

TERVISEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et Tervisekassa 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 Onkoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	J. Sütiste tee 19, Mustamäe linnaosa, 13419 Tallinn, Harju maakond
1.3 Taotleja telefoninumber	6171243
1.4 Taotleja e-posti aadress	onkoloogideselts@gmail.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Elen Vettus
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	elen.vettus@itk.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	
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)	

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

- 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, Tervisekassa 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 Tervisekassa 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.

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“

Taotluse eesmärgiks on lisada tervishoiuteenuste loetellu Herceptin® (trastuzumab) subkutaane vorm (SC) HER2 positiivsetele varajase rinnavähiga patsientidele, kellel on peale keemiaravi halvad perifeersed veenid (vajaksid veeniporti ravi jätkamiseks) ja metastaatilise HER2 positiivse rinnavähi säilitusravis monoterapiana.

Euroopa Ravimiamet kiitis 2013 a. heaks Herceptin® (trastuzumab) süstelahuse subkutaaneks (SC) kasutamiseks [1].

Herceptin SC ravimvorm on valmislahus fikseeritud annusega (600 mg) ja seetõttu ei vaja iga patsiendi puhul eraldi ravimi lahustamist ega kohandamist kehakaalu järgi. Välistades sellega võimalike ravivigade tekke riski ja ravimjääkide tekke ja nende utiliseerimise kulu. Erinevalt trastuzumabi IV ravivormist ei ole vaja manustada küllastusannust. Fikseeritud annus (600mg) manustatakse naha alla 2-5 minuti jooksul iga 3-nädala järel vs intravenooset trastuzumabi manustatakse 30-90 minutit 3-nädala tagant. Esimese süsti järgselt tuleb patsienti ravimi manustamisega seotud reaktsioonide või sümptomite suhtes jälgida vähemalt 30 minutit (vs 6 tundi IV-ga) ja pärast järgnevat süsti 15 minutit (vs 2 tundi IV-ga) [1].

Subkutaanse ravimvormi eeliseks on patsiendi lühem haiglas viibimise aeg ning olemasolevat keemiaravitooli saab kasutada rohkemate patsientide jaoks. Samuti vähendab indirektseid kulutusi tervishoiuasutuses ning on nii tervishoiutöötajatele kui ka patsientidele mugavam [2-10]. Mugavama manustamise tõttu on patsientide ravisoostumus parem ning vähenenud haiglas viibimise aeg vähendab heas üldseisundis patsientide haiguslehtede võtmise arvu ning töölt puudunud aega. Patsiendid, kes on habraste perifeersete veenidega, kuid keelduvad veeniporti panekust, jääb oluline onkospetiifiline ravi pooleli.

Uuringute alusel teame, et IV ja SC trastuzumabi ravimvormil on samaväärne efektiivsus ja üldine elulemus, kuid patsientide poolt on tugevalt eelistatud SC ravimvorm [2-10, 12-13].

IV staadiumi rinnavähi patsiente, kes saavad säilitusravis trastuzumab monoterapiat on Eestis küllalt vähe. Aja jooksul on ravi muutunud ja juba mitmeid aastaid on I palliatiivse raviliini säilitusraviks trastuzumab koos pertuzumabiga. Seega on IV staadiumiga monoterapiat saavad patsiendid elus ja enamasti ka väga hea elukvaliteediga just tänu trastuzumabile. Aastaid, kui mitte aastakümneid, saadav pikk intravenoosne ravi iga 3 nädala tagant on antud patsientidele väsitav, rusuv ning samuti on nende puhul perifeersed veenid äärmiselt haprad (Eesti onkoloogide tagasiside patsientidelt).

Hetkel piirdub Tervisekassa poolt rahastatud HER2-blokaadi sisaldav raviteenus (229R) ainult trastuzumabi veenisisesel (IV) ravimvormiga, mis on halbade perifeersete veenidega patsientidele kasutamiseks ebamugav, kuna eeldab veeniporti paigaldust. See toob Tervisekassale lisakulu THT koodide 2203 (272,20€), 1P2131 (680,72€), 2112 (32,09€) näol [19].

