

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) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Onkoterapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	Kersti.oselin@regionaalhaigla.ee Dr. Kersti Oselin, onkoloog, PERH Eesti Onkoterapia Ühing, juhatuse liige
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 <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Levinud mitteväikerakk-kopsuvähi molekulaarne profileerimine
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<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)	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- 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)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Kuni 20% levinud mitteväikerakk-kopsuvähi (ingl k *non-small cell lung cancer*, NSCLC) juhtudest esineb kasvajakoes geneetiline mutatsioon, mille esinemisel on võimalik kasutada sihtmärkravi.

Käesoleva taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu FoundationOne CDx (F1CDx) ja FoundationOne Liquid (F1Liquid) testid kliiniliselt oluliste geenimuutuste üheaegseks määramiseks. Testi tulemused esitatakse raviarstile põhjaliku raportina, mis toetab kliinilist raviotsust ja võimaldab personaliseeritud lähenemist patsiendi ravile.

Ühe testi tegemine, mitme järjestikuse testimise asemel, võimaldab ratsionaalselt kasutada piiratud koematerjali, vältida kordusbiopsiaid ja hoida kokku aega täpse diagnoosini jõudmiseks ja alustada raviga kiiremini.

F1CDx on järgmise põlvkonna sekveneerimise meetodil põhinev *in vitro* diagnostiline vahend (ingl k *next generation sequencing (NGS)-based in vitro diagnostic (IVD)*). See diagnostiline meetod (ingl k *companion diagnostic*) võimaldab määrata geenimuutusi taastekkinud, lokaalselt levinud või metastaseerunud IV st soliidtuumorite korral.

F1Liquid tehnoloogia on mõeldud geenimuutuste määramiseks kasvajarakkudest eraldunud perifeerses veres tsirkuleerivast DNA-st (ingl k *cell free DNA*, cfDNA).

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev

Levinud NSCLC adenokartsinoomiga patsiendid.

Igal aastal diagnoositakse Eestis levinud NSCLC umbes 400 patsiendil, kellest umbes 50% esineb adenokartsinoom. Kõigi patsientide üldseisund ei võimalda ravi teostamist. Seega oleks vajadus geneetilise testimise järele umbes 150 patsiendil

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

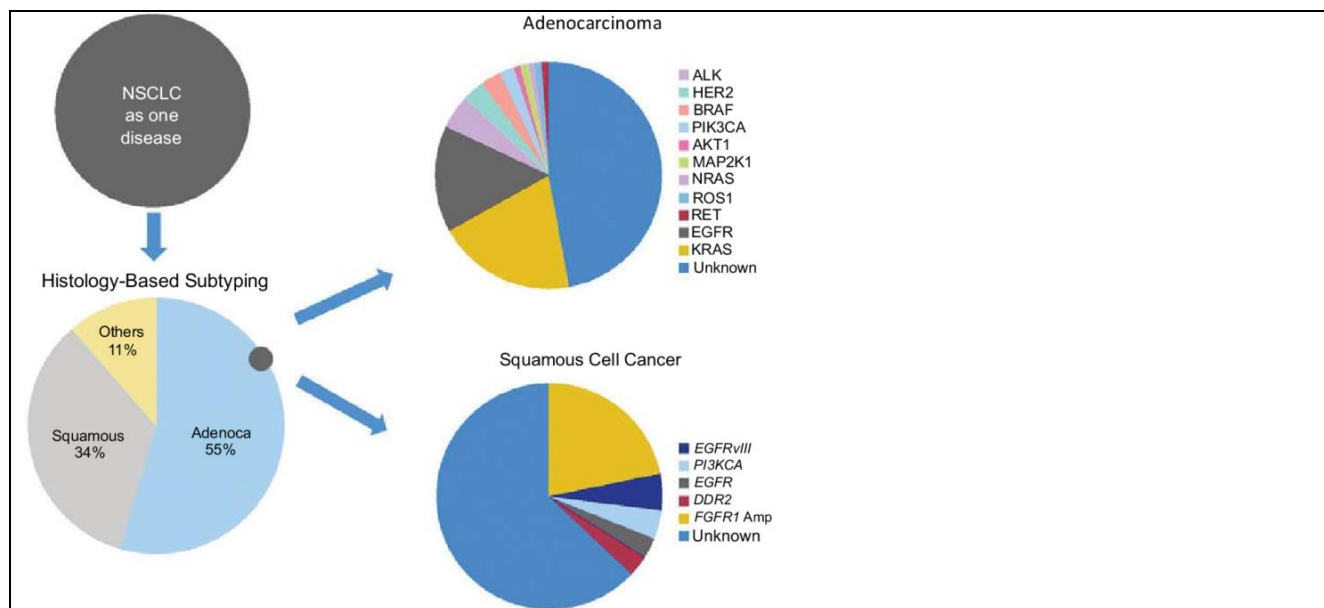
⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressurside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

