

## Tervishoiuteenuste loetelu komisjoni koosoleku kokkuvõte

Toimumiskoht: MS Teams videokonverents

18.08.2021

Algus kell 14.00, lõpp kell 15.48

Juhatas: Mikk Jürisson (Tartu Ülikool)

Võtsid osa: Anneli Habicht (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Kersti Reinsalu (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)  
Vallo Volke (Sotsiaalministeeriumi koosseisuväline sisemeditsiini erialade nõunik)  
Kersti Esnar (Sotsiaalministeerium)  
Tiina Sats (Eesti Haigekassa)  
Gerli Liivet (Eesti Õdede Liit)

Puudusid: Taavo Seedre (Sotsiaalministeeriumi koosseisuväline hambaarstide erialade nõunik)  
Ragnar Vaiknemets (Terviseamet)

Kutsutud: Liis Rooväli (Tartu Ülikool)  
Piret Väli (hambaarstide erialade ekspert)

Protokollija: Kadri Popilenkov (Eesti Haigekassa)

### Päevakord:

1. Tervishoiuteenuste loetelu (TTL-i) komisjoni töökorralduse tutvustus
2. TTL-i menetluse põhimõtete tutvustus
3. Taotluste arutelu

Taotluse nr	Taotluse nimetus
1444	NTRK geenifusioonide määramine VENTANA pan-TRK testiga
1456	Immunohistokeemiline uuring - ALK biomarkeri määramine VENTANA D5F3 klooniga
1446	pH-meetria
1460	Vereloome tüvirakuproduktist $\alpha/\beta$ T- ja CD19+ B- lümfotsüütide ex vivo eemaldamine Vereloome tüvirakuproduktist CD34+ rakkude ex vivo positiivne selektsioon
1478	Kõnni- ja vertikaliseerimise tehnoloogia taastusravis
1479	Ülajäsemete funktsiooni taastamist toetavad vahendid

## 1. Tervishoiuteenuste loetelu (TTL-i) komisjoni töökorralduse tutvustus

Haigekassa tutvustas TTL-i komisjoni uut 2021. a juulis kinnitatud koosseisu ning andis ülevaate komisjoni eesmärgist ja töökorraldusest.

TTL-i komisjon on haigekassa moodustatud haigekassa juhatusele nõuandev komisjon, kuhu kuulub 13 liiget. Komisjoni koosseis kinnitatakse haigekassa juhatuse otsusega kolmeks aastaks. Komisjoni eesmärk on haigekassa juhatusele arvamuse andmine tervishoiuteenuste loetelu täiendamise, loetelust väljaarvamise, tervishoiuteenusele rakendustingimuste lisamise või nende muutmise, sealhulgas piirhinna muutmise suhtes. TTL-i komisjon tegeleb tervishoiuteenustega seotud muudatustepanekutega. TTL-i ravimite taotlustele annab hinnangu haiglaravimite komisjon.

Komisjoni töökorraldus:

- Komisjoni tööd juhib komisjoni esimees
- Komisjoni liikme äraolekul asendab teda hääleõigusega asendusliige
- Komisjoni töö toimub koosoleku vormis, sh elektroonne koosolek
- Koosolekud toimuvad vastavalt tööplaanile kord kuus (v.a juuli), tööplaan saadetakse aasta alguses
- Koosoleku kutse saadetakse 14 päeva enne koosoleku toimumist koos koosoleku päevakorraga
- Koosolekul osalemise võimalikkusest teavitab komisjoni liige 3 päeva jooksul alates kutse saamisest (mitteosalemise korral selgitab välja asendusliikme osalemise võimaluse)
- Koosoleku materjalid saadetakse vähemalt 7 päeva enne koosoleku toimumist
- Koosolek on otsustusvõimeline, kui kohal on üle poole komisjoni liikmetest ehk vähemalt 7 liiget
- Koosolek on kinnine. Teiste asjaomaste isikute osalemine peab olema kooskõlastatud komisjoni esimehega.
- Arvamus kujundatakse konsensuse alusel või hääletamise tulemusel (lihthäälteenamus, erapooletuks jääda ei ole võimalik, hääle võrdsel jagunemisel on otsustavaks komisjoni esimehe hääl)
- Koosolekud salvestatakse ja protokollitakse. Protokoll saadetakse komisjoni liikmetele 14 päeva jooksul pärast koosoleku toimumist. Tagasiside antakse ühe nädala jooksul.
- Protokollid arhiveeritakse ja avalikustatakse haigekassa kodulehel

Komisjoni õigused:

- Saada tegevuseks vajalikku informatsiooni
- Teha haigekassale ettepanek tellida vajadusel täiendav eksperdihinnang

Komisjoni kohustused:

- Deklareerida kirjalikult oma huvid seoses komisjoni tööga
- Kohustatud teavitama võimalikult huvide konfliktist seoses päevakorrapunktiga ning taandama end selle päevakorrapunkti arutelult ja arvamuse andmisest
- Lähtuma oma tegevuses tõendus põhise ja hea tava põhimõtetest
- Andma põhjendatud arvamuse esitatud ettepanekute arvestamise või arvestamata jätmise kohta

Komisjoni esimees:

- kinnitab komisjoni tööplaani ja koosoleku päevakorra
- juhib komisjoni koosolekuid
- otsustab komisjoniväliste ekspertide kaasamise komisjoni töösse
- otsustab huvirühmade esindajate kutsumise päevakorrapunktide arutelule

## Diskussioon

Komisjoni esimees täpsustas taotluste käsitlemise tavapärasel praktikal, mille kohaselt kõigepealt tutvub komisjon taotlustega, esimestel koosolekutel refereeritakse loetud ning kujundatakse esialgne aramus. Taotluse esmaseks aruteluks on olemas esialgne tõenduse ülevaade, mille on tavapäraselt koostanud komisjoni esimees. Vastavalt komisjoni otsusele, kui taotlusele antakse esialgne positiivne hinnang, palub komisjon juurde tellida meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnangu eksperdilt ning koostada kuluefektiivsuse ja eelarvemõju hinnang. Pärast hinnangute valmimist vaatab komisjon ettepaneku uuesti läbi ning hinnangute analüüsi tulemusena jõutakse järelduseni. Komisjoni esimees täpsustas lisaks, et komisjoni aramus püütakse üldjuhul kujundada konsensusel teel.

Tõstatud küsimus, kas patsientide esindusorganisatsiooni esindaja võib enne komisjoni koosolekut taotluste osas konsulteerida diagnoosispetsiifiliste patsientide esindusorganisatsioonidega või on pigem eelistus kokkuleppel komisjoni esimehega kutsuda konkreetne patsiendi esindusorganisatsioon komisjoni koosolekule. Komisjoni seisukoht oli, et konsulteerimine on igati aktsepteeritav, kuna see on patsientide seisukoha esindamiseks vajalik. Samas leiti, et iga esindusorganisatsiooni eraldi kutsumine koosolekule ei ole varasemale kogemusele tuginedes pigem olnud efektiivne. Kui see tundub siiski mõnel konkreetsel juhul vajalik, tuleb selles osas enne konsulteerida komisjoni esimehega.

## 2. TTL-i menetluse põhimõtete tutvustus

Haigekassa andis ülevaate TTL-i muudatusettepanekute menetluse põhimõtetest. Haigekassa võtab kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse üle nende tervishoiuteenuste eest, mis on TTL-is ja mis on osutatud meditsiinilisel näidustusel. TTL-i uuendamise põhieesmärgiks on tagada kaasaegsete tõenduspõhiste meditsiiniliste teenuste kättesaadavus, kasutades samas ravikindlustuse ressursse maksimaalselt efektiivselt. Teenuse kandmisel loetellu arvestatakse järgmisi kriteeriume:

- tõendatud meditsiiniline efektiivsus;
- kulutõhusus ja vastavus ravikindlustuse rahalistele võimalustele;
- vajalikkus ühiskonnale ja kooskõla riigi tervishoiupoliitikaga.

TTL-i muudatusettepanekute aluseks on haigekassale esitatud taotlus, mida saavad esitada arstlikud erialaseltsid, tervishoiuteenuse osutajate ühendused ja haigekassa. Ka Sotsiaalministeerium saab esitada haigekassale ettepaneku muudatuse algatamiseks. Selleks, et taotlus võetaks uuel kalendriaastal menetlusse, tuleb see haigekassale esitada hiljemalt eelneva aasta 30. novembriks. Esimese etapina vaatab haigekassa taotlused üle, hindab nende sisu ning küsib vajadusel taotluse esitajalt lisainformatsiooni. Järgmiseks toimub taotlustele hinnangute tellimine/koostamine. Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang tellitakse vastava eriala eksperdilt. Ekspertide leidmiseks on haigekassal koostöökokkulepe Tartu Ülikooliga. Kulutõhusust ja ravikindlustuse rahalistele võimalustele vastavust hindab haigekassa nimetatud ekspert ning vajalikkust ühiskonnale ja kooskõla riigi tervishoiupoliitikaga hindab Sotsiaalministeerium. Menetluse käigus avalikustatakse haigekassa kodulehel nii menetluse ajakava, taotlused, nende kohta saadud lisaküsimuste vastused kui ka koostatud hinnangud. Kui taotlused on haigekassa kodulehel avalikustatud, küsib haigekassa nende kohta arvamust ka patsientide esindusorganisatsioonidelt, kelle esitatud aramus samuti avalikustatakse. 2021. aastal andis oma arvamuse Eesti Põletikulise Soolehaiguse Selts. Vajadusel kohtutakse menetluse käigus ka taotluse esitanud erialaseltsidega. Jooksvalt aasta jooksul arutab TTL-i muudatusettepanekuid TTL-i komisjon ja haiglaravimite komisjon, kelle aramus muudatusettepanekute kohta esitatakse haigekassa juhatusele. Haigekassa juhatus kujundab oma seisukoha ning esitab TTL-i muudatusettepanekud haigekassa nõukogule, kes annab oma arvamuse muudetud TTL-i kohta. Seejärel esitab tervise- ja töominister TTL-i kinnitamiseks Vabariigi Valitsusele. 30 päeva jooksul pärast nõukogu koosolekut toimub taotluse esitajate teavitamine taotluste kohta tehtud otsustest. Tehtud otsused avalikustatakse ka haigekassa kodulehel.

