

## 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) nimi<sup>1</sup>. 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>	Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Tartu maakond, Tartu linn, Tartu linn, L. Puusepa tn 2, 50406
1.3 Taotleja telefoninumber	+372 7 318 509
1.4 Taotleja e-posti aadress	pille.taba@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Siim Schneider
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	+3726662727
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Siim.Schneider@confido.ee

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	<i>Farmakogeneetilise profiili määramine</i>
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)	

<sup>1</sup> 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)<sup>2</sup>
- 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)<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>4</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>5</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup>
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>7</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Uue teenuse lisamise eesmärgiks on laiendada farmakogeneetilise uuringu diagnostikavalikut, mis ei piirduks ainult sekveneerimisega. Olulised meetodid on siinkohal genotüpeerimine ja koopianumbri varieeruvuse määramine, mis võimaldab tuvastada ravimeid metaboliseerivate geenide polümorfsus, millest lähtuvalt on võimalik raviplaani valida õiged toimeained. Farmakogeneetilise profiili määramise abil on võimalik kindlaks teha patsiendile konkreetse ravimi toimeaine sobivus. Lisaks väljastatakse ravimspetsiifilised annustamise soovitused, mis aitavad vähendada raviga seotud eksperimenteerimist, ära hoida võimalikke kõrvaltoimeid ning on ühtlasi tervikuna kuluefektiivseim lähenemine. Farmakogeneetilise profiili määramise teenus sisaldab proovivõttu koos vajalike vahenditega, inimese DNA eraldamist, meditsiinilaboris tehtavat analüütilist teenust ning laiaulatusliku tõendus põhise raporti koostamist ja väljastamist.

### 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 kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid

Farmakogeneetika on teadusharu, mis uurib, kuidas mõjutab inimeste geneetiline varieeruvus ravimi toimet. Farmakogeneetika peamine eesmärk on muuta patsiendi geeniinfo põhinevate ravisoovituste põhjal medikamentoosne ravi ohutumaks ja efektiivsemaks, kombineerides selleks teadmisi farmakoloogiast ehk ravimite toimest organismile ning geneetikast ehk pärilikkusteadusest. Patsiendi

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.

farmakogeneetiline profiil on unikaalne ja elu jooksul ei muutu.

Üldistades saab farmakogeneetilise profiili alusel inimesed jagada järgmistesse gruppidesse:

- ülikiire metaboliseerija (ravimi kiire lagundamine),
- tavapärane metaboliseerija (tavapärane ravimi lagundamine),
- tavapärasest aeglasem metaboliseerija (tavapärasest aeglasem ravimi lagundamine),
- aeglane/puudulik metaboliseerija (väga aeglane ravimi lagundamine).

Genotüübist ja seeläbi lagundamise kiirusest tulenedes võib ravimil olla tavaannuse juures ebapiisav efekt või võib antud toimeaine olla konkreetse inimese jaoks vastunäidustatud kõrvaltoimete profiili või toksilisuse tõttu. Tänapäevaks on teada, et ligi 95% ravivastusest on sõltuv inimese geneetikast (ülejäanud 5% on seotud keskkonnaga, kultuuriliste iseärasustega jms).

Seetõttu sobib farmakogeneetika tänasesse personaalmeditsiini maailma, kuna eelmiste aastakümnete alusuuringud on teostatud ja loodud on kureeritud andmebaasid (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG)). Antud andmebaaside ja soovitusete alusel on teada kümneid geene, milles on teadatuntud ühenukleotiidsed mutatsioonid või muud variatsioonid (peamiselt CYP2D6 koopianumbri varieeruvus), mille määramisel saab isiku farmakogeneetiline profiil selgeks.

Farmakogeneetikat saab kasutada mitmetes kliinilistes valdkondades, kuid kõige enam on seda rakendatud:

- polüfarmaatsias (ingl k *polypharmacy*) - enamasti viie või enama ravimi igapäevane tarvitamine;
- südame-veresoonkonnahaiguste ravis;
- depressiooni ravis;
- ravimite kõrvaltoime leevendamiseks;
- ennetuseks (ingl k *pre-emptive diagnostics*).

