

Tervishoiuteenuste loetelu komisjoni koosoleku kokkuvõte

Toimumiskoht: MS Teams videokonverents

15.09.2021

Algus kell 14.00, lõpp kell 15.18

Juhatas: Mikk Jürisson (Tartu Ülikool)

Võtsid osa: Anneli Habicht (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Monica Kirspuu-Uik (Eesti Haiglate Liit)
Piret Rospu (Eesti Perearstide Selts)
Toomas Sillakivi (Sotsiaalministeeriumi koosseisuväline kirurgiliste erialade nõunik)
Sergei Nazarenko (Sotsiaalministeeriumi koosseisuväline kliinilis-konsultatiivsete erialade nõunik)
Raine Pilli (Sotsiaalministeeriumi koosseisuväline psühhiaatria eriala nõunik)
Kersti Esnar (Sotsiaalministeerium)
Tiina Sats (Eesti Haigekassa)
Gerli Liivet (Eesti Õdede Liit)
Kaie Soodla (Terviseamet)

Puudusid: Taavo Seedre (Sotsiaalministeeriumi koosseisuväline hambaarstide erialade nõunik)
Ragnar Vaiknemets (Terviseamet)
Kersti Reinsalu (Eesti Haiglate Liit)
Vallo Volke (Sotsiaalministeeriumi koosseisuväline sisemeditsiini erialade nõunik)

Protokollija: Kadri Popilenkov (Eesti Haigekassa)

Päevakord:

1. Taotluste arutelu

Taotluse nr	Taotluse nimetus
1457	Immunohistokeemiline uuring - PD-L1 ekspressiooni määramine
1443	PD-L1 biomarkeri määramine VENTANA SP142 klooniga
1451	HER2 geeni amplifikatsooni määramine SISH meetodil kasutades Roche Ventana INFORM HER2 Dual ISH DNA sondikokteili
1456	Immunohistokeemiline uuring - ALK biomarkeri määramine VENTANA D5F3 klooniga
1445	Lokaalne põiesisene ravi GAG kihi kahjustusega seotud interstitsiaalse tsüstiidi/kusepõie valusündroomi ja kiirgustsüstiidi korral

2. Muud teemad

1. Taotluste arutelu

Taotlus nr 1457 - Immunohistokeemiline uuring - PD-L1 ekspressiooni määramine

Taotlus nr 1443 – PD-L1 biomarkeri määramine VENTANA SP142 klooniga

Mõlemad taotlused on olnud varasemalt arutelul 10.02.2021.

Taotluse kokkuvõte

Taotleja: Eesti Patoloogide Selts

Taotluse sisu: Eesti Patoloogide Selts on esitanud taotluse 1457 eesmärgiga lisada tervishoiuteenuste loetellu (TTL) uus teenus „Immunohistokeemiline uuring - PD-L1 ekspressiooni määramine“. Programmeeritud rakusurm-ligand 1 (PD-L1) võib olla ekspresseeritud kasvajakudedel ja/või kasvajat infiltratsioonil immuunrakkudel ning see võib soodustada kasvajakudede immuunvastuse inhibeerimist kasvaja mikrokeskkonnas. Kasvajaraku poolt üle-eksprimeeritud PD-L1 võimaldab vähirakkudel „ära petta“ immuunsüsteemi ja vabalt edasi paljuneda. Teatud ravimite raviefekt avaldub just PD-L1-positiivsete patsientide populatsioonil, mistõttu tuleb enne ravi alustamist määrata PD-L1 ekspressioon. TTL sisaldab seni üht immunohistokeemilise uuringu koodi (66804 - Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), piirhind 35,84 eurot), kuid taotluse kohaselt ei ole selle piirhind piisav, et katta testi teostamist tootja valideeritud kõrgekvaliteetsete reaktiividega. Meditsiinilise eksperdi hinnangu kohaselt soovivad ravijuhendid PD-L1 ekspressiooni kasutamiseks kindlasti kasutada valideeritud antikehi, mis nõuavad kallemaid reaktiive. Mõnede immuunravi preparaatide nagu pembrolizumabi (TTL kood 268R) määramisel on täpne PD-L1 IHK staatuse määramine valideeritud antikehadega kohustuslik.

Eestis on PD-L1 staatuse määramiseks PERH ja TÜK patoloogialaborid ise välja töötanud ja valideerinud testimise protseduuri (LDT), kasutades PD-L1 antikeha kontsentraati (kloon 22C3), ITK on viinud sisse testimise tootja valideeritud eellahjendatud (ready-to-use, RTU) PD-L1 vastase antikehaga (kloon SP263). Lisaks on turul tootja valideeritud prediktivset märke omav 22C3 klooniga PD-L1 antikeha, mille kasutamiseks vajalik seadmeпарк on hetkel olemas vaid PERH laboris.

Taotlus 1457 on olulisel määral seotud taotlusega 1443, mille eesmärk on samuti PD-L1 ekspressiooni määramiseks immunohistokeemilise (IHK) uuringu koodi lisamine, ent seda ühe konkreetse kloni (SP142) kasutamist silmas pidades. Täiendavalt on haigekassa poolt menetletavate taotluste nimekirjas neli ravimitaotlust (nr 1416, 1417, 1420, 1421), milles käsitletud patsiendipopulatsioonidel on nõutud PD-L1 testimine. Taotluse 1457 eesmärk on luua laiemalt kasutatav PD-L1 määramist võimaldav IHK kood, mis kataks erinevate tootjate valideeritud antikehade (v.a SP142) kasutamist ning mida rakendataks TTL-is olemasolevate PD-L1 staatuse määramist nõudvate ravimikoodide ning taotlustes 1416 ja 1421 käsitletavate ravimikoodide korral (mõlemal juhul ravim pembrolizumab). Taotluse 1443 eesmärk on luua üksnes SP142 kloni kasutamist võimaldav kood, mis on seotud taotlustes 1417 ja 1420 käsitletavate ravimikoodidega (mõlemal juhul ravim atesolizumab). Viimasel juhul eraldi spetsiifilise kloni lisamise vajalikkust põhjendatakse taotluses asjaoluga, et taotlustes 1417 ja 1420 käsitletavate paikmete puhul määrati PD-L1 staatuse atesolizumabi ravi eel just SP142 antikehaga, mistõttu on see ainus tõestatud (*companion diagnostic*) test nendes paikmetes.

Sihtmärkravimite osas ei saanud atesolizumab haiglaravimite komisjonilt positiivset soovitusi kusetee uroteliaalse kartsinoomi ravis ega kolmiknegatiivse rinnavähi puhul. Kusetee uroteliaalse kartsinoomi näidustusel on taotletud ka pembrolizumabi, mis samuti haiglaravimite komisjonilt positiivset soovitusi ei saanud. Mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel on nii atesolizumab kui pembrolizumab sõltuvalt PD-L1 ekspressioonist juba rahastatud. Korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi näidustus puudub pembrolizumabi - on tehtud sobiv hinnapakumine ja tõenäoliselt jõuab loetellu uuest aastast.

Meditsiinilise tõendus põhise hinnangu (erialaspetsialisti ekspertarvamuse) kokkuvõte

Taotluse 1457 osas tõi ekspert välja, et on esitatud immunohistokeemiline uuringu - PD-L1 ekspressiooni määramisele uue koodi saamiseks, kuna hetkel kasutatakse PD-L1 testimiseks koodi 66804 ja selles sisalduvad summad reaktiividele, sealhulgas antikehale, ei kata ära PD-L1 kulutusi tootja valideeritud RTU reaktiivide ega LDT meetodi korral. Taotluses ei ole kirjas, millise tootja milliseid antikehi patoloogiakeskused tegelikkuses kasutavad praegu ja seega pole võimalik võrdlevat hinnangut anda. Uuringut kasutatakse rinnavähi ja uroteliaalse kartsinoomi PD-L1-positiivsuse määramiseks, et selekteerida välja potentsiaalsed maksimaalset immuunravist kasu saavad patsiendid. ESMO ja eUpdate ravijuhendid soovivad PD-L1-positiivsust ravitundlikkuse määramiseks ja soovivad selleks kindlasti kasutada valideeritud antikehi, mis nõuavad kallemaid reaktiive. Kokkuvõttes tuleneb ravijuhisest, et mõnede immuunravi preparaatide nagu pembrolizumabi määramisel on täpne PD-L1 IHK staatuse määramine valideeritud antikehadega kohustuslik, mõnede teiste preparaatide nagu Durvalumabi ja Nivolumabi kombineerimisel teiste preparaatidega on PD-L1 IHK staatuse määramine täiendava tähtsusega. Kompleksetes onkoloogilise ravi otsustustes on PD-L1 IHK staatus soovitatav määrata. Igal juhul tuleks PD-L1 IHK staatus süstemaatiliselt määrata kaugele arenenud mitte-väikerakk kartsinoomi juhtudel. Kõik metaanalüüsid ja ravijuhised soovivad kasutada ravi määravate otsuste langetamisel IHK analüüsi ainult kliiniliselt valideeritud antikehadega. Oleks soovitatav, et diagnostika Eestis käiks kaasas maailma arengutega ja seega on uuringukoodi tekitamine PD-L1 immunohistokeemiliseks määramiseks asjakohane.