### 3. Taotluste arutelu

#### Taotlus nr 1444 – NTRK geenifusioonide määramine VENTANA pan-TRK testiga

Taotlus on olnud varasemalt arutelul 10.02.2021.

#### **Taotluse kokkuvõte**

*Taotleja:* Eesti Patoloogide Selts

*Taotluse sisu:* Taotluse eesmärk on lisada loetellu uus teenus „NTRK 1, 2, 3 geenifusioonide määramine VENTANA pan-TRK testiga“. NTRK on harvaesinev genoomne muutus, mis on vastutav vähi arengu eest ja mida esineb erinevatel soliidtuumoritel (taotluse kohaselt kuni 90% harva esinevatel vähitüüpidel ja vähem kui 1% teistel sagedamini esinevatel vähitüüpidel nagu kopsuvähk ja soolevähk). Taotletava teenuse sisuks on immunohistokeemia (IHC) meetodil rajanev test, mida kasutatakse NTRK geenifusioonide skriinimiseks, selekteerimaks välja sihtmärkravist potentsiaalselt maksimaalset ravikasu saavad patsiendid. Taotletav test tuvastab TRK (tropomüosiini retseptorkinaasi) valgu ekspressiooni. Ravijuhised (ESMO 2019; JSCO-ESMO-ASCO-JSMOTOS 2020) soovivad kasutada IHC meetodit peamiselt skriinimiseks ning antud meetodil leitud positiivsed juhud tuleks kinnitada NGS-meetodil. NTRK määramine võimaldaks vastava genoomse muutusega patsientidel kohaldada sobilikku sihtmärkravi (entrektiniib, mida arutati ravimikomisjoni 15.04.2021 koosolekul). Sellest tulenevalt on taotlus 1444 osaliselt seotud vastava ravimitaotlusega, kuivõrd ravimi efektiivsuse kasutamiseks on sobivate patsientide väljaselekteerimine väga oluline ning teisalt määratleb taotluses 1444 taotletava testi ravitulemuslikkuse vastava ravimi kasutamine. Praegu NTRK geenimutatsiooni tavapraktikas ei määrata ja seetõttu ei avastata ka neid patsiente, kes saaksid sihtmärkravist kasu. Sellised patsiendid saavad täna vähi histoloogia põhised mittesihimärk ravi, milleks on keemiaravi ja mõnel üksikul juhul ka immuunravi. Sihtmärkraviga saavutaksid need patsiendid parema ravivastuse ja elulemuse ning taluvad ravi paremini.

#### **Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnangu (erialaspetsialisti ekspertarvamuse) kokkuvõte**

Ekspert tõi välja, et tegemist on *in vitro* uuringuga, kus test võimaldab selekteerida välja erinevate paikmete soliidtuumorite tüübid, millele oleks võimalik rakendada ravi, mis hoiaks paremini ära kesknärvisüsteemi metastaase. Taotluses esitatud ravijuhendid soovivad tugevalt testi rakendamist enne ravi määramist. Taotluses on märgitud, et IHC meetodi tulemus tuleb kinnitada NGS meetodil. Ekspertidele jääb arusaamatuks, millise haigekassa teenusekoodiga NGS meetodil on plaanis IHC uuringut üle kinnitada, ehk millise kulutõhususe võiks IHC lisameetod eelneval skriinimisel tagada. Veel on ebaselge, kas IHC meetodil kavatakse skriinida kõigi uute vähijuhtude kudesid, kaasa arvatud need paikmed, kus NTRK geenifusiooni on <1%? Kuna tegemist ei ole ravimeetodiga, vaid ainult kitsalt määratletud tingimustest patoloogiaosakondades teostatava uuringuga, ei saa arutleda tulemuslikkuse, ohutuse ega kohaldamise tingimuste üle.

#### **Kulutõhusus ja mõju ravikindlustuse eelarvele (Haigekassa hinnang)**

Taotletava teenuse kulutõhusust ei ole varem hinnatud. Võrreldes samale patsientide arvule esmajoones NGS testi pakkumisega, on IHC skriining + NGS meetodil kinnitamine kulutõhus lähenemine, kuivõrd ühe ravijuhtu keskmine maksumus on sellisel juhul madalam ühe NGS testi maksumusest. Teisalt tuleb arvestada, et skriinimise tulemusel jõuab sihtmärkravini hinnanguliselt 1,5% patsientidest. Kuivõrd samuti menetluses oleva sihtmärkravimi kulutõhusus on ravimikomisjoni hinnangul väga ebakindel, ei ole võimalik hinnata ka patsientide võimalike skriiningmeetodite kulutõhusust.

Kuluarvestuse alusel on taotletava teenuse piirhind 180,92 eurot. Taotluse kohaselt kasutatakse teenust esimesel aastal ligikaudu 200 patsiendi skriinimiseks ning skriinitavate patsientide hulk suureneb järgmistel aastatel igal aastal ligikaudu 50 patsiendi võrra, ulatudes neljandal aastal 350 patsiendini. Seotud entrektiniibi ravimitaotluse kohaselt prognoositakse, et vajadus ravimi järgi on esimesel aastal

hinnanguliselt kolmel patsiendil. Sellest lähtuvalt võib hinnata, et skriinimise tulemusel saadakse positiivne NTRK geenifusiooni vastus ligikaudu 1,5% patsientide puhul ning geenifusiooni olemasolu tuleks kinnitada NGS meetodil. Keskmiselt on ühe lisanduva ravijuhu kulu seega 185,27 eurot. Ühe skriinimise teel leitava NTRK geenifusiooni kohta on lisakulu hinnanguliselt 12 351 eurot. Lähtudes eespool toodud lisanduva ravijuhu keskmisest maksumusest, on teenuse loetellu lisamise prognoositav eelarvemõju 37 054 – 64 845 eurot aastas.

### **Olemasolevate andmete kokkuvõte (komisjoni analüüs)**

Taotlus oli arutelul 2021. aasta veebruaris (vt tõenduse ülevaade). Arutati, et NTRK geenifusiooni määramine kasvajakoes aitab leida NTRK-positiivseid tuumoreid ja valida sihtmärkravi (entrektiniib). Taotluses sooviti Ventana meetodile (olemuselt IHC) eraldi teenusekoodi ja hinda. Täna rahastatakse immunohistokeemilist analüüsi koodiga 66804 (Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), hind 35 eurot.

Ekspert kinnitab, et IHC ületestimine NGSiga on vajalik (kas alati?) ja selle kulutõhusus sõltub NGS hinnast (ilmselt ka IHC hinnast) ja sellest, kas testitakse ka vähipaikmeid, kus NTRK geenifusiooni esineb harva (<1%). On teada, et NTRK geenifusiooni sagedus erinevate pediaatrilistel ja täiskasvanute vähivormidel varieerub laiades piirides (levimus <1% kopsu-, kolorektaal-, kõhunäärme-, süljenäärme- ja rinnavähis kuni >90% harvaesinevate kasvajatate puhul nagu sekretoorne rinnavähk, sekretoorne süljenäärmevähk). Samuti oleks eksperdi arvates vaja täpsustada, millist NGS meetodikat kavatakse rakendada ületestimiseks.

Seega tuleks täpsustada, milliseid kudesid testitakse NTRK geenifusioonile, mis testitakse üle NGS-iga ja millise NGS meetodiga. Võiks eeldada, et IHC kasutuse ja NGS ületestimise põhimõteteks (näiteks NTRK gf oodatav levimus vähi koes) on olemas konkreetsete käsitlusjuhised, mis pädevad nii meditsiiniliselt kui terviseökonomiliselt. Kas on?

Ravimikomisjoni arvamus: ravimikomisjon arutas entrektiniibi (NTRK inhibiitor) taotlust 15.04.21 toimunud koosolekul. Komisjon soovitas taotlust mitte rahuldada, sest andmed ravimi efektiivsuse kohta erinevate paikmete puhul on ebakindlad, pole teada võrdlevat efektiivsust alternatiivsete preparaatidega ning seetõttu on ka majandusanalüüsi tulemused väga ebakindlad.

KTH: NTRK geenifusioonide määramine Ventana TRK-meetodiga: kulu 181 eurot, kuna positiivne vastus vaid 1-2% uuritavatest, on ühe positiivse juhu leidmise kogumaksumus 12 400 eurot. 3 patsiendi leidmiseks aastas vajalik skriinida 200-350 patsienti, eelarvemõju 40 000 – 65 000 € aastas. Kuluefektiivsust raske hinnata, kuna tõendus ravimi efektiivsuse osas veel ebapiisav.