	<p>Kõige kuluefektiivsem viis farmakogeneetilise profiili väljaselgistamiseks on inimese genoomi genotüpiseerimine (st ühenukleotiidsete muutuste määramine).</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p><i>Neuroloogiast:</i>  <i>G40 Epilepsia</i>  <i>G43 Migreen</i>  <i>G44.2 Pingepeavalu</i>  <i>G44.3 Krooniline traumajärgne peavalu</i>  <i>G44.4 Ravimitekkene peavalu</i>  <i>G45.0 Vertebro-basilaararteri sündroom</i>  <i>G45.1 Unearteri e karotiidarterisündroom (poolkeras)</i>  <i>G45.3 Üürike pimedus e amauroos</i>  <i>I60-I69 Peaajuveresoonte haigused e tserebrovaskulaarsed haigused</i>  <i>R52.1 Krooniline talumatu valu</i>  <i>R52.2 Muu krooniline valu</i></p> <p><i>Psühhiaatriast: kõige enam kasutust leiaks F3-F4 häirete ravis, aga kindlasti ka F2, F0 ja F9 häirete ravis (F32-F33.9, F34.1).</i></p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus  <i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Peavalud on suure haiguskoormusega haiguste grupp, mis tabavad eelkõige tööelist elanikkonda. Primaarsete peavalude (migreen, pingetüüpi peavalu), aga ka mõnede sekundaarsete peavalude (ravimitekkeline peavalu, posttraumaatiline peavalu) ennetavaks raviks kasutatakse mh vererõhu ravimeid, epilepsiaravimeid ja antidepressante. Ravi efektiivsust saab hinnata alles 1,5–2 kuu pärast, kui annuse tiitrimine on lõpule viidud. Sagedaste kõrvaltoimete tõttu on suukaudse ennetava ravi ravisoostumus väike, ravi peaks minimaalselt kestma 6–9 kuud. Migreeni krooniliseks muutumise riskitegurite hulka kuuluvad nii migreenihoo ravimite liigtarvitamine kui ka näiteks komorbiidsed psühhiaatrilised seisundid (nt ärevus, depressioon). See tähendab, et interdistsiplinaarne lähenemine migreeni või kaasuvate psühhiaatriliste haiguste farmakoloogilisele ja mittefarmakoloogilisele ravile võib aidata leevendada mitme haigusseisundi koormust.</p> <p>Insult on kõige sagedasem puude põhjustaja. Insuldi ja transitoorse isheemilise ataki järel on vajalikud põhjalikud uuringud riskifaktorite ja etioloogia välja selgitamiseks, et ennetada korduvat insulti. Insuldi sekundaarses preventsioonis kasutatakse kõige sagedamini antitrombootilisi, kolesterooli langetavaid ja vererõhku alandavaid ravimeid. Insuldi sekundaarne preventsioon peab olema eluaegne.</p> <p>Epilepsia on kesknärvisüsteemi krooniline haigus, mille väljendus on korduvad epileptilised hood. Epileptiliste hoogude ärahoidmiseks kasutatakse ravimeid, mida tuleb võtta iga päev pika perioodi jooksul. Epilepsiaravimite kasutamise eesmärk on saavutada epileptilistest hoogudest vabanemine</p>	

hoidudes ravimitest tingitud kõrvaltoimest.

Depressioon on üks enimlevinuid psühhiaatrilisi häireid. Maailma Tervishoiu Organisatsioon nimetab teda maailmas juhtivaks töövõimetuse põhjustajaks ning hindab selle käes kannatavaks üle 280 miljoni inimese. Umbes 8% Euroopia Liidu elanikkonnast tarvitab deressiooni raviks antidepressante. 2022. a avaldatud Eesti rahvastiku vaimse tervise uuringu raames läbiviidud enesekohaste hinnangute põhjal oli depressioonirisk neljandikul (27,6%) täiskasvanutest. Vaatamata antidepressantide kättesaadavusele ja järjest suurenenud kasutusele üldpopulatsioonis, valmistavad ravitulemused senini pettumust – suur hulk patsiente ei saavuta haiguse sümptomite osas remissiooni ning ei taastu ka nende funktsioneerimine endisel tasemel. Residuaalsed sümptomid aga seostuvad sagedasema ja varasema depressiooni taastekkega – risk uue haigusepisoodi tekkeks on 3 korda kõrgem, seda eriti esimese aasta jooksul. Kehvad ravitulemused seostuvad sageli ka asjaoluga, et valitud ravimid pole tegelikult patsiendi geneetikat arvestades sobivad – kas on ebaefektiivsed või tekitavad oodatust enam kõrvaltoimeid.

Antidepressantide metabolism toimub peamiselt maksas. Sageli kasutatavad antidepressandid nagu estsitalopraam, tsitalopraam, venlafaksiin ja vortioksetiin metaboliseeruvad läbi CYP2D6 või CYP2C19 ensüümide. Nende ensüümide polümorfism on väga tavapärane, põhjustades ensüümi aktiivsuse varieeruvust ja seeläbi metabolismi taseme erinevusi. Eelnevast lähtudes varieerub inimestel antud ravimite kontsentratsioon, sama ravimi annusega saab osa patsiente kõrvaltoimed, ning osa ei pruugi saada vajalikku raviefekti. Euroopa populatsioonis umbes 63% on CYP2D6 normaalsed metaboliseerijad ja ainult 40% on CYP2C19 normaalsed metaboliseerijad. Kui mõlemat ensüümi testida, siis ainult 25% inimestest on mõlema ensüümi normaalsed metaboliseerijad. Ravimite soovituslikud annused baseeruvad üldiselt normaalsele metaboliseerijale ning seetõttu on annuste kohandamine aeglastele või ülikiiretele metaboliseerijatele vajalik.

Ärevushäired on samuti enim esinevad vaimse tervise häired. Elu jooksul esineb neid umbes viiendikul (20%) elanikkonnast, kõige rohkem on erinevaid foobseid ärevushäireid, sh sotsiaalärevust, üldistunud ärevushäiret, paanikahäiret. Ärevushäired esinevad sageli komorbiidselt depressiooniga. Ärevushäireid ravitakse peamiselt samuti antidepressantidega, ravi osas esinevad sarnased probleemid depressiooni raviga.

Skisofreenia-spektri häireid esineb umbes 1% elanikkonnast. Ravi osas on suurimaks väljakutseks lisaks kehvale ravisoostumusele ka ravimite ebapiisav toime ning häirivad kõrvaltoimed. Selles osas aitaks farmakogeneetilise analüüsist saadud info võimaldada valida patsiendile sobivamat ravimit ning seeläbi ka parandada ravisoostumust ning omakorda ennetada haiguse ägenemisi.

