

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Patoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Ravi 18, Tallinn 10138
1.3 Taotleja telefoninumber	7319 693
1.4 Taotleja e-posti aadress	selts@patoloogideselts.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	PD-L1 biomarkeri määramine VENTANA SP142 klooniga
2.3. Taotluse eesmärk	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 ⁶	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus teenus - PD-L1 biomarkeri määramine VENTANA SP142 klooniga.

Programmeeritud rakusurm-ligand 1 (PD-L1) võib olla ekspresseeritud kasvajarakkudel ja/või kasvajat infiltreerivatel immuunrakkudel ning see võib soodustada kasvajakasvatuse immuunvastuse inhibeerimist kasvaja mikrokeskkonnas. PD-L1 seondumine T-rakkudel ja antigeneeni esitlevatel rakkudel leiduvate PD-1 ja B7.1 retseptoritega pärsib tsütotoksiliste T-rakkude aktiivsust, T-rakkude proliferatsiooni ja tsütokiinide tootmist¹.

Kasvajakaraku poolt üle-ekspresseeritud PD-L1 võimaldab vähirakkudel „ära petta“ immuunsüsteemi ja vabalt edasi paljuneda. PD-L1 ja PD-1 kontrollpunkt (*checkpoint*) on anti-PD-L1/PD-1 molekulide toimimise koht, mille läbi kõrvaldatakse immuunsüsteemi pärssiv ühendus ja saab toimuda immuunsüsteemi rünnak kasvaja vastu¹.

PD-L1-positiivseks loetakse kasvajaid, mida infiltreerivate PD-L1 ekspresseerivate immuunrakkude (IC) pindala suhe kogu kasvaja pindalasse on immunohistokeemilise analüüsi alusel $\geq 1\%$ kolmiknegatiivse rinnavähi või $\geq 5\%$ uroteliaalse vähi korral. Kliinilistes uuringutes kasutati PD-L1 ekspressiooni määramiseks Ventana SP142 antikeha, mistõttu on see ainus tõestatud (*Companion diagnostic*) test nendes paikmetes. PD-L1-positiivsuse esinemissagedus on ~ 41% kolmiknegatiivsetest rinnavähi juhtudest ja ~30% uroteliaalvähi juhtudest²⁻³.

Eelpool toodud paikmete ravis kasutatava ravimi atesolizumabi statistiliselt ja kliiniliselt oluline raviefekt avaldub just PD-L1-positiivsete patsientide populatsioonil, mistõttu on ülioluline enne ravi alustamist määrata kasvajat infiltreerivate immuunrakkude PD-L1 ekspressioon immunohistokeemilisel meetodil. PD-L1 antikeha kloon SP142 on võrreldes teiste PD-L1 antikehade testidega kolmiknegatiivse rinnavähi ja uroteliaalsete kasvajat puhul kõrgema spetsiifilisuse ja parema predikttiivusega, vähendades seega valepositiivseid tulemusi ehk atesolizumabi tõendus põhjuseta kasutamist²⁻³.

Hetkel puudub Haigekassa poolt rahastatud tervishoiuteenus PD-L1 ekspressiooni määramiseks kolmiknegatiivse rinnavähi ja uroteliaalse kasvaja diagnostikaks VENTANA SP142 *Companion diagnostic* testiga.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Teenust kasutatakse kolmiknegatiivse rinnavähi ja uroteliaalse kartsinoomi PD-L1-positiivsuse määramiseks, et selekteerida välja potentsiaalsed maksimaalset ravikasutust saavad patsiendid.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C50 – rinna pahaloomuline kasvaja C66-68 – uroteliaalne kartsinoom
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus	
Eesti Vähiregistri andmetel on rinnanäärme vähk kõige sagedasem vähidiagnoos Eesti naistel ⁴ . Rinnavähkidest on 12-15% kolmiknegatiivse alatüübiga (<i>triple-negative breast cancer, TNBC</i>), mille korral kasvaja ei ekspresseeri histoloogilisel uuringul hormoonretseptoreid (östrogeen- ja	

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

progesteronretseptreid) ja millel puudub HER2-retseptori üle-ekspressioon. Kliiniliselt on kolmiknegatiivne rinnavähk agressiivne ning metastaseerumise korral rinnavähkidest halvima prognoosiga. Metastaatiline haigus on ravimatu ning üldise elulemuse mediaan on keemiaraviga 13-18 kuud. TNBC esineb sagedamini noortel naistel ja diagnoositakse tihti kaugelearenenud staadiumis^{2; 5-9}.

