

Lp. Tanel Ross

Eesti Haigekassa Juhatusesimees,

Lembitu 10, 10114 Tallinn

Tel: 6208 430 Faks: 6208 449

e-post: info@haigekassa.ee

www.haigekassa.ee

Siinkohal edastame Teile palutud lisaandmed tervishoiuteenuste loetelu täiendusettepanekute osas.

Taotluse nr 873 „Onkoloogilise akuutse pallatiivse ravi voodipäev“:

1) Mis oli teenuste hulk 2015. aastal raviasutuste kaupa? Mis koodiga antud teenust

kodeeriti?;

Vastus: Antud teenust formuleeritud kujul ei eksisteeri, mistõttu ei ole võimalik tuua välja teenuse hulka raviasutuste kaupa. Teenuse taotlus ongi tehtud vastava vajaliku teenuse rahastamiseks ja rakendamiseks. Praegu on vastavad patsiendid olnud väga erinevalt: onkoloogia aktiivravi voodites, järelravi voodites, kodus, maakonnahaiglates. Põhja-Eesti Regionaalhaiglas näiteks dr Vahur Valvere selgitusel: *PERH-s me võimalusel suuname mitte-onkospetsiifilist palliatiivravi vajavad haiged Hiiul asuvasse Järelravi kliinikusse. Seal nad asuvad kas onkoloogilise või kirurgilise järelravi üksuses või õendus-hooldusosakonnas. Kui Järelravikliinikus voodikohti napib, siis on need haiged ka Mustamäel aktiivravi voodite peal. Vahel me suuname nad ka Tallinna teistesse hooldusraviasutustesse või nad on tõesti lihtsalt kodus. Kodus abistab neid võimalusel Vähiliidu Koduse Toetusravi meeskond.*

Tartu Ülikooli Kliinikum on vastavad patsiendid samuti kas aktiivravi voodites, blokeerides spetsiifilise onkoloogilise ravi tegevust (kirurgiline, keemia- ja kiiritusravi); õendusosakonnas (kus puudub nende adekvaatne arstlik käsitus), kodus (võimalusel koduse toetusravi abi all, mis ei pruugi alati olla piisav) või maakonna ja üldhaiglate erinevates osakondades.

2) Kas selle teenuse hulk arvestati ka 2015. aastal esitatud andmetes, mida kasutati hõiveanalüüside tegemiseks (onkoloogilise ravi voodipäeva taotluse põhjal)?;

Vastus: Teenuse hulk on oletuslik ja peaks kujunema välja rakendamisel reaalse praktika arengu käigus.

3) Mis struktuuriüksuses antud patsiendid raviastutustes viibivad?

Vastus: Vt punkt 1. Praegu vastav teenus ja süsteemne tegevus Eestis on killustunud, oleks aga vajalik sisse viia ja rakendada eraldi finantseerimise toetusel. Toome ära selgituse taotlusest:

Palliativne abi on multidistsiplinaarne abi, mille eesmärk on leevendada kannatust ja parandada kauglearenenud haigusega patsientide elu kvaliteeti.

Palliativne abi on oluliselt erinev hospiitsist.

Hopiitsis mõistab haige oma terminaalset haigust ja aktsepteerib agressiivse elamist toetava ravi katkestamist.

Palliativne abi kindlustab:

- Haiguse sümptomite ekspertkäsitusloogu haiguse kulu vältel.
- Suhtlemise ja toetuse patsiendipoolse otsuste tegemisel
- Toetamine erinevates raviüksustest üleminekul meditsiinilise järjepidevuse
- Toetuse elu pikendavale või tervistavale spetsiifilisele ravile (7)

Arenenud vähikeskuste juures on avatud akuutse palliativse abi osakonnad (9; 13). Akuutse onkoloogilise palliativse ravi üksused eristuvad selgelt palliativse ravi osakondadest, mis pakuvad pikemaajalist palliativset või lühiaegset surmaelset abi.

Akuutse onkoloogilise palliativse ravi osakonnas ravitakse kauglearenenud kasvaja patsiente, kellel on arvukalt erinevaid vaevusi/sümptome.

