

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Immunohistokeemiline uuring - ALK biomarkeri määramine VENTANA D5F3 klooniga
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotluses on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotluses on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1456
Kuupäev	03.05.2021

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse, olemuselt täiendava *in vitro* uuringu meditsiiniline näidustus on õigesti, asjakohaselt esitatud ja põhjendatud Eesti oludes. Kopsuvähi sihtmärkravimite efektiivse kasutamise eelduseks on vastavate biomarkerite määramine.¹

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses on selgesti ja asjakohaselt välja toodud, milliste kopsuvähi vormide väljaselgitamiseks seda uuringut vaja läheb,² kuna see võimaldaks selekteerida efektiivsema sihtmärkravi sobilikkust, täpsemalt Eesti Haigekassa poolt hinnatud ja tervishoiuteenuste loetellu lisatud ravimite alektiniib ja tseritiniib kasutamiseks.

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

Tegemist ei ole ravi vaid täiendava *in vitro* uuringuga. Selle tõttu taotluses kliinilisi uuringuid välja ei tooda.

Hindaja ei pea vajalikuks esitada andmeid täiendavate asjakohaste uuringute kohta. Seoses alternatiivsete ja täiendavate diagnostikameetoditega vt. andmed tagapool.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Ei rakendu, tegemist on *in vitro* diagnostikameetodiga.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Ei rakendu täielikult, tegemist on *in vitro* diagnostikameetodiga.

Taotluses esitatud andmed meetodi soovitusel uuringute ja ravijuhiste alusel on korrektsed ja asjakohased viitega ESMO mitte-väikerakkvähivi ravijuhisele.³

Seoses alternatiivsete ja täiendavate diagnostikameetoditega vt. andmed tagapool.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Ei rakendu täielukult, tegemist on *in vitro* diagnostikameetodiga.

Lisaküsimus: Kas eksisteerib veel valideeritud Companion Diagnostics meetodeid, nagu seda on Ventana ALK D5F3 IHK uuring, mille korral ei ole enam tarvis kinnitavat ALK FISH uuringut (66637)?

Märkus: enamasti Ventana ALK D5F3 IHK uuringu puhul kui saadakse selgelt positiivne tulemus, ALK FISH kinnitavat uuringut vaja ei lähe, kuid on üksikuid erandeid, kus IHK värving on nõrk või kahtlus mittespetsiifilisusele, mis vajavad kinnitamist FISH uuringuga (vt. tagapool eraldi küsimus).

Kirjanduse andmetel on maailmas 2 kommertsiaalselt saadaolevat klonaalset antikeha: hiire monoklonaalne 5A4 (Novocastra, Leica Biosystems) ja küüliku monoklonaalne D5F3 (Ventana), mis mõlemad on võrreldes ALK FISH tulemustega näidanud kliiniliselt aktsepteeritavat tundlikkuse taset ja spetsiifilisust vahemikus 95% - 100%.⁴

VENTANA ALK (D5F3) CDx ja Novocastra, Leica Biosystems (5A4) IHK testide tundlikkused, kasutades FISH ALK testi referentsina:⁵

	VENTANA ALK (D5F3) CDx	Leica Biosystems (5A4)
Tundlikkus	90.9% ± 2.6%	90.9% ± 2.6%
Spetsiifilisus	99.8% ± 0.6%	98.3% ± 1.3%
Positiivne predikatiivne väärtus	93.8% ± 2.1%	63.8% ± 4.2%
Negatiivne predikatiivne väärtus	99.7% ± 0.6%	99.7% ± 0.6%

5A4 (Novocastra, Leica Biosystems) antikeha ei ole USA FDA heakskiidetud antikehade nimekirjas.⁶ Ravijuhend jätab antikeha valiku labori otsustada vastavalt täpsuse standardile, mida soovitakse saavutada. FDA heakskiidetud antikehade nimekirjas teisi valideeritud Companion Diagnostics antikehi ALK mutatsiooni määramiseks ei ole.⁶

Lisaküsimus: Kas mujal maailmas on kasutusel alternatiivseid meetodeid kui taotletav konkreetne test?

Mitmetes uuringutes on võrreldud, võttes ALK FISH uuringu standardiks, IHK tulemusi erinevate ALK antikehade kloonidega: 5A4 (Abcam); D5F3 (Ventana); ALK1 (Dako); ALK01 (Dako); SP8 (Invitrogen) ja ülitäpse selgelt positiivse värvingu ilma ühegi vale-positiivse või vale-negatiivse tulemuseta andis ALK (D5F3) antikeha.⁷ Selle põhuseks on lisaks väga spetsiifilisele kloonile ka kitis kasutatav värvingu intensiivistamise OptiView süsteem.