Uroteliaalne kartsinoom (*urothelial carcinoma*, UC) ehk transitoorakuline vähk on kõige sagedamini esinev kuse-elundkonna kasvaja¹⁰. Sellest 90-97% lokaliseerub põies, 8% neeruvaagnas ja 2% kusejuhas või kusitis. Esinemissagedus maailmas on kasvava trendiga, hetkel 3% kõikidest vähkidest. Sageduselt on UC 9. kohal vähkide seas, meestel sageduselt 4. vähk, naistel 19. kohal. Meeste-naiste haigestumise suhe on 3:1¹¹. Esmane diagnoos saadakse 90% juhtudest >55 aasta vanuses. IV staadiumi uroteliaalse kartsinoomi 5-aasta elulemus on 5% ja see pole viimase 30 aastaga muutunud¹². Haiguse esmased sümptomid on hematuuria, urineerimissageduse muutus, düsuurilised vaevused. Kaugelearenenud haiguse korral võib esineda seljavalu, isu langust, jalgade turseid, luuvalusid.

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).

VENTANA PD-L1 SP142 testi tulemuslikkust kolmiknegatiivse rinnavähi korral on hinnatud kaheharulise III faasi platseebo-kontrollitud topeltpimedada randomiseeritud kliinilise uuringu IMpassion130 (NCT02425891)³ alusel.

Hoffmann–La Roche; IMpassion130 ClinicalTrials.gov number, NCT02425891.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02425891>

VENTANA PD-L1 SP142 testi tulemuslikkust uroteliaalse kartsinoomi korral on hinnatud üheharulise II faasi kliinilise uuringu IMvigor210 (NCT02108652) alusel¹³⁻¹⁴.

Hoffmann–La Roche; IMvigor210 ClinicalTrials.gov number, NCT02108652.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02108652>

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel – **IMpassion130 ja IMpassion031 tulemused**

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

IMpassion 130 kliinilises uuringus osales 902 metastaatilise või lokaalselt levinud radikaalselt mitteravitava kolmiknegatiivse rinnavähiga patsienti. Patsiendid olid heas üldseisundis (ECOG PS 0-1) ning võisid olla saanud süstemravi vaid varasema neoadjuvantse või adjuvantse ravi raames (lõpetatud > 12 kuu enne randomiseerimist). Uuringualuste keskmine vanus oli 56 a (26-86).

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Patsientide proovid värviti VENTANA PD-L1 SP142 testiga ning hinnati seejärel värvingu vastuvõetavuse ja PD-L1 ekspressiooni järgi. Patsiendi proovid olid formaliinis fikseeritud parafiinsisestatud (<i>formalin fixed paraffin embedded</i> , FFPE) koed biopsiatest (66,8%), resektsiooni materjalist (29,3%) või muud tüüpi (3,9%). 64,7% proovidest olid primaarsetest kasvajatest ja 35,3% metastaatilistest kasvajatest. PD-L1+ määr – 41%	
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus		
4.2.4 Uuringu pikkus	23.juuni 2015 – 14.aprill 2020	
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	PD-L1 kolmiknegatiivse rinnavähi (TNBC) värvingu morfoloogia ja taustavärvingu vastuvõetavus	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Omadus	%
	Üleüldine värvingu vastuvõetavuse tase	96,0 (1232/1284) (94,7-96,9)
	Morfoloogia	98,4 (1232/1252) (97,5-99,0)
	Taustavärving	100 (1232/1232) (99,7-100,0)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>		
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused		

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel – IMvigor 120 tulemused		
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	IMvigor210 kliinilises uuringus osales 429 lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsienti, kelle kreatiniini kliirens oli ≥ 30 ml/min. Uuringus oli kaks kohorti: • kohort 1: 119 ravi naiivset tsisplatiinile sobimatut patsienti, ECOG 0-2. Keskmine vanus 73 aastat (51-92), mehi 81%. Perioperatiivset keemiaravi olid saanud 19%. • kohort 2: 310 patsienti, kelle haigus progresseerus platinapõhise keemiaravi ajal või järgselt, ECOG 0-1. Keskmine vanus 66 aastat (32-91), 78% olid mehed. 75% oli primaartuumor pöies. 78% olid saanud varasemat süsteemset ravi.	
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Patsientide proovid värviti VENTANA PD-L1 SP142 testiga ning hinnati seejärel värvingu vastuvõetavuse ja	