Taotluse 1443 osas tõi ekspert välja, et taotletakse täiendavat in vitro immunohistokeemilist uuringut rinnavähi ja uroteliaalse kartsinoomi PD-L1-positiivsuse määramiseks, et selekteerida välja potentsiaalsed maksimaalset immuunravist kasu saavad patsiendid. PD-L1 antikehi on väga palju erinevaid, sealjuures mõnede tundlikkus on leitud kõrgem kui taotluses esitatud Ventana PD-L1 (SP142). Ventana PD-L1 (SP142) antikeha on mitmes kliinilistes uuringus valideeritud ja metaanalüüsid ning ravijuhendid ei soovitata vahetada PD-L1 diagnostilisi antikehi kliinilistes uuringutes katsetamata antikehade vastu.

Kuna taotletavate teenuste puhul ei ole tegemist ravimeetoditega, vaid ainult kitsalt määratletud tingimustes patoloogiaosakondades teostatavate uuringutega, ei saa arutleda tulemuslikkuse, ohutuse ega kohaldamise tingimuste üle.

Kulutõhusus ja mõju ravikindlustuse eelarvele (Haigekassa hinnang)

Taotletavatel näidustustel on PD-L1 ekspressiooni määramise kulutõhusust hinnatud seotud ravimite kulutõhususe hindamise raames ning eraldiseisvate hinnangute väljatoomine ei ole vajalik.

Taotluse 1457 kohaselt oleks teenuse piirhind 142,17 eurot ja taotletavat teenust kasutaks esimesel aastal ligikaudu 550 patsiendi testimiseks ning edaspidi peetakse tõenäoliseks, et seoses PD-L1 ekspressiooni määramist nõudvate ravimite paikmete lisandumisega kasvab testide arv umbes 50 võrra igal aastal. Kuivõrd teisi teenuseid ei lisandu, on taotluse 1457 prognoositav kogukulu esimesel aastal 78 193 eurot ning eeldatav kogukulu kasv 7 108 eurot aastas. Arvestades, et sama tegevus kodeeritakse hetkel teenusekoodiga 66804, on taotluse 1457 prognoositav lisakulu esimesel aastal 58 481 eurot ja hinnanguline lisakulu kasv 5 316 eurot aastas.

Taotluse 1443 kohaselt oleks teenuse piirhind 196,78 eurot ja esimesel aastal võiks olla testimise vajadus ligikaudu 100 patsiendil ning kolme aastaga kerkib see hinnanguliselt 150 patsiendini, mida seostatakse taotluses vähki haigestumuse kasvuga. Esimesel aastal oleks prognoosist lähtudes kogukulu hinnanguliselt 19 678 eurot ning kogukulu kasvaks ligikaudu 3 280 euro võrra aastas. Sarnaselt taotluse 1457 puhul käsitletule oleks lisakulu esimesel aastal 16 094 eurot ja lisakulu kasv 2 682 eurot aastas.

Kahe taotluse hinnanguline lisakulu kokku oleks seega 74 575 – 98 569 eurot aastas.

Olemaolevate andmete kokkuvõte ja tõenduse kiirülevaade (komisjoni analüüs)

Taotlused 1443 ja 1457 olid eelnevalt arutlusel 10.02.2021 (vt tõenduse ülevaade). TTL sisaldab seni ühte immunohistokeemilise uuringu koodi (66804 - Immunohistokeemiline või tsütotokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), piirhind 35,84 eurot), kuid taotluste kohaselt ei

ole selle piirhind piisav, et katta testide teostamist tootja valideeritud kõrgkvaliteetsete reaktiividega. Onkoterapia Ühing soovib kaht uut eraldiseisvat koodi PD-L1 määramiseks IHK meetodil: esimene Ventana kloonile SP142 seoses atesolizumabi taotlustega kolmiknegatiivse rinnavähi ja uroteliaalkartsinoomi raviks, teine laiem kood PD-L1 määramiseks kõigi teiste valideeritud antikehadega (nii originaal kui labori poolt valideeritud) seoses pembrolizumabi taotlustega pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi ja uroteliaalse kartsinoomi raviks. SP142 soovitakse eraldi koodi, kuna atesolizumabi uuringutes hinnati PD-L1 ekspressiooni sellega.

PD-L1 kasvajakoe marker, mis võimaldab selekteerida sihtmärkravi suhtes tundlikud patsiendid, kellel on vastava raviga eeldatav parem ravivastus ja PFS/OS pikenemine. Eelmisel arutelul leiti, et sihtmärkravi efektiivsus on tõendatud kliinilistes uuringutes ja ravijuhis soovib, testimismeetodite osas vastav tõendus puudub, kuid ravijuhised soovivad (näit ESMO 2018: 3A madal tõendus, tugev soovitus). Uuringutulemuste alusel võis eeldada Ventana kloonide kõrget sensitiivsust ja spetsiifilisust, kuid võrdluse puudumisel seda hinnata ei saanud. Samas on selge, et testimine on vajalik. Kasutusel on originaaltestid erinevate antikehade kloonidega, mis on väidetavalt täpsemad ja mille korral ei esine kvaliteedi kõikumisi, ja laboris väljatöötatud ja valideeritud testid (LDT), mis on ravijuhiste alusel ebakindlamad, kuid mis on ekstensiivselt valideeritud ja mida kasutatakse praktikas laialdaselt. Valiidsuse andmeid ei ole esitatud kummalegi variandile. Arvatakse, et parim praktika on kasutada ravimiuuringutes kasutatud originaalteste, samas Eesti kõigis suuremates vähikeskustes on kasutusel oma väljatöötatud ja valideeritud meetodid. Üldiselt ravijuhised meetodit ei täpsusta, kuid on erandeid: ESMO ravijuhis 2020 näiteks soovib määramiseks Ventana SP142 antikeha ühe uuringu andmete põhjal (1A). Komisjon leidis, et markeri määramine on vajalik ja tuleks luua üldine biomarkeri testimise teenus (nt PD-L1 immuunohistokeemiline määramine) ja mitte igale tootjale eraldiseisev teenus. Komisjon palus taotlejalt andmeid alternatiivide ja hinna kohta, et oleks võimalik teha kuluefektiivsuse ja eelarvemõju analüüs. Lisaks paluti eksperthinnangut ja ravimikomisjoni arvamust kasutuses olevate ja taotletavate ravimite kohta, millist markerit on vajalik hinnata ja millistel näidustustel.