<i>kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</i>	aastas.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C34
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Kopsuvähk on teine kõige sagedamini diagnoositud pahaloomuline kasvaja maailmas (sageduselt neljas pahaloomuline kasvaja arenenud riikides). Samas on kopsuvähk seotud kõige kõrgema suremusemääraga. Umbes 70% juhtudest diagnoositakse haigus levinud staadiumis, mille korral on peamine raviviis süsteemravi. Kopsuvähil võib eristada 3 peamist tüüpi: väikerakk-kopsuvähk (SCLC; 10-15% kõigist kopsuvähkidest), mitteväikerakk-kopsuvähk (NSCLC; 80-85%) ja kopsukartsinoid (<5%). Histoloogiliselt on NSCLC kõige sagedasemateks vormideks adenokartsinoom, lamerakuline kartsinoom ja harva esinev täpsustamata NSCLC.</p> <p>Viimastel aastatel on NSCLC ravis kasutusele võetud nn sihtmärkravimid, mis toimivad teatud kindla geneetilise profiiliga kasvajatele. Esmaselt jõudsid kliinilisse kasutusse türosiinkinaasi inhibiitorid EGFR-mutatsiooniga kasvaja korral, ka Eestis on EGFR-inhibiitorid erlotiniib, gefitiniib ja afatiniib lisatud kopsukasvajate kemoterapiakuuri raames kasutatavate ravimite nimekirja. Niinimetatud ALK-fusioon geen (ALK-positiivne NSCLC), mis on sihtmärgiks ALK-inhibiitoritele (krisotiniib, alektiniib, tseritiniib, brigatiniib), esineb umbes 5% NSCLC patsientidest. Vaatamata paranenud ravivõimalustele on kopsuvähi 5-aasta elulemus endiselt väga madal: umbes 18% USA-s ja 13% Euroopas. Sihtmärkravi kasutuselevõtt on aidanud oluliselt suurendada ravivõimalusi nende haigete raviks ja seetõttu oluliselt pikendanud nende haigete keskmist elulemust.</p> <p>Lisaks EGFR- ja ALK-mutatsioonidele esineb NSCLC adenokartsinoomiga patsientidel veel ROS1 (krisotiniibravile tundlik, ESMO ravijuhendi soovitusaste IIIA, ESMO <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> (MCBS) 3), BRAF (BRAF-inhibiitorravile tundlik, IIIA, MCBS 2), ja teisi harvemini esinevaid mutatsioone - ROS1, RET, MET, Her2, NTRK, mille esinemisel on olemas sihtmärkravi.</p> <p>Joonis 1. Mitte-väikerakk kopsuvähi histoloogiline ja molekulaarne jaotus (Allikas: Li, Mack, Gandara JCO 2013).</p>	



Seoses süsteemravi arenguga on arenenud riikides levinuimaks geneetilise testi meetodiks paneelanalüüs, mis võimaldab määrata kõik kliiniliselt olulised muutused üheaegselt, st ühe testiga ühest koeproovist. See võimaldab eelkõige kokku hoida koematerjali. Levinud NSCLC patsientidel on kõige sagedasem koeproov bronhoskoopia materjal, kus kasvajarakkude hulk on väike. Järjestikuse testimise asemel, kus määratakse geneetiline mutatsioon ühes geenis geenimuutuste esinemissageduse alusel (kõigepealt EGFR geen, mille muutusi esineb 10-15% juhtudest; seejärel ALK geen, mille muutusi esineb umbes 5% juhtudest; mille järel testitakse teised harva esinevad muutused ühe kaupa; ühe geenimuutuse esinemine on peaaegu alati teisi muutusi välistav), soovitavad nii ESMO kui Ameerika NCCN ravijuhised kasutada geenipaneeli.

Joonis 2. NSCLC patoloogilise ja molekulaarse diagnostika algoritm ESMO ravijuhise alusel (Allikas: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>)

Pathology/molecular biology

- Adequate tissue material for histological diagnosis and molecular testing should be obtained to allow for individual treatment decisions
- Pathological diagnosis should be made according to the 2015 WHO classification of lung tumours
- Specific subtyping of all NSCLCs is necessary for therapeutic decision making and should be carried out wherever possible. IHC stains should be used to reduce the NSCLC-NOS rate to fewer than 10% of cases diagnosed [IV, A]
- *EGFR* mutation status should be systematically analysed in advanced NSCC [I, A]. Test methodology should have adequate coverage of mutations in exons 18–21, including those associated with resistance to some therapies [III, B]. At a minimum, when resources or material are limited, the most common activating mutations (exon 19 deletion, exon 21 *L858R* point mutation) should be determined [I, A]
- The availability of TKIs effective against *T790M*-mutant recurrent disease makes *T790M* testing on disease relapse mandatory [I, A]
- All patients with a negative cfDNA blood test still require tissue biopsy [II, A]
- Testing for *ALK* rearrangement should be systematically carried out in advanced non-squamous NSCLC [I, A]
- Detection of the *ALK* translocation by FISH remains a standard, but IHC with high-performance *ALK* antibodies and validated assays may be used for screening [III, A] and have recently been accepted as an equivalent alternative to FISH for *ALK* testing
- Testing for *ROS1* rearrangement should be systematically carried out in advanced NSCLC [III, A]. Detection of the *ROS1* translocation by FISH remains a standard; IHC may be used as a screening approach [IV, A]
- *BRAF V600* mutation status should be systematically analysed in advanced NSCLC for the prescription of BRAF/MEK inhibitors [II, A]
- Molecular *EGFR* and *ALK* testing are not recommended in patients with a confident diagnosis of SCC, except in unusual cases, e.g. never/former light smokers or long-time ex-smokers [IV, A]
- If available, multiplex platforms (NGS) for molecular testing are preferable [III, A]. Whatever testing modality is used, it is mandatory that adequate internal validation and quality control measures are in place and that laboratories participate in, and perform adequately in, external quality assurance schemes for each biomarker test [III, A]
- PD-L1 IHC should be systematically determined in advanced NSCLC [I, A]
- Testing is required for pembrolizumab therapy but may also be informative when nivolumab or atezolizumab are used [I, A]