	<p>PD-L1 ekspressiooni järgi. Patsiendi proovid olid formaliinis fikseeritud parafiinsisestatud (<i>formalin fixed paraffin embedded</i>, FFPE) koed biopsiatest (21,2%), resektsiooni materjalidest (46,6%), transuretraalsetest põiekasvaja taasloigetest (<i>transurethral resection of bladder tumor</i>, TURBT, 30,5%) või teadmata tüüpi (1,6%). 74,9% proovidest olid primaarsetest kasvajatest ja 25,1% metastaatilistest kasvajatest. PD-L1+ määr (IC2/IC3) – 27%</p>								
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus									
4.2.4 Uuringu pikkus	31.05.2014 – 31.05.2015								
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	PD-L1 uroteliaalse kartsinoomi (UC) värvingu morfoloogia ja taustavärvingu vastuvõetavus								
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Omadus</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Üleüldine värvingu vastuvõetavuse tase</td> <td>96,2 (625/650) (94,4-97,4)</td> </tr> <tr> <td>Morfoloogia</td> <td>98,1 (628/640) (96,8-98,9)</td> </tr> <tr> <td>Taustavärving</td> <td>98,9 (625/632) (97,7-99,5)</td> </tr> </tbody> </table>	Omadus	%	Üleüldine värvingu vastuvõetavuse tase	96,2 (625/650) (94,4-97,4)	Morfoloogia	98,1 (628/640) (96,8-98,9)	Taustavärving	98,9 (625/632) (97,7-99,5)
Omadus	%								
Üleüldine värvingu vastuvõetavuse tase	96,2 (625/650) (94,4-97,4)								
Morfoloogia	98,1 (628/640) (96,8-98,9)								
Taustavärving	98,9 (625/632) (97,7-99,5)								
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>									
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused									

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

5. Tõendus põhised võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

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

puudub

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		Soovitused taotletava teenuse osas	
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas	
5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) ¹⁶	2020	Kolmiknegatiivse metastaatilise rinnavähi korral tuleb PD-L1 seisundit testida, kui on olemas esimese raviliini ravi immuunsuse kontrollpunkti inhibiitoritega	LoE/GoR: I/A; Consensus: 97% <i>Levels of evidence: I - Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of wellconducted randomised trials without heterogeneity Grades of recommendation A: Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended</i>
		PD-L1 ekspressiooni staatust hinnatakse VENTANA PD-L1 (SP142) analüüsi abil kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel	LoE/GoR: I/A; Consensus: 97%
NCCN Breast Cancer ¹⁷	V6.2020	Kolmiknegatiivse rinnavähi korral tuleb hinnata biomarker PD-L1 ekspressiooni kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel, et leida patsiendid, kes saavad atesolizumabi ja nab-paklitakseeli kombinatsioonravist kõige enam kasu. PD-L1 positiivsuse kriteerium: PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ kasvajate infiltrerivatel immuunrakkudel	2A
NCCN Bladder Cancer ¹⁸	V6.2020	PD-L1 määramiseks põievähi võib kasutada nii SP142 kui 22C3 antikeha, et selekteerida	2A

		välja patsiendid, kes saavad immuunravist kõige rohkem kasu. PD-L1 positiivsuse kriteerium SP142 korral: PD-L1 $\geq 5\%$ kasvajate infiltratsioonidel immuunrakkudel. PD-L1 positiivsuse kriteerium 22C3 korral: <i>Combined Positive Score</i> ≥ 10	
eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations ¹⁹	Published: 16 December 2019. Authors: ESMO Guidelines Committee	Kui metastaatilise põievähi korral soovetakse kasutada immuunravi, tuleb eelnevalt määrata PD-L1 saatus kas SP142 (atesolizumab) või 22C3 (pembrolizumab) antikehaga	
5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega			
Kolmiknegatiivsetel rinnavähi (TNBC) patsientidel on oluline enne süsteemravi alustamist määrata PD-L1 ekspressioon immuunrakkudel immunohistokeemilisel meetodil just SP142 antikehaga, mis võrreldes teiste PD-L1 antikehadega (22-C3, SP263) on TNBC puhul kõrgema spetsiifilisuse ja parema predikttiivusega, vähendades seega valepositiivseid tulemusi ehk atesolizumabi tõendus põhisusest kasutamist.			

