

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	TRK geenifusioonide määramine VENTANA pan-TRK testiga
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1444
<b>Kuupäev</b>	03.05.2021

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatud meditsiinilised näidustused on õiged ja asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes.<sup>1-5</sup>

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses on selgesti ja asjakohaselt välja toodud, milliste haigusvormide (NTRK geenifusiooniga soliidtuumorid) väljaselgitamiseks seda uuringut vaja läheb, kuna see võimaldaks efektiivsemat sihtmärkravi.<sup>1-5</sup>

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

Tegemist ei ole ravi vaid täiendava *in vitro* uuringuga. Taotlus annab korrektse ja kaasaegse ülevaate uuringutest, mille alusel antud täiendava diagnostilise lisameetodi kasutamine on põhjendatud, kuna see võimaldab selekteerida patsiente, kellele sobiks efektiivsem ja spetsiifilisem ravi. Samas on korrektselt lisatud need uuringud, mis näitasid, et vastavalt valitud ravim jõuab paremini sihtmärkrakkudeni.

Hindaja ei soovi esitada andmeid täiendavate asjakohaste uuringute kohta.

### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Ei rakendu, tegemist on *in vitro* diagnostikameetodiga.

### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

Taotluses esitatud andmed meetodi soovitusel uuringute ja ravijuhiste alusel on korrektsed ja asjakohased.

### 6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

**Lisaküsimus: Milline on IHC kasutamise eelis koheselt NGS kasutamise ees?**

IHC on kasutusel eelnevaks materjali skriinimiseks, kuid IHC meetodikal positiivne tulemus tuleb taotluses esitatud kirjanduse andmete põhjal NGS abil üle kinnitada. Eelis võib olla kulutõhususes, juhul oleks täpselt teada, millise hinnakoodiga NGS

metoodikat kavatakse rakendada. Küsimusele saaks ammendavalt vastata pärast täiendavat infot taotluse esitajatelt. Veel on ebaselge, kas IHC meetodil kavatakse skriinida kõigi uute vähijuhtude kudesid, kaasa arvatud need paikmed, kus *NTRK* geenifusiooni on <1%?

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

Korrektelt ja täpselt esitatud viited Euroopa riikide ravijuhistes uuringu kasutamise soovitude kohta.<sup>6-8</sup>

**8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotluses on täpselt ja korrektelt kirjeldatud teenuse osutamiseks vajalikud tegevused, personal ja nende rollid, koht, seadmed ja tarvikud ning nende kasutusaeg ja maht on optimaalsed ning kooskõlas vastava metoodika soovitudustega.

**9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

*Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Vajadusel täpsustatakse informatsiooni alapunktides 9.1-9.6 koos põhjendustega.*

**9.1. Tervishoiuteenuse osutaja**

Taotluses on välja toodud 3 suuremat haiglat, mis ongi tõenäoselt uuringu peamised teostajad. Harvadel juhtudel võib uuringut vaja minna ka teiste haiglate patoloogiaeksustel.

**9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp**

Korrektne, et teenust osutatakse patoloogia osakondades.

**9.3. Raviarve eriala**

Korrektne-patoloogia

**9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks**

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

**9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus**

Korrektne kirjeldus, et patoloogiaosakonde töötajatel vastav väljaõpe olemas, kuna Ventana testid on patoloogias kasutuses.

**9.6. Teenuseosutaja valmisolek**

Korrektelt hinnatud, et teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks.

## 10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses on, et varem Eestis seda teenust osutatud ei ole. Ventana testid on patoloogias laialdaselt kasutuses, seega peaks uue testi juurutamine kulgema kiiresti ja minimaalsete lisaressurssidega.

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

Taotluses on toodud numbrid aastate lõikes ja all eraldi diagnoosidkoodid, mille puhul *NTRK* geenifusiooni suhtes skriinimine on vajalik.<sup>6</sup>

*NTRK* geenifusiooni sagedus erinevate pediatriliste ja täiskasvanute vähivormidel varieerub laialdes piirides. Esinemissagedus on <1% kopsu-, kolorektaal-, kõhunäärme-, süljenäärme- ja rinnavähis ning kompaktsetes hematoloogilistes kasvajates.<sup>2</sup> Endomeetriumi kartsinoomis *NTRK* geenifusiooni ei ole kirjanduses toodud.

Mitteväikerakk-kopsuvähis on sagedus umbes 1%.<sup>9</sup>

Emaka sarkoomis eri andmetel 0,34-2%.<sup>2,10</sup>

Glioomides on esinemissagedus <5%.<sup>2</sup>

Esinemissagedus on kuni 25% papillaarse kilpnäärmevähi ja gastrointestinaalse stromaalse tuumori puhul ja 22% pediatrilises kõrge astme glioomis, 16% spitzoidses melanoomis.<sup>2,10</sup>

Diferentsunud pediatriline kilpnäärme kasvaja 22%.<sup>10</sup>

Atsinaar-rakulises süljenäärmevähis 11%, süljenäärme pleomorfses adenoomis 50%.<sup>10</sup>

Esinemissagedus võib olla >90% selliste harvaesinevate kasvajate puhul nagu sekretoorne rinnavähk, sekretoorses süljenäärmevähis ehk mammary analogue secretory carcinoma (MASC), kaasasündinud lapsea fibrosarkoom ja tsellulaarne või segatüüpi kaasasündinud mesoblastiline nefroom.<sup>10</sup>

Vähilevimuse avalikult kättesaadavad andmed ei võimalda hinnata kõigi ülaltoodud diagnooside täpset esinemust Eestis.