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) <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> NB! <i>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.</i></p>	<p>Herceptin on näidustatud HER2-positiivse varajases staadiumis või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidel monoravina või kombinatsioonis keemiaraviga</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>C50</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Rinnavähk on kõige sagedasem vähidiagnoos naistel ja maailmas tervikuna naiste vähisurmadel teisel kohal, Euroopas vähisurmades esikohal (11).</p> <p>Võrreldes üldpopulatsiooniga on rinnavähi haiguskoormus kõrge: patsiendid toovad välja tervisega seotud elukvaliteedi (HRQoL) halvenemise, väsimuse, stressi, vaimsed häired ning seksuaaldüsfunksiooni ja viljatuse. Pikaajaline vähiravi põhjustab väsimust, mõjutab negatiivselt tervisega seotud elukvaliteeti (HRQoL) ja häirib igapäevaelu tegevusi, sealhulgas võimet teha tööd ja teenida tulu (6,7)</p> <p>Rinnavähiga kaasneb muuhulgas ka majanduslik koormus, kuna rinnavähi esinemissagedus on suurim tööealise (45-70a) elanikkonna hulgas põhjustades naistel suurimat tööviljakuse kadu (Eesti Vähiregister, https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas_02Haigestumus_04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/). Töötavad rinnavähi patsiendid tunnetavad, kuidas kasvavastaste ravimite kõrvaltoimed mõjutavad nende elukvaliteeti, töölt puudumist, haigena tööl käimist.</p> <p>Herceptin® (trastuzumab) on muutnud märkimisväärselt HER2-positiivse rinnavähi ravi parandades oluliselt nii haigusvaba- kui üldist elulemust (12-13).</p> <p>Ravi trastuzumabiga on pikaajaline: varajase haiguse korral 1 aasta (17-18 ravitsükli); metastaatilise haiguse korral rohkem kui 1 aasta (18+ ravitsükli) kuni haigus on kontrolli all (osade patsientide puhul 5+ aastat) (1, 9-10, 12-13).</p> <p>Kliiniliste uuringute andmed näitavad, et sõltumata haiguse staadiumist, eelistavad rinnavähi patsiendid subkutaanset manustamist võrreldes intravenoosse trastuzumabi manustamisega (adjuvantravil patsiendid - 91,5% (95% CI 87.2-94.7; p<0.0001); metastaatilise haigusega patsiendid - 85.9%, (95% CI: 78.8–96.8%; p < 0.001)). Põhjuseks - see on patsiendile valutum, vähem stressi tekitab, kiirem, mugavam (3, 6, 8).</p> <p>Rahvusvahelise, mitmekeskuseline Time&Motion uuringu (PrefHER alamuuring) tulemused näitavad, et võrrelduna IV-ravimvormi kasutusega, hoiab subkutaanse ravi kasutamine kokku</p>	

keskmiselt 55 minutit (40–81 min; $p < 0.0001$) keemiaravitooli/infusiooniravitooli aega, lühendades seega ravi manustamise järjekordi. Lisaks vabaneb tervishoiutöötaja (õde, arst, apteeker) aega keskmiselt 17 minutit (5–29 min; $p < 0.0001$), mis võimaldab teenindada rohkem patsiente [6].

Lisaks kiirele, valutumale ja mugavamale manustamisele on SC vajalik alternatiiv patsientidele, kellel on haprad perifeersed veenid. Keemiaravi järgselt tekkinud veresoonte tüsistuste tõttu võib iga 3-nädala tagune veeniteede rajamine olla raskendatud. Umbes 10% trastuzumabiravi saavatest patsientidest vajab püsivat tsentraalveeni kateetrit. Tsentraalveeni kateetri paigaldamise protsess on invasiivne. Kateetri pikaajaline kasutamine on seotud pideva hooldusvajaduse ja võimalike tüsistuste tekkega, nt. põletikud, trombi tekke risk, vms. [4]. Patsiendid on välja toonud, et püsikateeter on ebamugav võõrkeha, nagu haiguse sümbol [4].

Tsentraalveeni kateetri paigaldus toob Tervisekassale lisakulu THT koodide 2203 (272,20€), 1P2131 (680,72€), 2112 (32,09€) näol [19].

Subkutaane ravimvorm annab võimaluse kodulähedasemaks manustamiseks, nt keskhaiglates (Kuressaare haigla, Ida-Viru Keskhaigla jne) hoides kokku patsiendi ravile sõitmise aega ja sellega seonduvalt tekkivaid lisakulusid [10].

