

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Patoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Ravi 18, Tallinn 10138
1.3 Taotleja telefoninumber	731 9693
1.4 Taotleja e-posti aadress	selts@patoloogideselts.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	NTRK geenifusioonide määramine VENTANA pan- TRK testiga
2.3. Taotluse eesmärk	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

² Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

arvutamise metoodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste 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. Praegu NTRK geenimutatsiooni tavapraktikas ei määrata ja seetõttu ei avastata ka neid patsiente, kes saaksid sihtmärkravist kasu. Sellised patsiendid saavad täna vähi histoloogia põhjal nn mitte-sihtmärk ravi, milleks on keemiaravi ja mõnel üksikul juhul ka immuunravi. Sihtmärkraviga saavutaksid need patsiendid parema ravivastuse ja elulemuse ning taluvad ravi paremini¹. NTRK-positiivse kasvajaga patsientide puhul on suureks probleemiks kesknärvisüsteemi metastaaside teke ja nende ravi. Tavaravi kesknärvisüsteemi metastaase ära ei hoia ega ravi. Samas entrektiniib läbib hematoentsefaalbarjääri ning toimib kesknärvisüsteemi metastaase ennetavalt kui ka ravivalt. Kolme uuringu (ALKA-372-0001, STARTRK-1, STARTRK-2) integreeritud efektiivsusanalüüsis on tõestatud entrektiniibi intrakraniaalne toime NTRK-positiivsete kasvajate korral. Sama toime on tõestatud ka NTRK-positiivse kasvajaga pediaatrilistel patsientidel STARTRK-NG uuringus. Täiskasvanud patsientidel saavutati entrektiniibiga intrakraniaalne ravivastus (ORR) 50%, intrakraniaalse ravivastuse kestvuse mediaan 8 kuud ja progressioonivaba elulemus (PFS) 8,9 kuud. Kesknärvisüsteemi primaartuumoriga lastel oli intrakraniaalse ravivastuse määr 70%.

Entrektiniibil on kliiniliselt oluline ja kestav toime (ravivastus) NTRK+ kasvaja ravis, sh lastel primaarse ajukasvaja kui täiskasvanutel metastaseerunud soliidtuumori aju metastaaside korral. (Rolfo CD et al. *Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive (NTRK-fp) Solid Tumors: An Updated Integrated Analysis*. ASCO 2020, Abstract #3605; A.V. Desai, G.W. Robinson, E.M. Basu, et al. *Updated entrectinib data in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including primary CNS tumors*. ASCO 2020, Abstract #107; T.R. Overbeck, S. Siena, R.C. Doebele, et al. *Efficacy of entrectinib in patients (pts) with solid tumours and central nervous system (CNS) metastases: integrated analysis from 3 clinical trials*. 34th German Cancer Congress, DKK 2020, 19–22 February, 2020, Berlin, Germany, Abstract # 402; S. Siena, R.C. Doebele, A.T. Shaw, et al. *Efficacy of entrectinib in patients with solid tumors and central nervous system metastases: integrated analysis from 3 clinical trials*. ASCO2019, Abstract #3017)

NTRK geenifusioonide skriinimiseks kasutatakse IHC (immunohistokeemia) meetodit, mis tuvastab TRK (tropomüosiini retseptorkinaasi) valgu ekspressiooni.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Teenust kasutatakse NTRK-geenifusioon-positiivsuse määramiseks immunohistokeemilisel meetodil, et selekteerida välja potentsiaalselt maksimaalset ravikasu saavad patsiendid.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

NTRK geenifusiooniga vähipatsiendid sõltumata

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed metoodika määrase lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	haiguse lokaliseerimise kohta ²⁻⁵
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus	
<p>NTRK fusioon-positiivne vähk</p> <p>NTRK geenifusioon esineb kuni 90% harva esinevatel vähitüüpidel ja vähem kui 1% teistel sagedamini esinevatel vähitüüpidel nagu kopsuvähk ja soolevähk².</p> <p>NTRK fusioon-positiivne vähk esineb kui NTRK1/2/3 geenid sulanduvad (<i>fuse</i>) teiste geenidega, mille tulemusel muutuvad TRK valgud (TRKA/TRKB/TRKC), mis aktiveerivad kasvajakude proliferatsiooni mõjutavaid juhteteid³. NTRK geenifusioonid esinevad kasvaja lokaliseerimise olemata ja neid on leitud erinevatest soliidtuumoritest nagu sarkoom, mitteväikerakk-kopsuvähk, süljenäärmevähk (<i>salivary</i> MASC), sekretoorne rinnavähk, kilpnäärmevähk, soolevähk, neuroendokriinsed kasvajakud, pankerases vähk, glioomid, munasarjavähk, endometriaalne kartsinoom, seedetrakti neuroblastoom¹⁻⁵.</p> <p>Biomarkerite testimise abil kinnitatakse geenifusioonide esinemine patsientidel, kellel NTRK-sihtmärkeid võiks tulemusi anda.</p> <p>NTRK geenifusiooniga soliidtuumoritega patsientide selekteerimiseks on vaja kasutada valideeritud analüüsi. NTRK geenifusiooni olemasolu tuleb kindlaks teha enne sihtmärkeid alustamist¹.</p>	

