumabemtansiini kokku

	14 tsüklit
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Trastuzumabi manustati intravenoosselt annuses 6 mg/kg 21-päevase tsükli 1. päeval. Patsiendid said ravi trastuzumabiga kokku 14 tsüklit.
4.2.4 Uuringu pikkus	Aprill 2013 – detsember 2015 Jälgimisperioodi mediaan uuringu populatsioonis oli 41,4 kuud trastuzumabemtansiin-rühmas ja 40,9 kuud trastuzumab-rühmas.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Invasiivse haiguse vaba elulemus (<i>invasive-disease-free survival</i> , iDFS) – aeg randomiseerimisest kuni ühe järgneva sündmuse tekkeni: <ul style="list-style-type: none"> • ipsilateraalse invasiivse rinnavähi taasteke • ipsilateraalse lokoregionaalse invasiivse rinnavähi taasteke • haiguse kaugmetastaasi teke • vähi teke teise rinda (kontralateraalne) • surm
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Esimese vaheanalüüsi (25.07.2018) andmed: <ul style="list-style-type: none"> • 3-aasta iDFS juhtumivaba määr trastuzumabemtansiiniga 88,27% ja trastuzumabrühmas 77,02% (HR=0,50; 95% CI: 0,39-0,64); p<0,0001 • iDFS tulemus trastuzumabemtansiiniga oli kõigis patsientide alarühmades sarnane (residuaaltuumori suurus, lümfisõlmede haaratus, HR staatus, neoadjuvantse ravi valik)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ul style="list-style-type: none"> • iDFS, s.h. teine primaarne mitterinnanäärme vähk • haigusvaba elulemus (<i>disease-free survival</i>, DFS) • üldine elulemus (<i>overall survival</i>, OS) • kaugmetastaaside vaba elulemus (<i>distant recurrence-free survival</i>, DRFS)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Esimese vaheanalüüsi (25.07.2018) andmed: <ul style="list-style-type: none"> • 3-aasta iDFS (s.h. teine primaarne mitterinnanäärme vähk) juhtumivaba määr: trastuzumabemtansiiniga 87,7% ja trastuzumabrühmas 76,9% (HR=0,51; 95% CI: 0,40-0,66); p<0,0001 • 3-aasta haigusvaba elulemuse (DFS) juhtumivaba määr: trastuzumabemtansiiniga 87,41% ja trastuzumabrühmas 76,9% (HR=0,53; 95% CI: 0,41-0,68); p<0,0001 • 5-aasta üldise elulemuse (OS) määr (järgmine vaheanalüüs – juuli 2020 ja lõplikud andmed 2023 pärast 10-aastast jälgimisperioodi): trastuzumabemtansiiniga 92,1% ja trastuzumabrühmas 86,8% (HR=0,70; 95% CI: 0,47-1,05); p<0,0848

