

Eesti Onkoterapia Ühing

Puusepa 8, Ruum H201, Tartu 51014

Tel: +3727319800 Fax: +3727319804

onkoterapia@kliinikum.ee

28.03.2014

Eesti Haigekassa

Lembitu 10, 10114 Tallinn

Tel: 6208 430 Faks: 6208 449

e-post: info@haigekassa.ee

Teie: 28.02.2014 nr 4-22/588

Vastused Eesti Onkoterapia Ühingu hinnataotluste osas

Taotlus „Ravimi pertuzumab lisamine teenusele Rinnakasvajate kemoterapiakuur“:

1. Esitada CLEOPATRA uuringu täistekst elektroonselt või paber kandjal. Samuti esitada taotluses mainitud elukvaliteedi hindamise uuringu täistekst ning viimased publikatsioonid üldelulemuse andmete kohta.

Uuringute publikatsioonid on lisatud käesoleva e-kirja lisadena. Üldise elulemuse täiendatud andmed avalikustatakse teadaolevalt ESMO 2014. kongressi raames septembris 2014.

2. Selgitada taotluse punktis 5.2. toodud keskmist ravikuuri pikkust esimesel aastal (6 kuud) ja järgnevatel aastatel (9 kuud). Kust pärinevad esitatud andmed?

Keskmise ravikuuri arvutustel on aluseks võetud aasta keskmine ravipikkus, mis põhineb meie arstide kogemusel trastuzumab+dotsetakseel skeemi kasutusel HER2+ metastaatilise rinnavähiga patsientide esimese rea ravis. Eelduseks on, et esimesel aastal patsiendid lülituvad ravile aasta lõikes järk-järgult ja järgnevatel aastatel pikeneb keskmine ravipikkus juba ravil olevate patsientide osas.

Kuigi CLEOPATRA uuringus oli pertuzumab+trastuzumab+dotsetakseel kombinatsiooni keskmine kliiniline ravikuuride arv 18 kuuri ehk 1 aasta, ei saa kalendriaasta maht kattuda kliinilise ravipikkusega, sest kõik patsiendid ei alusta raviga kohe aasta algusest. Seetõttu ei ole mõju aastasele mahule (punkt 5.2) arvutatud maksimaalse kliinilise ravipikkusega.

Taotlus „Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur, ravimi nab-paklitakseel lisamine komplekshinda“:

1. Esitada taotluses viidatud uuringu Daniel D. Von Hoff et al täistekst elektroonselt või paber kandjal.

Lisatud e-kirjaga.

2. Kas teile teadaolevalt on uuritud ja kasutatud biliopankreaatilise süsteemi ravis kombinatsioonravi gemtsitabiin+paklitakseel või gemtsitabiin+dotsetakseel? Kui jah, siis esitada uuringute täistekstid elektroonselt või paber kandjal.

Vastus:

NAB-paklitakseeli samastamine (võrdlemine) taksaanidega ei ole asjakohane. Tegemist on farmakokineetiliselt ja farmakodünaamiliselt erinevate ravimitega ja sellest tulenevalt ka erinevate toime-omadustega (loe: efektiivsusega).

Taksaani ja gemtsitabiini kombinatsioonravi pankrease adenokartsinoomi ravis ei kasutata, s.t. ei kuulu standardravi hulka. Andmebaasidest leiame mitmeid väikesemahulisi I või II faasi kontrollimata või eksperimentaalseid uuringuid, kuid mitte ühtki randomiseeritud kontrollitud III faasi uuringut, mis oleks rakendatav tõenduspõhise alusena ravi efektiivsuse ja ohutuse üle otsustamisel. Üheski nimetatud uuringus ei ole tõestatud olulist mõju patsientide elulemusele. I ja II faasi uuringute tulemused ei ole toetanud uuringute jätkamist III faasis.

Loetelu avaldatud teadusartiklitest teiste keemiaravi skeemide randomiseeritud kontrollitud uuringute kohta on leitav von Hoff ja kaasautorite uuringu artiklist (viited 6...16) ning võime need soovi korral esitada.