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.

PD-L1 määramise otsustab raviarst või patoloog vastavalt patsiendi histoloogilisele uuringule ja kliinilistele andmetele. PD-L1 biomarker määratakse immunohistokeemilisel meetodil parafiinlõigul. Tellimus edastatakse läbi Patoloogia infosüsteemi laborisse. Patoloogi määratud parafiinplokist lõigatakse laboris mikrotoomiga koelõik preparaadiklaasile, millele on juba eelnevalt või samaaegselt lõigatud koelõik kontrollplokist. Lisaks lõigatakse patsiendimaterjalist üks klaas negatiivse kontrollreaktiiviga värvimiseks.

Valmistatud klaasid värvitakse immunohistokeemia automaatsel värvimisseadmel Ventana ULTRA (või XD, GX). Selleks asetatakse eelnevalt seadmesse kõik vajalikud lahused ja reaktiivid: pesupuhver Reaction buffer, deparafineerimise reagent EZ prep, eeltöötluslahus ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1), reaktsioonikambri moodustav õli ULTRA LCS, deioniseeritud vesi, antikeha PD-L1 SP142, negatiivne kontrollreaktiiv Rabbit Monoclonal Negative Control Ig, visualiseerimissüsteemi ja värvingu amplifikatsiooni reaktiivid OptiView DAB IHC Detection Kit ja OptiView Amplification Kit ning taustvärvingu reaktiivid Hematoxylin II counterstain ja Bluing Reagent. Pesupuhver ja deparafineerimislahus valmistatakse kontsentraadist laboris kohapeal 20L kanistrisse, millest täidetakse seadme vastavaid kanistreid. Muud reaktiivid on valmislahused. Seadmes on ka spetsiaalsed ~~deioniseerid vee~~, eeltöötluslahuse ja reaktsioonikambri õli kanistrid, mida on vajalik eelnevalt täita. Ülejäänud reaktiivid on originaalpudelites, mis asetatakse seadme vastavale karussellile. Töö alustamiseks värvimisautomaadil sisestab bioanalüütik tellimuse info seadme programmi, prindib ja kleebib klaasidele vastava tähistusega klepsud ning asetab klaasid seadme pardale. Seade skaneerib klepsudel oleva info ning alustab

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

Bioanalüütik teostab Patoloogia infosüsteemis tellimusega vajalikud toimingud ning märgib värvingud teostatuks. Patoloog hindab klaase mikroskoobi all vastavalt PD-L1 SP142 interpretatsiooni juhendile. Esmalt hinnatakse negatiivse kontrollreaktiivi klaasi ebaspetsiifilise värvingu suhtes, seejärel antikehaga värvitud klaasil olevaid kontrollmaterjale värvingu adekvaatsuses veendumiseks ning patsiendimaterjali PD-L1 ekspressiooni hindamiseks, võttes arvesse ka negatiivse kontrollreaktiiviga värvitud klaasi tulemust. Patoloog fikseerib PD-L1 ekspressiooni hinnangu infosüsteemis.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Teenust osutavad vaid onkoloogiaga tegelevad tervishoiuasutused, kellel on olemas vastav tegevusluba -SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) -SA Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) -Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Teenust osutatakse patoloogia osakondades
7.3 Raviarve eriala	patoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Andmed puuduvad
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Teenust saavad osutada ainult patoloogid. Patoloogiaosakondade patoloogid on saanud koolituse Ventana SP142 PD-L1 ekspressiooni määramiseks rinna ja/või uroteliaalse kartsinoomi puhul.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks. Eestis kõigis kolmes suuremas haiglas (PERH, TÜK ja ITK) on tänaseks praktikasse juurutatud meetod PD-L1 ekspressiooni määramiseks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah, SP142 metodoloogia juurutamiseks
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	SA Tartu Ülikooli Kliinikum, AS Ida-Tallinna Keskhaigla, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Ei ole 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 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Ühele raviarvele kodeeritakse üks uuring ühe ravijuhu kohta
--	---

9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	100	1	100
2. aasta	120	1	120
3. aasta	140	1	140
4. aasta	150	1	150

9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

Eesti Vähiregistri 2017a. andmetel⁴ diagnoositi Eestis 768 uut rinnanäärmevähi esmasjuhtu. Kolmiknegatiivsete rinnavähkide osakaal (sõltumata haiguse staadiumist diagnoosimise hetkel) on neist eeldatavalt 12%-15%, ehk 100-115 patsienti.