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad ingliskeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Antud taotluse kontekstis on asjakohased allolevas nimekirjas välja toodud seitsme uuringu publikatsioonid:

1. Keskne (pivotal) uuring HannaH publikatsioon: Jackisch et al; **Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study**. Annals of Oncology 26: 320–325, 2015. Uuringus demonstreeriti trastuzumabi subkutaanse (SC) ravimvormi ja intravenoosse (IV) ravimvormi samaväärsust HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel [2].
2. Patsiendi ja tervishoiutöötajate (HCP) eelistusi hindava uuringu PrefHER publikatsioon: Pivot et al; **Efficacy and safety of subcutaneous trastuzumab and intravenous trastuzumab as part of adjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the randomised, two-cohort PrefHer study**. Eur J Cancer. 2017 Nov;86:82–90. Uuringus hinnati patsiendi eelistusi ja tervishoiutöötajate (HCP) rahulolu trastuzumab subkutaanse (SC) ravimvormiga HER2-positiivse varajase rinnavähiga patsientidel [3,4].
3. Abistatava ja/või isemanustatava SC trastuzumabi ohutust hindava uuringu SafeHER publikatsioon: Gligorov et al; **Safety and efficacy of adjuvant subcutaneous trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Final results of the SafeHER study**. Breast. 2022 Aug;64:151–158. See III faasi prospektiivne mitmekeskuseline, mitmerahvuseline avatud uuring SafeHER (MO28048) hindas abistatava ja/või isemanustatava subkutaanse trastuzumabi ohutust HER2-positiivse varajase

<p>rinnanäärmevähi patsientidel (5). Uuringu SafeHER (2577 patsiendi) 5-aastane jälgimisanalüüs näitas, et Herceptini (SC) ohutusprofiil on aktsepteeritav ning Herceptin (SC) on efektiivne HER2-positiivse varajase rinnavähi ravis (koos kemoteeraapiaga ja ilma), mis kooskõlas Herceptini varasemate andmetega.</p> <p>4. Metastaatilise rinnavähiga patsientide eelistusi hindav uuring MetaspHER: Pivotal et al; Patients' preference of trastuzumab administration (subcutaneous versus intravenous) in HER2-positive metastatic breast cancer: Results of the randomised MetaspHer study. Eur J Cancer 2017 Sep;82:230-236 [8].</p> <p>5. Metastaatilise rinnavähiga patsientide eelistusi hindava uuringu MetaspHER pikaajalised tulemused: Pivotal, X, et al. (2023). Long Terms Follow-Up of the Randomized MetaspHER Study Comparing Intravenous Versus Subcutaneous Trastuzumab in Patients' With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. Clinical Breast Cancer, 23(7), e412-e419 [9].</p> <p>6. Süstemaatiline ülevaade aja ja ressursi kasutusest ja maksumusest haiglas subkutaanse versus intravenoosse onkoloogiliste ravimite osas: McCloskey, C et al. A Systematic Review of Time and Resource Use Costs of Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Oncology Biologics in a Hospital Setting. Pharmacoecoon Open. 2023 Jan;7(1):3-36 [20].</p> <p>7. Kulutõhususe uuring hindamaks trastuzumabi biosimilari kasutust haiglas võrreldes originaalravimiga: Barat, E et al. Cost effectiveness of using trastuzumab biosimilars compared to trastuzumab original drugs to treat breast cancer in a hospital setting. Breast. 2023 Oct 11;72:103588.[21].</p>	
<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p>	
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Keskne (<i>pivotal</i>) uuring HannaH : Kokku 595 patsienti kellel esines HER2-positiivne, opereeritav või lokaalselt levinud rinnanäärmevähk (sh põletikuline rinnanäärmevähk) randomiseeriti operatsioonieelsele ravile 8 IV keemiaravitsükliga (4 tsükli dotsetakseeli, millele järgnes 4 tsükli 5-fluorouratsiili, epirubitsiini ja tsüklofosfamiidi) koos fikseeritud annuses SC Herceptiniga või IV Herceptiniga (298 patsienti IV ja 297 patsienti SC gruppi). Pärast operatsiooni said osalejad vastavalt randomiseerimisele veel 10 tsükli SC või IV Herceptin'i, et lõpetada 1-aastane ravi. Kõik tsüklid olid 21-päeva pikkused. Pärast uuringuravi lõppu jälgiti osalejaid ohutuse ja tõhususe osas kuni 5 aastat või kuni haiguse taastekkeni, olenevalt sellest, kumb on varasem.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Herceptin'i fikseeritud annus (600 mg /5 mL) manustatuna subkutaanselt iga kolme nädala järel kuni 18 ravitsükli</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Herceptin'i 8mg /kg küllastusannus millele järgnes 6 mg /kg säilitusannus manustatuna IV iga 3 nädala järel kuni 18 ravitsükli</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>2009-2017</p>