Süsteemiline testimine kõigi kliiniliselt oluliste geenimuutuste suhtes tagab, et patsient saab

maksimaalse võimaliku ravi.

Joonis 3. ESMO kopsuvähi ravijuhend 2018 – personaalmeditsiini soovitude rakendamine NSCLC ravis (Allikas: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>)

Table 1. A personalised medicine synopsis table for metastatic NSCLC

Biomarker	Method	Use	LoE, GoR
<i>EGFR</i> mutation	Any appropriate, validated method, subject to external quality assurance	To select those patients with <i>EGFR</i> -sensitising mutations most likely to respond to <i>EGFR</i> TKI therapy	I, A
<i>ALK</i> rearrangement	Any appropriate, validated method, subject to external quality assurance. FISH is the historical standard but IHC is now becoming the primary therapy-determining test, provided the method is validated against FISH or some other orthogonal test approach. NGS is an emerging technology	To select those patients with <i>ALK</i> gene rearrangements most likely to respond to <i>ALK</i> TKI therapy	I, A
<i>ROS1</i> rearrangement	FISH is the trial-validated standard. IHC may be used to select patients for confirmatory FISH testing but currently lacks specificity. NGS is an emerging technology. External quality assurance is essential	To select those patients with <i>ROS1</i> gene rearrangements most likely to respond to <i>ROS1</i> TKI therapy	II, A
<i>BRAF</i> mutation	Any appropriate, validated method, subject to external quality assurance	To select those patients with <i>BRAF</i> V600-sensitising mutations most likely to respond to <i>BRAF</i> inhibitor, with or without MEK inhibitor therapy	II, A
PD-L1 expression	IHC to identify PD-L1 expression at the appropriate level and on the appropriate cell population(s) as determined by the intended drug and line of therapy. Only specific trial assays are validated. Internal and external quality assurance are essential	To enrich for those patients more likely to benefit from anti-PD-1 or anti-PD-L1 therapy. For pembrolizumab, testing is a companion diagnostic for nivolumab and atezolizumab, testing is complementary	I, A

ALK, anaplastic lymphoma kinase; EGFR, epidermal growth factor receptor; FISH, fluorescent *in situ* hybridisation; GoR, grade of recommendation; IHC, immunohistochemistry; LoE, level of evidence; MEK, mitogen-activated protein kinase kinase; NGS, next-generation sequencing; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed death-ligand 1; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Joonis 4. ESMO soovitud NSCLC sihtmärkraviks sõltuvalt kasvaja molekulaarsest profiilist (Allikas: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>)