Uroteliaalne kartsinoom ehk transitoorakuline vähk on kõige sagedamini esinev kuse-elundkonna kasvaja. Eesti Vähiregistri 2017 aasta andmetel⁴ diagnoositi 236 kusepõie ja kusetee kasvaja esmasjuhtu, millest enamiku (97%) moodustas kusepõie kasvaja. ~ 20% (47 patsienti) neist on kaugelearenenud staadiumis, kes vajavad PD-L1 testimist adekvaatse ravi määramiseks.

Kuna vähki haigestumus tõuseb, on testimise vajadus kasvutrendiga.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel

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

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Patoloogia	60% kogu teenuse mahust
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Patoloogia	22% kogu teenuse mahust
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Patoloogia	18% kogu teenuse mahust

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

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

10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Ei
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	
10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Ei
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Ei

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või 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 testi hinna küsimustes Roche Diagnostics GmbH esindaja poole

Kontaktandmed: peeter.metsik@surgitech.ee

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁷ §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 hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal

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

⁸ Kätesaadav:

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

<i>vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.</i>		
Palun pöörduda testi hinna küsimustes Roche Diagnostics GmbH esindaja poole Kontaktandmed: peeter.metsik@surgitech.ee		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Ei ole kohaldatav		

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

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 paberkandjal koopiad.

1. Ravimi omaduste kokkuvõte

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190903145849/anx_145849_et.pdf

2. Schmid P, Adams S, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2018; 379:2108-2121

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809615>

3. Schmid P, Rugo HS, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. November 27, 2019 Lancet Oncology.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30689-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30689-8/fulltext)

4. Eesti Vähiregister

http://pxweb.tai.ee/PXWeb2015/pxweb/et/02Haigestumus/02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/?rxid=1509309e-f497-4621-9384-d3b87436c49b

5. Bonotto M, Gerratana L, et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. Oncologist. 2014 Jun;19(6):608-1

<http://theoncologist.alphamedpress.org/content/19/6/608.long>

6. Gobbi E, Ezzalfani M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. Eur J Cancer. 2018 Jun;96:17-24

[https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(18\)30733-0/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(18)30733-0/fulltext)

7. Yardley DA, Coleman R, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1763-1770

<https://academic.oup.com/annonc/article/29/8/1763/5033593>

8. Miles DW, Diéras V, et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. Ann Oncol. 2013 Nov;24(11):2773-80

<https://academic.oup.com/annonc/article/24/11/2773/201511>

9. Couch FJ, Hart SN, et al. Inherited Mutations in 17 Breast Cancer Susceptibility Genes Among a Large Triple-Negative Breast Cancer Cohort Unselected for Family History of Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015 Feb 1; 33(4): 304–311.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4302212/>

10. Chalasani V, Chin JL, Izawa JI. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. Can Urol Assoc J. 2009;3(6 Suppl 4):S193-198.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2792446/>

11. Ferlay J. et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015 Mar 1;136(5):E359-86.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25220842/>

12. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review (CSR),1975-2012. National Cancer Institute.

http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/

13. A. Necchi, R. W. Joseph, Y. Loriot, et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: post-progression outcomes from the phase II IMvigor210 study. Annals of Oncology, 2017

[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)35386-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)35386-4/fulltext)

14. J. Rosenberg, J. Hoffman-Censits, T. Powles, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26952546/>

15. E. Mittendorf, Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2020

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31953-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31953-X/fulltext)

16. Cardoso, F., 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5), Ann of Oncol. 2020 Sept 23; available online

[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42460-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42460-3/fulltext)

17. NCCN Breast Cancer guidelines ver. 6.2020 – September 8, 2020

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

18. NCCN Bladder Cancer guidelines ver 6.2020-July 16, 2020

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf

19. ESMO clinical guideline – e-update: Bladder Cancer Treatment Recommendations

<https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations2>

<https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer>

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>	Liis Salumäe „(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>	