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus	
4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus	
<p>NTRK sihtmärkeid määramise aluseks on eelnevalt kinnitatud NTRK geenifusioon. Näidustuse aluseks on 4 kliinilist uuringut – ALKA-372-001 ja STARTRK-1 (I faasi annuse leidmise uuringud täiskasvanutel), STARTRK-2 (II faasi <i>basket</i>-uuring täiskasvanutel) ja STARTRK-NG (I/II faasi uuring lastel taastekinud või refraktaarse soliidtuumori või primaarse kesknärvisüsteemi kasvajakud).</p> <p>Enne uuringusse värbamist määrati kasvajakoe NTRK geenifusiooni olemasolu kas kohalikus laboris molekulaarse profileerimise teel või tsentraalses laboris RNA-l baseeruva järgmise põlvkonna sekveneerimise teel (Trailblaze Pharos, Ignyta, San Diego, CA, USA). Kohalikus laboris testimine hõlmas fluorestsents <i>in-situ</i> hübriidatsiooni (<i>fluorescence in-situ hybridisation</i>), kvantitatiivset PCR-i või DNA-l või RNA-l baseeruvat järgmise põlvkonna sekveneerimist. Kasvajakoe profileerimine vastavalt uuringule:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALKA-372-001 – kohalik FISH või IHC • STARTRK-1 – kohalik FISH või qPCR või IHC või NGS • STARTRK-2 – Trailblaze Pharos™ NGS tsentraalne testimine või kohalik testimine <i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i> (CLIA) sertifikaadiga laboris või samaväärse akrediteeringuga laboris, kus kasutatakse nukleiinhappe põhise meetodit nagu NGS, Sanger sekveneerimine, pöördtranskriptsiooni (<i>reverse transcription</i>) PCR või NanoString. Kui patsiendid värvati kohaliku labori analüüsi alusel, teosati lisaks ka tsentraalne sõltumatu molekulaarne NGS testimine Trailblaze Pharos™ testiga, juhul kui koeproof oli olemas. Integreeritud efektiivsusanalüüsi kaasati vaid need patsiendid, kelle oli tehtud NTRK geenifusiooni hindamine kõrgkvaliteetse nukleiinhappe põhise testiga. <p><i>R.C. Doebele, A. Drilon, L. Paz-Ares, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol 2020; 21: 271–82.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • STARTRK-2 – kohalik testimine <i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i> (CLIA) sertifikaadiga laboris või samaväärse akrediteeringuga diagnostika laboris, kus kasutatakse nukleiinhappe põhise meetodit nagu NGS, Sanger sekveneerimine, pöördtranskriptsiooni (<i>reverse transcription</i>) PCR, või NanoString, või EdgeSeq. Kui patsiendid värvati kohaliku labori analüüsi alusel, teosati lisaks ka tsentraalne sõltumatu molekulaarne testimine 	

FoundationOne CDx-ga.

A.V.Desai, A Gajjar, K.Gauvain, et al. Phase 1/2 trial to assess the activity of entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumours including central nervous system (CNS) tumours. SIOF 2019. A.V. Desai, G.W. Robinson, E.M. Basu, et al. Updated entrectinib data in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including primary CNS tumors. ASCO 2020, Abstract #107

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

3 uuringu efektiivsusanalüüsi kaasati kokku 74 patsienti **ALKA-372-001, STARTRK-1 ja STARTRK-2** uuringust. Keskmine vanus 57,5 (21-83) aastat, mehi 40,7%, naise 59,3%. Valge rassi esindajaid 79,6%, asiaate 13%. ECOG PS 0 – 42,6%; 1 – 46,3% ja 2 – 11,1 %. Varasemad raviread – ravimata: 37%, 1 ravirida: 20,4%; ≥2 ravirida: 42,6%.