Akuutse palliativse ravi osakonnas on fookus kiirel sümptomite kontrolli saavutamisel ning intensiivsel psühhosotsiaalsel abil. Dehüdratsioon, neuroloogilised manifestatsioonid, valu, veritsused, soolesulgus, iiveldus/ oksendamine, aneemiad, trombotsütopeenia, infektsioonid, trombootilised tüsistused, hüperkaltsiemia, hingamisteede obstruktsioon, intrakraniaalse rõhu tõus, seljaaju kompressioon jm. Haigete viibimise kestvus on lühem päevadest kuni 2 nädalani, suremuse tase on madalam (20-50%) võrreldes traditsioonilist palliativse abi pakkuvate asutustega.

Akuutse palliativse ravi osakonna olemasolu vähendab oluliselt hospitaliseerimisi aktiivse onkoloogilise ravi osakondadesse, intensiivraviosakonda, lühendab ooteaegu ja aktiivraviosakondades viibimise kestvust, alandab suremust, vähendab oluliselt erakorralise meditsiini osakonna koormust. Osakonnas töötab interdistsiplinaarne meeskond: arst (arstid), õed, hooldajad, füsioterapeut, sotsiaaltöötaja, hingehoidja.

Osakonna asukohaks on kõige sobivam erialakliinik – onkoloogiakliinik, et kindlustada haigete probleemide käsitlemisel järjepidevus, paindlik erialaspetsialistide rakendamine, palliativravi meeskonna rakendamine ka aktiivravi osakondades.

Taotluse nr 974 „Kopsukasvajate kemoteraapiakuur 309R – Ravimi krisotiniib (Xalkori)

lisamine komplekshinda“:

1) kuna andmed taotluses viidatud kliiniliste uuringute kohta olid ajakohastatud eelmiseks taotlusperioodiks, siis palume esitada lisainformatsiooni kliinilistest uuringutest, mille tulemusi on avaldatud hiljem (s.h. uuringutest, mille vahekokkuvõtetele on taotluses viidatud, kuid mis taotluse koostamise ajaks polnud veel lõppenud (PROFILE 1001)) või kinnitada, et ajakohast infot lisandunud ei ole;

Vastus: Eesti Onkoteraapia Ühingu poolt esitatud taotluses on viidatud uuringule PROFILE 1014, mis taotluse esitamise ajal kestis. Järgnevalt on toodud lühikokkuvõtte uuringu disainist ja tulemustest, artikli täistekst on lisatud kirjale eraldi dokumendina.

PROFILE 1014 on randomiseeritud, avatud disainiga, III faasi uuring, kus võrreldi keemiaravi ja krisotiniibravi 1.ravireas ALK-positiivsetel kaugelearenenud kopsuvähiga patsientidel. Varasemalt esitatud PROFILE 1007 uuring oli läbi viidud ALK-positiivsetel patsientidel, kellel haigus progresseerus keemiaravi järgselt. PROFILE 1014 uuringusse kaasati 343 patsienti mitte-lamerakk kopsuvähiga. Vastavalt 1:1 randomiseerimisele said patsiendid kas krisotiniibi 250 mg kaks korda päevas pidevalt kuni progressioonini või standardannustes tsisplatiini ja pemetrekseedi kombinatsioonravi intravenoosselt iga kolme nädala järel kuni kuus ravikuuri. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli progressiooni vaba elulemus (ingl *progression free survival*, PFS). Patsientide keskmine vanus uuringusse kaasamisel oli 55 aastat. Umbes 60% patsientidest olid mitte-suitsetajad. 95% juhtudest esines histoloogiliselt adenokartsinoom. Umbes 30% patsientidest esinesid uuringusse kaasamisel ajumetastaasid.

PFS oli 10,9 kuud ja 7,0 kuud krisotiniibravi ja keemiaravi rühmas, vastavalt (HR=0,45; 95%CI 0,35 : 0,60; P<0,001). Objektivse ravivastuse määr (ingl *objective response rate*, ORR) oli 74% ja 45%, vastavalt (P<0,001). Ravivastuse kestus oli 11,3 kuud ja 5,3 kuud, mis on kliiniliselt oluline erinevus. Üldises elulemuses (ingl *overall survival*, OS) statistiliselt olulist erinevust ei esinenud (HR=0,82; 95%CI 0,54 : 1,26; P=0,36). 70% patsientidest, kes olid randomiseeritud keemiaravirühma, jätkasid haiguse progresserumisel ravi krisotiniibiga PROFILE 1007 uuringule tuginedes, mis kindlasti segab OS andmete tegelikku võrdlemist.

