

Tervishoiuteenuste loetelu muutmise algatamiseks vajalikud andmed

1. Taotluse algataja	
1.1. Nimi	<i>Eesti Onkoteraapia Ühing</i>
1.2. Postiaadress	<i>Puusepa 8, Tartu 51014</i>
1.3. Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel: 7319800 Faks: 7319804</i>
1.4. E-posti aadress	onkoteraapia@kliinikum.ee
1.5. Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>PEETER PADRIK, peeter.padrik@kliinikum.ee, tel 53319800</i>

2. Tervishoiuteenuse nimetus	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Febriilse neutropeenia profülaktika pika toimeajaga hematopoeetilise kasvufaktoriga, üks annus.</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	-
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
3. Tõendus põhjus	

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1, 2 ning 8.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 5.1, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

3.1. Teenuse meditsiiniline tõenduspõhisus Euroopa riikides aktsepteeritud standardite järgi.

Käesoleva taotluse eesmärgiks on lisada loetellu uus tervishoiuteenus rahastamaks tsütotoksilise keemiaravi tüsistusena tekkiva febrilise neutropeenia plaanilist profülaktikat pika toimeajaga hematopoeetilise kasvufaktoriga. Teenus eraldaks praegu eksisteerivast teenusest 304R need patsiendid, kes tõenduspõhiste kriteeriumite alusel vajavad pikaajalist profülaktikat eluohtliku neutropeenia vältimiseks ning pakuks seda neile patsientidele parimal võimalikul viisil (ühe subkutaanse süstina ravitsükli kohta ambulatoorselt, ilma kaasuva vajaduseta vererakkude arvu kontrollanalüüsideks ja arst-/laborikülastusteks). Arvestades selliste patsientide rasket põhihaigust ei ole võimalik taotletava teenuse paremust ignoreerida. Samuti on taotletava teenuse lisamine eriti oluline nt kaugemates maapiirkondades elavate patsientide puhul, kes peavad ravi optimeerimise eesmärgil sageli spetsiaalselt ravikesskusi külastama.

Profülaktika puhul on tegemist põhimõtteliselt erineva kasutusnäidustusega praegu tervishoiuteenuste loetelus sisalduvast teenusest 304R, mille nimetus on „*Ravi granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga, ühe päeva raviannus*“.

Ravi puhul manustatakse hematopoeetilist kasvufaktorit eesmärgiga lühendada juba tekkinud (febrilise) neutropeenia kestust ja raskusastet. Sellisel juhul on õigustatud lühikese toimeajaga hematopoeetilise kasvufaktori nn „täppis“-manustamine üks kord päevas kuni leukotsüütide madalseisu ületamiseni.

Plaanilise profülaktika eesmärgiks on hematopoeetilise kasvufaktori ennetav manustamine, hoidmaks ära febrilise neutropeenia tekkeohtu ja lühendamaks luuüdi kahjustusest tingitud leukotsüütide madalseisu kestust. Profülaktika eesmärk on keemiaravi tüsistuste sihipärane ärahoidmine ning tagada keemiaravi õigeaegne manustamine annuseid vähendamata, eriti juhtudel, kui sellest sõltub tõendatult kasvujavastase ravi tulemuslikkus. Plaaniline profülaktika võib olla primaarne või sekundaarne, sõltuvalt sellest, kas seda rakendatakse teadlikult alates esimesest keemiaravitsüklist, enne neutropeenia teket või pärast esimest febrilise neutropeenia episoodi, järgnevaates ravitsükklites.