Kokkuvõttes on tegemist uue piiratud tõendusega meetodiga (NTRK gf määramine, JSCO—ESMO—ASCO 2020: tõendus 5, soovitus B), mis on vajalik entrektiniibile alluvate patsientide leidmisel, aga millel on alternatiivid (teised immunohistokeemilised analüüsid, FISH, RT-PCR), ja mis vajavad (piiratud tundlikkuse või spetsiifilisuse tõttu?) ületestimist sekveneerimise abil. Potentsiaalne ravivajadus 3 patsienti aastas, selleks tuleks skriinida 200-300 vähihaiget, kusjuures on seni lahtine, milliste paikmetega ja milliste vähivormidega. Kuna tõendus ravimi efektiivsuse osas seni piiratud ja ravimikomisjon selle rahastamist ei toeta, võib oodata lisanduvat tõendust. Ka sel juhul on ebaselge, kas Ventana meetodile tuleks teha eraldiseisev IHK teenus.

### **Diskussioon**

Toodi välja, et taotletava testiga seotud sihtmärkravimi entrektiniibi taotlust arutati ravimikomisjonis 2021. a aprillis, kus otsustati taotlust mitte rahuldada, kuna andmed ravimi efektiivsuse kohta erinevate paikmete puhul on ebakindlad, pole teada võrdlevat efektiivsust alternatiivsete preparaatidega ning seetõttu on ka majandusanalüüsi tulemused väga ebakindlad. Komisjon leidis, et kui testi väljundiks on vaid üks sihtmärkravim, mille rahastamist ravimikomisjon ei toeta, ei ole võimalik ka teenuse loetellu lisamist toetada.

Lisaks tõstati küsimus, kas on arenguid varasemalt arutatud TTL-i komisjoni ja ravimikomisjoni taotluste sünkroniseerimise teemal, mille kohaselt ravimitaotlused võiksid käia ravimikomisjonis enne kui nendega seotud tervishoiuteenused TTL-i komisjoni arutelule jõuavad. Komisjon tegi haigekassale

ettepaneku taotluste laekumise hetkel neid komisjonide vahel sünkroniseerida, anda TTL-i komisjonile teada, millal arutatakse teenustega seotud ravimitaotlusi ravimikomisjonis, ning et ravimitaotlus käiks pigem enne komisjoni arutelult läbi.

### **Komisjoni arvamus**

Komisjon ei toeta teenuse loetellu lisamist.

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

Taotlus on olnud varasemalt arutelul 10.02.2021.

### **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 - fluorestsinnmärgisega *in situ* hübriidatsiooni (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) eellahtendatud (*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, 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 soovitatav, et diagnostika Eestis käiks kaasas maailmapraktikas toimuvate muutustega ja seega on Ventana ALK D5F3 IHC meetodile eraldi koodi tekitamine Eesti 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 tervishoiuteenuste loetellu oleks esimese aasta kogukulu 21 820 eurot. Kuivõrd RTU meetod asendab olemasolevat alternatiivi, oleks teenuse lisamise lisakulu 10 019 – 12 362 eurot aastas.

### **Olemasolevate andmete kokkuvõte (komisjoni analüüs)**

Taotlus oli esmakordselt arutelul 2021. veebruaris (vt tõenduse ülevaade). 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. Selliselt avastatud positiivsed juhud tuleb alati FISH meetodil kinnitada (ESMO 2018). Taotleja andmetel ei ole vastavalt Rahvusvahelise kopsuvähiuuringute assotsiatsiooni (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC) publitseeritud ALK ja ROS1 testimise atlasele 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. Täna kodeeritakse 66804 (immunohistokeemiline või tsütokeemiline uuring, 35 eurot) ja 66637 (FISH, 345 eurot), mis ei kata uute prediktivsete markerite hindamise kulu. Seetõttu soovitakse lisada uus teenus ALK määramiseks Ventana IHC meetodil.

Küsimused, millele oleks vaja leida vastus:

- a. Kui Ventana IHC lülitada TTLi, kas tuleb üle testida FISHiga? Planchard, et al 2018 ESMO metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi ravijuhise alusel tuleb ALK-translokatsiooni määramist läbi viia süstemaatiliselt levinud NSCLC korral (1A). Määramiseks on soovitatud kõik valideeritud meetodid. FISH on ajalooliselt kuldne standard, kuid immunohistokeemia (IHK) (sh Ventana) tõuseb esmaseks täppisravi määramise meetodiks (FISHi alternatiiviks) eeldusel, et see valideeritakse FISH-iga (1A). Taotluses on öeldud, et kui ALK-positiivne vastus on saadud Ventana Companion Diagnostics meetodil, puudub vajadus kinnitavaks ALK FISH testiks. Ravijuhised väidavad vastupidist.
- b. Millised on Ventana klooni võrdlusandmed laboripõhise IHK-ga? Tõenduse hindamiseks peaks nägema testi valideerimise andmeid (sensitiivsus, spetsiifilisus, PEV, NEV), aga neid ei ole esitatud.

Tänaseks on esitatud ekspertavamus, kus on toodud ka valiidsuse andmed. Ekspert on toetav, kuid ei soovita piirduda ühe testiga. Maailmas on kasutusel ALK FISH-i (referents) alternatiividena käesolev Ventana D5F3 ja Leica Biosystems'i Novocastra monoklonaalsed antikehad, mille valiidsuse näitajad on võrreldavad, sensitiivsus mõlemal 90%, spetsiifilisus 98-99% vs ALK FISH. Lisaks on uuringutes hinnatud erinevate ALK antikehade kloonide valiidsust vs ALK FISH (5A4 (Abcam); D5F3 (Ventana); ALK1 (Dako); ALK01 (Dako); SP8 (Invitrogen), kusjuures Ventana tundlikkus on olnud kõrgeim. Seega alternatiivid on olemas, kuid madalama tundlikkusega (tulemustes peab arvestama ka tootja mõjuga). Ravijuhend jätab antikeha valiku labori otsustada vastavalt täpsuse standardile, mida soovitakse saavutada. Eksperti arvates Ventana ALK D5F3 IHC 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.

Ravimikomisjoni arvamus: pole seotud konkreetse ravimitaotlusega, ravimid on juba rahastatud ALK avaldumisest sõltuvalt.

KTH: Eesti Patoloogide Selts taotleb tootja poolt valideeritud ALK biomarkeri määramiseks mõeldud Ventana testi lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Hetkel kasutatakse alternatiivina laborite väljatöötatud IHC meetodit, mille puhul tuleb positiivsed juhud (2-5%) FISH-meetodil kinnitada. Taotletava Ventana ready to use testi puhul FISH ületestimise vajadus kaoks, ent testi kogumaksumus ületab hetkel kasutatava alternatiivi keskmist ravijuhu maksumust (labori väljatöötatud IHC 36 eurot, 2-5% lisaks FISH 355 eurot, kokku teenuse keskmine maksumus kuni 54 eurot). Uus teenus maksaks 99 €. Teadaolevalt ei ole taotletava testi ja kasutusel oleva alternatiivi sensitiivsuses ja spetsiifilisuses erinevusi. Sellest lähtuvalt ei saa pidada taotletavat testi kulutõhusaks.

Kokkuvõttes on ALK määramine vajalik ja IHC on tõusev meetod, kuid ravijuhised ei soovita ühegi firma meetodit ja jätavad selle labori otsustada. Ventana valiidsusnäitajad on head. Ventanale on ka alternatiiv (laboripõhine IHC + FISH 2-5% juhtudest), mis on odavam, kuid samade valiidsusnäitajatega.

### **Diskussioon**

Arutleti, et kui taotletav test annab alternatiividega võrreldes sama tulemuse, siis 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 kokkuhoiu, võiks teenuse rahastamise toetamist kaaluda. Täpsustati, et taotletaval teenusel on olemas alternatiivid, mistõttu ei jää teenuse loetellu mittelisamise korral sihtmärkravi vajavad patsiendid välja selekteerimata. Taotletav teenus on alternatiividega võrreldes kiirem ja mugavam kasutada, kuid seejuures ka kallim. 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 kokkuhoid laboris testitulemuse kättesaamisel. Lisaks toodi välja võimalus, et kui hinnangud teenusele on koostatud, on Roche ehk valmis testi hinda langetama.

### **Komisjoni arvamus**

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. Lisaks täpsustada, kas ja kui suures mahus tekib ajaline kokkuhoid laboris testitulemuse kättesaamisel. Pärast täpsustusi võetakse taotlus uuesti komisjonis arutlusele.

### **Taotlus nr 1446 – pH-meetria**

Taotlus on olnud varasemalt arutelul 03.03.2021.

### **Taotluse kokkuvõte**

*Taotleja:* Eesti Gastrointestinaalse Endoskoopia Ühing

*Taotluse sisu:* Taotluse eesmärk on muuta olemasoleva teenuse „pH-meetria (kaasa arvatud sondi sisseviimine)“ (kood 7028) piirhinda. Gastroösofageaalne reflukshaigus on seisund, mille puhul tekib patsiendil normaalsest füsioloogilisest olukorrast suurem happeline või mittehappeline maosisu tagasivool söögitorru. Kuni 50% patsientidest tekivad selle foonil põletikulised muutused söögitoru limaskestal (erosiivne gastroösofageaalne reflukshaigus: erosioonid, haavandid). Söögitoru pH-meetria on uuring, mille abil on võimalik mõõta pHd söögitoru distaalses osas 24 või 48 tunni jooksul. Söögitoru pH-meetria on oluline diagnostikameetod otsustamiseks reflukshaiguse kirurgilise ravi näidustuse üle. Vajalik personal: õde ja arst, kes on saanud vastava koolituse. pH mõõtmise sondi (kateetrit) on vaja enne paigaldamist kalibreerida. Seejärel viiakse sond läbi patsiendi nina söögitoru distaalses osas ning sondi asendit kontrollitakse röntgenoskoopial. Kui sond on õiges positsioonis, fikseeritakse see



plaastriga nina külge. Sond jääb samasse positsiooni 24-48 tunniks. Seejärel sond eemaldatakse, andmed salvestatakse arvutisse. Arst vaatab andmeid spetsiaalses arvutiprogrammis ja koostab raporti.