	<ul style="list-style-type: none"> • 3-aasta kaugmetastaaside vaba (DRFS) määr: trastuzumabemtansiiniga 89,7% ja trastuzumabrühmas 83,0% (HR=0,60; 95% CI: 0,45-0,79); p<0,0003
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
	3-4. astme kõrvaltoimed T-DM1 vs trastuzumab
Väga sage ($\geq 1/10$)	<p>Väga sageda määraga 3-4 astme kõrvaltoimeid ei esinenud</p> <p><u>1-4 astme kõrvaltoimetest</u> esines väga sageda määraga:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Väsimus (49.5 vs 33.8%) -Iiveldus 41,6 vs 13.1%) -Trombotsüütide arvu vähenemine (28.5 vs 2.4%) -ASAT tõus (28.4 vs 5.6%) -Peavalu (28.4 vs 16.8%) -Artralgia (25.9 vs 20.6%) -Kiiritusdermatiit (25.4 vs 27,6%) -ALAT tõus (23.1 vs 5.7%) -Ninaverejooks (21,5 vs 3.5%) -Perifeerne neuropaatia (18.6 vs 6.9%) -Kõhukinnisus (17 vs 8.2%) -Lihavalu (15.4 vs 11.1%) Iiveldus (14.6 vs 5.1%) Unetus (13.6 vs 11.9%) Köha (13.5 vs 11.9%) Suukuivus (13.5 vs 1.3%) Gripilaadne haigus (13.5 vs 12,1%) Kuumahood (12.8 vs 20.3%) Valu (12.6 vs 12.8%) Kõhulahtisus (12.3 vs 12.5%) Jäsemevalu (11.6 vs 9.7%) Stomatiit (10.8 vs 3.8%) Palavik (10.4 vs 4.0%) Aneemia (10.0 vs 8.3%)
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<p>3-4. astme kõrvaltoimed</p> <ul style="list-style-type: none"> -Trombotsüütide arvu vähenemine (5,7 vs 0.3%) -Hüpertensioon (2 vs 1.2%) -Perifeerne sensoorne neuropaatia (1,4 vs 0%) -Kiiritusdermatiit (1,4 vs 1.0%) -Neutrofiilide arvu vähenemine (1,2 vs 0.7%) -Hüpokaleemia (1,2 vs 0.1%) -Väsimus (1,1 vs 0.1%) -Aneemia (1,1 vs 0.1%)
Masked kõrvaltoimed	3-4. astme kõrvaltoimed: 25,7 vs 15,4%
Võimalikud tüsistused	Raviga seotud surmajuhte esines T-DM1 rühmas 1: trombotsütopeeniaga patsient sai kukkumise tagajärjel intrakraniaalse verejooksu.

	Trastuzumabi saanud patsientide rühmas surmajuhtumeid ei esinenud.
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
Pole kohaldatav. Spetsiifiline kõrvaltoimete ravi vajadus puudub. Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimete ravi oli tavapärane ja sümptomite põhine.	
3.astme ASAT/ALAT aktiivsuse suurenemise või hüperbilirubineemia korral tuleb trastuzumabemtansiini doosi redutseerida.	
4.astme ASAT/ALAT aktiivsuse suurenemise või hüperbilirubineemia korral tuleb ravi trastuzumabemtansiiniga lõpetada	
4. astme trombotsütoopenia korral on trombotsüütide taastumise järgselt vaja trastuzumabemtansiini doosi redutseerida	
3. või 4. raskusastme perifeerne neuropaatia esinemisel on vaja ravi trastuzumabemtansiiniga peatada, kuni see on taandunud raskusastmeni ≤ 2 .	
4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas	
Taotluse koostajal puuduvad andmed teiste riikide kohta, kus ravim on ravikindlustatuile kättesaadav.	
Trastuzumabemtansiin on taotletava näidustuse poolt heaks kiidetud FDA poolt 03.03.2019	
Euroopa Ravimiameti CHMP komisjon väljendas oma positiivset arvamust 14.11.2019 ja tavapäraselt eeldatakse näidustuse registreerimist 67 päeva hiljem	

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	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused	
<i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>	
1. trastuzumab	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 soovituselise aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. AGO ravijuhised ²⁸ <i>(Diagnosis and Treatment</i>	2019.1	Soovitatakse kasutada jääktuumoriga patsientide	AGO recommendation: + <i>(This investigation or therapeutic intervention is of limited benefit</i>

