

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Onkoloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>Hiiu 44, Tallinn 11619</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel. 617 2436</i>
E-posti aadress	<i>onkoloogideselts@gmail.com</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Taotluse koostanud: dr Riina Kütner onkoloog-mammoloog SA Põhja Eesti Regionaalhaigla Tel: [REDACTED] riina.kytner@regionaalhaigla.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoteraapia</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	229R
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Perjeta (pertuzumab) kombinatsioon Herceptini (trastuzumab) ja keemiaraviga HER2-positiivse rinnavähi neoadjuvantses ravis lisamine teenusele 229R</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu ¹ <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input checked="" type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

	<input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
--	---

3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Rinnanäärme vähk on kõige sagedasem vähidiagnoos naistel ja maailmas tervikuna naiste vähisurmadel 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 retsidiive³⁻¹⁰.

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. Vaatamata olemasolevatele ravivõimalustele tekib 30% patsientidest siiski haiguse retsidiiv – lokaalselt taastekkinud või metastaatiline haigus. Täna veel loetakse metastaatilist haigust ravimatuks, kuid parandades varase rinnavähi ravivõimalusi, loome tingimused pikemaks elulemuseks kui senini.

Neoadjuvantseks nimetatakse ravi, mida manustatakse enne kirurgilist sekkumist ja mille eesmärgiks on:

- muuta opereeritavateks vähid, mida algselt ei olnud võimalik kirurgiliselt ravida
 - vähendada kasvaja massi nii palju, et saaks rakendada rinda säästvat lõikust
- Neoadjuvantravi on standard lokaalselt levinud haiguse korral. Rahvusvahelised ravijuhised soovivad neoadjuvantset ravi rakendada juhul kui on tegemist lokaalselt levinud, suure primaartuumori või põletikulise rinnavähiga¹¹⁻¹².

Neoadjuvantravil on mitmeid eeliseid adjuvantravi (operatsiooni järgne) ees:

- süsteemse raviga alustatakse vahetult peale diagnoosimist (võimaldab pidurdada mikrometastaaside levikut)
 - võimalus hinnata konkreetse ravi efekti ja vajadusel ravi muuta – säästa patsienti ebaefektiivse keemiaravi kõrvaltoimetest
 - muudab algselt mitte-opereeritavad vähid opereeritavateks ja suurendab tervistumise määra
 - muudab kasvaja paremini opereeritavaks ja suureneb võimalus teostada rinda säästvat lõikust
 - väheneb korduvate operatsioonide vajadus.
- Umbes 20% patsientidest, kes pole saanud neoadjuvantset ravi, vajavad kordusoperatsiooni kuna operatsiooni materjali lõikepinnal on leitavad kasvajarakud⁴⁹. Neoadjuvantne ravi võimaldab viia kordusoperatsioonide vajaduse 0%-ni.
- kui on võimalik kirurgiliselt eemaldada kogu maliigne protsess, pikeneb oluliselt ka üldelulemus

HER2-positiivse rinnavähi ravi ja prognoosi on väga oluliselt mõjutanud trastuzumabravi kasutuselevõtt. Trastuzumabi lisamisega keemiaravile on saavutatud statistiliselt ja kliiniliselt oluline elulemuse pikenemine. **Praegune HER2-positiivse varase s.h lokaalselt levinud rinnavähi neoadjuvantravi** on trastuzumabi kombinatsioon keemiaraviga (antratsükliinravi skeemid, dotsetakseel, karboplatiin) 3-6 tsüklit, millele järgneb adjuvantravina trastuzumab monoravi 1 aasta vältel.

Vaatamata olemasolevale standardravile on kõrge riskiga (tuumor ≥ 2 cm, kõrge relapseerumisriskiga 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.

Eesti Vähiregistri andmetel 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%)⁵⁵.

Seetõttu on nendel patsientide suur kliiniline vajadus efektiivsema ravi järele. Parandades varase rinnavähi esmast ravi, suureneb potentsiaalne võimalus tervistuda või lükata edasi haiguse taastekke ja pikendada elulemust patsientidel, kes ei tervistu¹³⁻¹⁹.

Pertuzumab on näidustatud kombinatsioonis trastuzumabi ja keemiaraviga HER2-positiivse lokaalselt levinud, põletikulise või suure retsidiveerumise riskiga rinnanäärmevähi varajases staadiumis täiskasvanud patsientidel neoadjuvantses ravis.

pCR (pathological complete response) – **patoloogiline ravivastus** on kliinilistes uuringutes, mis tehtud varajase rinnavähi näidustusel, üks oluline tulemusnäitaja efektiivsuse hindamiseks. Efektiivsust väljendavad kaugtulemused võtavad aega aastakümneid ja seetõttu on võetud kasutusele kiiremini saavutatavad tulemusnäitajad. Potentsiaalset kliinilist kasu hinnates tuleb lisaks lühiajalistele tulemusnäitajatele arvestada ka ohutusprofiiliga. Enamustes varase rinnavähi uuringutes (NeoSphere, TYPHAENA, HannaH, NeoALTTO, CHER-LOB, GeparQuattro, GeparQuinto) on kasutatud pCR kui esmast efektiivsuse tulemusnäitajat. pCR defineeritakse mitmel moel:

