

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	HER2 geeni amplifikaatsiooni määramine SISH meetodil kasutades Roche Ventana INFORM HER2 Dual ISH DNA sondikokteili
<b>Taotluse number</b>	1451
<b>Kuupäev</b>	31 august 2021.a.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Tervishoiuteenus meditsiiniline näidustus on korrektselt esitatud.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Tervishoiuteenuse taotleja on kirjeldanud lühidalt ja konkreetselt taotlusega seotud peamist tervise seisundit ehk rinnavähki (RV). RV levimus Eesti populatsioonis oli 2017. aastal oli Eestis Tervise Arengu Instituudi (TAI) andmetel 8779 uut vähi esmasjuhtu (Mägi M, Härmaorg P, Innos K. Vähihaigestumus Eestis 2017. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2020). Pahaloomuliste kasvajate hulgast esines samal aastal naistel 766 rinnavähi esmasjuhtu.

Taotleja poolt esitatud lisamaterjalides on selgelt välja toodud näidustused antud tervishoiuteenuse osutamiseks. RV teatud juhtudel on kasvajakudede pinnal suur kogus ainulaadset valku, mida nimetatakse inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor-2 valgus (HER2). RV, millel on oma rakkudes HER2 suures koguses, on tuntud kui HER2-positiivne RV. Seda tüüpi RV on eriti agressiivne. See moodustab ligikaudu 15-25% RV-iga naisest ja nõuab erilist ja kohest tähelepanu, kuna tuumorid on kiiresti kasvavad ja taastekke tõenäosus on suurem.

Ka maovähi korral on teatud juhtudel oluline HER2 positiivuse määramine; HER2 positiivne maovähk moodustab 6 kuni 40% kõigist maovähi juhtumitest.

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

HER2-positiivse RV raviks pärast operatsiooni, kemoterapiat ja kiiritusravi (vajadusel) kasutatakse ravimit Herceptin (trastuzumab). Herceptini ravi rakendatakse ka metastaatilise RV ja maovähi juhtumite korral. Uuringud on näidanud, et patsiendid, kes on saanud adjuvantset Herceptin ravi koos keemiaraviga, on vähi retsidiivi tõenäosus 36% väiksem võrreldes ainult keemiaravi saanutega. Tõenäosus surra RV on 40% väiksem. 35-kuulise jälgimisperioodi jooksul leiti, et immuunohistokeemiliselt HER2 3+ metastaatilise rinnavähi puhul on kombineeritud ravi saanute üldine elulemus 45% suurem kui ainult keemiaravi saanutel.

Kokkuvõtteks on ravi määramise ja elulemuse parandamiseks kliiniliselt oluline RV ja maovähi patsientidel nii HER2 positiivne kui ka negatiivne staatus.

### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Ei kuulu hindamisele antud taotluse korral kuna tegemist ei ole ravi taotlusega.

### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kogu maailmas kasutatakse laialdaselt HER2 positiivsuse määramist nii rinna- kui ka maovähiga patsientidel. See on vajalik kuna HER2-positiivse RV raviks pärast operatsiooni, kemoterapiat ja kiiritusravi (vajadusel) kasutatakse ravimit Herceptin (trastuzumab). Herceptini ravi rakendatakse ka metastaatilise RV ja maovähi juhtumite korral. Selle tulemusena langetatakse retsidiivide teket ja suremust.

## 6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotleja poolt esitatud lisamaterjalides on välja toonud põhjaliku Eesti haigekassa teenuste loetelusse lisatud FISH ja CASH ning uue taotletava SISH meetodite võrdluse koos kirjanduse loeteluga.

Kirjanduse andmetel kasutatakse HER2 geeni staatuse määramiseks enamasti immunohistokeemiat ja *in situ* hübriidatsioonil põhinevaid meetodeid, kusjuures kuldseks standardiks on siiani olnud fluorestsents *in situ* hübriidatsioon (FISH). FISH analüüs on Eesti haigekassa teenuste loeleus – kood 66636 (Her2 FISH-analüüs rinnakoest või maokoest).

Üha rohkem populaarsust kogub kogu maailmas ka valgusmikroskoobi abil analüüsitavad *in situ* meetodeid nagu hõbeda *in situ* hübriidatsioon (SISH) ja kromogeeni *in situ* hübriidatsioon (CISH) või need kaks kokku panduna – *dual in situ* hübriidatsiooni meetod (Dual ISH).

Kirjanduse andmetel on FISH-i ja SISH/CISH-i võrdlusel toodud SISH/CISH-i eelisena välja asjaolu, et signaali saab detekteerida valgusmikroskoobiga, seega ei ole vaja eraldi fluorestsentsmikroskoopi fluorestsentsi detekteerimiseks. Samuti ei hääbu ajas SISH/CISH-i signaal võrreldes FISH-i meetodiga. Kolmandaks SISH meetodi puhul on võimalik protsess täielikult automatiseerida laborites kasutusel olevatel immunohistokeemia seadmetel ning ei vaja enne igat analüüsi teostamise eelnevat reaktiivide ettevalmistust erinevalt FISH meetodikast.