### **Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnangu (erialaspetsialisti ekspertarvamuse) kokkuvõte**

Ekspert tõi välja, et kuigi teenuse tõenduspõhisus on nt Ühendkuningriigi Gastroenteroloogia Seltsi reflukshaiguse diagnostika juhise alusel kas madal või mõõdukas, on siiski tegemist rahvusvaheliselt tunnustatud gastroösofageaalse reflukshaiguse diagnostilise meetodiga, mis on ülemaailmselt laialt kasutusel ja mida soovitavad nii mitmete erinevate riikide ravijuhised (Ühendkuningriigid, Ameerika Ühendriigid, Saksamaa) kui ka mitmed rahvusvaheliste ekspertide konsensusavaldused.

Tänapäeval ei teostata enamusele patsientidest mitte ainult söögitoru pH-meetriat, vaid tavaliselt on kombineeritud söögitoru pH-meetria ja impedantsanalüüs. Rahvusvaheliste juhiste alusel on ainult pH-meetria ilma impedantsanalüüsita näidustatud ainult patsientidel enne operatiivset reflukshaiguste ravi, teiste näidustuste puhul on näidustatud nii pH-meetria kui ka impedantsanalüüs. Sellest tulenevalt tegi meditsiinilise tõenduspõhisuse hindaja ettepaneku luua tervishoiuteenuste loetellu uus kood söögitoru impedantsanalüüsi tegemiseks, millel oleks kõrgem piirhind võrreldes olemasoleva teenusega 7028 „pH-meetria (k.a. sondi sisseviimine)“.

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hindaja toob välja, 24t söögitoru pH/impedants analüüs on ohutu, alternatiivset gastroösofageaalse refluksi määramise meetodit ei ole. Teenus on suunatud haiguse diagnoosimise ja patsientide kategoriseerimise parandamisele. Teenuse abil saab patsientidel, kellel kahtlustatakse gastroösofageaalset reflukshaigust, aga kes ei saa PPI ravist leevendust, diagnoosida kas ülitundlikku söögitoru või funktsionaalset haigust ja seega välistada gastroösofageaalse reflukshaiguse. Seega saab ära hoida ravi ravimitega, mis tegelikult näidustatud ei ole (PPI) ja selle asemel alustada sobivama raviga, nt antidepressandid ja vajadusel ka psühholoogiline nõustamine. Samas saab üksikutel juhtumitel ära hoida ka ebavajaliku operatsiooni: operatiivse refluksravi (fundoplikatio) patsientidel, kellel tegelikult reflukshaigust ei ole. Seega on teenus kindlasti suunatud haiguse diagnoosi ja ravi parandamisele, millest omakorda tuleneb elukvaliteedi paranemine.

### **Kulutõhusus ja mõju ravikindlustuse eelarvele (Haigekassa hinnang)**

Kulutõhusust ei hinnatud. Kuluarvestuse alusel on taotletava teenuse piirhind 24t ambulatoorse teenuse puhul 197,87 eurot. Kui patsient peab jääma jälgimisele 24 tunniks haiglasse, lisandub teenusele sisehaiguste voodipäeva teenus (kood 2065) 131,59 eurot ja teenuse kuluks on kokku 329,46 eurot. Kui patsiendile osutatakse teenusena pH-meetria ilma 24t jälgimiseta, on protseduuri ajaks 30 min ja teenuse hinnaks 122,94 eurot. Teenuse kasutuse prognoosi aluseks on senine kasutuskogemus Eestis. Suur osa nii gastroenteroloogia kui ka kirurgia eriarsti vastuvõtust toimub neljas asutustes: Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK), Põhja Eesti Regionaalhaigla (PERH), Ida-Tallinna-Keskhaigla (ITK) ja Lääne-Tallinna Keskhaigla (LTKH). Iga väljatoodud raviasutuse kohta peaks prognoosiks arvestama 50-70 protseduuriga aastas, kokku 200-300 protseduuriga aastas. 24h söögitoru pHmeetria/impedants analüüsi rakendamise uusi ravijuhte oodata ei ole. Kui arvestada, et hetkel teostatakse TÜKis pH-meetriat ainult kirurgide poolt enne operatiivset reflukshaiguse ravi, 15 uuringut aastas ja operatiivset reflukshaiguse ravi teostatakse ainult suuremates kirurgia keskustes (TÜK, PERH, ITK, LTKH), siis võib arvestada 40-50 operatsiooniga ja seega 40-50 ainult pH-meetria uuringutega aastas (30min teenuse hind 122,94 eurot). Vähenevate kuludena on arvestatud nii pH-meetria senise hinnaga teenust kui ka eriarsti korduva vastuvõtu teenust aasta 2020. a pH meetria koodi kasutuskordade põhjal raviasutustes kokku (69 korda). Lähtuvalt prognoosist, teenuse kahest erinevast hinnast ja vähenevatest kuludest on pH/impedants analüüsi teenuse osutamise kogukulu 44 400 eurot aastas. Kui patsient peab jääma jälgimisele 24 tunniks haiglasse, lisandub teenusele sisehaiguste voodipäeva teenus (kood 2065) 131,59 eurot, siis on 200 ravijuhtu lisanduv kulu veel 26 318 eurot aastas ja lisakulu ravikindlustuse eelarvele 70 718 eurot aastas.

## Olemasolevate andmete kokkuvõte ja tõenduse kiirülevaade (komisjoni analüüs)

Taotlus oli arutelul märtsis 2021, kui komisjon tegi ettepaneku ajakohastada teenuse hind. Täna seks on taotleja täpsustanud, et refluksi (GERD) korral on pH-meetria kõrval lisaks vajalik ka söögitoru 24t impedantsanalüüs, eeskätt ebapiisava ravivastusega refluksi korral. Seega on teenus erinev ja vajab uut arutelu, uut koodi ja kõrgemat hinda.

Ekspertarvamus toetab ja toob ära rea uuringuid ja ravijuhiseid.

Uuringud.

1. Khan, et al 2014 prospektiivne kohort (n=60 järjestikust patsienti), kus hinnati, kas pH impedants võimaldab hinnata sümptomite ja NERDi (non-erosive reflux dis) seost ja eristada NERDi hüpersensitiivsest ösofagusest ja funktsionaalsetest kõrvetistest. Leiti, et kaebustega patsientidest 47% NERDi ei esinenud. Kuna võrdlus puudus, ei ole võimalik hinnata meetodi valiidsust. Tõendus nõrk.
2. Gharib, et al 2018 retrospektiivne ühekeskuseline kohort (n=578 mitteerosiivse refluksi kahtlusega haiget Teherani haiglast), kus hinnati kohordi 24-t pH impedantsuuringu tulemusi. Funktsionaalsed kõrvetised leiti 58%, tundlik söögitoru 28%, refluks 13%. Järeldati, et üle poole refluksi kahtlusega haigetel esinevad tegelikult funktsionaalsed häired. Tõendus nõrk.
3. Zhang 2019 erinevate GERD diagnostika meetodite võrdluse (e gastroesophageal reflux disease questionnaire (GERDQ), proton-pump inhibitor (PPI) test, baseline impedance, mucosal impedance, dilated intercellular spaces (DIS), salivary pepsin, esophageal pH/pH impedance monitoring and endoscopy for gastroesophageal reflux disease (GERD) süstemaatiline ülevaade ja metanalüüs (n=40 uuringut). Võrreldi paarikaupa omavahel. Selgus, et kõigi uuringute tundlikkus ja spetsiifilisus GERDi osas oli võrreldav. Ösofaguse pH impedantsi monitooring ja endoskoopia sensitiivsus ja spetsiifilisus olid kõrgeimad, järgnesid mukoosa impedants ja baasimpedants. GERDi küsimustik ja PPI testi valiidsus oli madalam. Kuna puudus kuldne standard (kuna enamusele patsientidest tehti kas pH impedants või endoskoopia, kasutati seda referentsina), on tulemus hinnanguline. Tõendus mõõdukas.
4. Sifrim, et al 2021 (BMJ, Gut) retrospektiivne multitsentriline kohort (n=571), mille eesmärgiks oli määrata pH impedantsi lävendid erinevates rahvastikes. Uuringu tingis asjaolu, et pH impedantsi kasutus küll suureneb, kuid puuduvad referentsväärtused, mis ei võimalda tulemuste objektiivset hindamist ja võrdlust. Meetodi valiidsus seni madal. Tulemust hinnati 391 testi alusel. Hinnati pH seost söömise, refluksi, soo, päeva-öö vaheldumise, piirkonnaga (ida vs lää) jne. Leiti suured erinevused. Järeldati, et tulemuste hindamisel tuleb olla ettevaatlik. Tõendus mõõdukas.