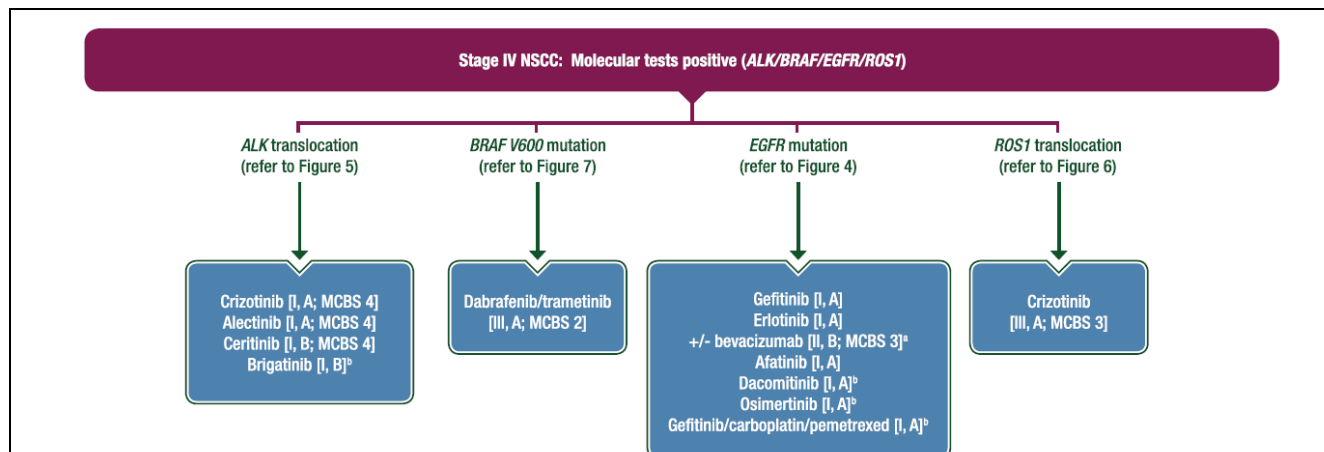


Figure 3. Treatment algorithm for stage IV NSCC, molecular tests positive (ALK/BRAF/EGFR/ROS1).

^aMCBS score for the combination of bevacizumab with gefitinib or erlotinib.

^bNot EMA-approved.

ALK, anaplastic lymphoma kinase; EGFR, epidermal growth factor receptor; EMA, European Medicines Agency; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; NSCC, non-squamous cell carcinoma.

F1CDx testiga määratakse kasvajakoe geneetiline profiil ühest koeproovist järgmise põlvkonna sekveneerimise meetodil (ingl k *next generation sequencing (NGS)-based in vitro diagnostic (IVD)*). F1CDx määrab üle genoomi 4 erinevat muutust (aluspaari asendused, indelid (insertsioonid ja deletsioonid), koopia arvu muutused ja ümberkorraldused ehk geeni fusioonid) 324 vähitekkega seotud geenis; 28 geenis introneid; ja immuunravi genoomseid markereid nagu mikrosatelliitide ebastabiilsus (ingl k *microsatellite instability, MSI*) ja kasvaja mutatsioonide koormus (ingl k *tumor mutational burden, TMB*).

Lisaks tuumorikoe geneetilisele testimisele on kliinilises kasutuses tsirkuleerivatest tuumorirakkudest eraldunud DNA (ingl k *cell free DNA, cfDNA*) kasutamine. Selleks võetakse patsiendil perifeerse vere proov (ingl k *liquid biopsy*) – kaks 8,5 ml täisvere katsutit, mis sisaldavad vastavat konservanti. Perifeerse vereproovi võtmine on patsiendile oluliselt mugavam ja ohutum kui invasiivsed protseduurid kasvajakoe saamiseks, ehkki cfDNA testimisel on tundlikkus madalam kui kasvajakoe testimisel.

F1Liquid tehnoloogia baseerub sekveneerimisel (ingl k *hybrid capture-based next-generation sequencing, NGS*). NGS tehnoloogia võimaldab hinnata erinevaid muutusi üle genoomi nagu aluspaari asendused, insertsioonid ja deletsioonid (ingl k *indels*), koopia arvu muutused (ingl k *copy number alterations, CNAs*) ja ümberkorraldused (geeni fusioonid) kokku 70 geenis, ning mikrosatelliitide ebastabiilsus (ingl k *microsatellite instability, MSI*) ja kasvaja mutatsioonide koormus (ingl k *tumor mutational burden, TMB*).

Testide tundlikkus ja spetsiifilisus on 95-99%.

Joonis 5. Geenimuutused, mida FoundationOne® Liquid testiga määratakse.

35 genes with complete exonic coverage						35 genes with coverage of select exons					
APC	CD274	CHEK2	FGFR2	MYCN	RB1	ABL1	CTNNB1	GNA11	JAK2	MTOR	PIK3CA
AR	CDH1	CRKL	FOXL2	NF1	SMO	AKT1	DDR2	GNAQ	JAK3	MYD88	RAF1
ATM	CDK12	EGFR	KRAS	PALB2	STK11	ALK	ESR1	GNAS	KIT	NPM1	RET
BRCA1	CDK4	ERBB2	MDM2	PDCD11G2	TP53	ARAF	EZH2	HRAS	MAP2K1	NRAS	ROS1
BRCA2	CDK6	ERRF1	MET	PTEN	VEGFA	BRAF	FGFR3	IDH1	MAP2K2	PDGFRA	TERT
CCND1	CDKN2A	FGFR1	MYC	PTPN11		BTK	FLT3	IDH2	MPL	PDGFRB	

Additional inclusions:

- Microsatellite instability status is assessed
- Coverage of select introns in 7 genes (EGFR, ALK, FGFR2/3, RET, ROS1, PDGFRA)

F1CDx (uuritav materjal on kasvajakude) ja F1Liquid (uuritav materjal on perifeerne veri) on esimesed FDA poolt heaks kiidetud erinevate kasvajatüüpide ülegenoomseks profileerimiseks ja kliiniliseks kasutamiseks mõeldud testid

(<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm587273.htm>

<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm584603.pdf>).

Registreermise aluseks on kliinilised ja analüütilised andmed 5 vähipaikmest – kopsu-, kolorektaal-, munasarja- ja rinnavähk ning melanoom.