<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks olid määratud farmakokineetilised ja efektiivsuse kaastulemusnäitajad vastavalt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● trastuzumabi (Herceptin'i) Cmin operatsioonieelselt (enne 8. tsükli annuste manustamist) ja; ● patoloogilise ravivastuse (pCR) määr radikaalse operatsiooni ajal
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Farmakokineetilise esmase kaastulemusnäitaja (Cmin enne 8. tsükli annuse manustamist väljendatuna mikrogrammi/mL) tulemuseks oli Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annuse keskmine Cmin: 78,7 mikrogrammi/ml, mis oli kõrgem kui Herceptin'i intravenoosse annuse keskmine Cmin: 57,8 mikrogrammi/ml.</p> <p>Uuringus täheldatud andmete põhjal saavutati intravenoosse ravimvormi kasutamisel püsikontsentratsioon 8. tsükliks. Herceptin'i (SC) ravimvormi puhul saavutati peaaegu püsiv plasmakontsentratsioon pärast 7. tsükli annust (enne 8. tsükli annust);</p> <p>Efektiivsuse esmase kaastulemusnäitaja (patoloogiline täielik ravivastus, mida defineeritakse kui invasiivsete vähirakkude puudumist rinnanäärmes; pCR) analüüsi tulemus oli 40,7% (95% CI: 34,7, 46,9) Herceptin'i IV ravimvormi rühmas ja 45,4% (95% CI: 39,2%, 51,7%) Herceptin'i SC fikseeritud annust sisaldava ravimvormi rühmas (erinevus 4,7% Herceptin'i SC fikseeritud annust sisaldava ravimvormi kasuks). Täieliku ravivastuse määra erinevuse ühepoolse 97,5% usaldusvahemiku alampiir oli -4,0, mis tõestab Herceptin'i subkutaanse ravimvormi samaväärsust esmaste kaastulemusnäitajate puhul.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Herceptin'i Cmin operatsioonijärgselt (enne 13. tsükli annuste manustamist). Täheldatud Cmin registreeriti, keskmistati kõigi osalejate puhul ja väljendati µg/ml-s. ● EFS (Event Free Survival) (tüsistustevaba elulemus) ● OS (Overall Survival) (üldelulemus) <p>Teiseste tulemusnäitajate kogu loetelu on välja toodud: Secondary Outcomes</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Adjuvantravi faasi jooksul olid 13. tsükli annuse manustamise eelsed keskmised Cmin väärtused vastavalt Herceptin IV manustatuna 90,4

	<p>mikrogrammi/ml ja Herceptin SC manustatuna 62,1 mikrogrammi/ml. Keskmise C_{min} enne 18. tsükli SC annuse manustamist oli 90,7 mikrogrammi/ml ning see on sarnane 13. tsükli puhul täheldatud väärtusega, mis näitab, et pärast 13. tsüklit kontsentratsioon enam ei suurene</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keskmiselt üle 70 kuu kestnud jälgimise lõpparuanne näitas sarnast EFS-i ja OS-i nende patsientide vahel, kes said Herceptin IV või Herceptin SC. 6-aastane EFS-i määr oli mõlemas rühmas 65% (ITT populatsioonis HR = 0,98 [95% CI: 0,74; 1,29]) ja OS-i määr 84% mõlemas rühmas (ITT populatsioon: HR = 0,94 [95% CI: 0,61; 1,45]). <p>Need tulemused toetavad Herceptin'i subkutaanse ravimvormi ja Herceptin'i intravenoosse ravimvormi samaväärset efektiivsust nii tüsistustevaba elulemuse kui üldise elulemuse osas.</p>
--	--

<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p>	
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Metastaatilise rinnavähiga patsientide eelistusi ja pikaajalisi tulemusi hindav uuring MetaspHer: Avatud, randomiseeritud, mitmekeskuseline III faasi uuring HER2-positiivse metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kelle haigus on kontrolli all peale esmavaliku ravi intravenoosse trastuzumabiga vähemalt 3 aasta jooksul ja milles uuritakse patsientide eelistusi subkutaanse trastuzumabi suhtes.</p> <p>Uuringus randomiseeriti 113 HER2-positiivse MBC-ga patsienti, kes lõpetasid esimese rea keemiaravi Herceptin IV-ga ja saavutasid üle kolme aasta kestva pikaajalise ravivastuse, saama kolm tsüklit 600 mg fikseeritud annusega adjuvant Herceptin SC, millele järgnesid kolm tsüklit standardset IV või vastupidine järjestus (Pivot, Spano et al. 2016, 2023).</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Herceptin SC, millele järgneb Herceptin IV. Kolm tsüklit 600 mg fikseeritud annusega Herceptin SC, millele järgnesid kolm tsüklit standardset Herceptin IV (6 mg/kg). Peale seda jätkasid patsiendid Herceptin SC kuni haiguse progressioonini. Need patsiendid (2 pt), kes SC ei talunud- jätkasid IV vormiga.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Herceptin IV, millele järgneb Herceptin SC</p>