<i>of Patients with early and advanced Breast Cancer Guidelines of the AGO Breast Committee)</i>		adjuvantraviks 14 ravikuuri	<i>for patients and can be performed)</i> Oxford grades of recommendations - B <i>(consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies)</i> Oxford levels of evidence - 1B <i>(Individual randomised controlled trials (with narrow Confidence Interval))</i>
2. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ²⁹	2019	Patsientidel, kel püsib invasiivne residuaaltuumor pärast neoadjuvantse keemiaravi ja HER2-vastase ravi lõpetamist, vähendab adjuvantse trastuzumabi asendamise T-DM1-ga (trastuzumabemtansiin) invasiivse rinnavähi retsidiivi või surma riski 50% ning on soovitatav raviviis pärast ravimi registreerimist	
3. St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer ³⁰	2019	Konsensuspaneeli eksperdid soovivad tungivalt trastuzumab-emtansiini patsientidele, kellel on neoadjuvantse keemiaravi ja trastuzumab- või trastuzumab- ja pertuzumab-kombinatsioonravi järgselt invasiivne vähk	Category IA I - Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity A - Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
4. NCCN rinnavähi ravijuhis <i>National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines in oncology: breast cancer</i> ³¹	3.2019	Kõrgeima tõenduspõhisusega soovitatakse trastuzumabemtansiini HER2-positiivse jääktuumoriga patsientide raviks	Category 1 Based on upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<p>5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
<p>KATHERINE uuring täitis oma esmase tulemusnäitaja – trastuzumabemtansiin monoravi kasutamisel võrreldes trastuzumabiga väheneb haiguse taastekke või surma risk 50% (HR=0,50, 95%CI [0,39;0,64], p<0,0001). Ravikasu said kõik invasiivse jääktuumoriga patsiendid, s.h. väikese jääktuumoriga (≤ 1cm) ja lümfisõlm-negatiivsed patsiendid (HR=0,60, 95%CI [0,33;1,12]).</p>			

Uusi ja seni teadamata ohutussignaale ei ilmnenu. Sagedasemad kõrvaltoimed, mis viisid annuse vähendamiseni olid laboratoorsed kõrvalekalded (1-2 astme asümptomaatilised ja taandusid annuse vähendamisel ja/või ravi katkestamisel)

Elukvaliteeti mõõdeti KATHERINE uuringus EORTC (QLQ-C30) ja QLQ–Breast Cancer (QLQ-BR23) küsimustike abil. Uuringu ajal olid mõlema uuringurühma QLQ-C30 ja QLQ-BR23 küsimustike mediaantulemused sarnased.

Kliiniliselt olulisi (≥ 10 punkti) muutuseid ei esinenud kummastki uuringurühmas.

Trastuzumabemtansiin rühmas raporteeris enam patsiente mingil ajahetkel sümptomite halvenemist.

Üldine tervislik seisund ja funktsionaalne seisund ei muutunud uuringu jooksul ehk säilitati uuringueelne seis mõlemas uuringu rühmas.³²

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Trastuzumabemtansiini soovitatav annus on 3,6 mg/kg kehakaalu kohta, manustatuna veeniinfusiooni teel 3 nädalase intervalliga 14 tsükli.

Enne järgmise ravikuuri manustamist tehakse tavapärased vereanalüüsid ja hinnatakse patsiendi seisundit ning ravitaluvust. Sümptomaatiliste kõrvaltoimete korral võib vaja olla trastuzumabemtansiini annust vähendada, või ravi ajutiselt katkestada (annuse vähendamise skeem vt. Ravimi tootemaduste kokkuvõte)³³

Ravimi infusioonilahuse ettevalmistamine haigla apteegis ja ravimi manustamine ambulatoorse ravi osakonnas on tavapärased ning mingeid erinõudeid ei kohaldu.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Teenust osutavad vaid vähiraviga tegelevad tervishoiuasutused, kellel on olemas vastav tegevusluba -SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) -SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) -Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Ambulatoorne raviteenus
7.3 Raviarve eriala	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi tähenduses).
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei kohaldu
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	Personali täiendõppe vajadus puudub. Ravi määrab süsteemravi pädevust omav onkoloog.
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	Ravi saavad ordineerida ainult spetsiaalse väljaõppe saanud onkoloogid (kiiritus- ja keemiaravi

tähenduses).

Ravi manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Taotletaval näidustustel ei ole kasutusel. Ravim on kasutusel kaugelearenenud haiguse teise valiku ravimina
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	Puudub

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Planeeritud ning maksimaalne ravikuuride arv on 14. KATHERINE uuringu alusel lõpetas planeeritud 14 ravikuuri 71,4% patsientidest (kõrvaltoimete tõttu lõpetanud patsientidel oli lubatud üle minna trastuzumabile). T-DM1 doosireduktsiooni vajab 14.3% patsientidest	
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 <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku <i>arvutustehe: 9.1*9.2.2 * 9.2.3</i>
1. aasta	20	6	120
2. aasta	25	9	225
3. aasta	28	10.5	294
4. aasta	28	10,5	294
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>			
Eesti Vähiregistri 2016a. andmetel diagnoositi Eestis 767 uut rinnanäärmevähi esmasjuhtu, millest 54% oli regionaalse leviku või naaberorganhaaratusega (e. II-IIIst). HER2-positiivsus esineb 15-20% rinnavähi juhtudest.			

Eeldatav patsientide hulk, kellel jääb jääktuumor ka pärast neoadjuvantset ravi ja kes seetõttu vajaksid adjuvantset varase HER2-positiivse rinnavähi ravi T-DM1-ga, on 20-28 patsienti aastas (eeldades, et patsiendid saavad neoadjuvantses ravis pertuzumabi). Kui patsient saab neoadjuvantses ravis vaid trastuzumabi, on residuaalhaigusega patsientide arv suurem. Seoses rinnavähi esinemissageduse tõusuga (~3% aastas), on tõenäoline edaspidine vajaduse kasv.

Näidustuse järgi saab maksimaalne ravikuuride arv olla 14 ravikuuri. Kuna patsiendid lülituvad ravile aasta lõikes erinevalt, siis kohalikule pikaajalisele kasutuskogemusele (trastuzumab adjuvantravi näidustusel) tuginedes, on keskmine ravipikkus 10,5 kuuri ~ 7 kuud. Ravi trastuzumabemtansiiniga saavad patsiendid esimesel aastal keskmiselt 6 ravikuuri (4 kuud), alates 3 aastast võiks keskmine ravipikkus olla 10,5 ravikuuri.

Täpsema patsientide arvu ennustamiseks puudub teenuse taotluse koostajal andmed

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel

Tabel 9.4.1 saab tugineda vaid orienteeruvatele protsentuaalsetele osakaaludele, mis pärinevad eelnevate aastate Haigekassa teenuse osutamise statistikale.

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia, 229R	60% kogu teenuse mahust
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia, 229R	15% kogu teenuse mahust
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia, 229R	25% kogu teenuse mahust

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Raviteenuse osutamiseks ei lisandu praegu kehtiva standardraviga võrreldes ühtegi lisateenust. Samaselt keemiaraviga eelneb ravi manustamisele onkoloogi ambulatoorne visiit, tavapärased vereanalüüsid, ravimi infusioonilahuse valmistamine ja keemiaravi manustamine.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	Ei lisandu
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Teenuse ei asenda olemasolevat teenust, vaid täiendab kasutusel olevat operatsioonijärgset ravi
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhudega?	Uusi ravijuhude ei lisandu
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.	Teenuse osutamisega ei kaasne vajadust profülaktiliselt väljakirjutada (soodus)ravimeid ja/või meditsiiniseadmeid.

10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	Sarnaselt hetkel kehtivale korrale on vajalik enne HER-2-ravi alustamist ja ravi ajal vastavalt käsitusjuhiste reguleeritud hinnata vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) tagamaks, et LVEF on normivahemiku piirides
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

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgemüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügilohoidja poole

Kontaktandmed: kadri.maegi-lehtsi@roche.com

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügilohoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügilohoidja poole

Kontaktandmed: kadri.maegi-lehtsi@roche.com

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
Ühendkuningriik (NICE)		Trastuzumabemtansiini kulutõhususe analüüs HER2-positiivse rinnavähi adjuvantravis on

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus⁸ "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

⁹ Kätesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

		hindamisel, publikatsioon on oodata 10. juuni 2020 https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10468/documents
Kanada (pCODR)	August 2019	Trastuzumabemtansiini kulutõhususe anlüüs HER2-positiivse rinnavähi adjuvantravis on hindamisel https://www.cadth.ca/trastuzumab-emtansine-kadcyla-early-breast-cancer-ebc-details
Šotimaa (SMC)		Ei ole veel trastuzumabemtansiini kulutõhusust hinnanud.
Austraalia (PBAC)		Ei ole veel trastuzumabemtansiini kulutõhusust hinnanud.
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Ei ole kohaldatav		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
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>		Ravim manustatakse intravenoosselt meditsiinipersonali järelvalve all, seega on vähetõenäoline, et ravimit saaks väärkasutada Ravi on näidustatud üksnes HER2-positiivse varase rinnavähi ravis. Ravi viivad läbi üksnes onkoloogid. Teenuse kasutamine on põhjendatud vaid eelpool nimetatud kriteeriumite alusel.
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 14 tsükliks
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		
Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks peab see vastama eelpooltoodud tingimustele.		