Ekspert toetab mõlemat taotlust. Ekspert soovib PD-L1 ekspressiooni hindamiseks kasutada ainult kliinilistes uuringutes valideeritud kloone, viidates ravijuhistele (ESMO). Samas ei ole ka ESMO ravijuhis absoluutne: ESMO ravijuhis ütleb, et kuigi PD-L1 IHC 22C3 kit on ainuke kliinilistes uuringutes valideeritud marker pembrolizumab ravi määramiseks, näitavad rohked võrdlusuuringud, et ka 28-8 ja SP263 PD-L1 IHC kloonid võivad olla alternatiiviks ning jätab valiku ja otsustamise laboritele. Siiski hoiatab ravijuhis, et laborite enda arendatud antikehad ei pruugi vastata kvaliteedinõuetele ja neid tuleks enne patsientidel rakendamist valideerida, mida on ka Eestis tehtud. Ekspert hinnangust selgub, et PD-L1 antikehi on erinevaid, sealhulgas osa FDA poolt kliiniliseks diagnostikaks heaks kiidetud. Antikehade „asendatavust“ on metanalüüsis uuritud ja leitud nende valiidsusnäitajad. Metaanalüüsi tulemus on üllatav:

1. Torlakovic, et al 2019 metaanalüüsis (n=22 uuringut) hinnati PD-L1 IHK meetodite valiidsust ja asendatavust. Tulemused sõltusid eelkõige testist enesest ja vähem kasvaja PD-L1 ekspressioonist. Autorite arvates oli aktsepteeritav sensitiivsuse lävend 90%. Võrdlustest selgus, et valiidsuse hindamisel kõigi kasvaja kudede osas (kombineeritud tulemused) ei kasutatud Ventana SP142 kuldse standardina ja selle sensitiivsus PD-L1 1% ekspressiooni korral vs IHC 22C3 pharmDx oli 61% (madalam kui teistel, näiteks Ventana SP263 93%, IHC 28-8 pharmDx 96%); sensitiivsus vs IHC 28-8 pharmDx 59% (teistel 80-90%); sensitiivsus vs Ventana PD-L1 (SP263) 58% (teistel 80-90%). Spetsiifilisus oli 97-98% (teistest kõrgem, kuid kõigi spetsiifilisus oli 90% lähedal). 50% PD-L1 ekspressiooni korral Ventana SP142 sensitiivsus isegi langes (40% vs IHC 22C3 pharmDx, teistel 76-95%). LDT (laboratory developed tests) näitasid üldjuhul kõige paremaid tulemusi. Originaaltestid järjestati järgnevalt: IHC 22C3 pharmDx < IHC 28-8 pharmDx < Ventana SP263. Ventana SP142 on tunduvalt madalama tundlikkusega kui teised kolm (prohibitively low sensitivity). Järeldati, et PD-L1 testid ei ole asendatavad ja LDT testid on vähemalt sama head kui FDA-kinnitatud testid ja üldjuhul paremad. Seega, kui labor ei saa kasutada FDA-kinnitatud diagnostikumi, on teise FDA-kinnitatud originaali asemel parem korralikult valideerida oma LDT test. Tõendus mõõdukas-tugev.

KTH: Eestis on PD-L1 staatuse määramiseks PERH ja TÜK patoloogialaborid ise välja töötanud ja valideerinud testimise protseduuri (LDT), kasutades PD-L1 antikeha kontsentraati (kloon 22C3), ITK

on viinud sisse testimise tootja valideeritud kloni SP263. Lisaks on turul tootja valideeritud 22C3 klooniga PD-L1 antikeha, mille kasutamiseks vajalik seadmeпарк on hetkel olemas vaid PERH laboris. Ventana SP142 määramise hind 197 eurot (100-150 patsienti aastas, 16 000-19 000 eurot aastas), PD-L1 määramise laiem hind (kõik teised kloonid) 142 eurot (550-700 pt aastas, 60 000-70 000 eurot aastas). Kuluefektiivsuse hinnangut ei esitatud, kuna puudusid võrdlusandmed.

Ravimikomisjoni arvamus:

Taotlus 1443: Atesolizumab uroteliaalse kartsinoomi ravis positiivset soovitus ei saanud (arutati haiglaravimite komisjoni juuli 2021 koosolekul) ning kolmiknegatiivse rinnavähi puhul pole samuti uusi andmeid (arutati eelmisel aastal ja ootab sobiva hinnapakumise taga).

Taotlus 1457: Kuseteede uroteliaalse kartsinoomi näidustusel on taotletud nii atesolizumabi kui ka pembrolizumabi, kumbki taotlus positiivset soovitus ei saanud. Mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel on nii atesolizumab kui pembrolizumab sõltuvalt PD-L1 ekspressioonist juba rahastatud. Korduva peaja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi näidustus puudutab pembrolizumabi - on tehtud sobiv hinnapakumine ja suure tõenäosusega jõuab loetellu järgmisest aastast (kui eelarve võimaldab ja prioriteetseks loetakse).

Kokkuvõttes on PD-L1 määramine vajalik seoses sihtmärkravile alluvate patsientide leidmisega. Patsiente ja hindamisi on aastas 700-800. Hetkel määratakse TÜK, ITK ja PERHI laborites PD-L1 ekspressiooni labori väljatöötatud edukalt välise kvaliteedikontrolli programmides valideeritud testidega (LDT), kasutusel on erinevad kloonid (22C3, SP263). Ka ravimitootjad on välja töötanud ja valideerinud testid erinevate kloonidega, mis osalt kattuvad täna Eestis kasutusel olevatega. Tõendus testide valiidsuse kohta on piiratud, kuid värske metanalüüs kinnitab, et originaaltestidest on aktsepteeritavad IHC 22C3 pharmDx, IHC 28-8 pharmDx, Ventana SP263, lisaks on enamus LDT teste vähemalt sama valiidsed ja isegi täpsemad. Samas ei saa välistada kvaliteedi varieeruvust. SP142 on metanalüüsi alusel madala tundlikkusega. KTH andmetel katab testi hind 142 eurot ära nii LDT testi kui enamiku originaaltestide, Ventana SP142 määramise hind on kallim, 197 eurot. Täna seega teenus on olemas, kuid alarahastatud. Küsimus, kas piisab ühest PD-L1 määramise koodist (142 eurot) või on Ventana (madalama valiidsusega) kloonile vaja kallimat eraldiseisvat koodi. Eraldiseisva koodi ainus põhjendus on see, et kliinilised uuringud viidi läbi Ventana SP142ga.

Diskussioon

Komisjon tõdes, et ekspressiooni määramine toimub ja seda tuleb teha, aga küsimus on, millise testiga ning kas on põhjendatud kõrgema hinna maksmine.

Haigekassa esindaja tõi välja, et taotleja hinnangul katab taotletav test ära ka alternatiivse TÜK-i ja PERH-i laborite enda väljatöötatud testi kulu, aga me ei tea, mis on nende testide tegelik hind ning kas ja kui palju on see odavam taotletavast RTU testi hinnast. Laborite enda testi hind tuleks samuti välja arvutada, et lisaks kahe testi tulemuse võrdlusele oleks võimalik teha ka kulude võrdlus. Kui tulemus on sama, peaks kasutama madalama hinnaga testi hinda, mis on ilmselt laborite enda välja töötatud testi oma. Kuid see ei takista asutustel kasutada kallimat RTU testi. See võib raviasutusele tähendada küll mõningast rahalist kahju, kuid ei ole välistatud, et ka Roche on valmis hinda langetama.

Toodi välja, et ei ole põhjendatud teha eri testidele eraldi hinnad, kuna sihtmärke ja sihtmärkravimeid tuleb tulevikus kindlasti juurde, mis viib selleni, et ka taotlusi tuleb järjest juurde. Komisjon leidis, et ei tohiks luua pretsedenti, mis võimaldab iga testi eraldi kodeerimist, kuna see võib tulevikus tuua väga suure lisakulu. Isegi, kui ühe lisatava testi puhul on hetkel lisakulu väike, luues pretsedendi, võib järgmise testi lisakulu olla juba märkimisväärne. Toodi välja, et mõistlik oleks luua üks koondteenus (nt „immunohistokeemia“) keskmise hinnaga ja iga labori enda otsustada jääb, kas ta kasutab enda väljatöötatud või sisseostetud testi. Seejuures märgiti, et hinnaklass peab tõenäoliselt tänasest siiski ülespoole tulema.

Arutleti, et lähtuvalt erinevate testide võrdsest tundlikkusest ja sellest tulevast võrdsest tervisetulemusest, saaks kõrgema hinna maksmine olla potentsiaalselt põhjendatud vaid juhul, kui kõrgema hinnaga testi kasutamine vähendaks näiteks patoloogide tööaega või annaks kiirema testitulemuse. Seejuures toodigi ühe argumendina välja, et praeguste geneeriliste meetoditega uurimine tähendab, et ravi algus sageli venib. Eelneva arutelu tulemusel leiti, et kui ühe või teise testi kasutamisest tulenevalt võib ravi algus edasi lükkuda ja sealt tulla potentsiaalne tervisekahju, oleks vajalik läbi viia põhjalik kuluefektiivsuse

hindamine kõrvutades taotletava teenuse kasutusest tekkiv lisakulu ja kaasnev lisatulu (tervisetulemist lähtuvalt). Selle jaoks tuleb välja selgitada, milline on potentsiaalne ajaline kokkuhoid testitulemuse kättesaamisel (hoolimata sellest, et taotluse esitaja ei ole seda hetkel välja toonud) ja sellest tulenev kiirem diagnoosi määramine ja ravi alustamine.