Neutropeenia on tsütotoksilise keemiaravi peamine annust piirav toksiline kõrvaltoime. 4. raskusastme neutropeenia on määratletud neutrofiilsete leukotsüütide absoluutarvu langusena $<0,5 \times 10^9/l$. Kui nimetatud neutrofiilide absoluutarvu langusega kaasneb palavik $\geq 38,5^\circ C$, on tegemist febrilise neutropeeniaga, mis tavaliselt viitab infektsioonile ning on seotud märkimisväärse haigestumuse ja suremusega. Uuringus 41779 patsiendiga, kes hospitaliseeriti febrilise neutropeenia tõttu, hinnati febrilise neutropeenia suremuseks 9,5% (95% usaldusvahemik: 9,2%; 9,8%). Kaasuvate ohuteguritega või kaasuvate haigustega patsientide suremus on uuringute põhjal vahemikus 24%...82%. Febrilise neutropeeniaga patsiendid üldjuhul hospitaliseeritakse parenteraalseks antibakteriaalseks raviks. Uuringud on näidanud, et febriline neutropeenia sunnib edasise tsütotoksilise keemiaravi annuseid vähendada ja manustamist edasi lükkama, millel on teadaolevalt negatiivne mõju patsientide suremusele pahaloomulise kasvaja tõttu. Rinnavähiga patsientide elulemuse retrospektiivne analüüs näitas, et patsientidel, kellele manustati vähemalt 85% plaanilisest annusest, oli 30 aasta elulemus 40% (95% usaldusvahemik: 26%; 55%) ja patsientidel, kellele manustati vähem kui 85% plaanilisest annusest oli vastav näitaja ainult 21% (95% usaldusvahemik: 14%; 26%).

Tulenevalt hematopoeetilist kasvufaktorite kasutuse rahastamise suhtelisest jäikususest ei ole Eestis senini ravi ja profülaktilise kasutamist eristatud ning sellega on kaasnenud vajadus kasutada teatud sundlahendusi patsientide koduse ravi korraldamisel. Teine soovimatu kaasnäht on teatud patsientide kontingendi tõenäoliselt suboptimaalne ravi, mis väljendub selles, et kui avaldatud kliinilistes uuringutes ning kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõtetes manustatakse hematopoeetilisi kasvufaktoreid 9...14 korda keemiaravi tsükli kohta, mis on vajalik toimeaeg leukotsüütide madalseisu ületamiseks, siis püsib Eestis keskmine manustamiskordade arv visalt alla 6, nagu näitab Haigekassa statistika. Leukopeenia ravi ja profülaktika selge eristamine teenuste loetelus tooks endaga kaasa soovitud selguse ning aitaks oluliselt parandada kasvajaga patsientide elu ja ravi kvaliteeti ning tulemuslikkust.

Jrk nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet'	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostumus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Kõik loetletud publikatsioonid käsitlevad hematopoeetiliste kasvufaktorite profülaktilist kasutust</i>								
1.	Kuderer N.M. jt JCO 25; 21; 2007	A Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs, mis hõlmab 17 uuringut	3493 patsienti soliidtuumori või lümfoomiga	Esmane profülaktika hematopoeetilise kasvufaktoriga. <i>Lubatud olid ka uuringud, milles algselt platseeborühma kuulunud patsiendid said edaspidi sekundaarset profülaktikat pärast febrilse neutropeenia teket.</i>	Infektsioonidest tingitud suuremus; nn varajane suuremus (mistahes põhjusel suuremus keemiaraviperioodil)	RDI (relative dose intensity) suhteline annuse intensiivsus; kõrvaltoimed	Platseebo	-
2.	Pinto L. jt Curr Med Res and Opin 23; 9; 2007	A Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs, mis hõlmab 5 uuringut	617 patsienti soliidtuumori või lümfoomiga	Pegfilgrastiim ettenähtus annuses (100 µg/kg või fikseeritud annus 6 mg) üks kord neutropeenia profülaktikaks	4. raskusastme neutropeenia; febriline neutropeenia; febriline neutropeenia; neutrofiilide arvu taastumine	Luuvalu (peamine kõrvaltoime)	Filgrastiim (5 µg/kg päevas) neutropeenia profülaktikaks	-
3.	Cooper K.L. jt BMC Cancer 11:404; 2011	A Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs, mis hõlmab 25 uuringut	4710 patsienti soliidtuumori või lümfoomiga	Hematopoeetiline kasvufaktor	Febriline neutropeenia kõikides keemiaravi tsüklites		Platseebo	-
4.	Holmes B.A. jt. JCO 20; 3; 2002	B Randomiseeritud, topeltpime, mitmekeskuseline uuring	310 patsienti rinnanäärme kartsinoomiga, kes said keemiaravi dotsetakseeli ja doksorubiitsiiniga	Pegfilgrastiim 100 µg/kg s.c. üks kord keemiaravi tsükli kohta	4. raskusastme neutropeenia esimeses ja järgnevas keemiaravi tsüklites; kõrvaltoimete esinemine	Febrilise neutropeenia tekkesagedus; aeg neutrofiilide madalseisu ületamiseni	Filgrastiim 5 µg/kg päevas	