Teises uuringus võrreldi võttes ALK FISH uuringu standardiks, IHK tulemusi järgmiste ALK antikehade kloonidega: 5A4 (Abcam); D5F3 (Ventana); ALK1 (Dako). Tulemused näitasid, et kõik kolm antikeha olid 100% spetsiifilised, kuid D5F3 oli kõige kõrgema tundlikkusega 86%, vastavalt ALK 79% ja 5A4 71%.⁸

NGS (uue põlvkonna sekveneerimine) tuleb järjest enam ALK-mutatsiooni diagnostikas kasutusele, kuigi praegu see ei ole veel esmase valiku meetod.⁴ NGS

(new generation sequencing, uue põlvkonna sekveneerimine) meetodil testitakse korraga mitmete geenide mutatsioone (olenevalt millised testid on tootja poolt kokku pandud, kopsuvähi puhul sageli koos EGFR, ALK, ROS1, suuremates paneelides veel ka BRAF, RET, ERBB2 (HER2), KRAS, MET). Uuringud kinnitavad, et selline meetodika on tundlikum kui ühe geeni/nukleotiidi kaupa testimine ja vajab vähem DNA-d ja proovimaterjali (näiteks vähirakke). Onkoloogilises diagnostikas on kasutusel kaks põhilist NGS analüüsi tüüpi: amplifikatsioonil ja hübridisatsioonil põhinevad.

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

Taotluses on esitatud ESMO ravijuhise kohaselt aktsepteeritav valik, kasutatakse ainult ALK immunohistokeemilist uuringust raviotsuse langetamisel.³

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on täpselt ja korrektselt kirjeldatud teenuse osutamiseks vajalikud tegevused, personal ja nende rollid, koht, seadmed ja tarvikud ning nende kasutusaeg ja maht on optimaalsed ning kooskõlas selle meetodika eeskirjadega.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Taotluses on välja toodud 3 suuremat haiglat, mis ongi tõenäoselt uuringu peamised teostajad.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Korrektne, et teenust osutatakse patoloogia osakondades.

9.3. Raviarve eriala

Korrektne-patoloogia

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Taotluses on kirjas, et andmed puuduvad. Tegelikult see punkt ei rakendugi, kuna teenuse kvaliteet ei sõltu kordade arvust.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Korrektsest hinnatud, et üldiselt personal väljaõpet ei vaja.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Korrektsest hinnatud, et teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks ega vaja täiendavat väljaõpet..

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses on kirjas, et Eestis on mõnedes haiglates teenust osutatud spetsiifilise diagnostikameetodna, kuid ei ole täpselt märgitud, millise firma ja millise

spetsiifilisuse või tundlikkusega antikeha kasutatakse. Haigekassa teenuste avalikult kättesaadavas loetelus ei ole histoloogiliste uuringute juures märgitus antikehade nimetusi.⁹ Seega ekspert ei saa iseenesest järeldada, et praegu haiglates kasutataksegi Ventana kloon D5F3. Taotluses väidetakse, et uuringu koodidega (66804, 66637) saadav kompensatsioon ei kata selle tegelikke kulusid ja taotletakse uue koodi loomist.

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

Taotluses adekvaatselt esitatud ning selgitatud hinnangud patsientide arvu kohta, samuti patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ja keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta.

On korrektselt lisatud, et uuringute arv võib suureneda kui testi laiemalt rakendatakse näiteks rutiinse testimise juurutamisel.

Seos FISH uuringu kasutamisega vt. järgmine punkt.

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

Lisaküsimus: Taotluses on öeldud, et kui ALK-positiivne vastus on saadud Ventana Companion Diagnostics meetodil, puudub vajadus kinnitavaks ALK FISH testiks. Sama kinnitab ekspert. Ravijuhised toovad aga välja, et FISH test on kuldne standard ja on igal juhul soovitatud. Palume täpsustada.