Lisaks tehti ettepanek, et kuna taolised immunohistokeemia teenused tulevad päevakorda seoses konkreetsete ravimitega, siis peaksid need taotlused olema omavahel sünkroniseeritud mitte vaid ajaliselt, aga ka kulude hindamise mõttes (analüüsides koos, kas on võimalik tulla alla ravimi hinnaga või analüüsi hinnaga). Antud juhul võiks olla praktiline samm läbi rääkida tootjaga, kas on võimalust konkreetsete markerite osas hinda alandada.

Komisjoni arvamus

Komisjon tegi ettepaneku täpsustada Eesti Patoloogide Seltsiga ajaline kokkuhoid testitulemuse kättesaamisel, sellest lähtuvalt koostada kuluefektiivsuse hinnang ning seejärel tuua taotlus uuesti komisjoni.

Taotlus nr 1451 – HER2 geeni amplifikatsiooni määramine SISH meetodil kasutades Roche Ventana INFORM HER2 Dual ISH DNA sondikokteili

Taotlus on olnud varasemalt arutelul 10.02.2021.

Taotluse kokkuvõte

Taotleja: Eesti Patoloogide Selts

Taotluse sisu: Eesti Patoloogide Selts on esitanud taotluse muuta TTL-is teenuse 66806 „In situ hübridiseerimine histoloogilisel või tsütoloogilisel materjalil CISH meetodil (üks klaas)“ (piirhind 95,66 eurot) nimetust. Uus nimetus võiks taotluse kohaselt olla „HER2 geeni amplifikatsiooni määramine SISH meetodil“. Taotleja täpsustas hiljem, et CISH meetod on siiski endiselt kasutusel ning seetõttu ei saa teenuse nimetust muuta. Sellest tulenevalt tuleb HER2 geeni amplifikatsiooni määramist SISH meetodil käsitleda uue teenuse taotlusena.

HER2 geeni amplifikatsiooni määramine on oluline rinnavähi, meditsiinilise eksperdi hinnangu kohaselt ka teatud juhtudel maovähi patsientide ravi tulemuslikkuse parandamiseks. Rinnavähk, millel on oma rakkudes HER2 suures koguses, on tuntud kui HER2-positiivne rinnavähk ja seda tüüpi rinnavähki peetakse eriti agressiivseks. HER2-positiivseks osutub hinnanguliselt 15-25% rinnavähkidest ning sellised juhud nõuavad erilist tähelepanu, kuna tuumorid on kiiresti kasvavad ja taastekke tõenäosus on suurem.

HER2 määramiseks võib kasutada immunohistokeemiat ja *in situ* hübridisatsioonil põhinevaid meetodeid. Kuldseks standardiks on siiani olnud fluorestsents *in situ* hübridisatsioon (FISH, TTL kood 66635 piirhinnaga 548,29 eurot). Alternatiivselt on võimalik kasutada ka valgusmikroskoobi abil analüüsitavaid *in situ* meetodeid nagu taotletav hõbeda *in situ* hübridisatsioon (SISH) ja kromogeeni *in situ* hübridisatsioon (CISH) või need kaks kokku panduna – dual *in situ* hübridisatsiooni meetod (Dual ISH).

TTL sisaldab kehtivaid ravimikoode 229R ja 323R, milles on ravimi trastuzumab kasutamisel vajalik määrata HER2 geeni amplifikatsioon.

Meditsiinilise tõendus põhise hinnangu (erialaspetsialisti ekspertarvamuse) kokkuvõte

Eksperti hinnangul on tegemist vajaliku meditsiinilise teenusega ehk HER2 staatuse määramine rinna- ja maovähiga patsientidel. Ravi määramise ja elulemuse parandamiseks on kliiniliselt oluline RV ja maovähi patsientidel nii HER2 positiivne kui ka negatiivne staatus. Haigekassa on seda juba varasemalt heaks kiitnud kahe erineva teenuse näol: 66635 „HER2 FISH-analüüs rinnakoest või maokoest“ 66806 „*In situ* hübridiseerimine histoloogilisel või tsütoloogilisel materjalil CISH meetodil (üks klaas)“. Kokkuvõtteks saab järeldada, et senini Eestis kasutusel olevale FISH meetodile lisaks saab SISH ja/või

CISH meetodit kasutada alternatiivse ja samaväärse meetodina. SISH/CISH meetodite eelisenä on hinnangus välja toodud järgmine:

- Signaali saab detekteerida valgusmikroskoobiga, seega ei ole vaja eraldi fluorestsentsmikroskoopi fluorestsentsi detekteerimiseks;
- SISH/CISH-i signaal ei hääbu ajas võrreldes FISH-i meetodiga;
- SISH meetodi puhul on võimalik protsess täielikult automatiseerida laborites kasutusel olevatel immunohistokeemia seadmetel, see ei vaja enne igat analüüsi teostamise eelnevat reaktiivide ettevalmistust erinevalt FISH metoodikast.

Iga raviasutus saab ise otsustada, millist meetodit kasutada, lähtudes eelkõige vajamineva tehnika olemasolust (näiteks fluorestsentsmikroskoop FISH analüüsi teostamiseks või immunohistokeemia seadmed SISH meetodi rakendamiseks).

Kulutõhusus ja mõju ravikindlustuse eelarvele (Haigekassa hinnang)

Taotletava teenuse kulutõhusust ei ole varem hinnatud. Taotletava teenuse piirhind on 468,12 eurot. Taotletav teenus ei ole iseseisvalt tulemuslik, kuid selle või alternatiivsete meetodite kasutamine on vajalik ravimi trastuzumab kasutamiseks. Antud ravim on TTL-i alusel ravikindlustuse poolt hüvitatav koodide 229R ja 323R kaudu. Vastavalt taotluse lisamaterjalidele ja meditsiinilise tõendus põhise hinnangule võib pidada taotletavat SISH meetodit HER2 määramisel samaväärseks kuldseks standardiks peetava FISH meetodiga ja ka CISH meetodiga. Viimast taotluse kohaselt HER2 amplifikatsiooni määramiseks Eestis ei kasutata. FISH meetodi piirhind tuleneb TTL koodist 66635 ja on kehtivas loetelus 548,29 eurot. Kuivõrd taotletav meetod on väiksema kuluga (468,12 eurot), võib seda pidada kulutõhusaks.

Meditsiiniline ekspert on toonud välja, et kogu Eesti ulatuses võidakse SISH meetodit rakendada kuni 700 patsiendi puhul aastas. Võttes aluseks, et SISH-meetodi puudumisel võidakse kasutada alternatiivina kõrgema piirhinnaga FISH meetodit, võib taotletava teenuse lisamisest tekkida sääst 80,17 eurot ühe ravijuhtu kohta, mis 700 patsiendi puhul annaks kogusäästuks 56 119 eurot aastas. Teisalt on taotluses välja toodud, et seni on SISH meetodit kodeeritud koodiga 66806, mille piirhind on 95,66 eurot. Sellest lähtuvalt võib ravikindlustuse eelarvele tekkida nende ravijuhtude asendumisel lisakulu 372,46 eurot ühe ravijuhtu kohta, mis 700 patsiendi puhul annaks lisakulukuks 260 722 eurot aastas.

Olemasolevate andmete kokkuvõte (komisjoni analüüs)

Taotlus oli eelnevalt arutelul 2021. aasta veebruaris. Taotluse eesmärk on loetelus olemasoleva teenuse „In situ hübriidiseerimine histoloogilisel või tsütoloogilisel materjalil CISH meetodil (1 klaas)“ (kood 66806) nimetuse muutmine – HER2 geeni amplifikatsiooni määramine SISH (hõbedaga rikastatud in situ hübriidisatsioon) meetodil kasutades Roche Ventana INFORM HER2 Dual ISH DNA sondikokteili. Lisaandmetest ja ekspertarvamusest selgub, et Dual ISH põhineb siiski SISH/CISH kombinatsioonil, mistõttu taotluse pealkiri on eksitav.