Orgaaniliste psüühikahäirete korral on patsientide tundlikkus ravimite osas võrreldes teiste häiregruppidega suurem, mistõttu oleks eriti oluline valida ravim, mille metabolism patsiendi organismis on tavapärane. Samuti on lapsea psüühikahäirete ravis oluline teada individuaalset ravimi efektiivsust ja ohutust, seda ka aktiivsus- ja tähelepanuhäire ravis, mida esineb kuni 10%-il lastest ning kuni 7%-il täiskasvanutest.

Seni on Eestis Terviseinfo analüüsigrupi poolt välja antud kaks tervisetehnoloogia hindamise raportit, kus on kirjeldatud depressiooni ja südame isheemiatõve olemust, epidemioloogiat, ravimeetodeid jms:

- TTH61 „Farmakogeneetilise analüüsi tervisekasu ja kulutõhusus depressiooni ravis“:  
<https://tervis.ut.ee/sites/default/files/2023-05/TTH61%20Depressiooni%20farmakogeneetika.pdf>
- TTH62 „Farmakogeneetilise analüüsi tervisekasu südame-veresoonkonnahaiguste ravis ja

farmakogeneetilise analüüsi juhitud antiagregantravi kulutõhusus Eestis südame isheemiatõve korral“:

<https://tervis.ut.ee/sites/default/files/2023-04/TTH62%20SVH%20farmakogenoomika.pdf>

#### 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).*

##### 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.*

###### 4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

###### 4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

###### 4.2.4 Uuringu pikkus

###### 4.2.5 Esmane tulemusnäitaja

*Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund*

###### 4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

###### 4.2.7 Teised tulemusnäitajad

*Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati*

###### 4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

*Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.*

*Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.*

##### 4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	
Rasked kõrvaltoimed	
Võimalikud tüsistused	
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p>	

#### 4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

*Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.*

Näiteid maailmapraktikatest:

- Terviseinfo analüüsigrupi poolt välja antud tervisetehnoloogia hindamise raportis TTH61 „Farmakogeneetilise analüüsi tervisekasu ja kulutõhusus depressiooni ravis“ peatükis 5 on kokku võetud erinevad randomeeritud uuringud, mis käsitlevad farmakogeneetilise analüüsi juhitud antidepressantravi efektiivsust ja ohutust võrreldes tavaraviga. Kokku kaasati 13 uuringut, mis on viidud läbi nii USA-s, Kanadas, Saksamaal, Hiinas, Koreas, Hispaanias kui ka Austraalias. Väljavõtte töörühma kokkuvõttest randomeeritud uuringutest ja ravijuhenditest:  
„Kokkuvõttes võib mõõduka tõendatusega järeldada, et FGA juhitud AD ravi võimaldab suurendada ravivastuse ja remissiooni tõenäosust ning vähendada kõrvaltoimete riski mõõduka ja raske depressiooniga patsientidel“. - <https://tervis.ut.ee/sites/default/files/2023-05/TTH61%20Depressiooni%20farmakogeneetika.pdf>
- Terviseinfo analüüsigrupi poolt välja antud tervisetehnoloogia hindamise raportis TTH62 „Farmakogeneetilise analüüsi tervisekasu südame-veresoonkonna haiguste ravis ja farmakogeneetilise analüüsi juhitud antiagregantravi kulutõhusus Eestis südame isheemiatõve korral“ peatükis 4 on kokku võetud erinevad randomeeritud uuringud, mis käsitlevad farmakogeneetilise analüüsi juhitud antiagregantravi efektiivsust ja ohutust võrreldes tavaraviga. Kokku kaasati 8 uuringut, mis on viidud läbi nii USA-s, Hiinas, Itaalias, Poolas, Kanadas, Lõuna-Koreas, Mehhikos, Hollandis ja Belgias. Väljavõtte töörühma kokkuvõttest randomeeritud uuringutest ja ravijuhenditest:  
„Tulemuste põhjal koostatud metaanalüüsis leiti, et infarkti, stendi tromboosi ning komposiitindikaatori MACE risk on FGA-juhitud antiagregantravi korral statistiliselt oluliselt väiksem võrreldes tavaraviga“. - <https://tervis.ut.ee/sites/default/files/2023-04/TTH62%20SVH%20farmakogenoomika.pdf>
- Väljavõtte NICE aruandest antitrombootilise ravi ja farmakogeneetilise analüüsi koostoimimisest: „Leidsime, et CYP2C19 laboratoorsete ja POCT testimisstrateegiad olid kulusid säästvad ja suurendavad kvaliteedilt kohandatud eluaastaid (QALY-sid) võrreldes testimata jätmisega. Kõik CYP2C19 testimisstrateegiad andsid sarnased kulutused, QALY-d ja eeldatava rahalise puhaskasu. Tulemused olid kõigi uuritud tundlikkuse ja stsenaariumianalüüside suhtes usaldusväärsed. Genedrive'i tulemused võivad muutuda, kui diagnostika- ja jõudlusandmed muutuvad kättesaadavaks.“ - <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-DG10054/documents/514>
- Swen jt (2023) viisid läbi üle-euroopalise randomiseeritud rakendusuringu, millesse olid kaasatud täiskasvanud patsiendid, kes said esmase ravi vastavalt DPWG soovitudele ning kellel polnud eelnevalt farmakogeneetilist profiili määratud. Uuringus osales 18 haiglat, 9 tervisekeskust ning 28 apteeki kokku seitsmest riigist (Austria, Kreeka, Itaalia, Holland, Sloveenia, Hispaania ja Ühendkuningriigid). Uuringust selgus, et farmakogeneetilise analüüsi alusel genotüübist lähtuv ravi vähendas märkimisväärselt kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid ning on rakendatav erinevate riikide tervishoiusüsteemides.<sup>1</sup>
- USA-s on farmakogeneetilise profiili testimist kasutatud juba pikemat aega. Lisaks farmakogeneetilise testi kasutamisele kliinilises praktikas lisab Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviamet (FDA) heakskiidetud ravimite infolehtedele ka farmakogeneetilist teavet, et paremini teavitada ravimi ohutusest ja ohutusest indiviidi tasandil(1). Lisaks kliinilisele tasandile nähakse potentsiaali ka farmatseutide hulgas, kes mängivad olulist rolli selle info asjakohases rakendamises, kuna testimine laieneb traditsioonilistest tervishoiuasutustest kaugemalegi (2).

1. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644620300490#bib0065>

2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8140945/>



- Vuorinen jt (2021) hindasid oma registripõhises kohortuuringus VKORC1 ja CYP2C9 variantide vahelist seost ning ravimite kõrvaltoimete esinemissagedust varfariiniga ravitud patsientidel reaalses elus. Analüüsiiti Soome biopankade ning terviseregistrite andmeid - kokku kaasati 2508 uuritavat, kellest 65% oli varfariinile normaalseid reageerijaid ja 35% tundlikke või väga tundlikke reageerijaid. Uuringus leiti, et tundlikel ja väga tundlikel varfariinile reageerijatel olid kõrgemad INR väärtused ning nad vajasisid väiksemat varfariini ööpäevast annust kui normaalsed reageerijad.<sup>2</sup>
- Farmakogeneetilise analüüsi tulemusi on kasutatud ka operatsioonijärgses valuravis. Thomas jt (2021) võtsid eesmärgiks hinnata CYP2D6-juhitud operatsioonijärgse valuravi kliinilise rakendamise teostatavust. 92% pöördunud patsientidest oli nõus uuringus osalema, kes olid läbinud täieliku liigese artroplastika. Nendest 20% tuvastati kõrge riskiga fenotüüp, kellel soovitati vältida tramadooli, hüdrokodooni, kodeiini ja oksükodooni ning kasutada alternatiivset opioidi või mitteopioidset valuvaigistit. Nad viitavad, et CYP2D6-juhitud raviviis võib vähendada operatsioonijärgset opioidide kasutamist ilma valu kontrolli ohverdumata, millel on suurim mõju neile, kes läbivad valulikumaid kirurgilisi protseduure (nt põlveproteesimist).<sup>3</sup>
- Alshabeeb jt (2019) läbiviidud 7-aastane uuring Hollandist näitas, et reaalselt väljakirjutatud retseptiravimite 24,1% juhul oli tegu kliiniliselt olulise farmakogeneetilise seosega (st võimalik ravimi ebaefektiivsus või kõrvaltoime). Farmakogeneetilistest geenidest olid kõige rohkem mõjutavad CYP2D6, SLCO1B1 ja CYP2C19, vastavalt 60%, 22% ja 12,35% (st kokku 94,35%). Kõige enamlevinumateks farmakogeneetiliselt mõjutatud ravimiteks olid statiinid, gastroenteroloogias kasutatavad ravimid ja psühhiaatrias kasutatavad ravimid, vastavalt 43%, 29% ja 15% (st kokku 87% ravivaldkonnast). 84% farmakogeneetiliselt mõjutatud ravimid olid välja kirjutatud 45a ja vanematele patsientidele.<sup>4</sup>
- Peavalu ravis tõestatud tõhususega profülaktilised ravimid on beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, antiepileptilised ja mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ning antidepressandid. Belyaeva jt (2022) tõid oma ülevaateartiklis välja tänapäeval kasutuses olevad farmakoloogilised ravimeetodid ägedate ja krooniliste peavalude ravis, milles on kombineeritud erinevad mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, analgeetikumid, triptaanid, antidepressandid, beetablokaatorid, epilepsiavastased jt ravimid. Kokkuvõtteks toodi välja geenid, mille geneetilise variatsioone on oluline teada erinevate peavalude ravis, ennetamiseks kombineeritud ravi foonil tekkivat suurenenud kõrvaltoimete riski. Olulisemate näidetena toodi välja geenid CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ja CYP2C19, millele variandid muudavad sageli kasutatavate ravimiklasside ohutust.<sup>5</sup>
- Stewart jt (2023) töötasid välja kohalikus ülikoolihaiglas süsteemi, baseerudes mitme aasta jooksul kogutud andmetele, mis võimaldab tuvastada patsientidele eelnevalt määratud farmakogeneetilise testi tegemise. Lisaks loodi ligipääs farmakogeneetilistele andmetele, mida kiireloomuliste patsiendi ravi monitoorimise juhtumite puhul kasutusele võtta.<sup>6</sup>
- Šveitsis läbiviidud populatsiooniuuring näitas, et suur osa Šveitsi elanikkonnast võiks farmakogeneetiliselt juhitud ravist kasu saada – 78% inimestest, kes kasutasid 5 aasta jooksul retseptiravimeid, puutusid kokku nende ravimitega, mille metaboliseerimises osalevad farmakogeenid (CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6). Kõige sagedamini kasutatud ravimid olid mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, prootonpumba inhibiitorid ja opioidid. Paneeltestimine oli eelistatum kui üksikgeenide uurimine.<sup>7</sup>
- Euroopa Kardioloogide Seltsi (ESC) tööühm on kirjeldanud farmakogeneetika rolli kardiovaskulaarses ravis järgmiselt:  
<https://academic.oup.com/ehjcvp/article/8/1/85/6151754?login=false>  
 Peamised kliinilised seisukohad:
  - Enne varfariiniga alustamist on soovitatav teha genotüpiseerimine kui võimalik.
  - Kui genotüübi teave on juba olemas, tuleks seda kasutada varfariini algannustamise

suunamiseks.