2015 oktoobris kinnitas Euroopa Raviamet kristoniibi näidustuse 1.ravireas ALK-positiivsetel patsientidel tuginedes PROFILE 1014 uuringu tulemustele:

(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002489/smp/s/Positive/human_smp_000898.jsp&mid=WC0b01ac058001d127).

Sarnaselt türosiinkinaasi inhibiitor (TKI) raviga EGFR-positiivsetel patsientidel pikendab krisotiniib ALK-positiivsetel patsientidel PFS võrreldes keemiaraviga. OS pikennemist võrreldes keemiaraviga pole näidatud ka TKI (erlotiniib või gefitiniib) raviga EGFR-positiivsetel patsientidel. Suukaudne ravi TKI või ALK-kinaasi inhibiitoriga on oluliselt paremini talutav, peamine kõrvaltoime on nahalööve (TKI ravi) või kõhulahtisus, analüüsides transaminaaside suurenemine (krisotiniib), mis reeglina sümptomaatilise raviga on kontrollitav. Süsteemseid kõrvaltoimeid, samuti neutropeeniat esineb väga harva. Seetõttu on patsientide elukvaliteet olulisem parem ja töörealised suudavad reeglina

täiskoormusega tööl käia. Nii EGFR- kui ALK-positiivsete kopsuvähi patsientide keskmine vanus on oluliselt noorem kui kopsuvähki haigestumisel üldiselt. Kuna tegemist on suukaudse raviga, siis pole vajalik keemiaravi infusioonilahuse ettevalmistamine apteegis ning ravimi infusioon ambulatoorse ravi osakonnas. Ravi on püsiv, mistõttu pole vajalik arsti visiit iga kolme nädala järel nagu keemiaravi korral. Haiguse diagnoosimisel ja ravi alguses käib patsient visiidil üks kord kuus. Kui ravi on talutav ja haigus ei progresseeru, siis reeglina piisab ühest visiidist kolme kuu järel, probleemide tekkel võtab patsient varem ühendust.

Aastal 2004 avaldati kolmes juhtivas ajakirjas (NEJM, *Science*, PNAS) teadusartiklid, kus kirjeldati kopsuvähi alavormi, mis reageerib hästi ravile türosiinkinaasi inhibiitorite gefitiniibi ja erlotiniibiga. Geneetilised uuringud näitasid, et ravile reageerimisel oli määravaks EGFR geenis mutatsioonide esinemine, mis põhjustavad türosiinkinaasi aktiivsuse suurenemise. Sellega pandi alus EGFR-positiivsele kopsuvähile, mille standardravi on TKI erlotiniibi, gefitiniibi või afatiniibiga. ALK fusioon-geeni esinemine kopsuvähiga patsientidel on teine oluline geneetiline mutatsioon, mille puhul esineb liigselt aktiveeritud kinaas ja mida on võimalik inhibeerida spetsiifilise ALK-kinaasi inhibiitoriga. Uuringud erlotiniibi ja gefitiniibiga on näidanud, et TKI ravi on efektiivne EGFR-positiivsetel patsientidel. EGFR-negatiivsetel patsientidel on TKI raviga PFS oluliselt lühem kui keemiaraviga. Varasemale EGFR kogemusele tuginedes on kliinilised uuringud krisotiniibiga läbi viidud ainult ALK-positiivsetel patsientidel. Kopsuvähi molekulaarbioloogiat, krisotiniibi toimemehhanismi ja kliiniliste uuringute tulemusi arvestades on kõige ratsionaalsem ravimi kasutamine esimeses ravireas, sarnaselt TKI raviga EGFR-positiivsetel patsientidel.

2) palume kirjeldada, kuidas oleks võimalik lahendada ALK fusioon-geeni testimine Eesti tingimustes.