Ravijuhised

1. Trudgill, et al 2019 Briti Gastroenteroloogia Seltsi ösofaguse manomeetria ja refluksi monitooringu juhised. Alates 2006 on rakendatud pH impedantsi monitooring, mis on oluline tehnoloogiline uuendus. pH impedantsi monitooring on tugevalt soovitatud refluksi sümptomaatikaga haigetele, kelle ravivastus PPIle on ebapiisav (tõendus mõõdukas, soovitus tugev) või kirurgilise ravi kaalumisel (sama). Soovitatakse lisada kõrgeresolutsioonilisele manomeetria, kuid kliiniline kasu ja raviplaani koostamise mõju on seni ebaselge (tõendus mõõdukas, soovitus nõrk); atüüpilise sümptomaatikaga võib kaaluda (tõendus madal, soovitus tugev); kopsuhaiguste korral (fibroos, siirdamine) võib kaaluda (tõendus ja soovitus nõrk).

Uuringute vajadus igas suuremas raviasutuses (TÜK, PERH, LTK, ITK) 50-70 aastast, kokku 200-300 uuringut aastas. Hetkel kasutus väike, kuna rahastus puudub. Hetkel tehakse 20-30 aastast.

KTH: Ambulatoorse teenuse hind 198€, statsionaaris lisandub voodipäeva maksumus 132 €, kokku 330 €. Tavaline pH-meetria (30 min) ilma impedantsi monitooringuta 123 €. Kuluefektiivsuse hinnang: võib vähendada PPIde kasutust või vältida ebavajalikku refluksi operatsiooni. Vastavad osakaalud seni täpsustamata, mistõttu kulutõhusust ei ole hinnatud. Vajadus 200-300 protseduuri aastas, ambulatoorse ravi kogukulu 44 000 € aastas, võib lisanduda voodipäeva maksumus, mis annab kogukuluks 71 000 eurot aastas.

Kokkuvõttes on esitatud uuringute eesmärk eeskätt hinnata funktsionaalsete häirete osakaalu GERD kahtlusega haigetel. Kaudselt saab esitatud uuringute tulemuste alusel järeldada, et pH impedants aitab eristada funktsionaalseid ja orgaanilisi häireid. Söögitoru impedantsi uuringu valiidsuse andmed on seni piiratud. Tõenduspõhised lävendid seni puuduvad, tulemuste interpreteerimine hinnanguline. Ravijuhised soovivad. Hetkel saab järeldada, et madala-mõõduka tõendusega meetod, mis võib osadel juhtudel aidata koostada raviplaani.

### **Diskussioon**

Leiti, et kui ravijuhised toetavad taotletava teenuse kasutamist ning selle lisamine loetellu tooks refluksi diagnostika kaasaega, siis on põhjendatud taotluse rahuldamine. Toodi välja, et hetkel loetelus olev teenuse hind on leitud arvestades, et tegemist on vaid maomahla korjamise ja selle pH mõõtmisega. Täpsustati, et taotletava teenuse puhul on tegemist refluksi uurimise „kuldse standardiga“, mis ainukesena annab objektiivse hinnangu refluksist, mitte lihtsalt kaebustest. Toodi näide Soomest, kus ükski GERD patsient ei pääse ilma pH-meetria uuringuta operatsioonile. Teise olulise mitterahastatud uuringuna toodi välja söögitoru manomeetria, mis tuleb teha osal lõikusele minevatel patsientidel. Tõstatus küsimus, et kui aastas on ca 200-300 operatsiooni, kas siis tegelik pH-meetria uuringu vajadus on hetkel väljatoodust suurem. Arutleti, et vajadust on keeruline hinnata. Refluks esineb 10-20% lääne populatsioonist, kuid lõikusele jõuab vaid ca 200-300 patsienti aastas. Nendel patsientidel, kellel endoskoopia tulemusel on diagnoos selge, ei ole pH-meetriat vaja. Samas on endoskoopiliselt positiivne leid vähem kui 50% patsientidest ja endoskoopilise leiu puudumine ei välista refluksi, mistõttu on vajalik teostada pH-meetria.

### **Komisjoni arvamus**

Komisjon toetab teenuse lisamist loetellu. Komisjon tegi haigekassale ettepaneku täpsustada taotluse esitaja ja Eesti Üldkirurgide Seltsiga uuringu täpne vajadus ja sellest tulenev lisakulu.

### **Taotlus nr 1460 – Vereloome tüvirakuproduktist $\alpha/\beta$ T- ja CD19+ B- lümfotsüütide ex vivo eemaldamine. Vereloome tüvirakuproduktist CD34+ rakkude ex vivo positiivne selektsioon**

Taotlus on olnud varasemalt arutelul 03.03.2021.

### **Taotluse kokkuvõte**

*Taotleja:* Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing

*Taotluse sisu:* Taotluse eesmärk on lisada loetellu uus teenus. Teenus on näidustatud patsientidele, kes vajavad allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist, kuid kellel ei leidu sobivat registridoonorit või haiguse kulu tõttu ei ole piisavalt aega registridoonori otsinguks. Allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist kasutatakse mitmete maliigsete ja mittemaliigsete haiguste ravis. Reeglina soovitakse nii sugulasdoonori kui registridoonori valikul, et HLA sobivus doonori ja retsiipiendi vahel oleks HLA A, B, C, DRB1 ja DQB1 lookustes 100% ehk 10/10 (erandjuhtudel 9/10). Paraku on HLA identse sugulasdoonori leidmise tõenäosus 25% ja patsientidel, kellel sobivat sugulasdoonorit ei ole, on sobiva registridoonori leidmise tõenäosus 60%. Selliste patsientide jaoks on võimaluseks kasutada haploidenset doonorit, kus doonoriks on ühe haplotüübi (50%) ulatuses sobiv doonor, ning reeglina on selline doonor perekonnas olemas, enamasti on selleks ema või isa (päriime kummaltki vanemalt ühe HLA haplotüübi) või ka ühe haplotüübi osas sobivad õed-vennad. Haploidense siirdamise puhul proovitakse eemaldada siirikust rakud, mis põhjustavad siirik-peremees vastast reaktsiooni ning jätta siirikusse sisse rakud, mis on vastutavad immuunsüsteemi taastamise eest mõistliku aja jooksul. Siirikut on võimalik töödelda in vivo manustades patsiendile siirdamise eelselt ATG ja/või siirdamise järgselt tsüklofosfamiidi. Antud meetodit kasutatakse eelkõige täiskasvanud patsientide puhul. Teiseks võimaluseks on töödelda siirikut ex vivo eemaldades sellest enim tüsistusi tekitavad rakud. See meetodika leiab kasutust juhtudel, kus retsiipiendiks on lapsipatsient. Siiriku ex vivo töötamiseks

kasutatakse spetsiaalset aparatuuri (nt Miltenyi Biotec, CliniMACS Prodigy) ja vastavaid ühekordseid kulutarvikuid.

### **Meditsiinilise tõendus põhise hinnangu (erialaspetsialisti ekspertarvamuse) kokkuvõte**

Taotletav tervishoiuteenus näidustab võimaldab läbi viia haploidentse allogeense vereloome tüvirakkude siirdamist lastel, kes vajavad allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist, kuid kellel ei leidu sobivat registridoonorit või haiguse kulu tõttu ei ole piisavalt aega registridoonori otsinguks. Teenuse läbiviimiseks on vajalik vereloome tüvirakuproduktist  $\alpha/\beta$  T- ja CD19+ B-lümfotsüütide ex vivo eemaldamine ja CD34+ rakkude ex vivo positiivne selektsioon. Eestis on senine kogemus kolme haploidentse vereloome tüvirakkude siirdamine kolmel patsiendil, kus transplantaati on ex vivo töödeldud välismaal. Arvestades COVID-19 pandeemiat, viirusriski ja reisi- ning transpordipiiranguid on patsiendile kõige ohutum, kui kogu teenus kõikides etappides viiakse läbi Eestis. Eestis ole võimalik pakkuda patsientidele võrdväärset alternatiivset tervistava iseloomuga teenust. Alternatiivseks teenuseks on palliativse iseloomuga vaevusi kergendav keemiaravi. Osaliseks alternatiivseks teenuseks on nabaväädi tüvirakkude siirdamine või teoreetiliseks alternatiiviks CAR-T ravi välismaal. Teenuse tulemuslikkus on hea, teenus annab võimaluse ellu jääda üle 70% teenuse saajatest, kes on lapsed. Allogeense siirdamise näidustused on kajastatud EBMT konsensusdokumentides. EBMT on samuti välja töötanud juhendi haploidentse doonori valikuks. Teenust osutatakse lapseas patsientidele. Teenust vajavad eeldavalt järgmise 4 aasta jooksul kuni 12 last. Teenuse väärkasutuse ohtu ei ole. Teenuse osutaja poolt on tagatud tervishoiuteenus ohutu ja optimaalne kasutus. Teenust osutatakse Tartu Ülikooli Kliinikumis, mis on Eestis allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise ainus keskus. Taotletav teenus on teadus- ja tõendus põhine.