Euroopa Liidus vastab FoundationOne® test EU IVD (ingl k *In Vitro Diagnostic*) Direktiivile 98/79EC, on valideeritud ja omab CE tähistust. Euroopas toimub testide teostamine, sh DNA isoleerimine, sekvenneerimine, bioinformaatiline analüüs, raporti koostamine, Foundation Medicine laborites Penzbergis, Saksamaal. Analüüsi raport esitatakse arstile elektrooniliselt 10-14 päeva jooksul.

Aastal 2017-2018 on PERH ja TÜK saatnud kokku 50 patsiendi kasvaja koeproovi testimiseks FoundationOne® meetodil, seega on mõlemal suurel raviasutusel olemas vastav kogemus. Analüüsi eest tasus ravimifirma Roche Eesti OÜ.

Test on valideeritud nii FDA kui EL vastavate ametkondade poolt ja sobib kliiniliseks kasutamiseks, mistõttu täpsemaid andmeid testi valideerimise kohta antud taotluses ei esitata.

Tabel 1. FMI-Liquid testi analüütilise valideerimise tulemused.

	Mutant allele frequency (MAF)	Sensitivity	95% CI	Positive Predictive Value (PPV)	95% CI
Base Substitutions	≥0.5%	99.3%	99.1%-99.4%	100%	>99.9%-100%
	0.25%-0.5%	95.7%	94.9%-96.4%	100%	99.8%-100%
	0.125%-0.25%	70.0%	68.3%-71.6%	99.9%	99.8%-100%
Indels	≥0.5%	98.5%	97.3%-99.2%	100%	99.4%-100%
	0.25%-0.5%	86.6%	81.4%-90.5%	100%	97.8%-100%
	0.125%-0.25%	68.5%	62.1%-74.3%	100%	97.1%-100%
Rearrangements	≥0.5%	100%	77.1%-100%	100%	77.1%-100%
	0.25%-0.5%	100%	56.1%-100%	100%	56.1%-100%
	0.125%-0.25%	80.0%	29.9%-99.0%	100%	39.6%-100%
Copy Number Amplifications	≥20% ctDNA fraction	95.3%	82.9%-99.2%		
	<20% ctDNA fraction		Varies depending on amplitude of CNA and ctDNA fraction	97.6%	85.9%-99.9%
Reproducibility				100% inter-batch precision	
				100% intra-batch precision	

Allikas: Clark A.T. et al., 2018

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Käesoleva taotluse juurde kuulub kaks lisa dokumenti.

Lisa 1 on kokkuvõttev tabel kõigist 41 kliinilisest uuringust, mis on avaldatud F1CDx testi kasutamise kohta kopsuvähi patsientidel. Nendes uuringutes analüüsiti kokku 7844 erineva histoloogiaga kopsuvähi patsienti – NSCLC adenokartsinoom, NSCLC lamerakk-kartsinoom, kopsusarkoom, täpsustama NSCLC, suurrakk-kartsinoom. 29 kliinilises uuringus käsitleti ka sihtmärklaudravi efektiivsust tuginedes molekulaarse profileerimise tulemustele. Sihtmärklaudravi efektiivsuse andmed on olemas 386 kopsuvähi patsiendi kohta.

Lisa 2 on kokkuvõttev tabel seitsmest kliinilisest uuringust, mis on avaldatud F1Liquid testi kasutamise kohta kopsuvähi patsientidel. Nendes uuringutes analüüsiti kokku 1024 erineva histoloogiaga kopsuvähi patsienti – NSCLC EGFR-mutatsiooniga, adenokartsinoom, täpsustamata NSCLC.

Lühike inglise keelne kokkuvõte olulisematest uuringutest on esitatud käesolevas taotluses allpool. Kogu uuringute loetelu on esitatud lisadena.

Praegu kasutusel olevate diagnostiliste meetoditega (IHC, FISH) jääb oluline osa geenimuutusi, millele on olemas sihtmärkravi, määramata. Näiteks 1070 NSCLC patsientidel määratud ALK-fusioon FISH meetodil andis 35% juhtudest valenegatiivse tulemuse võrreldes NGS testiga.

(Ali SM et al. Comprehensive genomic profiling identifies a subset of crizotinib-responsive ALK-rearranged non-small cell lung cancer not detected by fluorescence in situ hybridization. The Oncologist 2016;21(6):762–70).