	Kolm tsüklit standardset Herceptin IV (6 mg/kg), millele järgnes 600 mg fikseeritud annusega Herceptin SC kuni haiguse progressioonini
4.2.4 Uuringu pikkus	2013-2019
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Üldine eelistus Herceptin (SC) või Herceptin (IV) suhtes kuuenda ravitsükli järgi, mida hinnati patsiendi eelistuste küsimustiku (Patient Preference Questionnaire -PPQ) abil.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Herceptin (SC) eelistas 79/92 hinnatava ravikavatsusega (<i>intent-to-treat</i>) patsienti (85.9%, 95% usaldusvahemik [CI; 78.8-93.0]; $p < 0.001$), 13/92 eelistasid Herceptin (IV) (14.1%, 95% CI [7.0-21.3]). Patsientide Herceptini SC ravimvormi eelistus kattus eelkirjeldatud PrefHer uuringu tulemustega varajase rinnavähiga patsientidel.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Tervishoiutöötajate osakaal, kes eelistavad kas SC või IV manustamist vastavalt tervishoiutöötajate küsimustiku (Healthcare Professional Questionnaire-HCPQ) tulemustele. Ohutust hinnati 1-aastase ravi ja 4-aastase täiendava jälgimisperioodi jooksul.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Tervishoiutöötajad olid kõige enam rahul Herceptin (SC) ravimvormiga 56/88 (olemasolevad andmed), 63,6%, [53,6-73,7]) Ohutus oli kooskõlas teadaolevate Herceptin (SC) ja Herceptin (IV) profiilidega, ilma et oleks tekkinud uusi ohutuse probleeme. Seda sama kinnitavad ka pikaajalised tulemused (4-aastane jälgimisperiood). Lisaks, uuringu MetaspHer pikaajaliste tulemuste lõppanalüüsis hinnati üldist elulemust (OS) ja progressioonivaba elulemust (PFS). PFS ja OS määrad 42 kuu möödudes olid vastavalt 74,8% (64,7%-82,4%) ja 94,9% (88,2%-97,9%). Ükski tegur ei näidanud seost elulemuse tulemustega, välja arvatud täielik ravivastus algtasemel. Kokkuvõtlikult näitavad tulemused, et Herceptin (SC) ravimvorm on sama tõhus ja ohutu kui Herceptin (IV) ning seda eelistavad patsiendid nii rinnanäärmevähi varajases staadiumis kui ka metastaatilise rinnavähi korral.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
<p>Herceptin'i (intravenoosse ja subkutaanse ravimvormi) kasutamisel seni kirjeldatud kõige tõsisemateks ja/või sagedasemateks kõrvaltoimeteks on kardiaalne düsfunktsioon, manustamisega seotud reaktsioonid, hematotoksilisus (eriti neutropeenia), infektsioonid ja pulmonaalsed kõrvaltoimed. Herceptin SC ohutusprofiil on kooskõlas Herceptin IV ohutusprofiiliga.</p>	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	külmavärinad ja/või palavik, düspnoe, hüpotensioon, vilistav hingamine, bronhospasm, tahhükardia, vere hapnikusaturatsiooni langus, respiratoorne distress, lööve, iiveldus, oksendamine ja peavalu. Febriilne neutropeenia, leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia ja neutropeenia. Lokaalseteks reaktsioonideks olid erüteem, sügelus, turse, lööve ja valu süstekohas.
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Kongestiivne südamepuudulikkus (NYHA II...IV klass), kardiaalse düsfunktsiooni sümptomid: hingeldus, ortopnoe, köha süvenemine, kopsuturse, S3-galopp või vatsakese väljutusfraktsiooni langus.
Rasked kõrvaltoimed	Tõsised kõrvaltoimed (mida määratleti vastavalt Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldistele terminoloogilistele kriteeriumidele (NCI CTCAE raskusaste ≥ 3), versioon 3.0) olid võrdselt jaotunud Herceptin'i mõlema ravimvormi vahel (52,3% versus 53,5% vastavalt intravenoosse ja subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi puhul)[1].
Võimalikud tüsistused	
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<p>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</p> <p>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</p>	
<p>Trastuzumab võib tekitada pöörduva vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) languse. Oluline on antud kõrvaltoimet avastada varakult, enne EF langust ja sümptomite teket. Selleks on välja töötatud rahvusvahelised kardio-onkoloogia ravijuhised - nt Euroopa Kardioloogide Seltsi juhend (22). Lähiajal võetakse vastu ka Eestis uuendatud juhendid trastuzumabril oleva patsiendi südamerõhke jälgimiseks. Juhendid ei erine intravenoosse ja subkutaanse ravimvormi osas. Küll on näidanud uuringud (23), et võrreldes sc ravimvormiga on iv trastuzumabiga rohkem kardiotoxilisust (8,4% vs 15,2%), eriti nendel patsientidel, kellel on kardiovaskulaarsed riskifaktorid (8,7% vs 19,3%).</p>	