- **bpCR**; breast pathological complete response – invasiivse vähi puudumine rinnanäärme operatsiooni ajal
- **tpCR**; total pathological complete response – täielik patoloogiline ravivastus ehk invasiivne vähk puudub nii rinnanäärme kui regionaalsetes lümfisõlmedes operatsiooni ajal
- **GBG pCR**; German Breast Group pCR – Saksamaa Rinna Grupi definitsioon patoloogilisele ravivastusele ehk invasiivne vähk puudub nii rinnanäärme kui regionaalsetes lümfisõlmedes operatsiooni ajal

Kui kasvaja pole neoadjuvantravi järgselt rinnanäärme koes ega lümfisõlmedes patoloogiliselt sedastatav, paranevad ka haiguse kaugtulemused ehk üldelulemus.

pCR peetakse varase rinnavähi uuringutes kaug-tulemusnäitajate nagu EFS (event-free survival – sündmusvaba elulemus) ja OS (overall survival – üldelulemus) surrogaadiks ehk muutused pCR kajastuvad ka sündmusvabas ja üldelulemuses.

Tänaseks on kogunenud hulgaliselt andmeid, mis tõestavad, et lühiajaline tulemusnäitaja pCR on seotud ja peegeldab kaugtulemusi – pikenevad nii haigusvaba elulemus (DFS), sündmusvaba elulemus (EFS) kui ka üldelulemus (OS)²⁰⁻²⁸.

Hiljuti avaldatud meta-analüüs, kuhu oli kaasatud enam kui 12 000 patsienti, näitas tugevat seost pCR ja sündmusvaba elulemuse (EFS) vahel agressiivsete vähivormide, sh HER2-positiivse rinnavähi, korral⁵⁰.

German Breast Group (GBG) ja Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie-Breast (AGO-B) avaldasid meta-analüüsi 7 rinnavähi neoadjuvantsest uuringust, millest kaks oli tehtud HER2-positiivse rinnavähiga patsientidel. Sellest selgub, et muutused pCR kajastuvad ka kaugtulemustes olenemata pCR definitsioonist. Just GBG pCR osas leiti kõige tugevam seos kaugtulemusnäitajatega nagu haigusvaba elulemus ja üldelulemus – DFS HR=2,85; (95% CI:1,69-4,83) ja OS HR=14,11 (95% CI:1,93-103,03) HER2-positiivse rinnavähiga patsientidel⁵¹.

MD Anderson Cancer Center tehtud retrospektiivse analüüsist HER2-positiivsetel rinnavähiga patsientidel selgub, et neil, kes saavutasid neoadjuvantse raviga pCR, vähenes oluliselt 5-aasta lokoregionaalse haiguse tekke risk (100% vs 95%; p=0,011), kaugmetastaaside tekke risk (96% vs 80%; p<0,001) ning haiguse taastekke risk (96% vs 79%; p<0,001) ja pikenes üldelulemus (95% vs 84%; p=0,006). Analüüsist selgus, et patsientidel, kes pCR ei saavutanud, taastekkis haigus kõige

suurema tõenäosusega ($HR=4,09$; $95\% CI:1,67-10,04$; $p=0,002$), ning sama ilmnes ka surma osas ($HR=4,15$; $95\% CI:1,39-12,38$; $p=0,001$)⁵².

pCR varase rinnavähi uuringu esmase efektiivsus-tulemusnäitajana on aktsepteeritud nii FDA (US Food & Drug Agency) kui EMA (European Medicines Agency) poolt³⁰⁻³¹.

Perjeta (pertuzumab) on esimene 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 etapp⁵³.

Monoklonaalne antikeha Herceptin (trastuzumab) seondub HER2-retseptori IV aladomeeniga ja blokeerib vähiraku signaalitee.

Perjeta (pertuzumab) ja Herceptin (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 ravis³²⁻³⁵.

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Perjetat (pertuzumab) on uuritud kahes II-faasi randomiseeritud avatud kliinilise uuringus neoadjuvantsel näidustusel – NeoSphere (registreerimis-uuring) ja TRYPHAENA (ohutusuuring)³⁶⁻³⁹.

2016 aasta detsembris toimunud San Antonio Rinnavähi sümpoosiumil (SABCS) avaldati kolmanda II-faasi ohutusuuringu BERENICE esmased tulemused (kardiaalne ohutus antratsükliinravi kombinatsiooniga) pertuzumabi lisamisel varase rinnavähi neoadjuvantravile⁴⁷⁻⁴⁸.

Neoadjuvantravi uuringud võimaldavad hinnata uuritava ravimi otsest toimet vastavalt patoloogilistele muutustele organis, mitte kaudset radioloogilist leidu või kaugtulemusi nagu üldelulemus.