- Klopidooreeli kasutamist tuleb vältida patsientidel, kes on olemasoleva genotüübi andmete põhjal teadaolevalt keskmised või aeglased metaboliseerijad.
- Võimaluse korral tuleks enne klopidooreeli väljakirjutamist kaaluda kõrge riskiga kardiovaskulaarsete patsientidel (kõrge tromboosi või verejooksu riski korral) genotüübi määramist, eriti stendijärgse tromboosi ennetamiseks.
- Vältida simvastatiini suurtes annustes (80 mg) ja kaaluda samaväärse LDL-i alandava efektiivsusega alternatiivset statiini patsientidel, kes on teadaolevalt homosügootsed SLCO1B1\*5 vähenenud funktsiooniga variandi suhtes.
- Kui genotüüp on teada, tuleb CYP2D6 nõrkade ja ülikiirete metaboliseerijate puhul vältida metoprolooli kasutamist ning leida alternatiiv (nt bisoprolol).
- Ravimi väljakirjutamisel peaks arvestama, et tugevatoimeliste CYP2D6 inhibeerivate ravimite samaaegne manustamine võib viia muutuva fenokonversioonini, mille ulatust mõjutab CYP2D6 genotüüp.
- Tromboosi, südame isheemiatõve ja insuldi korral on tõendid kõige tugevamad ennetava genotüüpiseerimise kohta varfariini kasutamiseks. Samuti on tõestatud genotüübipõhine antiagregantivi kõrge riskiga patsientide korral.

## 5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1.		
2.		
3.		

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 soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	

1. <i>Clopidogrel genotype testing after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. NICE/UK</i>	2023 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/GID-DG10054/documents/diagnostics-assessment-report">https://www.nice.org.uk/guidance/GID-DG10054/documents/diagnostics-assessment-report</a>	Kasutada farmakogeneetilise profiili määramist. CYP2C19 geenivariantide tuvastamine ja alternatiivse ravimi määramine normaalsest erinevate geenivarianti omavatele inimestele vähendab uue insuldi tõenäosust.	
2. <i>Depression - Treatment of depression practice</i> Soome ravijuhend	uuendatud 2023 <a href="https://www.kaypahoito.fi/hoi50023">https://www.kaypahoito.fi/hoi50023</a>	Kasutada farmakogeneetilise profiili määramist pärast ühte ebaõnnestumist antidepressantravis, enne kui vahetada ravi.	
3. <i>ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery</i>	2022 <a href="https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/39/3826/6675076?searchresult=1">https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/39/3826/6675076?searchresult=1</a>	Antitrombootilisi aineid kasutavate ja operatsiooni või invasiivset protseduuri vajavate patsientide ravimisel tuleb arvestada patsiendi ja protseduuriga seotud verejooksu ja tromboosi riskiga. Lisaks tuleb arvesse võtta kasutatavate antitrombootiliste ravimite farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi omadusi. Ülioluline on enne sekkumist teha interdistsiplinaarne riskihindamine, et klassifitseerida patsiendiga seotud isheemilised riskid, veritsusriskid (nt kardioloog, neuroloog, veresoonte spetsialist ja hematoloog) ning kirurgilised riskid (kirurg ja anestezioloog).	

Järgmised rahvusvahelised kureeritud andmebaasid on kokku koondanud ja väljastanud tõenduspõhiseid ja standardiseeritud juhiseid farmakogeneetiliste testide tulemuste kliiniliseks rakendamiseks ja interpreteerimiseks:

- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) - <https://cpicpgx.org/>
- The Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB), The Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) - <https://www.pharmgkb.org/>

5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega  
*Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.*

*Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.*

Farmakogeneetilise profiili määramise abil on võimalik kindlaks teha patsiendile konkreetse ravimi toimeaine sobivus ning väljastada ravimspetsiifilised annustamise soovitused, mis aitavad

vähendada raviga seotud eksperimenteerimist, ära hoida võimalikke kõrvaltoimeid ning on ühtlasi tervikuna kuluefektiivselt lähenemine. Lähtudes käesoleva taotluse p 4.4 kirjeldatud laiaulatuslikust maailmapraktika kogemusest ja rahvusvahelistest diagnostika- ja ravisoovitustest võib väita, et farmakogeneetiline testimine on üks personaalse meditsiini nurgakive ning et antud teenus peaks olema kättesaadav ning kasutatav tööriist arstidele kaasaegse tervishoiuteenuse pakkumisel.

## 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.*

Farmakogeneetilist profiili saab määrata nii täisverest kui ka suulimaskestakaapest eraldatavast DNA-st. Proovi võtmine toimub tavapäraselt proovivõtja poolt protseduuride toas/proovivõtukabinetis. Teenus ei ole koht-spetsiifiline, st proove võib võtta üle Eesti erinevates tervisehoiuasutustes (sh meditsiinilaborites). Analüüsile suunatakse patsient pere-/eriarsti poolt (neuroloog, psühhiaater jt). Proovi andmiseks on vajalik tervishoiutöötaja poolt väljastatud saatekiri (elektroonne või paberkanjal).