Kesknärvisüsteemi (KNS) metastaasidega patsiente värbamise hetkel 22,2%. Enamikel patsientidel (97,3%) oli metastaatilise haigus [kõige sagedasemad paikmed olid kops (60,8%), lümfisõlmed (52,7%) ja aju (25,7%)], 2,7%-l patsientidest oli lokaalselt kaugelearenenud haigus, 86,5% patsientidest olid saanud eelnevat vähiravi, mis hõlmas kirurgilist ravi (82,4%), kiiritusravi (63,5%) ja keemiaravi (81,1%), ning 27% patsientidest ei olnud saanud eelnevat süsteemset ravi metastaatilise haiguse tõttu. Kõige sagedasemad vähid olid sarkoom (21,6%), kopsuvähk (17,6%), süljenäärme kasvaja (17,6%), kilpnäärmevähk (9,5%), kolorektaalvähk (9,5%) ja rinnanäärmevähk (8,1%). Enamikel patsientidel (97,3%) oli NTRK geenifusioon, mis tehti kindlaks järgmise põlvkonna sekveneerimise (next-generation sequencing, NGS) teel, ning 2,7%-l NTRK geenifusioon, mis tehti kindlaks teiste nukleiinhappepõhiste testidega. Esimese annuse saamisest alanud järelkontrolli üldise kestuse mediaan oli 14,2 kuud. Patsiendil pidi olema kinnitatud NTRK geenifusiooniga soliidtuumor; mõõdetav haigus vastavalt RECIST versioonile 1.1; patsiendid ei tohtinud olla saanud eelnevat ravi TRK inhibiitoriga. Primaarsete KNS kasvajatega patsiente hinnati eraldi, kasutades neuro-onkoloogilisi ravivastuse hindamise kriteeriume (Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria, RANO).

Pediaatrilisse uuringusse **STARTRK-NG** värvati 35 patsienti vanuses 2-21 aastat, keskmine vanus 7 (4-20) aastat, poisse 18, tüdrukuid 17. Karnofsky/Lansky PS – 100 – 38%; 90 – 35%; 80 – 17% ja 70 – 6%.

Varasemat keemiaravi oli saanud 82%, immuunravi 32%, monoklonaalseid antikehi 32% ja kiiritusravi 68%. Varasemat süsteemravi ei olnud saanud 19%, 1-2 ravirida – 12%, 3-4 ravirida – 25% ja >4 ravirida – 44%. Primaarseid ajukasvaid oli 11 patsiendil (32%),

	neuroblastoome 15 patsiendil (43%) ja ekstrakraniaalseid kasvajaid 9 patsiendil (26%)
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Täiskasvanutel entrektiniib 600 mg suu kaudu üks kord päevas kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkimise või haiguse progresseerumiseni. Pediaatrilises uuringus said osaleja entrektiniibi järgmistes annustes – 3 patsienti 250 mg/m ³ , 3 patsienti 400 mg/m ³ , 7 patsienti 550 mg/m ³ , 3 patsienti 750 mg/m ³
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusravim nimetatud uuringutes puudus
4.2.4 Uuringu pikkus	ALKA-372-001: oktoober 2012 – märts 2018 STARTRK-1: august 2014 – mai 2018 STARTRK-2: november 2015 – uuring kestab STARTRK-NG: mai 2016 – uuring kestab
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Täiskasvanud patsiendid: Objektiivse ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus (DoR) STARTRK-NG: individuaalne ravivastus, mida hindas sõltumatu komitee
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Täiskasvanud patsiendid: ORR% 63,5% (95% CI: 51,5-74,4) DoR mediaan, 12,9 kuud (95% CI:9,3-NE) <i>NE = mittehinnatav</i> STARTRK-NG: ravivastus ilmnes NTRK-positiivsetel patsientidel annusega ≥ 400 mg/m ³ . Parima ravivastuse said KNS kasvajatega patsiendid – 4 täisravivastust (<i>complete response</i> CR), 2 osalist ravivastust (<i>partial response</i> , PR) ja 2 haiguse progressiooni. NTRK+ soliidtuumoriga said ravivastuse 6 patsienti, neist 3 CR ja 3 PR. ORR NTRK+ kasvajaga 76%, primaarse ajukasvaja korral ORR 70% ja ekstrakraniaalse soliidtuumori korral ORR 86%. DoR mediaan pole veel saavutatud – (95%CI: 14,3 kuud-NE)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Intrakraniaalne ravivastus ja ravivastuse kestus (DoR) Progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine elulemus (OS)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Täiskasvanud patsiendid: Intrakraniaalne ORR oli 62,5% (95% CI: 24,5; 91,5) ja DoR mittehinnatav (5,0-NE) PFS 11,2 kuud (95% CI: 8,0-15,7) OS 23,9 kuud (95% CI: 16,0-NE) STARTRK-NG: PFS NTRK+ kasvajaga 17,5 kuud (95% CI 7,4-NE)