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

Ei ole taotluses esitatud

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

***Lisaküsimus: Eksperthinnangus ei ole toodud seost tervishoiuteenustega, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel. Taotluses on aga märgitud, et IHC meetodi tulemus tuleb kinnitada NGS meetodil. Kuidas kodeeritakse vastava NGS meetodi kasutamine?***

Eksperdile jääb taotlusest arusaamatuks, millist NGS ehk sekveneerimise meetodikat ja millise olemasoleva koodiga on plaanis kasutada IHC meetodi tulemuse kinnitamiseks. Täiendav küsimus on soovitatav esitada taotluse esitajale.

NGS (new generation sequencing, uue põlvkonna sekveneerimine) meetodil testitakse korraga mitmete geenide mutatsioone (olenevalt millised testid on tootja

poolt kokku pandud). Uuringud kinnitavad, et selline metoodika on tundlikum kui ühe geeni/nukleotiidi kaupa testimine ja vajab vähem DNA-d ja proovimaterjali (näiteks vähirakke). Onkoloogilises diagnostikas on kasutusel kaks põhilist NGS analüüsi tüüpi: amplifikatsioonil ja hübridisatsioonil põhinevad, testi valik oleneb ka uuritava geenifragmendi pikkusest.<sup>11</sup>

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

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

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

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

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

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

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

Korrektne, et ei ole kohaldatav, kuna ei tule tõenäoselt arvesse, uuringut teevad ainult patoloogiaosakonnad patsientidele edasise ravi otsustamise eesmärgil.

### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Korrektne, et ei ole tõenäone Uuringut viivad läbi üksnes patoloogid.

### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Ei kohaldu.

### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks peab see vastama eelpooltoodud tingimustele. Mingeid eraldi välja toomist vajavaid tingimusi ei ole.

### **17. Kokkuvõte**

Taotletakse *in vitro* uuringu NTRK 1, 2, 3 geenifusioonide määramine VENTANA pan-TRK testiga lisamist teenuste loetelusse. Test võimaldab selekteerida välja erinevate paikmete soliidtuumorite tüübid, millele oleks võimalik rakendada ravi, mis paremini hoiaks ära kesknärvisüsteemi metastaase. Taotluses esitatud ravijuhendid soovivad tugevalt testi rakendamist enne ravi määramist.

Taotluses on märgitud, et IHC meetodi tulemus tuleb kinnitada NGS meetodil. Eksperdile jääb arusaamatuks, millise haigekassa hinnakoodiga NGS meetodil on plaanis IHC uuringut üle kinnitada, ehk siis millise kulutõhususe võiks IHC lisameetod eelneval skriinimisel tagada. Veel on ebaselge, kas IHC meetodil

kavatsetakse 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.

## 18. Kasutatud kirjandus

1. Ravimi omaduste kokkuvõte [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200731148534/anx\\_148534\\_et.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200731148534/anx_148534_et.pdf)
2. Cocco, E, et al. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15:731–747
3. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open.* 2016;1(2); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5070277/pdf/esmooopen-2015-000023.pdf>
4. Solomon, J. Et al *Modern Pathology* (2020) 33:38–46 <https://www.nature.com/articles/s41379-019-0324-7.pdf> 5. Gatalica, Z et al. *Modern Pathology* (2019) 32:147–153. <https://www.nature.com/articles/s41379-018-0118-3.pdf>
5. Ezra Y. Rosen et al., *AACR*, April 2020; <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/26/7/1624.full-text.pdf>
6. Marchio C, *ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research; Annals of Oncology* 30:1-11,2019 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31268127/>
7. Yoshino et al. *JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions; Annals of Oncology, Volume 31, Issue 7, July 2020: 861-872.* <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420363869?via%3Dihub>
8. *NCCN guidelines 2020.* Accessed Sept 2020; [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site) [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/recently\\_updated.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx)
9. Haratake N, Seto T. NTRK Fusion-positive Non-small-cell Lung Cancer: The Diagnosis and Targeted Therapy *Clinical Lung Cancer.* 2021. 22(1): 1-5. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1525730420303156>
10. Forsythe A., Zhang W. Et al. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. 2020. *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* 2020, 12:1–10. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1758835920975613>
11. Lindeman NI, Cagle PT et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for

Molecular Pathology. Journal of Thoracic Oncology. 2018, 13(3):323-358.  
[https://www.jto.org/article/S1556-0864\(17\)33071-X/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(17)33071-X/pdf)