Proovide analüüsimine toimub meditsiinilaboris (vastab standardi ISO 15189 järgi meditsiinilaboritele esitatud kvaliteedi nõuetele) ning antud analüüs on soovituslikult akrediteeritud. Analüüsi teostab väljaõpetatud laboripersonal. Analüüs teostatakse meditsiinilaboris vastavalt laboriprotokollidele ning vastavalt kasutatavate seadmete ja tarvikute tootjapoolsetele nõuetele.

Meditsiinilabori poolt väljastatud tulemused vastavad TEHIK klassifikaatoritele ning koosnevad põhjalikust tõlgendusest ja ravimisoovitustest (juhised patsiendi edasiseks personaliseeritud raviteekonnaks). Farmakogeneetilise profiili tulemused on kättesaadavad patsiendile tema digiloost ja arstile oma programmi raviloo vaates. TEHIK klassifikaatorile vastavus tagab andmete sobivuse teistes moodulites kasutamiseks (nt retseptimoodul).

Kogu teenus alates proovivõtust kuni raporti väljastamiseni võtab aega kuni 1 kuu.

## 7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>Teenuse osutajaks on kõik tervishoiuteenuseosutajad (sh haiglad, pere- ja eriarstikeskused).</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>Tervishoiuteenust osutatakse tavapäraselt ambulatoorselt, aga vastavalt vajadusel võib osutada ka statsionaarselt.</p>
<p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Neuroloogia, psühhiaatria, kardioloogia, perearstid, reumatoloogia, dermatoveneroloogia, endokrinoloogia, gastroenteroloogia, günekoloogia, hematoloogia, pulmonoloogia, uroloogia.</p>

<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks</p> <p><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></p>	<p>Farmakogeneetilist profiili määratakse inimesele üks kord elus, kuid tulemused on kasutatavad edaspidi kogu elu vältel.</p>
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</p> <p><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></p>	
<p>Tervishoiutöötaja on kohustatud viima end kurssi tellitava teenusega (analüüsi olemus, tulemused). Tulemustega kaasneb põhjalik raport, kus on olemas tõlgendus ja ravimspetsiifilised soovitusel, mida interpreteeritakse vastavalt patsiendi raviloole.</p>	
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</p> <p><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></p>	
<p>Teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama. Tervishoiuteenuse osutajale ei kaasne lisategevusi, kuna tegemist on tavalise veenivere/suulimaskestakaape prooviga. Ööpäevaringne valmisolek ei ole põhjendatud.</p>	

<p><b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b></p>	
<p>8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?</p>	<p>Jah, üksikute geenide kaupa uuringud. Tartu Ülikooli Kliinikumi Geneetika ja Personaalmeditsiini kliinik ja Asper Biogene pakuvad teenust ka Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelus toodud koodide ja hindadega. Meditsiinilabor SYNLAB on pakkunud seni oma Farmakogeneetika DNA paneeli vaid tasulise teenusena, teatud üksikute geenide uuringud (sõltuvalt näidustusest) vastavalt Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelus toodud koodidele ja hindadele.</p>
<p>8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse</p>	
<p>8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes</p>	<p>Info puudub.</p>
<p>8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Meditsiinilabor SYNLAB tasuline erateenus (mitme geeni paneelanalüüs)</li> <li>2. Tartu Ülikooli Kliinikumi Geneetika ja Personaalmeditsiini kliinik (eraldi)</li> </ol>

	<p>teenused CYP2D6, CYP2C19 DPYD, UGT1A1, TPMP ja NUDT15 metaboolne aktiivsus),</p> <p>3. Asper Biogene (eraldi CYP2C19, CYP2D6 metaboolne aktiivsus, F2, F5 ja SLCO1B1 metaboolne aktiivsus).</p>
<p>8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud</p>	<p>1. Meditsiinilabor SYNLAB:</p> <p>a. Farmakogeneetika DNA paneel (315€):  ABC1, ABC2, ALDH2, BCHE, CACNA1S, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C rs12777823, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F2, DPYD, F2, F5, G6PD, GRIK4, IFNL3, MTHFR, NAT2, NFIB, NUDT15, SLCO1B1, TPMT, UGT1A1, VKORC1 (paneeli sisu 31.08.2023 seisuga).</p> <p>b. CYP2C9 geeni c.430C&gt;T ja c.1075A&gt;C mutatsioonid (genotüpeerimine), kood: 66610 (74,18€)</p> <p>c. Homotsüsteiini ainevahetus - MTHFR geeni c.677C&gt;T ja c.1298A&gt;C mutatsioonid (genotüpeerimine), kood: 66616 (121,15€)</p> <p>d. Trombofiilia - V faktori geeni Leideni ja protrombiini geeni c.*20210G&gt;A mutatsioonide paneel (genotüpeerimine), kood: 66616 (121,15€)</p> <p>2. Tartu Ülikooli Kliinikumi Geneetika ja Personaalmeditsiini kliinik:</p> <p>a. CYP2C19 metaboolne aktiivsus (LAMP), kood: 66610 (74,18€)</p> <p>b. CYP2D6 metaboolne aktiivsus (sekvenerimine), kood: 66618 (321,72)</p> <p>c. Fluoropürimidiinide toksilisus - DPYD metaboolne aktiivsus, kood: 66610 (74,18€)</p> <p>d. Irinotekaani toksilisus - UGT1A1 metaboolne aktiivsus (sekvenerimine), kood: 66616 (121,15€)</p> <p>e. Tiopuriinide toksilisus - TPMT ja NUDT15 metaboolse aktiivsuse paneel (sekvenerimine), kood: 2x66616 (2x121,15€)</p> <p>3. Asper Biogene</p> <p>a. CYP2C19, CYP2D6 metaboolne</p>