### **Kulutõhusus ja mõju ravikindlustuse eelarvele (Haigekassa hinnang)**

Kulutõhusust ei hinnatud. Kuluarvestuse alusel on taotletava teenuse põhiprotseduuri hind 32 248,62 eurot. Taotleja hinnangul lisandub põhiprotseduurile 20% ravijuhtudest CD34+ lisaprotseduur hinnaga 21 757,22 eurot, millest tulenevalt on ravijuhtu keskmine maksumus 36 600,06 eurot. Teenuse mahu prognoos on kuni viis teenust vajavat patsienti aastas ja iga patsient vajab teenust üks kord. Praeguse ni on patsiendid suunatud ravile välisriiki (Taani), kus teenuse hind on olnud 22 205 eurot ja millele on lisandunud vereloome tüvirakkude ja terapeutiliste rakkude kullerteenus (kood 3086) 1 035,25 eurot ehk kokku 23 240,25 eurot. Seetõttu on lisakulu arvutuses väheneva kuluna arvesse võetud need kaks patsienti, kellel on plaanilise välisravi kaudu teenus vereloome tüvirakkude ex vivo manipulatsioon teostatud 2020. a välisriigis ja arvestatud nende kahe patsiendi välisravi kulude vähenemisega. Uue teenuse lisakulu on seega 136 519 eurot aastas.

### **Olemasolevate andmete kokkuvõte (komisjoni analüüs)**

Taotlus oli esmakordselt arutlusel märtsis 2021 (vt tõenduse ülevaade). Tegemist on eeskätt haploidentse sugulasdoonori vereloome tüvirakkude siirdamisega leukeemiaga lastele, kui HLA-identset doonorit ei ole võimalik leida. Meetod põhineb haploidentse siiriku töötlemisel eesmärgiga ex vivo (täiskasvanutel in vivo) eraldada äratõukereaktsiooni põhjustavad rakud. Tõendus meetodi efektiivsuse osas võrreldes HLA-identse doonori siirikuga nõrk-mõõdukas, tulemused ühe kohordi ja ühe retrosp registripõhise võrdlusuuringu alusel võrreldavad. Komisjon leidis, et tegemist on uue paljulubava meetodiga, mille tõendus seni piiratud. Küsitud lisaandmeid tõenduse ja ravijuhiste kohta, eksperdi arvamust, KTH.

Tänaseks on taotleja vastanud, et teadaolevalt antud meetodit ravijuhistesse seni lisatud ei ole. Ravijuhised ei täpsusta, millisel meetodil alternatiivse doonoriga siirdamist peaks läbi viima, see sõltub paljudest nüanssidest ning on siirdamiskeskuse valik. Samuti ei ole taotleja hinnangul võimalik läbi viia kuluefektiivsuse analüüsi, kuna meetodil puudub alternatiiv. Sellega ei saa siiski täiesti nõus olla, kuna otsustamiseks tuleb eristada kahte aspekti. Ühelt poolt peab arvestama, et tegemist on potentsiaalselt elupäästva raviga. Sellisel juhul alternatiiv puudub või on ekspertarvamuse alusel selleks allogeenne nabaväädi tüvirakkude siirdamine, mida Eesti patsientidele teostatakse erikokkuleppel Karolinska

ülikooli haiglas. Teiselt poolt on haploidentne meetod HLA-identse meetodi alternatiiv, mille efektiivsust (ja kuluefektiivsust) hinnatakse võrdluses referentsiga. Muul viisil ei ole meetodi efektiivsust võimalik hinnata. Lisanduvaid tõenduse andmeid taotleja ei esitanud.

Ekspert on toetav, refereerib eeltoodud uuringuid nii efektiivsuse kui ohutuse osas ja järeldab, et haploidentne vereloome tüvirakkude siirdamine on sobiv raviviis ägeda leukeemiaga lastele, kellel ei leidu sobivat registridoonorit. Teenuse tulemuslikkus on hea, teenus annab võimaluse ellu jääda üle 70%-l teenuse saajatest, kes on lapsed. Allogeense siirdamise näidustused on kajastatud EBMT konsensusdokumentides. EBMT on samuti välja töötanud juhendi haploidentse doonori valikuks. Ka eksperdi arvates on kaudseks alternatiiviks registridoonori tüvirakud, juhul kui haiguse kulg võimaldab piisava aja doonori otsinguks. Sellisel juhul jääb ära vajadus tasuda registridoonorilt vereloome tüvirakkude eemaldamise ja transpordi eest. Jääb ära ka vajadus tasuda nabaväädi tüvirakkude siirdamise eest. Osaline alternatiiv on allogeenne nabaväädi tüvirakkude siirdamine või või CAR-T ravi ehk kimäärse antigeeni retseptori T-rakkude ravi, mida kumbagi Eestis ei teostata. Meetodi kasutus suureneb: USAs teostatakse täna aastas 2000 ja Euroopas sarnases suurusjärgus haploidentset siirdamist.

Ekspert tõi välja ka EBMT käsitusjuhised haploidentse doonori leidmiseks, mille abil komisjon leidis kolm temaatilist käsitusjuhust.

- a. Lee, et al 2017 Euroopa Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation'i (EBMT) seisukoht haploidentseks vereloome tüvirakkude transplantatsiooniks ägeda müeloidse leukeemiaga täiskasvanutel: a) haploidentse doonori transplantatsioon on valideeritud meetod ägeda müeloidse leukeemiaga haigetel, kellele ei ole leitud sobivat doonorit; b) tõendus haploidentse siirdamise kõrgema efektiivsuse kohta vs nabaväädi vereloome tüvirakkude siirdamine või HLA 9/10 sobiva registridoonori kasutamine ei ole piisav, kuid see võib olla kuluefektiivne. Hetkel arvatakse, et HLA-sobivale sugulasdoonorile on parim alternatiiv täielikult ehk 100% sobiv (HLA 10/10) registridoonor, kuid nende puudumisel toetatakse ka haploidentse või HLA-9/10 doonori kasutamist, kui on vajalik kiire siirdamine. Ühte haploidentse siirdamise meetodit teisele eelistada ei saa, otsus põhineb kogemusel ja kuluefektiivsusel.
- b. Ciurea et al 2018 EBMT (The European Society of Blood and Marrow Transplantation) konsensusjuhised doonor-spetsiifiliste anti-HLA antikehade leidmiseks ja raviks haploidentsete vereloome tüvirakkude siirdamisel. Kinnitatakse, et haploidentse meetodi kasutus suureneb, kuid põhiline barjäär siiriku elulemuse suurenemisel on ülalnimetatud antikehad (DSA). Antakse juhised nende leidmiseks ja raviks.
- c. Ciurea, et al 2020 EBMT konsensussoovitus haploidentse doonori valikuks.

KTH: Keskmise ravijuhu maksumus 37 000 eurot. Selgub, et välisravi (Taani) on odavam (24 000 eurot). Täna kasutatakse viimast, seega lisanduv kulu patsiendi kohta 13 000 eurot. Eelarvemõju (3-9 siirdamist aastas) 137 000 €. Ravivajadus 3 haiget / 3-9 siirdamist aastas. Kuluefektiivsust ei hinnatud, kuna puudusid võrdlusandmed.

Kokkuvõttes elupäästev, kuid seni piiratud tõendusega meetod. Meetodi kasutus maailmas suureneb, EBMT toetab kasutust, kui vajalik kiire siirdamine. Ühte haploidentse siirdamise meetodit teisele eelistada ei saa, otsus põhineb kogemusel ja kuluefektiivsusel.

## **Diskussioon**

Haigekassa täpsustas, et taotluse esitanud erialaselts on väljendanud valmisolekut taotletava teenuse hinnast välja võtma seadme maksumuse, kuna seade on saadud annetuste teel. Sellisel juhul oleks teenuse hind võrreldav seni osutatud välisravi hinnaga. Komisjon leidis, et arvestades, et teenuse hind on võimalik langetada, teenus on potentsiaalselt elupäästev ning teenust on välisravina juba osutatud, tuleks teenuse loetellu lisamist toetada.

## **Komisjoni arvamus**

Komisjon toetab teenuse loetellu lisamist.

## Taotlus nr 1478 – Kõnni- ja vertikaliseerimise tehnoloogia taastusravis

### **Taotluse kokkuvõte**

*Taotleja:* Eesti Taastusarstide Selts

*Taotluse sisu:* Taotluse eesmärk on kõnni- ja vertikaliseerimise tehnoloogia rahastamine tervishoiuteenuste loetelu kaudu – kas erialdiseisvad teenused, tipp-tehnoloogiliste vahendite rakendamist arvesse võttev lisatasu või muu võimalus. Taotletava tehnoloogia kasutamise näidustusteks on erinevate neuroloogiliste kahjustuste ja muude haiguste või seisundite tagajärjel tekkinud kõnnifunktsiooni häired. Robot-assisteeritud kõnnitreening on näidustatud insuldi (sh pusher-sündroom), traumaatilise peaaajakahjustuse, seljaajakahjustuse, tserebraalparalüüsi ja erinevate närvisüsteemi haiguste (sclerosis multiplex, spinaalne lihasatroofia, Parkinsoni tõbi) puhul. Tipp-tehnoloogiliste vahendite kasutamine neurorehabilitatsioonis on viimasel kümnendil oluliselt arenenud: vahendeid arendatakse palju ning nende tõhusust on tõendatud ka teadusuuringutega. Kõnni- ja vertikaliseerimise tehnoloogia on iseäranis oluline, sest aitab ellu viia närvisüsteemi taastavaid protsesse oluliselt varem kui traditsioonilised meetodid. Patsiendi aktiveerimine (nii füüsiliselt kui vaimselt), suur funktsionaalse tegevuse korduste arv, variatiivsus treeningul ja võimalus vahetuks tagasisideks on mõned eelised, mis vääri märkimist. Kõnealuste vahendite kasutamise positiivne kogemus on olemas ka Eesti erinevatel taastusravi osutajatel.