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas
<p>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</u>.</p>

Pole kohaldatav

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. trastuzumab IV	229R	

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1.	2019-2023	Trastuzumab IV on aktsepteeritud ravivalik rinnavähi neoadjuvantses, adjuvantses ravis ja metastaatilise rinnavähi erinevates raviridades [14-18] Trastuzumab SC on tõendanud samaväärsust IVga läbi uuringute HannaH ja MetaspHER [2, 8-9]	

5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Vastavalt HannaH & MetaspHER uuringu tulemustele on trastuzumab SC tõendatult samaväärse efektiivsuse ja ohutusega, kui trastuzumab IV [2, 8-9].

Patsiendid eelistasid väga selgelt (varajases staadiumis rinnavähiga patsiendid - 91,5% (95% CI 87.2-94.7; p<0.0001); metastaatilise haigusega patsiendid - 85.9% (95% CI: 78.8–96.8%; p < 0.001)

trastuzumabi SC, peamiselt seetõttu, et see säästis aega, põhjustas vähem valu/vaevusi ja oli mugavam kui IV (3-6,8-9).

Üleminek trastuzumabi IV-lt subkutaansele ravile võib kaasa tuua märkimisväärse tervishoiusüsteemi ressursside kokkuhoiu, vähendades nii patsiendi infusioonitoolile kuluvat aega (-71% vs IV) kui ka aktiivset tervishoiutöötaja aega (-54% vs IV kasutus) (6,8-9). nn halbade veenidega patsientidel lisandub implementeeritava reservuaadiga tsentraalveeni kateetri asetamine (THT # 7743) ja selle hooldus ja läbivoolutus teatud aja tagant (19).

Tsentraalveeni kateeter suurendab oluliselt riski tromboosiks, infektsiooniks ning võib põhjustada valu ja ebamugavustunnet .

Uuringud on näidanud, et iv trastuzumabi valmistamine lahustamiskeskuses võtab aega 14-21 minutit, sc ravimvormi puhul 0-11 minutit. Aeg keemiaravitoolil on 47–180 min (IV) versus 8–120 min (SC); seega vahe patsiendi kulutatud ajal infusioonitoolil on 33–126 min.

Mitmed publikatsioonid on välja toonud ravimite kulutõhususe- sh inderektseid kulutused, ravimi manustamise ja hävitamisega seotud kulutused, tsentraalveeni paigalduse-eemalduse ja hooldusega seotud ning med-personaliga seotud kulutusi. Antud uuringutes on sc trastuzumabi ravimvormi kasutamine odavam kui iv ravimvormi kasutamine(20, 21).

Arvestades iga aastaga aina suurenevat onkoloogiliste patsientide arvu, meditsiinipersonali puudust- on äärmiselt oluline kasutada piiratud ajaressursi mõistlikult.

Koondatud andmed on näidanud, et kasutades subkutaanset trastuzumabi aasta vältel (18 ravitsükli)- väheneb keemiaravitoolil manustamise aeg 16 tundi aastas ühe patsiendi kohta võrreldes iv ravimvormiga. See on võidetud aeg ning haiglas saaks ravida sel ajal rohkem patsiente (võimalik ka ravijärjekordade lühenemine) ning patsiendid saavad seda aega kasutada töö käimiseks või perega koos olemiseks (6).

Lisaks patsiendipoolsele eelistusele, aitab subkutaanse ravi kasutamine vähendada doosierimis/annustamisvigu, võimaldab kokkuhoidu IV ravimi valmistamisjääkide ja IV ravimi ettevalmistamise ja manustamisega seotud tegevuste (infusiooniliini paigaldamine ja eemaldamine, jms) ning meditsiinitarvikute pealt. Vabanev ajaressurs võimaldab parandada personali kättesaadavust muudeks olulisteks ülesanneteks (3-4, 6).

Subkutaane ravim võimaldab ka kodulähedasemat manustamist, hoides kokku patsiendi reisikuludid arsti visiidiks (10).

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.

Subkutaansel trastuzumabil on fikseeritud annus 600mg manustatuna nahaaluse süstena.

Enne järgmise ravikuuri manustamist tehakse vajadusel tavapärased vereanalüüsid ja hinnatakse patsiendi seisundit.

Ravimi manustamiseks ettevalmistamine haigla apteegis (~5 minutit) ja ravimi manustamine (~5 minutit) ambulatoorse ravi / päevaravi osakonnas on tavapärasel ja erinõudeid ei kohaldu.	
7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Teenust osutavad vähiravi tegevusluba omavad tervishoiuasutused: SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla SA Tartu Ülikooli Kliinikum Ida-Tallinna Keskhaigla
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ambulatoorne / päevaravi raviteenus
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	onkoloogid kiiritus- ja keemiaravi tähenduses
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	ei kohaldu
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
Täiendav täiendõppe vajadus puudub. Ravi määrab süsteemravi pädevust omav onkoloog.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Raviasutustel on olemas valmisolek vajaliku personali ja kogemuse osas	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	jah
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2014
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	~ 200 patsienti aastas
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla SA Tartu Ülikooli Kliinikum

	Ida-Tallinna Keskhaigla
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	229R
8.6 Ravi tulemused Eestis	Kogemus väga hea ja patsientide ja meditsiinipersonali rahulolu kõrge

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Aastane maksimaalne ravikuuride arv on 17-18
--	--

9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	50	17-18	850-900
2. aasta	50	17-18	850-900
3. aasta	50	17-18	850-900
4. aasta	50	17-18	850-900

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Patsiendid, kes saavad metastaatilises raviliinis trastuzumab monoterapiat on hinnanguliselt 20 patsienti Eestis. Nende puhul näidustatud ravi iga 3 nädala tagant.

Ülejäänud 30 patsienti on hinnanguliselt need varajase rinnavähiga patsiendid kellel on perifeersed veenid väga haprad ning vajaksid trastuzumabi manustamiseks veeniporti. Siinkohal on oluline välja tuua, et patsiendid, kes saavad adjuvantset trastuzumabi koos keemiaraviga jätkavad IV ravimvormiga. Kui keemiaravi järgselt on perifeersed veenid haprad-> jätkavad patsiendid SC ravimvormiga. Sellisel juhul ei ole nende patsiendi sc ravimi manustamise arv 18 aastas, vaid 13-14. Patsiendid, kes on neoadjuvantselt saanud keemiaravi kombinatsioonis HER2 blokaadiga (pertuzumab+trastuzumab) ning saavad pCR-> jätkavad aasta jooksul trastuzumabiga.

Kuna varajase HER2 positiivse rinnavähi puhul saadakse trastuzumabi kokku aasta jooksul, siis aastate lõikes ühed pt lõpetavad raviga ning uued patsiendid alustavad, mistõttu pole patsientide arvu kasv tõenäoline.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	63%
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia	17%
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	20%

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	ei lisandu
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	ei lisandu
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Teenus asendab osaliselt olemasolevas teenuses, trastuzumab (biosimilari) IV osakaalu
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	Uusi ravijuhte ei lisandu, SC kasutuselevõtt asendab IV ravijuhud
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	Teenuse osutamisega ei kaasne vajadust profülaktiliselt välja kirjutada (soodus)ravimeid ja/või meditsiiniseadmeid. Subkutaanset trastuzumab ei ole vaja lahustada ega lahjendada, ei ole vaja annust kohandada kaalu järgi. Seetõttu ei too taotletava ravimvormi lisamine teenusesse manustamisega seotud lisakulu, vaid vähendab ravimi ettevalmistamise ja manustamisega seotud ajalist kulu, võimaldades kokkuhoidu nii patsiendi kui meditsiinipersonali ajalistelt ressurssidelt ning vähendab keemiaravitooli hõivatust. Lisaks väheneb meditsiinitarvikute kulu, mis on vajalikud IV ravimite ettevalmistamiseks, lahustamiseks ja manustamiseks ning ravimjääkide utiliseerimiseks.
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> .	

<i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	ei
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletava tehnoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi 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 müügiloahoidja poole

Kontaktandmed: marika.lepaste@roche.com

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist Tervisekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt Tervisekassa 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 müügiloahoidja poole

Kontaktandmed: marika.lepaste@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 <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus</i>
---	----------------------------------	--

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus⁸ Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord⁸

⁹ Kättesaadav [siit](#)

		<i>teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Ei ole kohane (ravimit sisaldav teenus).		
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut ning selgitada:</i></p> <p><i>1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;</i></p> <p><i>2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;</i></p> <p><i>3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>		

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>		Puudub Ravi on näidustatud ainult HER2-positiivse rinnavähi ravis. Ravi viivad läbi onkoloogid.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>		Puudub. Metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiente tuleb trastuzumabiga ravida kuni haiguse progresseerumiseni. Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga (VSRV) patsiente tuleb trastuzumabiga ravida 1 aasta või kuni haiguse retsidiiveerumiseni, ükskõik kumb saabub enne, ravi pikendamine VSRV korral üle 1 aasta ei ole soovitatav [1].
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
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine		ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>		

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. Herceptini ravimiomaduste kokkuvõte https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_et.pdf. (Viimati külastatud 15.09.2023)
2. Jackisch, C., et al. (2016). HannaH phase III randomised study: Association of total pathological complete response with event-free survival in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant trastuzumab after 2 years of treatment-free follow-up. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 62, 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.087>
3. Pivot, X., et al. (2017). Efficacy and safety of subcutaneous trastuzumab and intravenous trastuzumab as part of adjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the randomised, two-cohort PrefHer study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 86, 82–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.019>
4. Fallowfield, L., et al. (2015). Implications of subcutaneous or intravenous delivery of trastuzumab; further insight from patient interviews in the PrefHer study. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 24(2), 166–170. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.01.002>
5. Gligorov, J., et al., (2022). Safety and efficacy of adjuvant subcutaneous trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Final results of the SafeHER study. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 64, 151–158. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.03.001>
6. De Cock, E., et al. (2016). A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. *Cancer medicine*, 5(3), 389–397. <https://doi.org/10.1002/cam4.573>
7. Mosher, C. E., Johnson, C., Dickler, M., Norton, L., Massie, M. J., & DuHamel, K. (2013). Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. *The Breast Journal*, 19(3), 285–292. <https://doi.org/10.1111/tbj.12107>
8. Pivot, X., et al. (2017). Patients' preference of trastuzumab administration (subcutaneous versus intravenous) in HER2-positive metastatic breast cancer: Results of the randomised MetaspHer study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 82, 230–236. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.009>
9. Pivot, X, et al. (2023). Long Terms Follow-Up of the Randomized MetaspHER Study Comparing Intravenous Versus Subcutaneous Trastuzumab in Patients' With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 23(7), e412-e419. <http://doi.org/10.1016/j.clbc.2023.06.007>
10. Wardley, A., Canon, J. L., Elsten, L., Peña Murillo, C., Badovinac Crnjevic, T., Fredriksson, J., & Piccart, M. (2021). Flexible care in breast cancer. *ESMO open*, 6(1), 100007. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100007>
11. Sung, H., et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
12. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New Engl J Med* 2001;344(11),783e92.
13. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *New Engl J Med* 2005;353(16),1659e72.
14. Cardoso, F., et al. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 30(8), 1194-1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
15. Curigliano, G., et al. (2023). Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 34(11), 970–986. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.017>
16. Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., Senkus, E., Curigliano, G., Aapro, M. S., André, F., ... & Winer, E. P. (2020). 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*, 31(12), 1623-1649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
17. Gennari, A., et al. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. *Annals of oncology*, 32(12), 1475-1495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>

18. National Comprehensive Cancer Network. 2023. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. V4.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Vaadatud 15. september 2023)
19. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu. Kehtiv alates 01.07.2023. (Külastatud 15.09.2023) <https://www.riigiteataja.ee/akt/121062023005>
20. McCloskey, C., et al., (2023). A Systematic Review of Time and Resource Use Costs of Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Oncology Biologics in a Hospital Setting. *PharmacoEconomics - open*, 7(1), 3–36. <https://doi.org/10.1007/s41669-022-00361-3>
21. Barat, E. C., Arrii, M. L. E., Soubieux-Bourbon, A., Daouphars, M., Varin, R., & Tilleul, P. R. (2023). Cost effectiveness of using trastuzumab biosimilars compared to trastuzumab original drugs to treat breast cancer in a hospital setting. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 72, 103588. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2023.103588>
22. Lyon, A. R., et al., (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European heart journal*, 43(41), 4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
23. De Sanctis, R., Giordano, L., D'Antonio, F., Agostinetti, E., Marinello, A., Guiducci, D., Masci, G., Losurdo, A., Zuradelli, M., Torrisi, R., & Santoro, A. (2021). Clinical predictors of cardiac toxicity in HER2-positive early breast cancer patients treated with adjuvant s.c. versus i.v. trastuzumab. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 57, 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.03.004>

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