	aktiivsus, kood: 66618 (321,72€) b. F2, F5 metaboolne aktiivsus, kood: 66616 (121,15€) c. SLCO1B1 metaboolne aktiivsus, kood: 66616 (121,15€)

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

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Farmakogeneetilist profiili määratakse inimesele üks kord elus, kuid tulemused on kasutatavad edaspidi kogu elu vältel.	
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			arvutustehe: $9.1 * 9.2.2 * 9.2.3$
2. aasta			
3. aasta			
4. aasta			
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>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviastutused.</i>			
9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	
---	--

<p>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></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>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 vahel saab väita erinevust?</i></p>	



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 taotletavatehnoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügihooldaja 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“*

Taotletav farmakogeneetiline analüüs koosneb laboris teostatavast genotüpeerimisest ja variatsioonide määramisest ning bioinformaatilisest analüüsist, mille tulemusena väljastatakse farmakogeneetiline profiil koos ravimisoovitustega.

Laboritöö koosneb:

- 1) Genotüpeerimisest mitme(kümne)le geenile (geenide arv võib muutuda seoses uueneva teaduskirjandusega)
- 2) CYP2D6 ekson 9 ja intron 2 piirkonna koopiaarvu määramine
- 3) Farmakogeneetiline interpretatsioon koos kliiniliselt oluliselt mõjutatud ravimite nimekirja ja annustamissoovitustega.

Ettepanek taotletava tervishoiuteenuse hinnastamiseks: uus teenusekood sekveerimiskoodi 66618 hinnaga (321,72€). Teenuse nimetus võiks olla „Farmakogeneetilise profiili määramine“, selle alla võib kodeerida nii sekveerimisel teostatud farmakogeneetilise analüüsi kui ka genotüpeerimise ja koopianumbri varieeruvuse määramise kompleksanalüüsina. Kui inimesel on farmakogeneetiline profiil määratud, siis üksikute eraldi kodeeritavate geenide ja metaboolse aktiivsuse koodide kasutamine lisaks pole lubatud, mis võiks kokkuvõttes tuua rahalist kokkuhoidu ja selgust farmakogeneetiliste analüüside kodeerimisel.

Taotletavat koodi on lubatud kasutada nii eriarstidele kui perearstidele.

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>8</sup> §9lg4 peab ravimi müügihooldaja 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 hindamiseks<sup>9</sup>, 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.*

Terviseinfo analüüsigrupi poolt välja antud tervisetehnoloogia hindamise raportid TTH61 „Farmakogeneetilise analüüsi tervisekasu ja kulutõhusus depressiooni ravis“ ja TTH62

<sup>8</sup> 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“

<sup>9</sup> Kätesaadav:

[https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoökonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf)

„Farmakogeneetilise analüüsi tervisekasu südame-veresoonkonnahaiguste ravis ja farmakogeneetilise analüüsi juhitud antiagregantravi kulutõhusus Eestis südame isheemiatõve korral“ sisaldavad nii kulutõhususe analüüsi kui ka ravi eelarvemõju geenidonorite andmetest lähtuvalt. Mõlema raporti kokkuvõttes on välja toodud, et täieneb lisakulu üksiku näidustuse aluseks oleva otsuse põhjal, kuid tulevikus rakendub määramatu lisakasu (lisakasu määr sõltub otseselt sellest, mida varem paneeltest tehakse).

Siiski kõige olulisem on see lisakasu kliinilise näidustusega patsientidel, kes on raviarsti vaateväljas varem või hiljem. Geenidonorite andmed saadakse teadustöö raames, mis ei ole tervishoiuteenus. Lisaks kaasneb nende andmete kasutamisega meditsiinilises praktikas mitmeid mittemeditsiinilisi küsimusi (nt juriidilised). Geenidonoriks hakatakse vabatahtlikult, mittemeditsiinilistes näidustustel. Geenidonoriteks ei saa olla lapsed vanuses kuni 18 eluaastat. Arsti poolt näidustatud farmakogeneetilise analüüsi määramine on tervishoiuteenus, mille tulemusi saab koheselt ja korduvalt rakendada igas vanuses patsiendile kogu tema elu jooksul. Meditsiinilaborites teostatud farmakogeneetilise profiili määramine on arstile lihtsasti tellitav ja tulemus saabub maksimaalselt 1 kuu jooksul.

### 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>
<i>Clopidogrel genotype testing after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. NICE/UK</i>	2023	Kulude kokkuvõtte isheemilise insuldi patsientidel £6000 ja TIA patsientide puhul £2000. (Tabel 55 lehel 160 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/GID-DG10054/documents/diagnostics-assessment-report">https://www.nice.org.uk/guidance/GID-DG10054/documents/diagnostics-assessment-report</a> )
<i>Perlis jt</i>	2018	Kulude kokkuvõtte testitud rühmas oli 6-kuulise perioodi jooksul kontrollrühmaga võrreldes 1948 \$.