### **Olemasoleva tõenduse kiirülevaade (komisjoni analüüs)**

Neurorehabilitatsiooni robotit defineeritakse kui reprogrammeeritavat multifunktsionaalset manipulaatorit, mis põhineb motoorsel õppimisel läbi intensiivse ja korduva eesmärgipärase motoorse tegevuse, mis vajab patsiendi jõupingutust ja tähelepanu (Calabro 2020). Soovitakse kõnniroboti (keharaskust toestav treadmill koos abistatud liikumisega mootorika ja tasakaalu parandamiseks, sh kehaväline tugi (nn eksoskelett), vahel ka virtuaalreaalsuse kasutus) lülitamiseks TTLi erinevate neuroloogiliste haiguste taastusraviks (insult, SM, PCI, spinaalsed lihasatroofiad jm). Uuringute alusel selgub, et robotite spekter on lai, on nii eksoskelettide, kõndimisrobotite kui ka kalluslaudade efektiivsuse uuringuid.

Uuringud

1. Bowman, et al 2021 preprint, RCTde (n=12, valimid 7-72 haiget) süstemaatiline ülevaade SM haigete taastusravist kõnniroboti abil. Uuringutes kasutati regulaarset treeningut, 6-44 sessiooni a 40-50 min, 2-3 korda nädalas, tase ja kiirus varieerus vastavalt puudele ja vanusele. Kõnniroboti efekti võrreldi tavalise mittespetsiifilise treeninguga, kõndimine, sensoorne tasakaal jne. Esines valiku- ja mõõtmisnihet, kuna patsiendid erinevad ja objektiivselt randomiseerida ja eriti pimendada (sh treenerit) võib olla keeruline. Osades uuringutes kasutati protokollijärgset analüüsi, mis ühtlasi viitas, et ravi varieerus. Tulemuste mõõtmine ja võrdlus oli heterogeenne. Arvestama peab, et SM motoorne staatus võib ajas muutuda, mis muudab võrdluse veelgi keerukamaks. Kõnnirobot sobib paremini raskema kliinilise seisundi korral (ratastoolihaige). Kahes uuringus näidati, et virtuaalreaalsuse kasutus suurendab kõnniroboti efekti. Positiivsena peab märkima, et autorid tõid kõik piirangud välja. Järeldati, et enamuses uuringutes näitas kõnniroboti treening kliiniliselt paremaid tulemusi kui tavatreening, kuid kokkuvõttes ei saanud kinnitada olulist paremust. Samas pakub kõnnirobot regulaarse intensiivse treeningu võimalust, ohutust, võimalust kombineerida teiste modaalsustega, seega sobib raske SM multimodaalseks rehabilitatsiooniks. Tõendus mõõdukas-madal.
2. Carvalho, et al 2017 süstemaatiline ülevaade ja metanalüüs tserebraalparalüüsiga haigete taastusravist kõnniroboti abil (n=10 kohortuuringut). Hinnati kõnni kiirust, vastupidavust, jämemotoorikat. Metaanalüüsi tulemused olid kõigi funktsioonide osas positiivse trendiga, kuid erinevused statistiliselt ebaolulised. Täpsemaks hindamiseks soovitatakse RCTde läbiviimist. Tõenduse taset raske hinnata, kuna täistekst ei olnud kättesaadav.

3. Nam, et al 2017 süstemaatiline ülevaade kõnniroboti mõjust seljaaju traumaga patsientide kõnnifunktsioonile võrreldes tavaraviga (n=10 uuringut, 502 uuritavat). Selgus, et kõnniroboti rühmas esines kliiniliselt ja statistiliselt oluline paranemine kõnni pikkuse, jala tugevuse, funktsionaalse mobiilsuse ja kiiruse osas võrreldes tavatreeninguga või treeningu puudumisega. Järeldati, et mittetäieliku seljaaju traumaga patsientidel on kõnniroboti treening efektiivsem kui tavatreening, eriti ägedas perioodis (<6 k). Tulemused olid väärtuslikumad kui eelnevates uuringutes (võrreldavad testimise meetodid, väiksem heterogeensus kliinilise pildi osas), kuid siiski suhteliselt heterogeensed. Tõendus mõõdukas-tugev.
4. Bergmann, et al 2018 KR efekti hindamine nn pusher behavior vähendamisel (sündroom, kus hemipareesiga haige lükkab ennast terve poole abil paretilisele poole ja võib kaotada tasakaalu) subakuutse insuldi haigetel (n=30). Ühepoolse pimendamisega RCT, kus võrreldi pusher sündroomi vähenemist KR grupi insuldihaigetel tavafüsioterapiat saavate insuldihaigetega 2 nädala jooksul. Kasutati erinevaid teste, selgus stat oluline erinevus pusher sündroomi vähenemisel gruppide vahel. Järeldati, et KR on efektiivne pusher sündroomi ravis. Tõendus mõõdukas-nõrk.
5. Frazzitta, et al 2016: 40 järjestikust raske omandatud ajutraumaga (enamuse vegetatiivses seisundis) täiskasvanut, kelle taastusravi alustati intensiivis 12 (SD 7) päeva pärast traumat. Sekkumisrühmas kasutati varast vertikaliseerimist (teadvuseta haige püstiasendis hoidmine), kontrollrühmas tavapärasest taastusravi. Vertikaliseerumiserühma intensiivravi kestis kauem (38 vs 25 päeva), hospitaliseerimise kestus oli võrreldav (153 vs 134 p). Vertikaliseerimiserühma tulemusnäitajad (Glasgow Coma Scale, Coma Recovery Scale, Cognitive Function) olid enamuses paremad, v a Disability Rating, mis oli võrreldav. Järeldati, et vertikaliseerumine parandab nii lühi- kui pikaajalisi tulemusnäitajaid raske ajutrauma korral. Tõendus mõõdukas-nõrk.
6. Carpino, et al 2018 süstemaatiline ülevaade ja metanalüüs robot-assisteeritud alajäsemete rehabilitatsiooni efektiivsusest insuldihaigetel. Kui efektiivsust hinnata iseseisva kõndimise alusel, võib roboti kasutamist pidada efektiivseks. Kõnni kiirust see aga ei suurenda. Robotravi on ka paremini aktsepteeritav haigete poolt ja vähendab füsioterapeudi koormust. Roboti kasutamine on tavaravist 2-3 korda kallim.
7. Calabro, et al 2020 ülevaateartikkel robot-assisteeritud taastusravi kuluefektiivsusest. Autorid väidavad, et robot-assisteeritud rehabilitatsioon on näidanud efektiivsust erinevate neuroloogiliste seisundite korral, eriti virtuaalreaalsuse lisamisel. Selle põhiliseks vastuargumendiks on majanduslikud kaalutlused. Robotika sisenemisele neurorehabilitatsiooni peab eelnema põhjalik kuluefektiivsuse hindamine.

#### Ravijuhised

1. Veerbeek, et al 2014 Royal Dutch Society for Physical Therapy for Stroke käsitlusjuhised: robot-assisteeritud kõnnitreening on näidustatud, kui patsient ei ole algselt võimeline iseseisvalt kõndima. Parandab kõnni kiirust, distantsi pikkust, istumis- ja seismistasakaalu, igapäevast toimetulekut (soovitus 1). Võib kombineerida elektrostimulatsiooniga. Ei ole selge, kas roboti tüüp mõjutab tulemust.
2. Management of patients with stroke Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning: a Scottish national guideline 2010 soovib roboti kasutust motoorse funktsiooni ja tugevuse parandamiseks selekteeritud patsientidel, kui robot on juba kasutusel ja kasutuskogemus olemas. Kuna teadusuuringutes on kasutatud erinevaid roboteid, ei anta konkreetseid soovitusi robotite tüübi osas. Lisaks, uuringutes on kasutatud erinevat ravi kestust, sagedust ja tüüpi ning patsiendid on olnud erinevad, mistõttu ei ole selge, kas roboteid peaks kasutama rutiinses rehabilitatsioonis, millal ja kuidas. Soovitatakse ka robotitega seotud teadusuuringute läbiviimist, kuna tõendus nende efektiivsuse kohta on seni ebapiisav.

Taotlusest ega uuringutest ei ole täpselt aru saada, kas soovitakse rahastust kõnniroboti teenuseks, vertikaliseerimislaua teenuseks (teadvuseta haige püstiasendis hoidmine) vms. Vajalik täpsustada. Siis saab ka kuluefektiivsust hinnata. Kõnniroboti ja vertikaliseerimislaua majandusmõju on ilmselt erinev.

### **Diskussioon**

Toodi välja, et taotlusest jääb arusaamatuks, milliste seadmete rahastamist täpsemalt taotletakse. Samas leiti, et teenus ei tohiks olla niivõrd seadme- kui meetodikeskne. Tõstatus küsimus, et kui taotluses on välja toodud, et haigekassa on kogunud raviasutustelt andmeid seadmete kasutamise kohta, siis kas komisjonil oleks võimalik nende andmetega tutvuda. Haigekassa täpsustas, et hetkel on teada, et osal raviasutustel on seadmed olemas ja kasutatakse erinevaid seadmeid, kuid hetkel teame vaid ühe asutuse maksumusi. Seega on infot parema ülevaate saamiseks veel vaja koguda.