Normaalsetes kogustes on rinnanäärme epiteelrakkude pinnal oleval valgul – HER2 retseptoril – oluline koht epiteelirakkude kasvus ja arengus. HER2 geen vastutab HER2 valgutootmise eest, geenimutatsioon tingib HER2 üleproduktsiooni, mis soodustab vähirakkude kasvumist ja paljunemist. 20% rinnavähi haigetest esineb HER2 üleproduktsioon. On leitud, et HER2 ülemäärane avaldumine on seotud agressiivsema rinnavähi tekke ja levikuga, mis allub halvemini tavapärasele ravile. Uuringutega on võimalik HER2 avaldumist määrata ja tulemustest lähtuvalt sobivaimat ravi määrata. Täna on HER2 määramise meetodiks CISH (TTL teenus 66806). In situ hübriidisatsioonimeetodid on muutunud, CISH enam kasutusel ei ole, kasutatakse SISH ja FISH. Soovitakse teenuse muutmist SISH meetodile kasutades Roche Ventana Inform HER2 Dual ISH DNA sondikokteili. Küsimus on võimalikes alternatiivides ja hinnas.

Komisjon arutas, et kuna loetelus on alternatiivne teenus olemas, siis tuleb tähelepanu pöörata kulude hindamisele ja milline eelis on taotletaval testil. Kuna testi valiidsuse kohta andmeid ei esitatud, on

vajalik küsida taotlejalt andmeid Ventana testi täpsuse andmeid, kas meetodile on alternatiive, millised on hinnad. Samuti küsida ravimikomisjoni arvamust.

Tänaseks on esitatud lisaandmed, eksperdi arvamus ja kulutõhususe hinnang. Lisaandmetest selgub, et HER2 geeni staatuse määramise kuldseks standardiks on siiani olnud fluorestsents in situ hübridisatsioon (FISH). Üha rohkem populaarsust koguvad ka valgusmikroskoobi abil analüüsitavad in situ meetodeid nagu hõbeda in situ hübridisatsioon (SISH) ja kromogeeni in situ hübridisatsioon (CISH) või need kaks kokku panduna – dual in situ hübridisatsiooni meetod (Dual ISH). Toodud ka CISHi/SISHi ja qPCR valiidsuse hinnangud võrreldes FISHiga (Jacquemier, et al 2013, Arnould, et al 2021), mis on valdavalt >90-95%. Lisaks on meetodite vahel (CISH, SISH) ja koeproovide vahel (biopsia vs kirurgia) kõrge korrelatsioon. Järeldati, et kui FISHi ei ole võimalik kasutada, saab alternatiividena kasutada SISH või CISH (või Dual ISH, kus mõlemad koos). Esitati ka Nordic Immunohistochemical Quality Control tehnilise raporti andmed erinevate meetodite võrdlusandmed (2021), kus kõik Ventana HER2 määramise meetodid olid võrreldava tulemusega ja võrreldavad FISHiga (piisav tulemus 70% uuringutest). Ventana tooteinfos on võrreldud Ventana Dual ISH-i Abbotti FISHiga: sensitiivsus 89% ja spetsiifilisus 96%.

Ekspert toetab ja järeldab, et lisaks senini kasutusel olevale FISH meetodile saab kasutada SISH ja/või CISH meetodit alternatiivse ja samaväärse meetodina. Iga raviasutus saab ise otsustada, millist meetodit kasutada, lähtudes eelkõige vajamineva tehnika olemasolust. SISHi hind (468 eurot) mahub FISHi teenuse hinna sisse (548 eurot), kuid mitte CISHi hinna sisse (95 eurot).

KTH: taotletav teenus ei ole iseseisvalt tulemuslik, kuid selle või alternatiivsete meetodite kasutamine on vajalik ravimi trastuzumab kasutamiseks. Antud ravim on TTL alusel ravikindlustuse poolt hüvitatav koodide 229R ja 323R kaudu. Taotletav test on kuldseks standardiks peetava FISH testiga võrreldes madalama maksumusega, võrreldes CISH testiga kallim, ent taotluse lisamaterjalide ja meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnangu kohaselt võib seda pidada samaväärseks. 700 patsienti aastas, FISHi (548€) asendamisel on sääst 81 eurot patsiendi kohta, kokku 56 000 eurot aastas. Kuivõrd taotletav meetod on väiksema kuluga, võib seda pidada kulutõhusaks. Kui asendatakse SISH (96 eurot), oleks lisakulu 373 eurot juhu kohta (261 000 eurot aastas).

Ravimikomisjon: Pole seotud konkreetse taotlusega, mitmed ravimid juba rahastatud HER2 avaldumisest sõltuvalt.

Kokkuvõttes on SISH vajalik meetod. Kuna seda kasutatakse eraldi ja kombinatsioonis CISHiga (Dual ISH), tuleb leida sobiv teenuse nimetus. Kuna meetodeid omavahel kombineeritakse, ei peaks looma eraldi koodi Ventanale ega ühele või teisele meetodile (SISH, CISH, SISH/CISH ja ehk veel midagi uuemat), vaid üldisema HER2 geeni amplifikatsiooni määramise koodi.

Diskussioon

Komisjon leidis, et taotletava teenuse näol on tegemist vajaliku meetodiga. SISH näol on tegemist meetodikaga, mis on valgusmikroskoobiga määratav, mille tegemiseks ei ole vajalik fluorestsentsi ajaakna tabamine, protsessi on võimalik automatiseerida (tööjõu kokkuhoid) ja meetod on kiirem (võrreldes FISH-iga 24h asemel 8h). Kuna teenuseid kasutatakse eraldi ja kombinatsioonis (CISH, SISH, Dual ISH), siis tuleks leida sobiv teenuse nimetus. Leiti, et teenusekood ja nimetus peaks olema võimalikult üldine, näiteks „HER2 geeni amplifikatsiooni määramine“. Lisaks sooviti, et saaks selgeks, millise koodi asemel uut teenust kasutama hakatakse ja kas sellest tulenevalt tekib rahaline sääst või lisakulu. Haigekassa esindaja selgitas, et hetkel kasutatakse taotluses toodud eesmärgil juba nii taotletavat teenust (kodeerides CISH teenust, mis on odavam) või siis kasutatakse FISH-i. Seega võib öelda, et kodeeritava teenuse kulu ei kata hetkel ära tegelikku teenuse osutamise kulu ja sellest tekib nõ lisakulu. CISH-i, mis on TTL-is olemas, kasutatakse teistel eesmärkidel. Komisjon tõi välja, et kui hetkel kasutatakse taotletava teenuse osutamisel ikkagi FISH-i koodi, on tegemist siiski kokkuhoiuga.

Komisjoni arvamus

Komisjon toetab teenuse loetellu lisamist.

Taotlus nr 1456 – Immunohistokeemiline uuring - ALK biomarkeri määramine VENTANA D5F3 klooniga

Taotlus on olnud varasemalt arutelul 10.02.2021 ja 18.08.2021.