3. Sõnastada täpsemalt kombinatsioonravi nabpaklitakseel+gemtsitabiin sihtrühm. Taotluse punktis 5.1. toodu kohaselt on antud kombinatsioonravi näidustatud nii heas seisundis, kui ka halvas seisundis igas vanuses patsientidele. Samuti jääb selgusetuks kuidas tuvastatakse FOLFIRINOX skeemi talumatus.

Vastus:

Nii FOLFIRINOX kui ka NABpaklitakseeli ja gemtsitabiini kombinatsioonravi uuringusse kaasati pankrease kaugelearenenud adenokartsinoomiga patsiente, kes ei olnud eelnevalt keemiaravi saanud. Oluliste erinevustena ei kaasatud FOLFIRINOX uuringusse patsiente, kes olid vanemad kui 76 aastat või kelle üldseisund diagnoosifaasis oli halvem kui 1. aste ECOG klassifikatsiooni alusel.

| ECOG PERFORMANCE STATUS | |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grade | ECOG |
| 0 | Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction |
| 1 | Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work |
| 2 | Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours |
| 3 | Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours |
| 4 | Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair |

| | |
|---|------|
| 5 | Dead |
|---|------|

NAB-paklitakseeli ja gemtsitabiini kombinatsioonravi sihtrühm uuringus vastas kriteeriumitele:

vanus ≥ 18 ,

Karnofsky sooritusvõime indeks >70

| KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS SCALE DEFINITIONS RATING (%) CRITERIA | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Able to carry on normal activity and to work; no special care needed. | 100 | Normal no complaints; no evidence of disease. |
| | 90 | Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease. |
| | 80 | Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease. |
| Unable to work; able to live at home and care for most personal needs; varying amount of assistance needed. | 70 | Cares for self; unable to carry on normal activity or to do active work. |
| | 60 | Requires occasional assistance, but is able to care for most of his personal needs. |
| | 50 | Requires considerable assistance and frequent medical care. |
| Unable to care for self; requires equivalent of institutional or hospital care; disease may be progressing rapidly. | 40 | Disabled; requires special care and assistance. |
| | 30 | Severely disabled; hospital admission is indicated although death not imminent. |
| | 20 | Very sick; hospital admission necessary; active supportive treatment necessary. |
| | 10 | Moribund; fatal processes progressing rapidly. |
| | 0 | Dead |

NABpaklitakseli uuringusse kaasati patsiente vanuses kuni 88 aastat (oluliselt vanemad, kui FOLFIRINOX uuringus) ja Karnofski indeksiga kuni 70 (kehvemas üldseisundis kui ECOG 0...1 FOLFIRINOX uuringus). Ka nimetatud kriteeriumitega patsientide alarühmades saavutati üldise elulemuse oluline paranemine.

FOLFIRINOX skeemi talumatuse aluseks on 3.-4. raskusastme (st. elukvaliteeti oluliselt halvendava, eluohtliku) kõrvaltoime teke, mis on eeldatavalt vereloome kahjustus või toksilisus seedetraktile ning teeb võimatuks tsütotoksilise keemiaravi jätkemise ettenähtud annuses ja/või plaanitud ajal.

4. Sõnastades täpsemalt taotletava kombinatsioonravi sihtrühma, täpsustada vajadusel ka patsientide arvu prognoosi.

Vastus:

Ülaltoodu alusel peame NABpaklitakseeli ja gemtsitabiini kombinatsioonravi sihtrühmaks patsiente, kes diagnoosifaasis vanuses üle 75 aasta ja/või kehvast üldseisundis (ECOG \geq 2) ning patsiente, kellele ei ole võimalik ordineerida FOLFIRINOX skeemi järgi ravi täisdoosides. Lisaks – NABpaklitakseeli ja gemtsitabiinravi võib saada ka esmavalikuks haigeile, kellele erinevail (isiklikel, sotsiaalsetel jne) põhjustel ei sobi kauakestev (48h) infusioonravi. Samuti haigeile, kellele on paigaldatud sapiteede stent (tõstab infektsiooniriski) või varasemalt anamneesis infektsioonipõhised probleemid.

Taotluses esitatud patsientide arvu prognoos ja eri raviskeemide osakaalud põhinevad eelnevalt kirjeldatud eeldustel.