Kokkuvõtteks saab järeldada, et lisaks senini kasutusel olevale FISH meetodile saab kasutada SISH ja/või CISH meetodit alternatiivse ja samaväärse meetodina. Iga raviasutus saab ise otsustada millist meetodit kasutada lähtudes eelkõige vajamineva tehnika olemasolust (näit: fluorestsentsmikroskoop FISH analüüsi teostamiseks või immunohistokeemia seadmed SISH meetodi rakendamiseks).

## 7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Rahvusvaheliste NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) juhendite [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1) ja TÜK Päriliku rinna- ja munasarjavähi käsitusjuhendi (JKL-165) andmetele on rinnavähi korral vajalik määrata HER2 staatus, et määrata õige ravi.

## 8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Tervishoiuteenuse taotleja on esitanud asjakohased ja õiged andmed taotletava tervishoiuteenuse kirjelduse ja kaasatud personali ning nende rolli kohta. Samuti on täiendavates materjalides lisatud korrektsed kuluandmed.

## 9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Tervishoiuteenuse taotleja on esitanud asjakohased ja õiged andmed.

## 10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Tervishoiuteenuse taotleja on esitanud asjakohased ja õiged andmed.

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

Tervishoiuteenuse taotleja on esitanud asjakohased andmed AS Ida-Tallinna keskhaigla kohta. Juhul kui SISH meetodit hakataks kasutama kogu Eestis ja kõigis 3 taotluses loetletud haiglas, siis võiks uuritavate patsientide hulk olla ligikaudu 600-700 patsienti aastas.

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

Taotletavat tervishoiuteenust (SISH meetod) on teostatud SA Ida-Tallinna keskhaiglas 2017.a. alates ja selle kodeerimiseks on kasutatud Eesti haigekassa teenusekoodi 66806 (in situ hübridiseerimine histoloogilisel või tsütoloogilisel materjalil CISH meetodil, 1 klaas); hind 95,39 eurot (EHK tervishoiuteenuste loetelu Vastu võetud 18.03.2021 nr 29).

Taotletav SISH meetodika on esitatud samas hinnas kui täna haigekassa loetelus toodud FISH piirmääras toodud 468,12 EUR maksumus, kusjuures ühe preparaadiklaasi värvimiseks vajalike reaktiivide kogumaksumus on [REDACTED] EUR.

**13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Taotletav tervishoiuteenus ei kuulu patsiendi omaosalusel tellitavate hulka.

**14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Taotluses esitatud andmed on korrektsed.

**15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Ei kuulu hindamisele antud taotluse korral kuna tegemist ei ole ravi taotlusega.

**16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Tervishoiuteenus on mõeldud RV-ga ja maovähiga patsientidele.

**17. Kokkuvõte**

Tegemist on vajaliku meditsiinilise teenusega ehk HER2 staatuse määramine rinna- ja maovähiga patsientidel. Ravi määramise ja elulemuse parandamiseks on kliiniliselt oluline RV ja maovähi patsientidel nii HER2 positiivne kui ka negatiivne staatus. Eesti haigekassa on seda juba varasemalt heaks kiitnud kahe erineva teenuse näol.

66636 Her2 FISH-analüüs rinnakoest või maokoest

66806 *In situ* hübridiseerimine histoloogilisel või tsütoloogilisel materjalil CISH meetodil (üks klaas)

Kokkuvõtteks saab järeldada, et senini Eestis kasutusel olev FISH meetodile lisaks saab SISH ja/või CISH meetodit kasutada alternatiivse ja samaväärse meetodina. Iga raviasutus saab ise otsustada millist meetodit kasutada lähtudes eelkõige vajamineva tehnika olemasolust (näit: fluorestsentsmikroskoop FISH analüüsi teostamiseks või immunohistokeemia seadmed SISH meetodi rakendamiseks).

## 18. Kasutatud kirjandus

1. NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) juhendid [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1).
2. SA TÜK Päriliku rinna- ja munasarjavähi käsitusjuhend (JKL-165). Juhend on koostatud vähikeskuse töögrupi poolt. <https://www.kliinikum.ee/vahikeskus/et/pahaloomuliste-kasvajate-toeoegrupid/2-uncategorised/13-guenekoloogiliste-kasvajate-toeoegrupi-liikmed>. Juhend on kättesaadav Kliinikumi intranetis.
3. Vyas et al (2020). Guideline-Concordant Treatment Among Elderly Women With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer in the United States. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020. PMID: 32259787.