FISH on ajalooliselt olnud tõesti kuldne standard ja seda kasutatakse kõigi IHK antikehade valideerimiseks. Seoses uue põlvkonna klonaalsete tundlike antikehade ilmumisega nagu Ventana Companion Diagnostics kloon D5F3 ja Novocastra, Leica Biosystems 5A4 selgus, et need suudavad leida positiivsed ravitundlikud patsiendid ka nende seast, kelle tulemus jäi ALK FISH testiga alla lävendi. Seega hakkab IHK uuring muutuma esmaseks ravi määravaks uuringuks, juhul kui see on juurutamise ajal nõuetekohaselt FISH analüüsi abil või muu meetodiga valideeritud.³ Seega läheb FISH uuringut vaja laboris uue antikehaga IHK meetodi juurutamise ajal. Hiljaaegu on IHK tunnustatud võrdväärse alternatiivse testina FISH uuringule.^{4,10} Uuringud kinnitavad, et 5A4 ja D5F3 monoklonaalsed antikehad, mis on nõuetekohaselt valideeritud, on võrdväärsed ALK FISH uuringuga ja seega positiivne IHK tulemus nende antikehadega ei vaja siin enam FISH kinnitust.^{3,11}

ALK IHK on raviotsuse langetamisel aktsepteeritav alternatiiv FISH-le juhul kui IHK tulemus on selgelt positiivne, mis avaldub vähirakkude tugeva granulaarse tsütoplasma värvinguna, millega võib kaasned a membraanide mõningane värving või negatiivne membraanide värving.³ ALK IHK tulemust on keeruline interpreteerida neil juhtudel, kui värving on nõrk ja sel juhul tuleb nõrga värvingu spetsiifilisust üle kinnitada FISH uuringuga.³

Juhtumeid, kus ALK IHK uuringu tulemused Ventana D5F3 klooniga ei kattunud FISH tulemustega esines 52 juhul 1018-st (25ALKFISH–posit./ALKIHC–negat. ja 28ALKFISH–negat./ALK IHC–posit.); positiivne kattuvuse sagedus testide vahel oli 86,0%, negatiivne kattuvuse sagedus 96,3%. Autorid toovad välja, et vastuolu peamine põhjus oli nõrk värving positiivsuse alumise piiri juures FISH uuringul,

kuid ei avalda kui paljudel täpselt esines nõrk alumisel piiril värving IHK uuringus.¹² Selle uuringu andmetel võib paralleelset IHK ja FISH uuringut vaja minna umbes 5%-l.

Mõnedel juhtudel võib IHK uuringu tulemust olla raske interpreteerida uuritava materjali ebaühtlase fikstsiooni või mittespetsiifiliste värvumisartefaktide tõttu nagu alveolaarmakrofaagides, närvirakkudes või epiteelirakkudes esinev nõrk tsütoplasma värvumine või mittespetsiifiline värvumine rakuvälises mutsiinis ja nekrootilises koes.

Sellistes olukordades tuleb lisaks kasutada muud valideeritud uurimismeetodit nagu ALK FISH, RT-PCR või NGS).^{3,13,14}

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Hinnang korrektne, et ei lisandu uusi täiendavaid teenuseid, kuid oleks tulnud mainida, et umbes 5% läheb vaja FISH uuringuga kinnitamist.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Taotletakse, et juhul, kui IHK tulemus on negatiivne, märgitakse raviarvele kood 66804. Positiivse IHK tulemuse korral lisatakse ravijuhule kood 66637.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Korrektne, et enamikel juhtudel (umbes 95%) kui ALK positiivne vastus on saadud valideeritud Companion Diagnostics meetodil, nagu seda on Ventana ALK D5F3 IHK uuring, ei ole enam tarvis kinnitavat ALK FISH uuringut (66637). Siiski täpselt soovitsui lugedes tuleb välja, et umbes 5% juhtudes, kus IHK tulemusel värving oli nõrk või kahtlus mittespetsiifilisusele, tuleb kinnitada see FISH uuringuga (vt eespool).³

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Korrektne, et uusi ravijuhte juurde ei teki.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Korrektne, et üldjuhul kaasnevaid tervishoiuteenuseid ei ole. Kirjanduse andmetel 95% juhtudest.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Korrektne, et kaasnevaid arvale mitytemärgitavaid tervishoiuteenuseid ei ole.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele. Ei rakendu.

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

Korrektne, et patsiendi omaosalus ei ole põhjendatud ega tule tõenäoselt arvesse, kuna uuringut teostatakse patsientidele edasise ravi otsustamise eesmärgil.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Korrektne, et ebatõenäone.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei kohaldu.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ei rakendu

17. Kokkuvõte

Taotlus on esitatud täiendava *in vitro* uuringu lisamiseks teenuste loetellu: ALK-translokatsiooni määramiseks Companion Diagnostics immunohistokeemilisel meetodil, kasutades klonaalset ja väga täpse OptiView visualiseerimisvõiamlusega Ventana ALK D5F3. Maailmas on anaplastilist lümfoomkinaasi (ALK) kodeeriva geeni translokatsioonide määramiseks paohistoloogilises diagnostikas toimumas muutused. On välja arendatud kõrge tundlikkuse ja spetsiifilisusega (eri andmetel 95-100%) antikehad, mis suudavad umbes 95% juhtudest asendada sama uuringut FISH meetodil. Umbes 5% juhtudel, eeskätt siis kui IHK värving osutub nõrgaks või mittespetsiifiliseks, tuleb paralleelselt siiski kasutada ka FISH uuringut.