Taotluse kokkuvõte

Taotleja: Eesti Patoloogide Selts

Taotluse sisu: Taotluse eesmärk on lisada loetellu uus teenus „ALK biomarkeri määramine VENTANA D5F3 klooniga“, mis kataks spetsiifilise *ready-to-use* (RTU) testi kulud, kuivõrd võrreldes hetkel rakendatud meetodile saab antud testi kasutada ilma, et positiivseid juhte tuleks kinnitada eraldi FISH analüüsi teostamisega. Teenust kasutatakse ALK-translokatsiooni määramiseks immunohistokeemilisel meetodil, et selekteerida välja potentsiaalselt maksimaalset ravikasu saavad patsiendid. Anaplastiline lümfoomkinaas (ALK) on ensüüm, mida kodeerib ALK-geen. ALK-geeni translokatsioon põhjustab 60% anaplastilistest suurearakulistest lümfoomidest ja EML4- fusioon 3–5% kopsuvähk adenokartsinoomidest. ALK-translokatsiooni määratakse spetsiifilise valideeritud testiga - fluorestsüümärgisega *in situ* hübriidsatsiooni (FISH) ja immunohistokeemilisel (IHK) meetodil. ALK-translokatsioonide sihtmärkravimitena kopsuvähi ravis on Eestis soodustatud alektiniib ja tseritiniib. Seni on ALK-positiivsust määratud laborite enda välja töötatud (LDT) ja valideeritud immunohistokeemilist (IHC) meetodikat kasutades (TTL kood 66804, piirhind 35,89 eurot). Antud meetodi puhul on ravijuhiste kohaselt vajalik positiivsed juhud alati FISH meetodil kinnitada (TTL kood 66637, piirhind 355,04 eurot). Vastavalt IASLC (2016) atlasele kopsuvähi kontekstis, ei ole kinnitav FISH test vajalik, kui immunohistokeemiliseks analüüsiks kasutatakse Ventana prediktivse märkega ALK (kloon D5F3) eellahjendatud (*ready-to-use*, RTU) antikeha koos sellega valideeritud muude vajaminevate reaktiivide ja värvinguprotokolliga.

Meditsiinilise tõendus põhise hinnangu (erialaspetsialisti ekspertarvamuse) kokkuvõte

Ekspert tõi välja, et taotlus on esitatud täiendava *in vitro* uuringu lisamiseks teenuste loetellu: ALK translokatsiooni määramiseks Companion Diagnostics immunohistokeemilisel meetodil, kasutades klonaalset ja väga täpse OptiView visualiseerimisvõimalusega Ventana ALK D5F3. Maailmas on anaplastilist lümfoomkinaasi (ALK) kodeeriva geeni translokatsioonide määramiseks patohistoloogilises 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, haigekassa poolt hinnatud ja TTL-i 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 soovitatav, et diagnostika Eestis käiks kaasas maailmapraktikas toimuvate muutustega ja seega on Ventana ALK D5F3 IHK meetodile eraldi koodi tekitamine Eestis oludes asjakohane.

Kulutõhusus ja mõju ravikindlustuse eelarvele (Haigekassa hinnang)

Taotletava teenuse kulutõhusust ei ole varem hinnatud. Teadaolevalt ei esine erinevusi laborite väljatöötatud IHC+FISH meetodi ja taotletava RTU meetodi sensitiivsuses ega spetsiifilisuses. Keskmiseid ravijuhu maksumusi võrreldes on laborite väljatöötatud IHC+FISH meetod soodsam ja seeläbi kulutõhusam kui taotletav RTU meetod. Kuluarvestuse alusel on taotletava teenuse piirhind

99,18 eurot. Taotluses toodud andmete kohaselt vajab ALK biomarkeri määramist ligikaudu 220 patsienti esimesel aastal ning eeldatavasti kasvab patsientide arv 10 võrra igal aastal. RTU meetodi lisamisel TTL-i oleks esimese aasta kogukulu 21 820 eurot. Kuivõrd RTU meetod asendab olemasolevat alternatiivi, oleks teenuse lisamise lisakulu 10 019 – 12 362 eurot aastas.

Komisjoni soovil on Eesti Patoloogide Seltsiga täpsustatud, kui suur on taotletava teenuse kasutamisel vajadus ületestimiseks FISH analüüsiga ja kas see vajadus on ainult juurutamise faasis. Seltsi esitatud vastuse kohaselt võib IHK meetodi puhul esineda olukordi, mil on vaja tulemust muu meetodikaga kinnitada, kuid seda on keeruline kvantifitseerida. ESMO ravijuhend lubab FISH meetodeid ja IHK meetodeid kohelda samaväärsena. Lisaks on taotleja viidanud, et taotletava, tootja poolt valideeritud IHK testi tootjapoolsetes juhendites on välja toodud, et 1-2% juhtudest võib testi tulemus jääda ebaselgeks, kuid sellisel juhul teostatud FISH on näidanud, et tegemist on üksnes negatiivsete juhtudega. Ka NCCN 15.06.2021 avaldatud mitteväikerakk-kopsuvähi ravijuhendis on märgitud, et konkreetset taotletavat testi ei pea FISH analüüsiga üle testima. Taotleja selgituste kohaselt ei ole vaja ületestimist ka juurutamise faasis, kuivõrd test on tootja poolt eelnevalt valideeritud, mistõttu on vajalik vaid kasutajapoolne verifitseerimine. Täna esimesel olukorras viiakse see läbi ennetavalt (enne testi kasutuselevõttu kliinilises meditsiinis) haigla kulul ning selleks kasutatakse materjale, millele on eelnevalt ALK staatus FISH meetodiga määratud.

Lisaks on komisjoni soovil täpsustatud, kas ja kui suures mahus tekib ajaline kokkuvõtte laboris testitulemuse kättesaamisel. Taotleja selgituste kohaselt tekib ajaline kokkuvõtte võrreldes laborite väljatöötatud IHK meetodiga FISH vajaduse puudumisest. Mõlema IHK testi läbiviimise aeg on sama ning rutiinse testimise puhul saabub vastus koos histoloogise uuringu vastusega. Laboris võtab IHK testi teostamine aega (olenevalt töökoormusest) keskmiselt 1-2 tööpäeva. ALK FISH uuringut teostab Eestis Kliinilise geneetika keskus Tartus ooteajaga 7-14 päeva.

Olemasolevate andmete kokkuvõtte (komisjoni analüüs)

Taotlus oli eelnevalt arutelul 2021. aasta veebruaris ja augustis (vt tõendus). ALK ehk anaplastiline lümfoomkineaas on ensüüm, mida kodeerib ALK-geen. ALK-geeni translokatsioon on seotud osade lümfoomi ja kopsuvähi vormidega. ALK sihtmärkravimitena on soodustatud alektiniib ja tseritiniib. ALK translokatsiooni määratakse täna laborite enda välja töötatud (LDT) ja valideeritud immunohistokeemilist meetodikat kasutades. Sellisel avastatud positiivsed ja ebaselged juhud tuleb aga alati FISH meetodil kinnitada (ESMO 2018).

Soovitakse lisada uus teenus ALK määramiseks Ventana ALK (kloon D5F3) antikeha IHC meetodil. Täna koodid 66804 (immunohistokeemiline või tsütokeemiline uuring, 35 eurot) ja 66637 (FISH, 345 eurot) ei kata uute predikatiivsete markerite hindamise kulu. Taotleja andmetel ei ole kinnitav FISH test Ventana klooni korral vajalik, mis vähendaks uue teenuse kogumaksumust.

Eelmisel koorekul arutati, et kui taotletav test annab alternatiividega võrreldes sama tulemuse, ei ole põhjendatud kõrgema hinnaga teenuse rahastamine. Teisalt leiti, et kui patoloogid hindavad, et taotletava meetodi kasutamine annaks FISH analüüsiga ületestimise vähenemise näol olulise ajalise kokkuvõtte, võiks teenuse rahastamise toetamist kaaluda. Leiti, et kui ravijuhised annavad vastuolulise käsitluse, kas ja kui suures mahus tuleb taotletava testi puhul teha ületestimine FISH analüüsiga, tuleks seda Eesti Patoloogide Seltsiga täpsustada. Lisaks leiti, et tuleks välja selgitada, kas ja kui suur on taotletava teenuse kasutamisel ajaline kokkuvõtte laboris testitulemuse kättesaamisel. Lisaks toodi välja võimalus, et kui hinnangud teenusele on koostatud, on Roche ehk valmis testi hinda langetama.