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus ≥3. astme kõrvaltoimed (A+nP vs platseebo+nP)
Väga sage (≥1/10) kombinatsioonis keemiaraviga	
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	
Rasked kõrvaltoimed	
Võimalikud tüsistused	
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi .	
4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõenduspõhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i>	

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu
Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

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

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes
Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituselise aluseks oleva tõenduspõhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
ESMO ⁸	2019	Immuunohistokeemiline (IHC) meetod (pan-TRK test) NTRK-fusioonide tuvastamiseks on kiire ja usaldusväärne ning on tõestatud nii kliinilistes uuringutes kui kliinilises praktikas. Juhtudel, kus on IHC meetodiga leitud NTRK proteiini ekspressioon, soovitatakse tulemus kinnitada NGS paneeliga. Kasvajate korral, kus teadaolevalt NTRK infusioonide	

		<p>esinemissagedus on kõrgem, võib diagnostikameetoditena kasutada FISH-, RT-PCR- või RNA-põhiseid sekveneerimispaneele. Üldpopulatsiooni testimise korral, kus NTRK geenifusioonide esinemissagedus on harv, soovitatakse skriinimiseks kasutada IHC meetodit, millele järgneb positiivsete juhtumite korral NGS testimine diagnoosi kinnitamiseks.</p>	
<p>JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS⁹ https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420363869?via%3Dihub#mmc5</p>	2020	<p>Enne ravi alustamist ja/või ravi ajal tuleks NTRK fusiooni määramist kaaluda patsientidel, kellel on kaugelearenenud või metastaatiline kõrge NTRK esinemise tõenäosusega soliidtuumor. Sobivateks meetoditeks on IHC, FISH , pCR või NGS.</p>	<p>LoE: V, GoR: B, LoA: A = 100%</p>
		<p>IHC-d ei soovitata NTRK fusiooni kinnitamiseks. Seda võib kasutada skriinimiseks. IHC meetodil leitud positiivsed juhud tuleb kinnitada NGS meetodil lõplikuks diagnoosiks.</p>	<p>LoE: V, GoR: B, LoA: A = 100%</p>
		<p>Testimiseks sobivad nii värske materjal kui ka korralikult fikseeritud ja säilitatud arhiivikoeproovid.</p>	<p>LoE: V, GoR: B, LoA: A = 100%</p>
		<p>NTRK-fusiooniga patsientidele on tungivalt soovitatav kasutada TRK-inhibiitoreid</p>	<p>LoE: III, GoR: A, LoA: A = 100%</p>
		<p>NTRK fusiooniga patsientidele sõltuvalt kliinilisest kontekstist soovitatakse TRK-inhibiitoreid kui muud ravivõimalused on end ammandanud.</p>	<p>LoE: III, GoR: A, LoA: A = 100%</p>
NCCN ¹⁰	2020	<p>NTRK testimise vajadus on lisatud diagnoosi kinnitamiseks järgmistesse NCCN ravijuhistesse – kopsuvähk, rinnavähk, sarkoomid, seedetrakt, maovähk, kilpnäärme vähk, maksa-ja sapiteede vähid, glioblastoonid</p>	<p>Category 2A</p>
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega</p>			
<p>NTRK geenifusiooniga soliidtuumoritega patsientide selekteerimiseks on vaja kasutada valideeritud analüüsi. NTRK geenifusiooni olemasolu tuleb kindlaks teha enne sihtmärkravi alustamist¹.</p>			

Immunohistokeemilisel meetodil leitud positiivsed juhud tuleb kinnitada NGS meetodil lõplikuks diagnoosiks.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

NTRK määramise otsustab raviarst või patoloog vastavalt patsiendi histoloogilisele uuringule ja kliinilistele andmetele. NTRK biomarker määratakse immunohistokeemilisel meetodil parafiinlõigul. Tellimus edastatakse läbi Patoloogia infosüsteemi laborisse. Patoloogi määratud parafiinplokist lõigatakse laboris mikrotoomiga koelõik preparaadiklaasile, millele on juba eelnevalt või samaaegselt lõigatud koelõik kontrollplokist. Lisaks lõigatakse patsiendimaterjalist üks klaas negatiivse kontrollreaktiiviga värvimiseks.