Alternatiivseid Companion Diagnostics antikehi on praegu saadaval üksikuid, kuid need ei ole näiteks USA FDA aktsepteeritud ega ole testitud kliinilistes uuringutes. Selle tõttu ongi tänase seisuga (mai 2021) ravijuhiste soovituslik valik Ventana ALK D5F3.

Uuring võimaldab välja selekteerida need kopsuvähi vormid, mis on tundlikud efektiivsema sihtmärkravi suhtes, Eesti Haigekassa poolt hinnatud ja tervishoiuteenuste loetellu lisatud ravimite alektiniib ja tseritiniib kasutamiseks. Seega võimaldab uuring välja sõeluda maksimaalset ravikasu saavad patsiendid.

Kuna tegemist ei ole ravimeetodiga, vaid ainult kitsalt määratletud tingimustest patoloogiaosakondades teostatava uuringuga, ei saa arutleda tulemuslikkuse, ohutuse ega kohaldamise tingimuste üle.

Kokkuvõttes oleks soovitav, et diagnostika Eestis käiks kaasas maailmapraktikas toimuvate muutustega ja seega on Ventana ALK D5F3 IHK meetodile eraldi koodi tekitamine Eesti oludes asjakohane.

18. Kasutatud kirjandus

1. Oselin K, et al. Kopsukasvajate kemoterapia kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu toimetised; 2016, 3-19. http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6765/7/TTH28_kopsukasvaja_ravi.pdf
2. Tsao MS, Hirsch FR, Yatabe Y, editors. IASLC atlas of ALK and ROS1 testing in lung cancer. International Association for the Study of Lung Cancer; 2016.

- <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines/iaslc-atlas-alk-and-ros1-testing-lung-cancer>
3. Planchard D, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv192-237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>
 4. Lindeman NI, Cagle PT et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018, 13(3):323-358. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(17\)33071-X/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(17)33071-X/pdf)
 5. Marchetti A, Lorito A. et al. Regulatory Changes: A Comparison of Two Widely Used Approaches, Revision of the Literature, and a New Testing Algorithm. *Journal of Thoracic Oncology*, 2016, 11(4): 487-495. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086416003324>
 6. FDA List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools) <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools>
 7. Hutarew G, Hauser-Kronberger C, et al. Immunohistochemistry as a screening tool for ALK rearrangement in NSCLC: evaluation of five different ALK antibody clones and ALK FISH. *Histopathology*, 2014; 65:398-407.
 8. Quesne J, Maurya, M, et al. A comparison of immunohistochemical assays and FISH in detecting the ALK translocation in diagnostic histological and cytological lung tumor material. *J Thorac Oncol*, 2014; 9:769-774.
 9. <https://www.haigekassa.ee/partnerile/raviasutusele/tervishoiuteenuste-loetelu>
 10. Wynes MV, Sholl LM, et al. An International Interpretation Study Using the ALK IHC Antibody D5F3 and a Sensitive Detection Kit Demonstrates High Concordance between ALK IHC and *ALK* FISH and between Evaluators. *J Thorac Oncol*. 2014; 9(5):631–638. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4186652/>
 11. Tsao MS, Hirsch FR, Yatabe Y, editors. IASLC atlas of ALK and ROS1 testing in lung cancer. International Association for the Study of Lung Cancer; 2016. <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines/iaslc-atlas-alk-and-ros1-testing-lung-cancer>
 12. Thorne-Nuzzo T, Crystal Williams C. A Sensitive ALK Immunohistochemistry Companion Diagnostic Test Identifies Patients Eligible for Treatment with Crizotinib. *Journal of Thoracic Oncology* 2017,12(5):804-813. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086417300448#bib15>
 13. Park HE, Lee JK, et al. Immunohistochemical screening for anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement in advanced non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2012, 77 (2): 288-292.
 14. Cutz JK, Craddock KJ, et al. Canadian Anaplastic Lymphoma Kinase Study: A Model for Multicenter Standardization and Optimization of ALK Testing in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2014, 9(9):1255-1263.