Komisjoni tegi haigekassale ettepaneku täpsustada Eesti Patoloogide Seltsiga, kui suur on taotletava teenuse kasutamisel vajadus ületestimiseks FISH analüüsiga ja kas see vajadus on ainult juurutamise faasis. Ületestimise osas on arvamused erinevad. Planchard, et al 2018 ESMO metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi ravijuhise alusel on FISH kuldne standard, kuid immunohistokeemia (IHK) (sh Ventana) tõuseb esmaseks täppisravi määramise meetodiks eeldusel, et see valideeritakse FISH-iga (1A). NCCN 15.06.2021 avaldatud mitteväikerakk-kopsuvähi ravijuhendis on märgitud, et konkreetset taotletavat testi ei pea FISH analüüsiga üle testima. Taotleja väidab, et kui ALK-positiivne vastus on saadud Ventana meetodil, puudub vajadus kinnitavaks ALK FISH testiks. Taotleja selgituste kohaselt

ei ole vaja ületestimist ka juurutamise faasis, kuivõrd test on tootja poolt eelnevalt valideeritud. Eksperti arvates Ventana ALK D5F3 IHK valideerimist ALK FISHiga enamasti vaja ei ole, kuid on erandeid (5% juhtudest, ebakindlad). Seega IHK (sh Ventana) juurutamisel laboris on valideerimiseks paralleelselt vajalik ka FISH. Patoloogide Selts vastas komisjoni uuele päringule, et ületestimist vaja ei ole, kuid võib esineda olukordi, mil on vaja tulemust muu meetodikaga kinnitada, kuid seda on keeruline kvantifitseerida.

KTH: testi kogumaksumus ületaks hetkel kasutatava alternatiivi keskmist ravijuhu maksumust (labori väljatöötatud IHK 36 eurot, 2-5% lisaks FISH 355 eurot, kokku teenuse keskmine maksumus kuni 54 eurot; uus teenus maksaks 99 eurot, kui positiivsed üle testida, siis veelgi kallim, ca 120 eurot)). Kuna taotletava testi ja LDT sensitiivsuses ja spetsiifilisuses erinevusi ei ole, ei saa taotletavat testi pidada kulutõhusaks.

Lisaks soovis komisjon täpsustada, kas ja kui suures mahus tekib ajaline kokkuhoid laboris testitulemuse kättesaamisel. Taotleja vastuse kohaselt tekib juhul, kui FISHi ei kasutata, ajaline võit 7-14 päeva.

Kokkuvõttes on ALK määramine vajalik ja IHK on tõusev meetod, kuid ravijuhised ei soovita ühegi firma meetodit ja jätavad selle labori otsustada. Ventana valiidsusnäitajad on head. Ventanale on ka alternatiiv (laboripõhine IHK + ületestimine FISHiga 2-5% juhtudest), mis on odavam, kuid samade valiidsusnäitajatega. Ventana positiivse tulemuse korral FISHi ei tehta ja tulemuse teadaaamine kiireneb 7-14 päeva võrra.

Diskussioon

Arutati, et taotletava teenuse FISH-iga ületestimise osas on arvamused jätkuvalt vastukäivad, kuid leiti, et valdaval juhul ei ole ületestimine tõenäoliselt vajalik. Leiti, et ka antud taotluse puhul tuleks kulutõhusust hinnata koos seotud ravimiga ning kui ravim on kulutõhus, võiks pooldada ühekordset testimist. Antud juhul on erinevad ravimid juba rahastatud ja neid ei ole hinnatud koos biomarkeri määramise teenusega. Seejuures toodi välja, et praktikas võib FISH testi tulemuse kättesaamisega minna aega isegi kuni üks kuu.

Leiti, et kui taotletava teenuse valiidsusnäitajad on eeldatavalt alternatiiviga samad, kuid taotletav teenus on ligikaudu kaks korda kallim, taandub küsimus ajalisele kokkuhoiule, mis tekib FISH testi mittevajalikkusest, ja sellest tulenevale võimalikule tervisekasule, mis on seotud kiirema ravi alustamisega.

Komisjon leidis, et tuleks koostada kuluefektiivsuse hinnang, mis arvestab võimalikku ajalist kokkuhoidu, kokkuhoidu tööjõukuludes ja erinevust tervisetulemis. Juurde võiks koostada tundlikkuse analüüsi, mis antud kontekstis annaks samuti olulist lisainfot. Lisaks tehti haigekassale ettepanek, et ravimit ja sama tootja testi hinnata alati korraga ühe pakatina. Antud juhul on testi hindamisega jäädud hiljaks.

Komisjoni arvamus

Komisjon tegi ettepaneku koostada kuluefektiivsuse hinnang ning seejärel tuua taotlus uuesti komisjoni.

Taotlus nr 1445 – Lokaalne põiesisene ravi GAG kihi kahjustusega seotud interstitsiaalse tsüstiidi/kusepõie valusündroomi ja kiirgustsüstiidi korral

Taotlus on olnud varasemalt arutelul 21.01.2021.

Taotluse kokkuvõte

Taotleja: Eesti Uroloogide Selts

Taotluse sisu: Eesti Uroloogide Selts on esitanud taotluse lisada TTL-i uus teenus „Lokaalne põiesisene ravi GAG kihi kahjustusega seotud interstitsiaalse tsüstiidi/kusepõie valusündroomi ja kiirgustsüstiidi korral“. Loetellu soovitakse lisada uus lisavahend Gepan® Instill (kontsentratsioon

kondroitiinsulfaat) põie glükoosaminoglükaani kihi (GAG kihi) defitsiidi lokaalseks põiesiseseks raviks. Kondroitiinsulfaadi instillatsioon Gepan® Instill on registreeritud meditsiiniseadmete andmebaasis kui III riskiklassiga meditsiiniseade (MTA kood 15192), mille sihtotstarve on GAG kihi ajutine taastamine kusepõie kroonilise tsüstiidi juhtudel. Taotluses välja toodud raviskeemiks on ravi esimesed 4-6 nädalat üks instillatsioon nädalas, edaspidi 1 kord kuus (maksimaalselt 12 korda aastas). Teenuse meditsiiniliseks näidustuseks on interstitsiaalne tsüstiit/kusepõie valusündroom ja kiirgustsüstiit.

Kusepõie kaitsva GAG kihi defitsiit on seotud paljude kroonilise tsüstiidi vormide, sealhulgas interstitsiaalse tsüstiidi (IC/BPS), üleaktiivse põie (OAB), kiirgustsüstiidi ja krooniliste korduvate kuseteede põletike (UTI) patofüsioloogiaga. Puudulik GAG kiht kusepõies viib tüüpiliste sümptomite kombinatsioonini, mis hõlmab sagedast, mõnikord äärmiselt järsku tekkivat ja intensiivset urineerimistungi, väga sagedast urineerimist (pollakisuuria), kaasa arvatud öist urineerimist (noktuuria) ning tugevat valu kusepõies, mis tihti kiirgub kogu vaagnapiirkonda, mille tagajärjel langeb tugevalt patsiendi elukvaliteet. Lisaks suurendab GAG kihi defekt kusepõie vastuvõtlikkust infektsioonidele. Interstitsiaalne tsüstiit, mida tihti nimetatakse ka kusepõie valusündroomiks, on krooniline kusepõie haigus, mille puhul ei tuvastata patogeenseid organisme ning haiguse etioloogia on teadmata. Haiguse levimus on kõrgem naiste hulgas, põhjustades olulist distressi ja dramaatilist elukvaliteedi langust. Kiirgustsüstiidi sümptomid sarnanevad interstitsiaalsele tsüstiidile, kuid on selgelt määratletud põhjus – varasem vaagnapiirkonna kiiritusravi, mida on tehtud emakakeha, emakakaela, eesnäärme või pärasoole kartsinoomide raviks. Ekspert hinnangus on lisaks loetletud paigetele välja toodud ka kusepõievähi kiiritusravi.

Tsüstiidi krooniliste vormide ravi on väga mitmekesine, ulatudes mittemeditsiinilistest (käitumuslikest) ravivõimalustest tavapärase farmakoloogilise valuvaigistava ravi, süsteemse ravi ja viimase võimalusena kirurgilise ravini. Ravi praegu kasutusel olevate ravimitega GAG kihi kahjustusega seotud interstitsiaalse tsüstiidi/kusepõie valusündroomi ja kiirgustsüstiidi puhul ei anna alati soovitud tulemusi. Kontsentratsioonid kondroitiinsulfaadi instillatsioon on osutunud kasulikuks interstitsiaalse tsüstiidi/põievalu sündroomi, üleaktiivse põie, kiirgustsüstiidi ning krooniliste korduvate kuseteede infektsioonide raviks.