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 paberkandjal koopiad.

1. Baselga J, Coleman RE, Cortés J, et al. Advances in the management of HER2-positive early breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;119:113–122;
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5662944/pdf/nihms914329.pdf>
2. Möbus V, Hell S, Schmidt M. Assessing the clinical benefit of systemic adjuvant therapies for early breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2017; 77:1079–1087;
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5658231/>
3. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. 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. *SABCS 2015*
<https://www.ascopost.com/issues/march-10-2016/final-analysis-of-bcirg-006-supports-use-of-nonanthracycline-containing-regimen-in-treatment-of-women-with-early-breast-cancer/>
4. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, 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. *Lancet Oncol* 2016;17:791–800;
<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1470-2045%2816%2900163-7>
5. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384:164–172;
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673613624228?token=CC8BEE058814E5466A883105A3897237DF0CBB252836BB5E86D0DCFAB52DAC68EDFDF3A866F7CC4674E1D248E64061E4>
6. Rose BS, Winer EP, Mamon HJ. Perils of the pathologic complete response. *J Clin Oncol* 2016; 34:3959–3962;
<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2016.68.1718>
7. Scharl A, Kühn T, Papatthemelis T, et al. The right treatment for the right patient - personalised treatment of breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75:683–691;
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4520989/>
8. Savci-Heijink CD, Halfwerk H, Hooijer GK, et al. Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150:547–557;
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10549-015-3352-0.pdf>
9. Chung C & Lee R. Neoadjuvant chemotherapeutic and targeted therapies for early-stage, high-risk breast cancer. *Eur Oncol Haematol* 2014; 10:28–34;
https://www.researchgate.net/profile/Clement_Chung/publication/274712838_Neoadjuvant_Chemotherapeutic_and_Targeted_Therapies_for_Early-stage_High-risk_Breast_Cancer/links/55273f720cf2e486ae40fd37.pdf
10. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:617-628
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1814017?articleTools=true>
11. Eesti Vähiregister
http://pxweb.tai.ee/PXWeb2015/pxweb/et/02Haigestumus/02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/?rxid=1509309e-f497-4621-9384-d3b87436c49b
12. 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
<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/0284186X.2013.806992?needAccess=true>
13. 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;
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479395>
14. 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>.
15. Burstein HJ, Winer EP. HER2 or not HER2: that is the question. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3656-3659.
<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2005.10.910>
16. 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>
17. 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.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001334>

18. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai 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>
19. 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>.
20. 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>
21. 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). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.503
22. 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; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20113825>
23. 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; https://cancerres.aacrjournals.org/content/72/24_Supplement/S5-2.
24. 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; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23917950>
25. 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; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042958>
26. 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; https://cancerres.aacrjournals.org/content/72/24_Supplement/S5-5.abstract
27. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:1273-1283; <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0910383?articleTools=true>
28. AGO (German Gynecological Oncology Group). Guidelines of the AGO Breast Cancer Committee. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/EN/Updated_Guidelines_2019.pdf
29. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30: 1194–1220, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz173 Published online 4 June 2019; <https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/Early-Breast-Cancer>
30. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early stage breast cancer. The St Gallen international consensus guidelines for the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2019 00: 1–17, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz235 Published online 2 August 2019; <https://academic.oup.com/annonc/advance-article/doi/10.1093/annonc/mdz235/5543097>
31. *National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines in oncology: breast cancer version 3.2019-September 6.2019 .* https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
32. Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients (pts) with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *ASCO 2019 (Poster 513)*; https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.513
33. *Trastuzumabemtansin SpC* <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h885.htm>

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	

<i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	