Vastus: Krisotiniib on märklaudravi. Ravim on tõhus üksnes patsientidel, kellel esineb geneetiline mutatsioon ALK fusioon-geen. 1-2% kõigist kopsuvähiga patsientidest on ALK-positiivsed. 99%-dil ALK-positiivsetest patsientidest esineb kopsu adenokartsinoom, mistõttu rutiinselt soovitatakse ALK test teha üksnes adenokartsinoomiga patsientidel. 4-5%-dil kopsu adenokartsinoomiga patsientidest esineb ALK fusioon-geen. Kuna ALK-positiivseid patsiente on suhteliselt vähe, on *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)* töötanud välja soovitusel ALK testimiseks (<https://www.iaslc.org/publications/iaslc-atlas-alk-testing-lung-cancer>). Kulutõhususe eesmärgil soovitatakse testimist alustada immunohistokeemilise (IHC) uuringuga, mis on rutiinuuring patoloogias. Geneetiline testimine fluoretsents in situ hübridisatsiooni (FISH) kasutades soovitatakse teha neil juhtudel kui IHC on ALK värving positiivne. Testimise algoritm, st IHC tulemuse alusel tehakse kinnitav FISH test, on sarnane HER2 määramisega, mis on vajalik trastuzumab (Herceptin) ravi alustamisel. IHC määratakse ALK valgu esinemist kasvajakudede, FISH võimaldab määrata geneetilist muutust, st kromosomaalset inversiooni ja translokatsiooni, mis viib uue fusioon-geeni moodustumiseni. ALK-positiivsetes kasvajakudedes on püsivalt aktiveeritud ALK kinaas. Krisotiniib on ALK kinaasi inhibiitor.

19 novembril 2015 toimus Stockholmis *Nordic/Baltic/Belarus Lung Expert Meeting* seminar, kus üheks teemaks oli ALK testimine Põhjamaades. Eestis rutiinselt ALK testimist IHC ega FISH meetodiga ei teostata kuna puudub võimalus krisotiniibravi kasutamiseks. Stockholmis toimunud koolitusel ja

sellele järgnenud kohtumistel on ravimfirma Pfizer avaldanud põhimõttelist nõusolekut toetada Eestis ALK testimise käivitamist. PERHi onkoloogid ja patoloogid on teemat ühiselt korduvalt arutanud. Meie nägemuses oleks vaja testida umbes 150-200 kopsukoe proovi IHC ALK valgu suhtes. IHC tulemustele tuginedes valida välja umbes 50 proovi (nii ALK positiivseid kui negatiivseid) ja testida FISH meetodiga ALK fusioon-geeni suhtes. Retrospektiivsete proovide analüüsi on lubanud reagentide ja tarvikute ostmisega toetada ravimfirma Pfizer. Et tagada kohapealsete meetodite valideeritus tuleb proovid saata teiseseks hindamiseks Euroopa referentslaborisse, mida samuti on ravimfirma lubanud toetada. ALK testimise välja töötamise ja valideerimisega on mõistlik aja- ja tööjõukulu arvestades tegeleda kui lähitulevikus tekib võimalus krisotiniibravi kasutada. Edaspidi peab PERHi patoloogiakeskus hakkama osalema kord aastas ALK kvaliteeditestimisel, mida korraldab Euroopa Patoloogide Selts (<http://lung.egascheme.org/>). ALK fusioon-geen on tekkinud kromosomaalse inversiooni ja translokatsiooni tagajärel. Geneetiliselt on tegemist suure muutusega, mille määramine on oluliselt keerulisem kui näiteks EGFR geeni punktmutatsioonide (ingl *single nucleotide polymorphism*) või lühikeste inversioonide ja deletsioonide määramine, mis on vajalik enne ravi alustamist türosiinkinaasi inhibiitorite gefitiniibi, erlotiniibi või afatiniibiga. Sellest ka vajadus põhjalikumaks testimise meetodi välja töötamiseks ja valideerimiseks.

Taotlus nr 1071 „Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine – koodide 7415, 7416, 7417 muutmine“:

1. Ja 2. Küsimusele vastuste koostamine on töös – haiglate külastused jne.

3) *Kas eelmisel aastal leitud teenuse kasutuse prognoos vastab endiselt tegelikkusele?*

Ravijuhtude arv 2015

Statsionaarne 6 225 2 ravimit, 3 päeva

Päevaravi 2 166 2 ravimit, 1 päeva

Ambulatoorne 23 012 2 ravimit, 1 päeva

Vastus: Jah, kinnitame, et numbrite suurusjärk on õige. Asutuste lõikes on mõningaid tööstiili erinevusi, kuid lõppsuurusjärk on sarnane. Viimase kümnendi kogemusele ning onkoloogia eriala arengutele tuginedes juhime tähelepanu, et ravimahud kasvavad ligikaudu 5% aastas.

Taotlus nr 1141 „Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur“ osas palume esitada taotluses viidatud publikatsiooni „G.Giordano jt“ täistekst.

Vastus: Palun leidke poster-ettekanne lisana.

Siira lugupidamisega,

Anneli Elme

Eesti Onkoterapia Ühing
Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee