

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Levinud mitteväikerakk-kopsuvähi molekulaarne profileerimine
Taotluse number	1335
Kuupäev	15.05.2019

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing esitas taotluse uue teenuse „Levinud mitteväikerakk-kopsuvähi molekulaarne profileerimine“ lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu. Taotluse eesmärk on lisada loetellu FoundationOne CDx (F1CDx) ja FoundationOne Liquid (F1Liquid) paneeltestid kliiniliselt oluliste geenimutatsioonide üheaegselt määramiseks levinud mitteväikerakk-kopsuvähi (MVRKV) adenokartsinoomiga patsientidel.

1.2. Taotletav teenus

F1CDx paneeltest (uuritav materjal on kasvajakude) on järgmise põlvkonna sekveneerimise meetodil põhinev *in vitro* diagnostiline vahend, mis võimaldab määrata geenimuutusi taastekinud, lokaalselt levinud või metastaseerunud IV st soliidtuumorite (MVRKV, kolorektaalvähk, rinnavähk, munasarjavähk ja melanoom) korral. F1Liquid paneeltest (uuritav materjal on perifeerne veri) on mõeldud geenimuutuste määramiseks kasvajakudest eraldunud perifeerses veres tsirkuleerivast DNA-st.

Taotlus on esitatud F1CDx ja F1Liquid testide rahastamiseks vaid MVRKV adenokartsinoomiga patsientidele. Taotluse alusel esineb kuni 20% MVRKV juhtudest kasvajakoes geneetiline mutatsioon, mille esinemisel on võimalik kasutada sihtmärkravi. Igal aastal diagnoositakse Eestis levinud MVRKV umbes 400 patsiendil, kellest umbes 50% esineb adenokartsinoom. Kuna kõikide patsientide üldseisund ei võimalda ravi teostamist, siis vastavalt taotlusele oleks vajadus geneetilise testimise järele umbes 150 patsiendil.

Geenimutatsioonide testimine on seni toimunud järjestikuste ühekordsete testidega, kus määratakse geneetiline mutatsioon ühes geenis geenimuutuste esinemissageduse alusel - kõigepealt EGFR geenis (muutusi esineb 10-15% juhtudest), seejärel ALK geenis, misjärel testitakse teised harva esinevad muutused ühe kaupa (ühe geenimuutuse esinemine on peaaegu alati teisi muutusi välistav).

Taotluse alusel võimaldavad paneeltestid F1CDx ja F1Liquid määrata kliiniliselt olulisi geenimuutusi üheaegselt, mis omakorda võimaldab ratsionaalselt kasutada piiratud koematerjali, vältida kordusbiopsiaid ja hoida kokku aega täpse diagnoosini jõudmiseks. Taotleja andmetel oleksid umbes 20-25% (kuni 30%) testidest F1Liquid testid. Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnangul võimaldab F1Liquid test määrata muutusi

vähemates geenides kui F1CDx test (70 geeni versus 324 geeni). Seetõttu soovitab meditsiinilise tõendus põhise hinnang eelistada koetestimist rakuvabale DNA testimisele (F1CFx test). Sensitiivsus ja spetsiifilisus on meditsiinilise tõendus põhise hinnangu alusel mõlemal testil head.

Paneeltestide teostamine (sh DNA isoleerimine, sekveneerimine, bioinformaatiline analüüs, raporti koostamine) toimub Saksamaal, Foundation Medicine laborites Penzbergis. Testi tulemused esitatakse raviarstile raportina.

Taotletav teenus on mainitud nii European Society for Medical Oncology (ESMO) kui ka National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ravijuhistes. Meditsiinilise tõendus põhise hinnang toob välja, et kopsukasvaja rakuvaba DNA põhise testimist vereplasmast on NCCN ja ESMO juhendites välja toodud kui alternatiivset võimalust. On rõhutatud, et raku vaba/tsirkuleeriva kasvaja DNA testimist ei tohi kasutada koediagnostika asemel, sest valenegatiivsete leidude tase võib olla kuni 30% ning leitavad muutused ei pruugi kõik olla üheselt seotud tuumoriga.

Meditsiinilise tõendus põhise hinnangu alusel ei ole taotletava teenuse lülitamine tervishoiuteenuste loetellu kopsuvähi osas põhjendatud, kuna puuduvad võrdlevad randomiseeritud uuringud ning teenus ei anna lisandväärtust ravi määramisel (ESMO ja NCCN soovitusel tase 1/kategooria 1 tasemega geenimutatsioon on võimalik juba praegu Eestis testida või on olemas valmidus testimiseks, kuid puudub ravi finantseerimine).

1.3. Alternatiiv

Eestis on võimalik testida EGFR geeni mutatsioone (kood 66610x6), ALK fusioone (kood 66637), KRAS, NRAS, BRAF mutatsioone (kood 66618) ning valmidus testida ROS1 ümberkorraldusi ja MET amplifikatsioone. See nõuab erinevate meetodikate (*real-time-PCR*, *FISH*-analüüs, immunohistoloogiline uurin) kasutamist.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Taotleja poolt esitatud andmete põhjal on ühe testi maksumuseks (nii testi F1CDx kui ka testi F1Liquid korral) XXXXXXXXXX eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud
Teadaolevalt rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud puuduvad.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Rakuvabade testide kasutamine molekulaarseks profileerimiseks on patsiendile mugavam ja väldib kordusbiopsiate vajadust. Samas ei ole taotleja andmetel võimalik hinnata, kui palju kordusbiopsiaid uue teenuse tõttu ära jääb, kuna kõikideks biopsiateks kasutatakse sama teenusekoodi ning tihti on kordusbiopsiad patsiendile näidustatud hoopis teistel põhjustel. Näiteks võetakse biopsia maksast välistamiseks/kinnitamaks maksa metastaasi olemasolu. Samuti tehakse patsiendile enne operatsiooni kõigi medastiiniumi lümfisõlmede biopsia selgitamiseks, kas lümfisõlmed on puhtad ning lõikus võimalik. Seega asjaolu, et ühele patsiendile on tehtud mitu biopsiat, ei tähenda, et need oleksid kordusbiopsiad.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotluses esitatud andmete kohaselt on prognoositav keskmine vajadus taotletava teenuse järgi 150 patsiendil aastas, patsientide arvu muutust aastate lõikes ei ole peetud tõenäoliseks. Meditsiinilise tõendus põhise hinnangus on välja toodud, et PD-L1 ekspressiooni saab määrata kasvajakoes vaid valideeritud immunohistokeemilisel meetodil ning nimetatud test tuleb teostada alati lisaks ka taotletavale teenusele. Seetõttu on PD-L1 testi kulu arvutustest (kulu vähenemine) välja jäetud. Samuti pole kulu vähenemise arvutusse lisatud BRAF mutatsioonide määramist, kuna meditsiinilise tõendus põhise hinnangu alusel baseerub BRAF inhibiitori kasutamise näidustus BRAF mutatsiooniga patsientidel vaid II-faasi uuringu tulemustel (2) ning seetõttu puudub hetkel vajadus antud geneetilise muutuse testimiseks. Kulu vähenemise arvutustes on ära jäävate EGFR ja ALK testide arvu leidmisel lähtutud taotluses esitatud proportsioonidest geenimutatsioonide esinemissageduse kohta. Samas on meditsiinilise tõendus põhise hinnangus välja toodud, et ALK testimist on seni kasutatud ~10 juhul aastas, mistõttu on eeldatav kulu vähenemine eraldiseisva ALK-testi pealt isegi väiksem.

Tabelis 1 toodud arvutustest lähtuvalt on uue teenuse lisamisel tervishoiuteenuste loetellu eeldatav lisakulu ravikindlustuse eelarvele [redacted] eurot aastas.

Tabel 1. Lisakulu ravikindlustuse eelarvele

	2020	2021	2022	2023
Teenuse osutamise maht	150	150	150	150
Teenuse hind	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Teenuse kulu aastas:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Kulu vähenemine:</i>				
<i>EGFR testimine</i>	58 401,00	58 401,00	58 401,00	58 401,00
<i>ALK testimine</i>	41 207,68	41 207,68	41 207,68	41 207,68
Lisakulu ravikindlustuse eelarvele:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabelis 2 on toodud kulu vähenemise arvutus (järjestikune testimine).

Tabel 2. Järjestikuse testimise kulu arvestus

	Mutatsiooni esinemissagedus (%)	Testimist vajavate patsientide arv	Testi hind	Kulu kokku
EGFR testimine	11	150	389,34	58401,00
ALK testimine	5	134	307,52	41207,68

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused
Patsiendi poolt tehtavad kulutused puuduvad.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud
Teenuse väär- ja liigkasutamine pole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks
Pole vajalik.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Levinud mitteväikerakk-kopsuvähi molekulaarne profileerimine	F1CDx ja F1Liquid paneeltestid
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoteraapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Jah	EGFR (kood 66610); ALK-funktsioonid (kood 66637); BRAF, MSI (kood 66618);
Kulutõhusus	Teenuse kulutõhusus on tõendamata	Puuduvad varasemad kulutõhususe hinnangud. Taotluse andmetel väheneb kordusbiopsiate osakaal, kuid arvu/osakaalu kogu biopsiate hulgast pole võimalik välja tuua.
Omaosalus	Ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis 2020 – 150 2021 – 150 2022 – 150 2023 – 150 teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 2020 – 150 2021 – 150 2022 – 150 2023 – 150	
Teenuse piirhind	███ eurot	Piirhind kehtib nii F1CDx kui ka F1Liquid testi puhul
Kohaldamise tingimused	Ei	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	███ eurot aastas	

Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	F1CDx ja F1Liquid paneeltestid võimaldavad kliiniliselt oluliste geenimutatsioonide üheaegset määramist. Teenust taotletakse levinud mitteväikerakk-kopsuvähi (MVRKV) adenokartsinoomiga patsientidele.	
--	---	--

6. Kasutatud kirjandus

1. Prasad V. Why the US Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) should have required a randomized trial of Foundation Medicine (F1CDx) before paying for it. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2018, 29:298-300. Artikkel leitav: <https://academic.oup.com/annonc/article/29/2/298/4725052> .
2. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017; 18: 1307-16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919011>