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnangu (erialaspetsialisti ekspertarvamuse) kokkuvõte

Käsitletud teenuse hüvitamist taotletakse näidustusega kiiritustsüstiidi või interstitsiaalse tsüstiidi/kusepõie valusündroomi raviks. Vastavalt esitatud uuringutele võiks eeldatav ravi tulemuslikkus olla 80-90%, st kaebused taanduvad. Pikemas perspektiivis aitab antud teenus ära hoida tulevikus patsiendi ravi eskaleerimise invasiivsematele ravimeetoditele ning vältida sellest tulevaid kõrvaltoimeid ja tüsistusi. Täielikku ravivastust antud haiguste puhul üldiselt ei eeldata. Samas ei ole antud ravi efektiivsuse tõendamiseks häid topeltpimedaid randomiseeritud uuringuid. Ohutus on teostatud uuringute põhjal kõrge, olulisi kõrvaltoimeid ei esine. Interstitsiaalse tsüstiidi ja kiiritustsüstiidi erinevaid ravialternatiive on ravijuhistes reeglina >10, kuna ühtegi hästi ja kõigile toimivat ravi ei ole. Standardravi puudub, oluline on patsiendipõhine käsitlus. Antud teenuse puhul on välja toodud platseeboga võrldlevate uuringute vähesus/puudus. Sellele vaatamata on mõjukamates ravijuhistes GAG kihi ravi kirjeldatud. Et tagada optimaalne kasutus, peaks olema kehtestatud kohaldamistingimused:

- Teise rea ravim, kui käitumuslikud ja medikamentoossed ravimeetodid on olnud ebaefektiivsed ja/või enne invasiivseid ravimeetodeid;
- Väikevaagna kiiritusravi anamneesis või diagnoositud interstitsiaalne tsüstiit (N30.1).

Kulutõhusus ja mõju ravikindlustuse eelarvele (Haigekassa hinnang)

Kulutõhusust ei hinnatud. Taotletava lisavahendi Gepan® Instill ühe instillatsiooni maksumus koos käibemaksuga on 94,90 eurot. Taotluse alusel sisaldab üks ravikuur ühele patsiendile (üks ravijuht) 12 kontsentratsioonid kondroitiinsulfaadi installatsiooni aastas. Teenust vajavaid patsiente on esimesel aastal hinnanguliselt 50 (600 teenust) kasvades igal aastal 50 patsiendi võrra. Taotletava lisavahendi

hinnale lisandub protseduuri „Kusepõie loputus ja ravimi viimine põide (ambulatoorselt)“ (kood 7163) maksumus, mis 2022. aastal on 25,57 eurot ning alates 2023. aastast 28,95 eurot. Hinnaerinevus 2022 ja 2023 aasta vahel on tingitud uroloogia eriala nüüdisajastamise raames kokku lepitud hinnamuudatuse ajatamisest kolmele aastale. Samuti lisandub vastavalt taotlusele igale ravijuhule kolm eriarsti vastuvõttu: esialgu „Eriarsti esmane vastuvõtt“ (kood 3002) hinnaga 26,08 eurot ning kaks ülejäänud vastuvõttu on „Eriarsti korduv vastuvõtt“ (kood 3004) või „Eriarsti kaugvastuvõtt“, mõlemad hinnaga 16,46 eurot. Lähtuvalt teenuse osutamise kordade arvu prognoosist, lisavahendi hinnast ja lisanduvate teenuste maksumusest, on taotletava teenuse osutamise kogukulu 75 232 – 309 112 eurot aastas.

Olemasoleva tõenduse kiirülevaade (komisjoni analüüs)

Taotlus oli arutlusel 2021. a jaanuaris. Komisjon leidis, et tegemist nõrga-mõõduka tõendusega meetodiga, mis ilmselt toimib sümptomite osas ja parandab lühiajaliselt elukvaliteeti. Ravijuhistes on sees, soovitus nõrk. Samas peab arvestama, et sümptomite leevendus oli oluline elukvaliteedi näitaja ja antud diagnoosi korral muid tulemusnäitajaid hinnata ei saagi. Nõrkuseks jääb tugevate RCTde puudumine. Kuigi teenuse tõendus on nõrk/mõõdukas, võib olla see ravijuhenditesse lisatud, kuna katmata vajadus on suur. Teenuse lisamisel loetellu tuleks kaaluda rakendustingimuse lisamist, et uue meetodi kasutamisele eelnevalt on ära proovitud standardravi. Uus meetod ei peaks olema esimene ravivalik.

Tänaseks on esitatud lisaandmed: olemasoleva taotluse eesmärk on lisada loetellu lisavahend Gepan Instill maksumusega 94,8 eurot, ravikuur koosneb 12 protseduurist, mida teostab õde, kaasneb uroloogi korduv konsultatsioon. Kokku vajaks ravi umbes 50-200 patsienti aastas.

Ekspert toetab, kuna elukvaliteedis on näidatud paranemist; on ka võimalik, et ravi pidurdab haiguse eskaleerumist. Ekspert nõustub, et tõendus efektiivsuse osas nõrk ja probleemiks RCTde puudus. Toob välja RCT:

1. Curtis Nickel, et al 2012 multitsentriline kahepoolset pimendatud RCT (n=98) CS efektiivsuse hindamiseks interstitsiaalse tsüstiidi haigetel, jälgimisperiod 11 nädalat, hinnati valu ja sümptome. Sümptomid vähenesid mõlemas rühmas (38 vs 31%, stat ebaoluline vahe). Ei soovitatud kasutada monoterapiat, kuna efekt on minimaalne. Tõendus mõõdukas-tugev.

Ekspert pakub rakendustingimusteks:

- Teise rea ravim, kui käitumuslikud ja medikamentoossed ravimeetodid on olnud ebaefektiivsed ja/või enne invasiivseid ravimeetodeid
- Väikevaagna kiiritusravi anamneesis või diagnoositud interstitsiaalne tsüstiit (N30.1)

KTH: Kuluefektiivsuse analüüsi ei teostatud. Eelarvemõju 75 000 – 310 000 eurot aastas, sõltuvalt patsientide ja protseduuride arvust.

Kokkuvõttes nõrga tõendusega meetod interstitsiaalse või kiirgustsüstiidi sümptomaatiliseks raviks.

Diskussioon

Toodi välja, et hetkel on katmata vajadus suur ning taotletav teenus omab olulist mõju patsiendi elukvaliteedile. Leiti, et väljapakutud rakendustingimused on mõistlikud. Positiivse aspektina toodi esile, et taotluse kohaselt on protseduuri läbiviijaks õde ning ette on nähtud uroloogi vahetamine, mille tulemusel on võimalik ravi pärast kuut protseduuri lõpetada, kui tulemust ei ole saavutatud. Tõstatus küsimus õdede ressursi piisavusest teenuse osutamiseks, kui teenust täna osutatud ei ole. Juhiti tähelepanu ka sellele, et kui tegemist on õde iseseiva protseduuriga, tuleks haigekassa poolt kontrollida, et ei toimuks protseduuriga samal ajal eriarsti vastuvõtu kodeerimist raviarvele.

Arutati ka ülekasutamise riski ning leiti, et see ei saa ilmselt olema kuigi suur, kuna tegemist ei ole patsiendile mugava ja meeldiva protseduuriga ja tõenäoliselt ei saa see vähemalt esialgu olema kättesaadav kõigile patsientidele, kes seda vajaksid. Tõenäoliselt hakkavad esialgu teenust pakkuda mõned suuremad keskused mõne kindla õega. Sellest tulenevalt ei saa ilmselt probleemiks ka õdede ressursi vähesus.

Komisjoni arvamus

Komisjon toetab teenuse loetellu lisamist.

Muud teemad

Komisjon tõstatas küsimuse, mis on saanud vanadest taotlustest, mille kohta komisjon on palunud koguda täiendavat infot, kuid taotlused uuesti komisjoni arutelule ei ole jõudnud. Näitena toodi geeninõustaja teenus ning kardioloogia taotlused. Haigekassa selgitas, et näiteks kardioloogia taotluste puhul oli selge, mida komisjon toetab ja mida mitte, seega taotlused rahuldati või nende menetlemine lõpetati. Haigekassa tegi ettepaneku, et võib teha komisjonile ülevaate nõ lahtiseks jäänud taotlustest ning edasisest plaanist nendega. Komisjon nõustus, et sellise ülevaate võiks teha tagasivaatavalt viimase kahe aasta taotluste kohta.