Valmistatud klaasid värvitakse immunohistokeemia automaatsel värvimisseadmel Ventana ULTRA (või XD, GX). Selleks asetatakse eelnevalt seadmesse kõik vajalikud lahused ja reaktiivid: pesupuhver Reaction buffer, deparafineerimise reagent EZ prep, eeltötluslahus ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1), reaktsioonikambri moodustav õli ULTRA LCS, deioniseeritud vesi, antikeha pan-TRK (EPR17341), negatiivne kontrollreaktiiv Rabbit Monoclonal Negative Control Ig, visualiseerimissüsteemi reaktiivid OptiView DAB IHC Detection Kit ning taustvärvingu reaktiivid Hematoxylin II counterstain ja Bluing Reagent. Pesupuhver ja deparafineerimislahus valmistatakse kontsentratsioonist laboris kohapeal 20L kanistrisse, millest täidetakse seadme vastavaid kanistreid. Muud reaktiivid on valmislahused. Seadmes on ka spetsiaalsed eeltötluslahuse ja reaktsioonikambri õli kanistrid, mida on vajalik eelnevalt täita. Ülejäänud reaktiivid on originaalpudelites, mis asetatakse seadme vastavale karussellile. Töö alustamiseks värvimisautomaadil sisestab bioanalüütik tellimuse info seadme programmi, prindib ja kleebib klaasidele vastava tähistusega kleepsud ning asetab klaasid seadme pardale. Seade skaneerib kleepsudel oleva info ning alustab värvimist vastavalt antikehale ja kontrollreaktiivile kindlaksmääratud protokollidele.

Värvimisprotseduuri lõppedes võtab bioanalüütik klaasid seadmest välja, eemaldab neilt nõrga detergendlahusega õlikihi, dehüdreerib kasvavas piiritusereas ning sulundab klaasid. Viimased kaks etappi võivad olla teostatud ka eraldiseisvas seadmes.

Bioanalüütik teostab Patoloogia infosüsteemis tellimusega vajalikud toimingud ning märgib värvingud teostatuks. Patoloog hindab klaase mikroskoobi all. Esmalt hinnatakse negatiivse kontrollreaktiivi klaasi ebaspetsiifilise värvingu suhtes, seejärel antikehaga värvitud klaasil olevaid kontrollmaterjale värvingu adekvaatsuses veendumiseks ning patsiendimaterjali pan-TRK (EPR17341) ekspresiooni hindamiseks, võttes arvesse ka negatiivse kontrollreaktiiviga värvitud klaasi tulemust. Patoloog fikseerib pan-TRK (EPR17341) ekspresiooni hinnangu infosüsteemis.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Teenust osutavad vaid onkoloogiaga tegelevad tervishoiuasutused, kellel on olemas vastav tegevusluba:
-SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH)
-SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK)
-Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse

Teenust osutatakse onloogiaga tegelevate

ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	tervishoiuasutuste patoloogiaosakondades
7.3 Raviarve eriala	
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Andmed puuduvad
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Teenust saavad osutada ainult patoloogid. Onkoloogiaga tegelevate tervishoiuasutuste patoloogiaosakondade patoloogid on koolitatud kasutama Ventana panTRK testi NTRK ekspressiooni määramiseks	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks. Täiendav väljaõppe vajadus teenuse osutamiseks puudub.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	
8.6 Ravi tulemused Eestis	

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Ühele raviarvele kodeeritakse üks uuring ühe ravijuhu kohta	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	200	1	200
2. aasta	250	1	250
3. aasta	300	1	300
4. aasta	350	1	350
9.3 Prognoosi aluse selgitus			
<i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
Teenust kasutatakse potentsiaalsete patsientide skriinimiseks. NTRK geenifusiooniga soliidtuumoritega patsientide selekteerimiseks on vaja kasutada valideeritud analüüsi. NTRK geenifusiooni olemasolu tuleb kindlaks teha enne sihtmärkravi alustamist ¹ .			