Taotlus „Pahaloomulise kasvajaga seotud luukoe kahjustuse ravi bisfosfonaatide või monoklonaalsete antikehadega (ravimi denosumab lisamine teenusesse)“:

1. Eesti Onkoterapia Ühing on oma kirjas 31.12.2013 selgitanud, et hetkel on „*lahendamata neerupuudulikkusega patsientide ravi, kellele praeguses komplekshinnas sisalduvad bisfosfonaadid on vastunäidustatud.*“

Zoledronaadi ega denosumabi vastunäidustuste hulgast neerupuudulikkust ei leia. Tõsi, zoledronaadi ravimiomaduste kokkuvõttes on selgitatud, et arvestades „kliiniliste ohutuse andmete puudumist zoledroonhappe kohta raske neerupuudulikkusega /.../ patsientidel ja väheste farmakokineetiliste andmete olemasolu ravimi kasutamisel raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirensi algväärtus <30 ml/min) patsientidel, ei soovitata neil“ ravimit kasutada. Ka denosumabi annustamisjuhistes on öeldud, et kogemus dialüüsiravil olevate või tõsise neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidega on piiratud. See viitab andmete puudumisele neerukahjustusega patsientide ravil mõlema preparaadiga.

NCCN ravijuhistes (v 1. 2014)

(http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf) on nii denosumabi kui zoledronaadi korral märgitud, et kumbagi ravimit ei soovitata kasutada, kui neerufunktsiooni häirele viitav kreatiniini kliirens on langenud alla 30 ml/min. Sellest tulenevalt esitada täiendav materjal, mille alusel saab väita, et denosumab on neerupuudulikkuse korral bisfosfonaatidele eelistatum.

Vastus:

Ravimi omaduste kokkuvõtete alusel ongi kokkuvõtlikult erinevused selgelt näha, arstid praktikas ka sellest lähtuvad:

Zoledroonhape:

Erihoiatused:

Zometa võib halvendada neerufunktsiooni. Potentsiaalset neerufunktsiooni kahjustuse riski võivad suurendada patsiendi dehüdreeritus, olemasolev neerukahjustus, Zometa ja teiste bisfosfonaatide korduvad ravitsükliid, samuti teiste nefrotoksiliste ravimite kasutamine. Kuigi neerukahjustuse risk on väiksem 4 mg zoledroonhappe manustamisel 15 minuti jooksul, ei ole see siiski välistatud. Pärast 4 mg zoledroonhappe esimese või ühekordse annuse manustamist on patsientidel esinenud neerufunktsiooni kahjustust, mis progresseerus kuni neerupuudulikkuse ja dialüüsivajaduseni. Kreatiniini sisaldus seerumis võib tõusta patsiendil, kes on luustikuga seotud tüsistuste vältimiseks saanud pikemat aega soovitatud annuses Zometa't.

Enne iga Zometa annuse manustamist tuleb määrata patsiendil seerumi kreatiniinisaldus. Mõõduka kuni keskmise neerupuudulikkusega luumetastaasidega patsientidele soovitatakse manustada väiksemad zoledroonhappe annused. Kui Zometa-ravi jooksul neerupuudulikkus süveneb, tuleb ravi katkestada. Ravi võib jätkata vaid siis, kui seerumi kreatiniinisaldus ei erine rohkem kui 10% algväärtusest. Ravi Zometa'ga tuleb jätkata sama annusega, mida kasutati enne ravi katkestamist.

Arvestades kliiniliste ohutuse andmete puudumist zoledroonhappe kohta raske neerupuudulikkusega (kliinilistes uuringutes seerumi kreatiniinisalduse algväärtus üle 400 mikromol/l või üle 4,5 mg/dl TIH patsientidel ja üle 265 mikromol/l või üle 3,0 mg/dl luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel) ja väheste farmakokineetiliste andmete olemasolu ravimi kasutamisel raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirensi algväärtus <30 ml/min) patsientidel, ei soovitata neil Zometa't kasutada.

Denosumab:

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

5.2. Farmakokineetika:

Neerukahjustus

Neerukahjustuse raskusaste ei mõjutanud denosumabi farmakokineetikat uuringus, milles osales 55 patsienti ilma kaugelearenenud kasvajata, kuid erineval tasemel neerufunktsiooniga, k.a dialüüsravi saavad patsiendid. Ravi ajal XGEVA'ga ei ole neerufunktsiooni jälgimine vajalik.