### 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.*

--

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</li> <li>• <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></li> </ul>	<p>Kui farmakogeneetiline profiil määratakse arsti korraldusel vastavalt patsiendi meditsiinilisele seisundile, on väärkasutuse tõenäosus väike.</p>
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p><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></p>	<p>Kui farmakogeneetiline profiil määratakse arsti korraldusel, on liigkasutuse tõenäosus väike. Inimese farmakogeneetilise profiil ei muutu eluajal, seega korduvtestimine ei ole põhjendatud. Küll aga kui valitakse farmakogeneetilise profiili asemel ühe geeni analüüs, ei pruugi geenianalüüsi tulemus anda adekvaatset info ravi mõju kohta, sest ravimi toimeaine metabolism võib olla mõjutatud mitmest geenist. Samuti ei too ühe geeni määramine suurt kasu mitmete teiste haigusseisundite ravimisel tulevikus, millele profiili määramine aitab oluliselt kaasa (sh polüfarmaatsia juhud).</p>
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p> <p><i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>	<p>Inimese sugu, vanus ja elustiil ei mõjuta farmakogeneetilise profiili tulemusi ning need ei muutu ajas. Kui ühe geeni analüüsi asemel tellitakse farmakogeneetiline paneel, võib paneeli tulemus tuua kasu mitmete teiste haigusseisundite ravimisel tulevikus (depressioon, valu leevendamine, põletikuvastased ravimid, kolesteroolivastane ravi, hormoonravi jne).</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Ei</p>
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused</p> <p><i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></p>	

<b>13. Kasutatud kirjandus</b>
<p><i>Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:</i></p> <p><i>Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.</i></p>
<p><sup>4</sup>Alshabeeb M et al. Use of Pharmacogenetic Drugs by the Dutch Population. Sec.</p>

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. Volume 10 – 2019.  
<https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00567>

<sup>5</sup>Belyaeva I et al. Pharmacogenetics in Primary Headache Disorders. *Front. Pharmacol.* 2019 12:820214. doi: 10.3389/fphar.2021.820214

Bradley P et al. Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility *J Psychiatr Res.* 2018 Jan;96:100-107. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.09.024. Epub 2017 Sep 23.

Bousman C et al. Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: a meta-analysis of randomized controlled trials *Pharmacogenomics.* 2019 Jan;20(1):37-47. doi: 10.2217/pgs-2018-0142.

Craig R et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jan 16;10.1002/cpt.2526. doi: 10.1002/cpt.2526.

Collet J et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 373, 309-317 (2009).

Greden J et al. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: A large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *Psychiatr Res.* 2019 Apr;111:59-67. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.01.003.

Holmes M et al. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 306, 2704-2714 (2011).

Perlis R et al. Pharmacogenetic testing among patients with mood and anxiety disorders is associated with decreased utilization and cost: A propensity-score matched study *Depress Anxiety.* 2018 Oct;35(10):946-952. doi: 10.1002/da.22742. Epub 2018 May 7.

Pereira N et al. Effect of CYP2C19 Genotype on Ischemic Outcomes During Oral P2Y12 Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis. *JAMA* 2021 Apr, 14 (7) 739–750.

Pereira N et al. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020 Aug 25;324(8):761-771

Singh A et al. Antidepressant Pharmacogenetics. *Am J Psychiatry.* 2017 May 1;174(5):417-418. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17020173.

<sup>6</sup>Stewart S et al. Advancing pharmacogenetic testing in a tertiary hospital: a retrospective analysis after 10 years of activity. *Front Pharmacol.* Oct 19;14:1292416. doi: 10.3389/fphar.2023.1292416

<sup>1</sup>Swen J et al. Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Lancet.* 2023 Feb 4;401(10374):347-356. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01841-4.

O'Shea J et al. Pharmacogenetic interventions to improve outcomes in patients with multimorbidity or prescribed polypharmacy: a systematic review. *Pharmacogenomics J.* 2022 Mar;22(2):89-99. doi:

10.1038/s41397-021-00260-6. Epub 2022 Feb 22.

<sup>3</sup>Thomas C et al. A hybrid implementation-effectiveness randomized trial of CYP2D6-guided postoperative pain management. *Genet Med* 23, 621–628 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01050-4>.

<sup>2</sup>Vuorinen A et al. Pharmacogenetics of Anticoagulation and Clinical Events in Warfarin-Treated Patients: A Register-Based Cohort Study with Biobank Data and National Health Registries in Finland. *Clin Epidemiol.* 2021 Mar 8;13:183-195. doi: 10.2147/CLEP.S289031.

Winner J et al. Psychiatric pharmacogenomics predicts health resource utilization of outpatients with anxiety and depression. *Transl Psychiatry.* 2013 Mar 19;3(3):e242. doi: 10.1038/tp.2013.2.

Winner J et al. A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. *Discov Med.* 2013 Nov;16(89):219-27.

<sup>7</sup>Wittwer N et al. Utilization of Drugs with Pharmacogenetic Dosing Recommendations in Switzerland: A Descriptive Study Using the Helsana Database. *Pharmgenomics Pers Med.* Nov 23;15:967-976. doi: 10.2147/PGPM.S382214 (2022)

Taotluse esitamise kuupäev	
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	(allkirjastatud digitaalselt)
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>	(allkirjastatud digitaalselt)