Immunohistokeemilisel meetodil leitud positiivsed juhud tuleb kinnitada NGS meetodil lõplikuks diagnoosiks.

Eesti Vähiregistri 2017a. andmetel diagnoositi Eestis ligikaudu 1532 uut eelpooltoodud (punkt 3.3) vähipaikmete¹⁻⁵ esmasjuhtu, kellest 20%-30%-l (150-250 patsienti) oli haigus diagnoosimise hetkel kauglearenenud staadiumis⁶. Esmase diagnoosi püstitamisel metastaatilise haiguse korral vajavad NTRK osas skriinimist järgmiste diagnoosidega patsiendid (RHK C07-08; C45-49; C22; C73; C71; C17-18, C25; C80, kõik lapseea kasvajakasvaja (C00-80)).

Skriinimine nendes paikmetes on vajalik, kuna antud vähitüüpide korral on NTRK geenifusiooni esinemissagedus kõrgem kui üldpopulatsioonis⁷.

Lisanduvad raviperspektiivsed patsiendid, sõltumata vähipaikmest, kelle haigus ei ole vastanud olemasolevale paikmepõhisele standardravile ja/või on standardravi ennast ammendanud. Selliste patsientide testimise vajaduse otsustab raviarst (onkoloog) võttes arvesse patsiendi diagnoosi, üldseisundit ja haiguse profiili, mis kõik mõjutavad patsiendi oodatavat eluiga⁷.

Eeldusel, et järjest rohkem hakatakse testima esmavalikuna NGS-meetodil, võib IHC-meetodi kasutamise vajadus ajas väheneda.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel

Tabel 9.4.1 saab tugineda vaid orienteeruvatele protsentuaalsetele osakaaludele, mis pärinevad eelnevate aastate Haigekassa teenuse osutamise statistikale.

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Patoloogia	75% kogu teenuse mahust
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Patoloogia	15% kogu teenuse mahust
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Patoloogia	10% kogu teenuse mahust

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ei ole kohaldatav
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Ei
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega	

<u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	
10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Ei
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Ei

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgemüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Palun pöörduda testi hinna küsimustes Roche Diagnostics GmbH esindaja poole

Kontaktandmed: AS Surgitech, Peeter Metsik, tegevjuht peeter@surgitech.ee

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁷ §9lg4 peab ravimi müügilohoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Palun pöörduda testi hinna küsimustes Roche Diagnostics GmbH esindaja poole

Kontaktandmed: AS Surgitech, Peeter Metsik, tegevjuht peeter@surgitech.ee

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes

⁷ Vabariigi Valitsuse määrus "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

⁸ Kätesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

<i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Ei ole kohaldatav		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Ei ole tõenäone Uuringut viivad läbi üksnes patoloogid. Teenuse kasutamine on põhjendatud vaid eelpool nimetatud kriteeriumite alusel.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Puudub
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei kohaldu
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ohutuse seisukohalt puudub vajadus lisatingimuste sätestamiseks. Optimaalse teenuse kasutamise seisukohalt on teenuse osutamiseks vajalik multimodaalse paikmepõhise onkoloogilise konsiiliumi otsus.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks peab see vastama eelpooltoodud tingimustele.	

13. Kasutatud kirjandus
1. Ravimi omaduste kokkuvõte 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. <i>Nat Rev Clin Oncol.</i> 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. <i>ESMO Open.</i> 2016;1(2); https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5070277/pdf/esmoopen-2015-000023.pdf
4. Solomon, J. Et al <i>Modern Pathology</i> (2020) 33:38–46 https://www.nature.com/articles/s41379-019-0324-7.pdf
5. Gatalica, Z et al. <i>Modern Pathology</i> (2019) 32:147–153

<https://www.nature.com/articles/s41379-018-0118-3.pdf>

6. Eesti Vähiregister, 2017
http://pxweb.tai.ee/PXWeb2015/pxweb/et/02Haigestumus/02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/?rxid=a188a441-ec55-4294-93da-6edbae136d9d

7. Ezra Y. Rosen et al., AACR, April 2020;
<https://clincancerres.aacrjournals.org/content/26/7/1624.full-text.pdf>

8. Marchio C, ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research; Annals of Oncology 0 :1-11,2019 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31268127/>

9. 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, Pages 861-872
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420363869?via%3Dihub>

10. NCCN guidelines 2020. Accessed Sept 2020; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx

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