NeoSphere uuringus³⁷⁻³⁸ hinnati pertuzumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis trastuzumabi ja taksaaniga HER2-positiivse varase rinnavähi neoadjuvantravis. Selle registreerimis-uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli bpCR (patoloogiline ravivastus rinnanäärmes), mis paranes statistiliselt ja kliiniliselt oluliselt (**+16,8%**) võrreldes tavaraviga (trastuzumab+docetaxel) – 45,8% vs 29,0% ($p=0,0141$). See kliiniliselt ja statistiliselt oluline tulemus kandub üle efektiivsuse kaugtulemustele – haigusvabale-, progressioonivabale- ja üldelulemusele (DFS; disease-free survival, PFS; progressioon-free survival, OS; overall survival) ja mida uuringu tulemustes väljendatakse riskisuhte (HR; hazard ratio) parenemisega. Pertuzumabi lisamine tavaravile ei suurendanud ohutusriske.

TRYPHAENA³⁹ uuringus hinnati pertuzumabi ohutust ja efektiivsust lisatuna trastuzumabile ja erinevatele keemiaravi kombinatsioonidele (sh antratsükliinravile) kas samaaegselt või järjestikulise ravina. Uuringutulemused näitavad, et pCR määr oli kõrge ja võrreldav kõigis kolmes uuringurühmas:

- 61,6% **pertuzumab**+trastuzumab+FEC -> **pertuzumab**+trastuzumab+docetaxel rühmas
- 57,3% FEC -> **pertuzumab**+trastuzumab+docetaxel rühmas
- 66,2% **pertuzumab**+trastuzumab+docetaxel+carboplatin rühmas

Pertuzumab oli neoadjuvantses ravis hästi talutav ja ohutusprofiil oli sarnane trastuzumabi ja keemiaravi omale. Pertuzumabi lisamine ei suurendanud kardiaalsete kõrvaltoimete tekkeriski.

Ohutus- ja efektiivsusandmed pertuzumabi neoadjuvantses uuringutes sarnanesid metastaatilise rinnavähi uuringute andmetele (CLEOPATRA)⁴⁴.

BERENICE ⁴⁷⁻⁴⁸ uuringus hinnati kardiaalset ohutust kui neoadjuvantsele antratsükliinravi ja trastuzumabi kombinatsioonile lisati pertuzumab. Tegemist on EMA registreerimisjärgse ohutusuuringuga, mille andmed toetavad NeoSphere ja TYPHAENA uuringute tulemusi. Uusi senini kirjeldamata kõrvaltoimeid ei registreeritud.

<i>J r k n r.</i>	<i>Uuring u autori(t e) nimed</i>	<i>Uri ngu kvali teet⁷</i>	<i>Uuringus se hõlmatud isikute arv ja lühiselo mustus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d) tulemus(e d), mida mõõdeti/ hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgi mise perio d</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
1.	WO206 97 – NeoSphere; L.Gianni	B	417 varase HER2- positiivse opereerita va või mitte- opereerita va lokaalselt levinud või põletikuli se rinnavähi ga (primaart uumor >2 cm) patsienti, kelle üldseisun d vastas ECOG PS 0-1 ja südame vasaku vatsakese väljutusfr aktsioon (LVEF)	2. Perjeta + Herceptin + docetaxel 3. Perjeta + Herceptin 4. Perjeta + docetaxel kõikides harudes manustati 4 tsükli ravi (12 nädalat) enne operatsio ni	operatsio nijärgne bpCR (<i>breast pathologi cal complete response</i>) määr	kliiniline ravivastus , aeg kliinilise ravivastus e tekkeni, rinda säästva operatsio ni määr ja ohutus	1. Herceptin+doce taxel	2007 - 2014

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

			oli $\geq 55\%$					
2.	BO2228 0 – TRYPH AENA; A. Schnee weiss	B	225 varase HER2- positiivse opereerita va või mitte- opereerita va lokaalselt levinud või põletikuli se rinnavähi ga (primaart uumor \geq 2 cm) patsienti, kelle üldseisun d vastas ECOG PS 0-1 ja südame vasaku vatsakese väljutusfr aktsioon (LVEF) oli $\geq 55\%$	1. Perjet a + Herce ptin + FEC* iga 3 nädala tagant 3 tsüklit , millel e järgne s Perjet a + Herce ptin + doceta xel iga 3 nädala tagant 3 tsüklit 2. FEC* iga 3 nädala tagant 3 tsüklit , millel e järgne s Perjet a + Herce ptin + doceta xel iga 3 nädala tagant 3 tsüklit 3. Perjet a + doceta xel+ carbo platin	kardiaaln e ohutus	bpCR, kliinilise ravivastus e määr, rinda säästva operatsioo ni määr, DFS – haigusvab a elulemus, PFS – progressio onivaba elulemus, OS – üldelulem us, biomarker id		2009 - 2016