Arutleti, kui detailseks tuleks uue teenuse loomisel minna arvestades, et erinevad on nii seadmed (mis aja jooksul vahetatakse ka uuemate vastu välja), diagnoosid kui ka puude astmed – tõenäoliselt piisab väiksemast detailsuse tasemest, kus eristatakse näiteks kõnnirobotit, käerobotit ja vertikaliseerimise vahendeid, leides seejuures igale kategooriale optimaalse hinna, mis soodustaks tehnoloogia kasutuselevõttu. Lisaks toodi välja võimalik tööjõu optimeerimise aspekt, kus füsioterapeut tegeleb mitme patsiendiga korraga, kes teevad samaaegset treeningut erinevate seadmete abiga.

Toodi välja, et antud taotluse puhul on väga oluline kuluefektiivsuse hindamine. Seejuures tuleks eelnevalt panna paika teenuse osutamise näidustused ja sihtrühma määratlus, sest kui piiratud eelarve tingimustes on vaja otsustada, kellele teenust rahastada ja kellele mitte, siis on oluline valida näidustused kuluefektiivsusest lähtuvalt.

Juhiti tähelepanu aparatuuride kasutajakoolituse vajadusele ehk nähakse vajadust taotluse esitajaga täpsustada, kuidas nähakse ette vajaliku koolituse tagamist ja korraldamist.

Lisaks leiti, et oluline on hinnata ka teenuse nõudlust ja alates millisest patsientide arvust oleks seadme rahastamine raviasutuses põhjendatud, kuna väiksema kasutuskordade arvu korral on teenuse hind kallim.

### **Komisjoni arvamus**

Komisjoni ettepanek on minna taotluse menetlusega edasi. Komisjon tegi haigekassale ettepaneku koostöös taotluse esitajaga määratleda seadmete kategooriad, kaasates vajadusel kategoriseerimise protsessi meditsiinilise tõendus põhise hinnangut koostav ekspert, välja selgitada teenuse vajaduse hinnang näidustuste lõikes, tellida meditsiinilise tõendus põhise hinnang ning koostada kuluefektiivsuse hinnang. Kui eelnev on olemas, võetakse taotlus uuesti komisjonis arutlusele.

### **Taotlus nr 1479 – Üläjäsemete funktsiooni taastamist toetavad vahendid**

#### **Taotluse kokkuvõte**

*Taotleja:* Eesti Taastusarstide Selts

*Taotluse sisu:* Taotluse eesmärk on uue robot-assisteeritud üläjäsemete funktsiooni taastava tehnoloogia rahastamine tervishoiuteenuste loetelu kaudu – kas erialdiseisvad teenused, tipp-tehnoloogiliste vahendite rakendamist arvesse võttes lisatasu või muu võimalus. Üläjäseme taastusravis kasutatavate tipp-tehnoloogiliste vahendite kasutamise näidustusteks on omandatud ajukahjustus (insult, peaajutrauma, anoksiline kahjustus), seljaajukahjustus, tserebraalparalüüs, Sclerosis multiplex, Parkinsoni tõbi. Tipp-tehnoloogiliste vahendite kasutamine on käesoleva sajandi jooksul oluliselt arenenud ning käeteraapia seadmeid ei ole vaid arendatud, aga ka kliinilistes situatsioonides aina enam kasutusele võetud. Käelised tegevused on olulisimad iseseisva toimetuleku mõjutajad, sest ei ole ainult seotud peenmotoorsete oskustega, aga laiemalt igapäevaeluks vajalike tegevuste sooritamiseks. Üläjäsemete funktsiooni taastamine on tihti aega- ja vaevanõudev. Üläjäsemete teraapias on sageli olulise mõjuga asjaolu, kas suudetakse võimalikult varakult rakendada hetkel teadaolevaid neurorehabilitatsiooni printsiipe ehk kas suudetakse taastusravis tekitada olukord, kus on võimalik



ülajäsemetes säilinud liigutusi aktiivselt rakendada ning teha seda võimalikult paljude kordustega füsioloogilisele liigutusele võimalikult lähedases ja patsiendile tähenduslikus situatsioonis. Tiptehnoloogilised vahendid loovad selleks kõigeks väga head eeldused, sealjuures võimaldades sageli väga täpset väikeste lihaste ja liigete kaasamist teraapiasse. Tiptehnoloogiliste vahendite kaasamist neuroloogilisse taastusravisse on rakendatud ka Eesti erinevates tervishoiuasutustes.

### **Olemasoleva tõenduse kiirülevaade (komisjoni analüüs)**

Eesti Taastusrarstide Selts soovib TTLi lülitada tehnoloogilisi vahendeid (robot-assisteeritud ülajäseme teraapia RAÜT) käte funktsiooni taastamiseks kesknärvisüsteemi kahjustusega haigetel. RAÜT all mõeldakse erinevaid tehnoloogiaid (end-effector and exoskeleton robots).

#### **Uuringud**

1. Hesse, et al 2014 ühepoolselt pimendatud RCT (2 keskust, n=50) mõõduka ja raske insuldijärgse käe hemipareesiga haigel eesmärgiga võrrelda robot-assisteeritud ülajäsemete grupiteraapia (kombinatsioonis tavaraviga) efektiivsust ja kuluefektiivsust tavaraviga (individuaalne ülajäseme funktsiooni taastusravi) 2x30 min 5 päeval nädalas 4 nädala vältel. Tulemust hinnati Fugl-Mayeri skooriga, mis on olemuselt indeks, mis hindab ordinaalsel 3-tasemelisel skaalal erinevate sensomotoorsete funktsioonide taset insuldihaiigel. Selgus, et 1 ja 3 kuu pärast esines mõlemas rühmas oluline funktsiooni paranemine, kuid statistiliselt olulist erinevust esimeses tulemusnäitajas ei esinenud. Kuluefektiivsust ei hinnatud, kuid ühe isiku ravi robot-grupiteraapias oli odavam kui individuaalne ravi. Robot-assisteeritud ravi efektiivsus oli seega tavaraviga võrreldav. Tõendus mõõdukas-nõrk.
2. Bertani, et al 2017 süstemaatiline ülevaade ja metanalüüs RAÜT efektiivsuse kohta insuldihaigete taastusravis võrreldes erinevate muude sekkumistega (17 uuringut: 14 RCT, 2 SÜ, 1 metaanalüüs). Fugl-Mayeri ja Ashworthi indeks oli esmane tulemusnäitaja (motoorne funktsioon ja lihastoonus). Teised näitajad hindasid elukvaliteeti (toimetulek). Selgus, et RAÜT on efektiivsem motoorse funktsiooni taastumise osas eeskätt kroonilistel haigetel, lihastoonuse languses ega toimetulekus erinevust ei näidatud. Arvulisi hinnanguid ei õnnestunud täisteksti puudumisel näha. Tõenduse hinnangut anda ei saa.
3. Yozbatiran, et al 2017 RCT, kus mittetäieliku seljaaju kaelaosa vigastusega patsientidel võrreldi transkraniaalse simulatsioon (tDCS) ja robot-assisteeritud ülajäseme taastusravi efektiivsust shami ja RAÜT kombinatsiooniga (n=9). Seega hinnati tDCS efektiivsust ja mitte RAÜT efektiivsust. Ei klassifitseeru.
4. Dixit, et al 2019 süstemaatiline ülevaade neuroloogilise düsfunktsiooniga haigete ülajäseme funktsiooni taastamise efektiivsusest roboti abil (n=21 RCT, sh 19 insult, 1 PCI ja 1 MS). RCTd ei leitud seljaaju vigastuse, Parkinsoni tõve ja perif motoneuroni kahjustega haigetel. Järeldati, et RAÜT võib parandada insuldihaigete motoorikat, teiste haiguste osas on vajalikud edasised uuringud. Täistekst saadaval ei olnud. Tõenduse hinnangut anda ei saa.

#### **Ravijuhised**

1. Morone, et al 2021 insuldi taastusravi juhiste (n=8) süstemaatiline ülevaade ülajäseme robot-taastusravi soovitude osas. Selgus, et robotit soovitatakse üldiselt ülajäseme funktsiooni ja tugevuse parandamiseks. Täpne patsiendi profiil, kes sellest suuremat kasu saaks, ja ravi kestus ei ole teada. Täistekst saadaval ei olnud.
2. Management of patients with stroke. Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning: a Scottish national guideline 2010 soovib roboti kasutamist motoorse funktsiooni ja tugevuse parandamiseks selekteeritud patsientidel, kui robot on juba kasutusel ja kasutuskogemus olemas (ülevaade eelmise taotluse all).

Tõendus efektiivsuse osas insuldihaigetel on mõõdukas. Samas ei ole selge, millist teenust täpselt soovitakse ja mis on selle kuluefektiivsus.

**Diskussioon**

Leiti, et antud taotluse puhul on kindlasti vajalik täiendava meditsiinilise tõenduse küsimine. Lisaks leiti, et antud taotlust oleks mõistlik käsitleda koos kõnni- ja vertikaliseerimise tehnoloogia taotlusega ning seadmete kategoriseerimisel vaadelda neid taotlusi koos.

**Komisjoni arvamus**

Komisjoni ettepanek on taotlust menetleda koos kõnni- ja vertikaliseerimise tehnoloogia taotlusega ja läbida samad menetluse etapid, mis on välja toodud kõnni- ja vertikaliseerimise tehnoloogia taotluse puhul.