Kõigi biomarkerite testimine eraldi testidena nõuab rohkelt kasvajakude, mida kopsuvähi puhul sageli pole. Seetõttu võivad mõned geenimuutused, millele on olemas sihtmärkravi, jääda diagnoosimata. Kuni 84% kopsu adenokartsinoomiga patsientidest vajab kõikide teadaolevate kopsukasvaja ravi aluseks olevate mutatsioonide testimiseks kaks või enam biopsiat. *(Drilon A et al. Broad, Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Identifies Actionable Genomic Alterations in Lung Adenocarcinomas Otherwise Negative for Such Alterations by Other Genomic Testing Approaches. Clin Cancer Res 2015;21(16):3631–9. Normanno N and Cree IA. Genomics driven-oncology: Challenges and perspectives. BMC Cancer 2015;15:141)*

Lühike inglise keelne kokkuvõte olulisematest kliinilistest uuringutest

Suh JH et al. 2016

Study performed on 6832 clinical samples of NSCLC analysed with FoundationOne showed that 4,876 patients (71%) harboured at least one genetic alteration (GA) involving EGFR (20%), ALK (4.1%), BRAF (5.7%), ERBB2 (6.0%), MET (5.6%), ROS1 (1.5%), RET (2.4%), or KRAS (32%). Comprehensive genomic profiling (CGP) identified multiple, additional, potentially targetable GAs involving the same driver oncogenes, including 401 cases (5.9%)

	<p>with EGFR amplification, 203 cases (3.0%) with BRAF non-V600E point mutations, 12 cases (0.2%) with BRAF rearrangement, and 208 cases (3.0%) with ERBB2 amplification. EGFR T790M resistance mutations were identified in 221 cases (3.2%), and ALK resistance mutations were identified in 9 cases (0.1%).</p>
<p>Barlesi F et al. 2016</p>	<p>Study assessed characteristics, molecular profiles, and clinical outcomes of patients who were routinely screened for lung cancer (advanced NSCLC) by molecular profiling (certified regional genetics centres, not specified) during a 1-year period of a nationwide program funded by the French National Cancer Institute. Overall, 18,679 molecular analyses of 17,664 NSCLC patients were performed. A genetic alteration was found in 49.5% of the analyses: EGFR, HER2, KRAS, BRAF, or PIK3CA mutations or ALK rearrangement in 11.0, 0.8, 28.7, 1.9, 2.3 and 4.8% of the cases, respectively. The presence of a genetic alteration impacted the first-line treatment for 51.3% of the patients and was associated with a significant improvement in the overall response rate for first- (36.5 [95%CI: 34.7-38.2] vs. 32.6% [95%CI: 29.5-35.6], p=0.03) and second-line treatment (16.9 [95%CI: 15.0-18.8] vs. 9.3% [95%CI: 6.7-11.9], p<0.001), first-line progression-free survival (10.0 [95%CI: 9.2-10.7] vs. 7.1 [95%CI: 6.1-7.9] months, p<0.001) and overall survival (16.5 [95%CI: 15.0-18.3] vs. 11.8 months [95%CI: 10.1-13.5], p<0.001). Lung cancer displays one of the highest rates of genetic alterations, some of which are actionable via the administration of drugs that have already been approved, are available off-label for other indications (dabrafenib or vemurafenib for BRAF, trastuzumab or afatinib for HER2 mutations, crizotinib for ROS1 rearrangements) or are under investigation in clinical trials.</p>
<p>Lim SM et al. 2016</p>	<p>Study performed CGP (FoundationOne) on tumour specimens from patients with lung adenocarcinomas who tested negative for EGFR, KRAS and ALK previously; to identify patients who were candidates for targeted therapy. Total number of identified genomic alterations: 190 known and 601 unknown. The percentage of patients identified with at least one genomic alteration was 94%. Genomic alterations for which targeted therapy could be considered in clinical trials were discovered in 14 patients (27%). These include the following alterations and the corresponding therapy: NF1 mutation (MEK inhibitor, NCT01885195), KRAS mutation (MEK inhibitor,</p>

	<p>NCT00890825) CDKN2A loss and CDK4 amplification (CDK4/6 inhibitor, NCT01237236), MDM2 amplification (MDM2 inhibitor, NCT01877382) and PIK3CA mutation (PI3K inhibitor, NCT01570296). Seven patients with ROS1 rearrangements were enrolled in an ongoing trial (NCT01964157) and received ceritinib.</p>
<p>Creelan B.C. et al., 2018</p>	<p>FoundationACT study analyzing ctDNA from 8,567 pan-cancer blood samples. Evaluated BRAF, ERBB2, FGFR1, FGFR2, MET, PDGFRB and RAF1 as well as rearrangements via select introns in ALK, EGFR, FGFR3, PDGFRA, RET and ROS1. Only samples with detectable ctDNA were included in analysis (n = 6,571): lung (n = 2,709) and non-lung (n = 3,862) cancer. Frequency of kinases altered by kRE varied by anatomic region. FGFR2 only found in non-lung cancer cases (p < 0.001). kRE observed in 4.9% of lung and 2.4% non-lung cancer cases. Comparison of ctDNA with paired tissue samples analysed at a similar time revealed 65% kRE detected in ctDNA also detected in tissue (n = 43), specifically ALK, RET or ROS1 kRE identified in: Lung cancer ctDNA at 4.3% and tissue at 4.9% Non-lung cancer ctDNA at 1.3% and tissue at 0.4%</p>
<p>Dagogo-Jack I. et al., 2017</p>	<p>FoundationACT® study analyzing 1,019 consecutive advanced NSCLC pts. ≥1 reportable GA was detected in 71% of all cases and in 83% of cases with evidence of ctDNA in the blood (MSAF > 0). For 22 pts with paired blood and tissue samples collected within 30 days and MSAF > 0, 33/64 (52%) GA detected in tissue were also detected in ctDNA. In 55 pts for whom tissue was insufficient for analysis, ≥1 GA was detected in ctDNA in 43 (78%) cases. For 856 cases with MSAF > 0, an average of 1.8 GA/sample were reported. GA were most frequently detected in TP53 (57%), EGFR (23%) and KRAS (17%). Comparative analysis with the tissue-based FoundationCORE™ database (n = 19,264) showed similar frequencies of GA per gene, although KRAS mutation was more frequent in tissue than ctDNA (27% vs 17%, P < 0.0001), and EGFR T790M was more frequent in ctDNA than tissue (7% vs 2%, P < 0.0001), likely reflecting use of liquid versus tissue biopsy after relapse on targeted therapy. Kinase fusions (ALK, ROS1, RET, FGFR3, PDGFRA) were identified in 5% (39/856) of cases. Diverse and novel mechanisms of acquired resistance (AR) were detected in ctDNA including MET Y1230C and EGFR amplification post-crizotinib, FGFR3-TACC3 fusion post-EGFR inhibitor, and multiple EGFRAR mutations post-</p>