Denosumabi erihoiatustes neerukahjustus puudub.

Lisatud on ka uuringupublikatsioon denosumabi ja zoledroonhappe otse võrdlusest, milles on esile toodud renaalse ohutusprofiili oluline erinevus (Stopeck et al. 2010).

2. Kui palju on Eestis aastas patsiente, kellel neerupuudulikkus takistab alternatiivsete bisfosfonaatide kasutamist?

Tegelikult pole Eestis olemas registrit, mille alusel objektiivset arvu saaks välja tuua.

Taotlus „Onkoloogilise akuutse palliatiivse ravi voodipäev“:

1. Kui suur (mitu voodikohta) on/peaks olema onkoloogilise akuutse palliatiivse ravi osakond?

Vastus:

Ühtne standard puudub, voodikohtade arv peaks vastama vajadusele ja teenuse rahastatusele. Tartu Ülikooli Kliinikum on planeeritud esialgselt teenuse rakendamisel 12 voodikohta.

2. Juhul, kui teenust juba osutatakse, palume raviasutuste lõikes esitada onkoloogia ja onkoloogilise akuutse palliatiivse ravi osakonna kohta:

Vastus:

Teenust planeeritud kujul praegu süsteemselt ei osutata. Vastavat teenust vajavad patsiendid saavad vajalikku ravi kas onkoloogia või kirurgia aktiivravi osakondades või on puuduliku raviga hooldusravi osakondades või koduses toetusravis, pöörduvad probleemide lahendamiseks EMO-sse või on üldse vastava abita. Seetõttu süsteemset teenuse mahtu tabelina lisada pole võimalik.

3. Täpsustada osakonna palati, protseduuritoa ja vastuvõtukabineti osas – kas ruumi ja aparatuuri nõuded on samad kui onkoloogia erialal üldiselt? Kui ei, mille poolest erinevad?

Vastus: Jah – need võiksid olla samad kui onkoloogia erialal üldiselt.

4. Mitme patsiendi kohta peaks akuutse palliativse ravi osakonnas olema?

- a) Onkoloog – 12 patsiendi kohta
- b) Õde – 6 patsiendi kohta
- c) Hooldustöötaja – 6 patsiendi kohta
- d) Füsioterapeut – 12 patsiendi kohta
- e) Hingehoidja – võiks olla tinglikult 0,25 koormusega 12 patsiendi kohta
- f) sotsiaaltöötaja – võiks olla tinglikult 0,25 koormusega 12 patsiendi kohta

Taotlus „Kolorektaalvähi keemiaravi kuuri piirhind. Soovime tõsta keemiaravi + EGFR inhibiitori (tsetuksimabi või panitumumabi) ravi osakaalu I raviliinis (neoadjuvantne ja palliativne ravi) kokku 40% (hetkel kehtiv 10%)“:

1. Taotluses on märgitud, et eesmärgiks on tõsta EGFR-inhibiitoreid sisaldavate kuuride osakaalu neoadjuvantses või palliativses esmasliini ravis 10%-lt 40%-ni. Hetkel on neoadjuvantsena vaid 2% kuuridest, mis sisaldavad tsetuksimabi. Sellele lisaks sisaldab 24% kuuridest anti-VEGF ravimit. Taotluse punkti 5.1. all on kirjeldatud soovitud ravikuuride osakaalu uues komplekshinnas, kuid selle kujunemine ei ole läbipaistev. Palun esitada metastaatilise kolorektaalkasvajaga patsientide kõik soovitavad ravikuurid nn voodiagrammina või kastskeemina, mille abil oleks kuuride osakaalude kujunemise loogika ja võimalikud tänased puudujäägid üheselt jälgitavad. Soovime näha igas kastis patsientide arvu (koos viitega, millisele allikale tuginedes see on leitud), ravikuuri nimetust, ravikuuride eeldatavat arvu.

Vastus: Palun leidke diagramm lisana.

Eesti Onkoterapia Ühingu nimel,

Dr Anneli Elme

Dr Peeter Padrik /allkirjastatud digitaalselt/