				+ Hercept (TCH)) iga 3 nädala tagant 6 tsükli enne operat siooni				
	WO292 17 BEREN ICE S. Swain 47-48	C	401 varase HER2- positiivse opereeritav a või mitte- opereeritav a lokaalselt levinud või põletikulise rinnavähiga (primaartu umor >2 cm või > 5 mm ja lümfisõlm ed positiivsed) patsienti, kelle üldseisund vastas ECOG PS ≤1 ja südame vasaku vatsakese väljutusfra ktsioon (LVEF) oli ≥55%	1. 4 tsükli doosit ihedat AC^, millel järgne s 4 tsükli pertuz umabi ja trastu zuma bi koos iganä dalase paclit axeliga (12 nädala t) 2. 4 tsükli FEC*, millel järgne s 4 tsükli pertuz umabi ja trastu zuma bi koos doceta xeliga (12 nädala t)	kardiaalne ohutus neoadjuva ntravi ajal: • NYH A klass III ja IV südame epuud ulikkuse esine missa gedus • südame vasak vatsak at väljut usfrak tsioon i (LVE F) languse (≥10 % algses t väär tusest kuni väär tuseni <50%) esine missa	Muude kõrvaltoim ete esinemissa gedus, pCR		2014 - 2020

[^]AC – doxorubicin, cyclophosphamide

*FEC – 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide

Oluliselt suurem osa patsientidest saavutas pCR kui nende neoadjuvantravis kasutati kolmikravi (pertuzumab+trastuzumab+docetaxel) – 39,9% kuni 63,6% patsientidest esmase kirurgilise sekkumise ajal.

NeoSphere uuring saavutas oma esmase tulemusnäitaja – pertuzumabi lisamisega trastuzumabile ja docetaxelile paranes **bpCR** olulisel määral (+16,8%) nii statistiliselt kui kliiniliselt võrreldes kontrollharuga (trastuzumab+docetaxel): 45,8% vs 29% ($p=0,0141$).

Sarnane tulemus saavutati ka **tpCR** (üldine patoloogiline ravivastus) osas – 39,3% vs 21,5% ehk pertuzumabi lisamisega tavaravile **tpCR** peaaegu kahekordistus. Kolmikraviga täheldati esmasel operatsioonil kõige enam negatiivseid lümfisõlmi ehk suurimat lümfisõlmede negatiivsuse määra. Kolmikravi rühmas (Prz+T+D) saavutati kõrgeim **kliinilise ravivastuse määr – 88%** ja kõrgeim täieliku ravivastuse (complete response; **CR**) määr – 25%.

Kõige enam **rinda säästvat lõikust** tehti pertuzumab+docetaxeli rühmas – 33%, kuid see määr oli kõrge ka teistes ravirühmades (25-27,8%).

Patsiendid, kes saavutasid neoadjuvantraviga **bpCR** ei vajanud keegi kordusoperatsiooni. Neist kes ei saavutanud **bpCR**, vajasisid kordusoperatsiooni 3,3% patsientidest.

pCR määr oli kõrgem hormoonretseptor (HR) negatiivsete alarühmas võrreldes HR-positiivsete vähkidega.

5-aasta analüüsi (clinical cut-off) alusel patsientidel, kelle raviskeemi lisati pertuzumab, vähenes haiguse taastekke, progressiooni või surma risk 31% (PFS HR=0,69; 95%CI: 0,34-1,4) ja haiguse taastekke või surma risk 40% (DFS HR=0,60; 95%CI: 0,28-1,27).

Patsientide hulgas, kes saavutasid **tpCR** vähenes aga haiguse taastekke, progressiooni või surma risk 46% (PFS HR=0,54; 95%CI: 0,29-1,0). Uuring ei olnud disainitud, et näidata statistilist erinevust kaugtulemusnäitajate osas, seetõttu on need kirjeldavad.

TRYPHAENA uuringus saavutati sarnaselt kõrge **bpCR** kõigis uuringurühmades – 57,3%-66,2%. Enamus patsiente reageeris ravile – 89,6%-94,7%. Täieliku ravivastuse saavutasid 28%-50,7% patsientidest. **bpCR** oli kõrgeim hormoonretseptor (HR) negatiivses alarühmas – 65%-83,8% võrrelduna kogu uuringu populatsiooniga.

Rinda säästva lõikus määr oli samuti uuringurühmades sarnane – 32,9% kuni 33,8%.

Patsiendid, kes saavutasid neoadjuvatse raviga **bpCR**, ei vajanud keegi kordusoperatsiooni. Neist, kes ei saavutanud **bpCR**, vajasisid aga korduslõikust 4,7% patsientidest.

2016 SABCS avaldati 3-aasta analüüis DFS, PFS, OS ja kardiaalse ohutuse osas.

3-aastase jälgimisperioodi ajal ei täheldatud uusi ega seni kirjeldamata kõrvaltoimeid.

Jälgimisperioodi ajal registreeriti 5% patsientidest kardiaalseid kõrvaltoimeid:

- Südame vasaku vatsakese süstoolset düsfunktsiooni (LVSD) registreeriti 2,8-5,3% ja
- LVEF langust 6,7-7,1% patsientidest

3-aasta analüüis kaugtulemuste (DFS, PFS, OS) osas on raporteeritud sündmuste määrana ning on uuringurühmade vahel võrreldavad:

- haigusvaba elulemuse (DFS) määr 88-90%
- progressioonivaba elulemuse (PFS) määr 87-89%
- üldelulemuse (OS) määr 93-94%

tpCR saavutasid 61,5% patsientidest ja nende risk haiguse taastekkeks (DFS) vähenes 73% (HR=0,27; 95%CI:0,11-0,64). Need andmed toetavad **pCR** seost kaugtulemusnäitajatega⁴⁶.

BERENICE uuringu esmase analüüsi kohaselt on **tpCR** 60,7-61,8%; hormoonretseptor negatiivses

alarühmas oli tpCR kõrgem kui HR-positiivses alarühmas⁴⁷⁻⁴⁸.

Uuringus registreeriti 1,5% (n=3) patsientidest NYHA klass III-IV südamepuudulikkuse teke neoadjuvantravi ajal AC kombinatsiooniga.

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni langust (LVEF) täheldati 6,5% (n=13) patsientidest AC kombinatsiooni ja 2% (n=4) patsientidest FEC kombinatsiooniga.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid iiveldus (69,2-70,9%), diarröa (66,8-69,2%) ja alopeetsia (62,3-58,6%), febrilset neutropeeniat esines vähem – 7-17,2%.

≥3. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli 49,7-54,4%.

Uuringu lõplikud tulemused esitatakse 2021.

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Euroopa ravijuhised:

- **ESMO 2015:** soovitab kasutada HER2-retseptori duaalset blokaadi (trastuzumab+ pertuzumab) HER2-positiivse lokaalselt levinud või suurte opereeritavate rinnakasvajate neoadjuvantses ravis et suurendada pCR võimalust³⁹
- **St. Gallen 2015:** soovitab kasutada HER2-retseptori duaalset blokaadi (trastuzumab+ pertuzumab) kombinatsioonis taksaaniga II staadiumi HER2-positiivse rinnavähi neoadjuvantses ravis⁴⁰.

Ameerika ravijuhised:

- **NCCN 2016.2:** soovitab Perjeta (pertuzumab) kombinatsiooni taksaani ja Herceptiniga (trastuzumab) kui **eelistatud** valikut HER2-positiivse rinnavähi neoadjuvantses ravis (2A). Kuid pertuzumabi lisamine teistele keemiaraviskeemidele koos trastuzumabiga on samuti soovitatud (2A)¹².

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes; EMA (European Medicines Agency) registreeris aastal 2013 pertuzumabi kasutuse HER2-positiivse metastaatilise rinnavähi esmaavaliku ravina kombinatsioonis trastuzumabi ja docetaxeliga. 2015 lisandus pertuzumabi neoadjuvantravi näidustus – pertuzumab on näidustatud kombinatsioonis trastuzumabi ja keemiaraviga HER2-positiivse lokaalselt levinud, põletikulise või suure retsidiveerumise riskiga rinnanäärmevähi varajases staadiumis täiskasvanud patsientidel neoadjuvantses ravis.

Pertuzumabi manustatakse veenisiseses infusioonina iga 3 nädala tagant, esmane annus on 840 mg/kg (manustamisaeg 60 minutit) ja järgnevad annused 420 mg/kg (manustamisaeg 30-60 minutit).

Kuna pertuzumabi lisamine neoadjuvantravi standardile suurendab olulisel määral (+16,8%) patoloogilist ravivastust ja seeläbi ka kaug-tulemusnäitajaid – progressioonivaba- ja haigusvaba elulemust, on selline kolmikravi onkoloogide poolt kiiresti omaks võetud ja kogu maailmas laialt kasutusel.

Tänaseks on pertuzumab HER2-positiivse rinnavähi näidustusel rahastatud Soomes, Rootsis, Taanis, Hollandis, Inglismaal (rahastust toetab NICE hinnang), Saksamaal, Austrias, Kreekas, Belgias, Tšehhis, Prantsusmaal, Iirimaal, Iisraelis, Itaalias, Luksemburgis, Poolas, Portugalis, Sloveenias, Hispaanias ja Šveitsis.

Eesti onkoloogid on saanud pertuzumabi kasutada HER2-positiivse metastaatilise rinnavähi näidustusel läbi kliiniliste uuringute PerUse (MO28047) ja Pherexa (MO22324), neoadjuvantravis reaalne kliiniline kogemus Eesti arstidel puudub.

HER2-positiivse varase rinnavähi standardravi oli varem trastuzumabi kombinatsioon keemiaraviga. Varaselt diagnoositud rinnavähk progresseerub ja metastaseerub pooltel juhtudel. Metastaatiline haigus on ravimatu, ja seetõttu on eriti oluline maksimeerida ravivõimalusi varases staadiumis diagnoositud haiguse korral. Nii suurendame rinnavähist tervistumise võimalusi. Keskmine vanus mil diagnoositakse HER2-positiivne rinnavähk on 50-ndad, keskmiselt 5 aastat varem kui üldine rinnavähi populatsioon^{41, 42}. Kuna lokaalselt levinud, põletikuline või varane HER2-positiivne rinnavähk on kõrge haiguse taastekke riskiga, vaatamata trastuzumabi ja keemiaravi kombinatsioonile, on selles patsientide segmendis suur kliiniline vajadus tõhusama ravi järele. Pertuzumabi lisamine olemasolevale tavaravile on veenvalt tõestanud nii statistiliselt kui kliiniliselt paremaid lähi- ja kaugtulemusi efektiivsuse osas ning head taluvus- ja ohutusprofiili.

3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm, Hannah²⁸, NOAH^{30,54} ja GeparQuattro⁵⁵ on III-faasi randomiseeritud uuringud HER2-positiivse varase rinnavähi näidustusel, kus uuritakse trastuzumabi lisamist tavakeemiaravile neoadjuvantravis.

HannaH uuringus hinnati nii pCR kui tpCR trastuzumabi veenisisese ja nahaaluse vormi lisamisel keemiaravile.

NOAH ja GeparQuattro uuringutes sai üks ravirühm keemiaravi kombinatsioonis trastuzumabiga ja teine rühm sai ainult keemiaravi. Mõlemasse uuringusse kaasati nii HER2-positiivsed kui kolmiknegatiivsed varase rinnavähiga patsiente.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule; Lisandub tervishoiuteenusesse 229R - Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega; Teenuse osutamine kuulub onkoloogi kompetentsi, haigete käsitus toimub läbi multidistsiplinaarse konsiiliumi

5. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1. teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saada tulemus	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 – trastuzumab+docetaxel
1	2	3	4
1	<p><u>pCR:</u></p> <p>2. haru: Ptz+T+D</p> <p>3. haru: Ptz+T</p> <p>4. haru: Ptz+D</p> <p><u>CR (complete response):</u></p> <p>2. haru: Ptz+T+D</p> <p>3. haru: Ptz+T</p> <p>4. haru: Ptz+D</p> <p><u>Kliiniline ravivastus (CR+PR):</u></p> <p>2. haru: Ptz+T+D</p> <p>3. haru: Ptz+T</p> <p>4. haru: Ptz+D</p>	<p>45,8%</p> <p>16,8%</p> <p>24%</p> <p>25%</p> <p>11,2%</p> <p>15,9%</p> <p>88%</p> <p>66,3%</p> <p>73,9%</p>	<p>1.haru: T+D – 29%</p> <p>1.haru: T+D – 21,6%</p> <p>1.haru: T+D – 81,4%</p>

	<u>Rinda säästva löikus määr:</u> 2. haru: Ptz+T+D 3. haru: Ptz+T 4. haru: Ptz+D <u>Haiguse taastekke/progressiooni määr</u> <u>peale löikust (12.07.13 seisuga):</u> 2. haru: Ptz+T+D 3. haru: Ptz+T 4. haru: Ptz+D <u>Surmasid (12.07.13 seisuga):</u> 2. haru: Ptz+T+D 3. haru: Ptz+T 4. haru: Ptz+D	27,8% 26% 33% 10,3% 15,9% 20,8% 3,7% 7,5% 8,3%	1.haru: T+D – 25% 1.haru: T+D – 15,9% 1.haru: T+D – 6,5%
2	<p><u>pCR:</u></p> 1. haru (n=72): 61,6% 2. haru (n=75): 57,3% 3. haru (n=76): 66,2%		

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 – trastuzumab+docetaxel
1	neutropeenia diarröa nahalööve febriilne neutropenia südame vasaku vatsakese düsfunktsioon	74,5% 45,8% 40,2% 8,4% 7,5%	84,5% 33,6% 29% 7,5% 1,9%
2	neutropeenia diarröa nahalööve ülitundlikkus/anafülaksia febriilne neutropenia südame vasaku vatsakese düsfunktsioon	77-85,3% 61,4- 72,3% 20-36,8% 13,2% 9,3-17,1% 3,8%	
3	iiveldus diarröa alopeetsia febriilne neutropenia	69,2- 70,9% 66,8- 69,2% 58,6- 62,3% 7-17,2%	

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));
Iivelduse puhul kasutatakse standardseid iivelduse ja oksendamise vastaseid vahendeid (metoklopramiid, granisteroon), kõhulahtisuse puhul kuulub raviskeemi loperamiid. Vajadusel lisatakse raviskeemi mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid ja ravimid võimalike kardiaalsete probleemide raviks. Febriilse neutropenia puhul kasutatakse vajadusel

granotsüütide kolooniast stimuleerivad faktorid.

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Enne Perjeta-ravi alustamist ja ravi ajal (iga kahe tsükli järel neoadjuvantravi puhul), tuleb hinnata vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) tagamaks, et LVEF on normivahemiku piirides.

4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Teenust on lubatud kasutada vaid erikoolituse saanud personalil ja ravi teostatakse vaid näidustusel.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Ravi on näidustatud ainult HER2-positiivse rinnavähi korral

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t^*	Patsientide arv aastal $t+1$	Patsientide arv aastal $t+2$	Patsientide arv aastal $t+3$
1	2	3	4	5
<i>Perjeta-ravi lisamine 229R</i>	35	37	39	40

* t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

Eesti Vähiregistri 2014a. andmetel diagnoositi Eestis 732 uut rinnanäärmevähi esmasjuhtu, millest 48% oli regionaalse leviku või naaberorganhaaratusega (e. II-IIIst)⁵⁶. HER2-positiivsus esineb 15-20% rinnavähi juhtudest.

Tuginedes kohalikule kogemusele on eeldatav patsientide hulk, kes vajaksid neoadjuvantset varase HER2-positiivse rinnavähi ravi, 35-40 patsienti aastas.

Seoses rinnavähi esinemissageduse tõusuga (~3% aastas)⁵⁷, on tõenäoline edaspidine vajaduse kasv.

Täpsete andmebaaside puudumise tõttu on vajadusprognos ligikaudne.

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t	Teenuse maht aastal $t+1$	Teenuse maht aastal $t+2$	Teenuse maht aastal $t+3$
1	2	3	4	5
<i>Perjeta-ravi lisamine 229R</i>	■	■	■	■

neoadjuvantravi koosneb, kas

- 3-4 tsükli antratsükliini sisaldavat skeemi, n. FEC-skeemi (5-fluorouratsiil [500 mg/m²],*

epirubitsiini [100 mg/m²], tsüklofosfamiidi[600 mg/m²], millele järgneb 3-4 tsükli pertuzumabi kombinatsioonravi trastuzumabi ja dotsetakseeliga,

või

- 6 tsükli TCH (dotsetakseel [75mg/kg]+karboplatiin [AUC6]+trastuzumab)-ravi kombinatsioonis pertuzumabiga kui antratsüükliravi on vastunäidustatud.

Pertuzumabi manustatakse 3...6 tsükli vältel kombinatsioonis neoadjuvantse trastuzumabi ja kemoteraapiaga varajases staadiumis rinnanäärmevähi ravi osana. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) soovitusel eelistada 4 tsükli⁵⁸.

Pärast operatsiooni ravitakse patsiente adjuvantse trastuzumabiga kuni 1 ravivaasta täitumiseni.

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);
Ravimit manustatakse intravenoosselt keemiaravi manustamist võimaldavas statsionaarses-, ambulatoorses- või päevaravipalatis

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Ravimi manustamisele eelneb tavapärane vähiravimite korral kasutatav premedikatsioon. Lisaks tuleb enne Perjeta-ravi alustamist hinnata vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Pertuzumabi manustatakse 3...6 tsükli vältel kombinatsioonis neoadjuvantse trastuzumabi ja kemoteraapiaga varajases staadiumis rinnanäärmevähi ravi osana (kolmikravile eelneb antratsükliravi 3-4 tsükli). Pärast operatsiooni ravitakse patsiente adjuvantse trastuzumabiga kuni 1 ravivaasta täitumiseni.

Pertuzumabi soovitatav esialgne küllastusannus on 840 mg, manustatuna 60 minutit kestva veeniinfusiooni teel, millele iga 3 nädala tagant järgneb säilitusannuse 420 mg manustamine 30...60 minuti jooksul. Trastuzumabi soovitatav esialgne küllastusannus 8 mg/kg kehakaalu kohta veeniinfusiooni teel, millele iga 3 nädala tagant järgneb säilitusannuse 6 mg/kg kehakaalu kohta manustamine. Koos pertuzumabi ja trastuzumabi manustamisel on dotsetakseeli soovitatav algannus 75mg/m², mida seejärel manustatakse 3-nädalaste intervallidega raviskeemi järgi. Kui algannus on hästi talutav, võib järgnevate tsükelite puhul dotsetakseeli annust suurendada 100 mg/m² -ni.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);
Raviteenust osutab raviasutus, kus on spetsialiseeritud onkoloogia (onkoteraapia) osakond, milles on lubatud tsütostaatiliste ravimite kasutamine.

Eestis on võimalik praegu käesolevat raviteenust osutada kolmes raviasutuses:

AS Ida-Tallinna Keskhaigla Onkoloogiakeskus

SA Põhja Eesti Regionaalhaigla Onkoloogia-ja hematoloogiakliinik

SA Tartu Ülikooli Kliinikum Hematoloogia-onkoloogia kliinik;

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Vajalik infrastruktuur ravimi manustamiseks on olemas

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

<i>Täiendava väljaõppe vajadus puudub</i>
7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; <i>On tagatud</i>
7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele. <i>Teenuse osutajatel on valmisolek ravimi manustamiseks</i>

8. Kulutõhusus
8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused; Teenus koosneb järgmisest raviskeemist Pertuzumab 420mg infusioonina 3 nädalase intervalliga 3...6 tsükli Ravikulu patsiendi kohta ■■■■■€ <i>Teenusele lisandub trastuzumabi+docetaxeli kombinatsiooni kulu(3...6 tsükli)</i> <i>Kulutõhususe kalkulatsioonide ning Haigekassa eelarvemõjude analüüsimiseks palume kontakteeruda ravimitootja Roche Eesti OÜ esindajaga Kadri Mägi (kadri.maegi@roche.com). Eeldame, et Eesti jaoks on tootjal võimalus pakkuda kulu- ja/ või riskijagamise skeeme.</i>
8.2. teenuse osutamise kaasnivate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni; <i>ei lisandu</i>
8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega; <i>Teenus ei oma mõju ajutise töövõimetuse hüvitise kuludele.</i>
8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega <i>Patsiendi poolt tehtavad kulutused puuduvad.</i>

9. Omaosalus
9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Arvestades haiguse mõju inimese sotsiaalsele ja tervislikule seisundile ning töövõimele, ei ole omavastutus põhjendatud</i>

10. Esitamise kuupäev	22.12.2016
11. Esitaja nimi ja allkiri	Riina Kütner

12. Kasutatud kirjandus
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86. 2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013a;49(6):1374-1403. 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. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 2011;22:515-523.
 12. <https://www.nccn.org>
 13. 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).
 14. 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
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:1273-1283.
 20. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2019-2027
 21. 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(9938):164-172.
 22. de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol* 2014;15:1137-1146.
 23. 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.
 24. 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.
 25. L Gianni, T Pienkowski, Y-H Im, et al. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). *ASCO 2015*
 26. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:869-878.
 27. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:869-878.
 28. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on

- prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30:1796-1804.
29. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):640-7.
 30. FDA Guidance for Industry Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. Oct 2014
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm305501.pdf>
 31. EMA/CHMP/151853/2014. The role of the pathological Complete Response as an 4 endpoint in neoadjuvant breast cancer studies. 20.03.2014;
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165781.pdf
 32. 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.
 33. Baselga J. Treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 7:vii36-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20943641>.
 34. 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>.
 35. 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>
 36. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25-32.
 37. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, 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
 38. Schneeweiss A, Gianni L, de la Haba-Rodriguez J, Tausch C, et al. Cardiac safety of pertuzumab- and trastuzumab-based therapy: NeoSphere and TRYPHAENA joint analysis. Poster 250 at 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference, 2013
 39. E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Suppl 5): v8–v30, 2015
 40. S. Coates, E. P. Winer, A. Goldhirsch, et al. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology*, 2015
 41. Neven P, Van Calster AE I, Van den Bempt AE, et al. Age interacts with the expression of steroid and HER-2 receptors in operable invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 110:153-159.
 42. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res.* 2009;11(3):R31
 43. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):724-734.
 44. Swain S, Kim SB, Cortés J, et al. Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). Oral presentation at the 39th European Society for Medical Oncology (ESMO) congress, Madrid, Spain, 2014 (Abstract 350O_PR).
 45. Schneeweiss AK, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimen in patients with HER2-positive breast cancer: Efficacy analysis of a phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). SABCS 2016, abstract P4-21-02 (poster)
 46. Swain S, Ewer M, Viale G, et al. Primary analysis of BERENICE: A phase II cardiac safety study of pertuzumab, trastuzumab, and neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage, unilateral, and invasive HER2-positive breast cancer. SABCS 2016, abstract P4-21-41.
 47. Swain S, Ewer MS, Douthwaite H, et al. A two-cohort, phase II, cardiac safety study of pertuzumab, trastuzumab, and neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with HER2-positive locally advanced, inflammatory, or early breast cancer. SABCS 2016, poster OT3-1-01
 48. Jeevan R, Cromwell DA, Trivella M, et al. Reoperation rates after breast conserving surgery for breast cancer among women in England: retrospective study of hospital episode statistics. *BMJ.* 2012;345:e4505.
 49. 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(9938):164-172.
 50. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.*

- 2012;30:1796-1804.
51. Kim MM, Allen P, Gonzalez-Angulo AM, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(8):1999-2004
 52. Adams CW, Allison DE, Flagella K, et al. Humanization of a recombinant monoclonal antibody to produce a therapeutic HER dimerization inhibitor, pertuzumab. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55:717–727.
 53. 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
 54. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: Results From the GeparQuattro Study. *Journal Clin Oncol*, 2010
 55. 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
 56. Eesti Vähiregister <http://www.tai.ee/et/tegevused/registrid/vahiregister>
 57. Baburin A, Aarelaid T, Rahu M et al. Recent changes in breast cancer incidence and mortality in Estonia: Transition to the west. *Acta Oncologica* 2016; 55:728-733
 58. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA424/chapter/4-Committee-discussion>