	osimertinib.
Besse B. et al., 2017	Study using InVision (enhanced tagged-amplicon sequencing) using a 34-gene panel investigated 110 NSCLC pts. ctDNA profiling detected mutations in 83 pts (79%). TP53 (44%), KRAS (17%), STK11 (18%; 11/19 with KRAS/STK11) and EGFR (10%) were the commonest abnormalities detected. Additionally, MET (6%), ERBB2 (6%), PIKC3A (6%) and BRAF (4%) mutations and EGFR, MET, ERBB2 amplifications were detected in 2% of patients, respectively. 20% of the mutations detected in ctDNA were observed at < 0.5% allele fraction, with 6% between 0.03%-0.25% AF. Tissue was available in 44 pts; somatic mutations were detected in 73%. Tissue & liquid concordance was 92.3%. 10 pts (23%) reported as tissue negative had a positive liquid biopsy.
Razavi P. et al., 2017	Study evaluating concordance between tissue and blood using the MSK-IMPACT assay vs Memorial Sloan Kettering Cancer Center ctDNA assay for 161 patients (pts) with metastatic breast (BC), NSCLC, and castration-resistant prostate cancer (CRPC). Of 161 eligible pts, 124 (39 BC, 41 NSCLC, and 44 CRPC) were evaluable for concordance. In tissue, 864 variants were detected across the 3 tumour types, with 627 (73%) also detected in plasma: single nucleotide variants/indels - 75%, fusions - 67%, and copy number alterations - 58%. In 90% of pts, at least 1 of the variants detected in tumour tissue was also detected in plasma: BC - 97%, NSCLC - 85%, CRPC - 84%. Most actionable mutations detected in tissue were also detected in plasma (54/71, 76%; SNVs only: 28/31, 90%). A subset of driver mutations (eg. in ESR1, PIK3CA, ERBB2, EGFR) were observed in plasma but not tissue. Clonal variants in tissue were more likely to be detected in plasma than subclonal variants (p<.001).
Sabari J.K. et al., 2017	Study to evaluate the optimal timing and utility of plasma ctDNA NGS in clinic by comparing tissue and blood samples by using MSK-IMPACT assay vs Resolution Biosciences hybrid-capture 21 gene targeted NGS assay 41 patients with advanced NSCLC. ctDNA detected an oncogenic driver in 39% (16/41) of pts, of whom 17% (7/41) were matched to targeted therapy; including pts matched to clinical trials for HER2 exon 20 insertionYVMA, BRAF L597Q and MET exon14. Mean turnaround time for plasma was 7 days (4-12) and 28 days (20-43) for tissue. Plasma ctDNA was detected in 56% (23/41) of pts; detection was 40% (8/20) if blood was drawn on active therapy and 71% (15/21) if drawn off therapy,

	either at diagnosis or progression (Odds ratio 0.28, 95% CI 0.06 - 1.16; p = 0.06). All pts had concurrent tissue NGS; of the 10 samples resulted, there was 100% driver concordance between tissue and plasma in pts drawn off therapy.
Kokkuvõte	<p>Kokkuvõtvalt võib väita, et FMI tehnoloogia (F1 CDx ja F1Liquid) on valideeritud ja võimaldab väga hea tundlikkuse ning spetsiifilisusega määrata kõiki kliiniliselt olulisi geenimuutusi (ingl k <i>actionable mutations</i>) kasvajakoes üheaegselt, st tehnoloogia on usaldusväärne nende muutuste üheaegseks määramiseks.</p> <p>F1Liquid tehnoloogia on valideeritud, võimaldab kasutada perifeerse vere cfDNA kasvajakoe asemel, ning on kliiniliseks tööks aktsepteeritava tundlikkuse ja spetsiifilisusega.</p> <p>Testi tulemused esitatakse raviarstile põhjaliku raportina, mis toetab kliinilist raviotsust ja võimaldab personaliseeritud lähenemist patsiendi ravile.</p> <p>Ühe testi tegemine, mitme järjestikuse testimise asemel, võimaldab ratsionaalselt kasutada piiratud koematerjali, vältida kordusbiopsiaid ja hoida kokku aega täpse diagnoosini jõudmiseks ja alustada raviga kiiremini, ja osutub seetõttu kulutõhusamaks. Enamik geenimuutusi, mille esinemisel on olemas sihtmärkravi, esineb 1-2% juhtudest, mistõttu on testimine ühe muutuse kaupa eriti ebaefektiivne.</p>

4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
	Ei ole kohaldatav
4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas	
<i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed</u> ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i>	
Läbi erinevate projektide on testid kättesaadavad Prantsusmaal, Austrias, Hispaanias.	

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega		
5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu		
<i>Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.</i>		
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>

EGFR testimine	66610 x 6	381,24 € (6x 63,54€)	
ALK-testimine	66637	289,35 €	
PD-L1	66804	32,24 €	
BRAF testimine	66618	267,73 €	
MSI	66618	267,73 €	
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
ESMO	2018		IA-III A sõltuvalt geenimuutusest ESMO <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> (MCBS) 4-2 sõltuvalt sihtmärkravist
NCCN Non-small cell lung cancer V.3.2017 V.1.2019 www.nccn.org	2017, uuendatud 19.11.2018	NCCN paneel soovib biomarkeri testimist laialdase molekulaarse profiilimise osana, kasutades valideeritud testi, milles hinnatakse vähemalt järgmisi võimalikke geneetilisi muutusi: EGFR mutatsioonid, BRAF mutatsioonid, ALK ümberkorraldused ja ROS1 ümberkorraldused.	2A <i>(based upon lower level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate)</i>
5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i>			

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.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Põhja-Eesti Regionaalhaigla Tartu Ülikooli Kliinikum
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ambulatoorselt Euroopas toimub testide teostamine, sh DNA isoleerimine, sekveneerimine, bioinformaatiline analüüs, raporti koostamine, Foundation Medicine laborites Penzbergis, Saksamaal. Analüüsi raport esitatakse arstile elektrooniliselt 10-14 päeva jooksul.
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
Pole kohaldatav	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Pole kohaldatav	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Aastal 2017-2018 on PERH ja TÜK saatnud kokku 50 patsiendi kasvaja koeproovi testimiseks FoundationOne® meetodil, seega on mõlemal suurel raviasutusel olemas vastav kogemus. Analüüsi eest tasus ravimifirma Roche Eesti OÜ.
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 patsiendile osutatakse teenust üks kord
--	---

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
2020 -	Aastas kuni 150 levinud NSCLC adenokartsinoomiga patsienti		

9.3 Prognoosi aluse selgitus
Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Levinud NSCLC adenokartsinoomiga patsiendid.
 Igal aastal diagnoositakse Eestis levinud NSCLC umbes 400 patsiendil, kellest umbes 50% esineb adenokartsinoom. Seega oleks vajadus geneetilise testimise järele umbes 150 patsiendil aastas, kelle üldseisund võimaldaks ravi teha.
http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6765/4/TTH28_Kopsukasvaja_ravi.pdf

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel
Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	~60% raviarvetest
Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	~40% raviarvetest

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ei ole
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid</i>	Ei lisandu

<p><i>ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>Jah EGFR testimine ALK testimine PD-L testimine BRAF testimine ROS1, MET, TMB jms testimise võimalused Eestis hetkel puuduvad</p> <p>Antud teenus võimaldab asendada järjestikuse testimise samaaegse testimisega kõigi geenimuutuste suhtes, mis omakorda võimaldab kokku hoida uuritavat materjali, aega ja ressursi.</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	
<p>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>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	
<p>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></p>	
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetusle kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetusle kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside</i></p>	

<i>vahel saab väita erinevust?</i>	
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	

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 müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

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

Palun pöörduda teenuse hinna küsimustes ravimi müügiloa hoidja poole

Kontaktandmed: kadri.maegi-lehtsi@roche.com

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja 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 hindamiseks⁹, 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.

Asendab olemasolevad teenused (66610; 66637; 66618) ning märkimisväärset lisakulu Haigekassale ei põhjusta

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

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakasu. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>

⁸ 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"

⁹ Kätesaadav:

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

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

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>	Tervishoiuteenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline.
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>	
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>	
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paber kandjal koopiad.

Vt Lisa 1 ja lisa 2

Taotluse esitamise kuupäev	15.11.2018
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja	Eesti Onkoterapia Ühing

<p>allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	<p>Dr Kersti Oselin, juhatuse liige</p>
<p>Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <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>	