A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul);

C – kaheldav või nõrgalt tõendus põhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõendus põhine on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

5.	Green M.D. jt Ann Oncol 14; 2003	B Randomiseeritud, topeltpime, mitmekeskuseline uuring	157 patsienti rinnanäärme kartsinoomiga, kes said keemiaravi dotsetakseeli ja doksorubitsiiniga	Pegfilgrastiim 6 mg s.c. üks kord keemiaravi tsükli kohta	4. raskusastme neutropeenia esimeses ja järgnevates keemiaravi tsükliites; kõrvaltoimete esinemine	Febriilse neutropeenia tekkesagedus; aeg neutrofiilide madalseisu ületamiseni	Filgrastiim 5 µg/kg üks kord päevas kuni neutrofiilide arvu taastumiseni v maksimaalselt 14 päeva, sõltuvalt, kumb saavutatakse esimesena	
6.	Vogel C.L. jt JCO 23; 6; 2005	B Randomiseeritud, topeltpime, mitmekeskuseline uuring	928 patsienti rinnanäärme kartsinoomiga, kes said keemiaravi dotsetakseeliga	Pegfilgrastiim 6 mg s.c. üks kord keemiaravi tsükli kohta	Febriilse neutropeenia määr	Hospitaliseerimiste määr febrilise neutropeenia tõttu; antibakteriaalse ravi vajadus neutropeenia tõttu; Keemiaravi plaanipärasus; ohutus	Platseebo	

3.2. kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Vastavalt rahvusvahelistele tõendus põhiste juhiste (ESMO, EORTC, ASCO – kõik lisatud) on febrilise neutropeenia rutiinne profülaktika näidustatud, kui selle tekkerisk on $\geq 20\%$.

Kehtestatud piirväärtus rajaneb kahel randomiseeritud kontrollitud uuringul, milles tõestati granulotsüütide koloonia kasvufaktorist (G-CSF) saadav kasu tsütotoksilise keemiaravi korral, mille teadaolev febrilise neutropeenia tekkerisk on kuni 20%.

Vastavalt ESMO juhisele on mõned enamlevinud keemiaravi skeemid, millega kaasneb vähemalt 20% febrilise neutropeenia oht järgmised:

Kasvaja	Skeem	Toimeained
Põievähk	MVAC	metotreksaat, vinblastiin, doksorubitsiin, tsisplatiin
	TC	paklitakseel, tsisplatiin
Rinnavähk	TAC	dotsetakseel, doksorubitsiin, tsüklofosfamiid
	AC/T dose dense	doksorubitsiin, tsüklofosfamiid, paklitakseel
Emakakaelavähk	TC	paklitakseel, tsisplatiin
Maovähk	DCF	dotsetakseel, tsisplatiin, fluorouratsiil
Pea ja kaelapiirkonna vähk		Paklitakseel, ifosfamiid, mesna, tsisplatiin
Mitte-Hodgkini lümfoom	CHOP-14	tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin, prednisoloon
	ICE	ifosfamiid, karboplatiin, etoposiid
	RICE	rituksimab, ifosfamiid, karboplatiin, etoposiid
	DHAP	deksametasoon, tsisplatiin, tsütaraabin
Mitte-väikerakk kopsuvähk	DP	dotsetakseel, karboplatiin
Munasarjavähk		topotekaan
Sarkoom	MAID	mesna, doksorubitsiin, ifosfamiid, etoposiid
		doksorubitsiin, ifosfamiid
Väikerakk-kopsuvähk	CAE	tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, etoposiid
		topotekaan
Munandivähk	VIP	vinblastiin, ifosfamiid, tsisplatiin

Kõik tabelis loetletud skeemid kujutavad endast üldlevinud tavapäraseid raviskeeme ja on ka Eesti keskustes kasutusel.

Samuti on rutiinne profülaktika näidustatud, kui seda õigustavad kaasuvad ohutegurid või kaasuvad haigused või teostatakse tsütotoksilist keemiaravi kuratiivse eesmärgiga ning ravi hilinemine ja annuse langetamine võib ohustada ravi tulemuslikkust.

Kaasuvad ohutegurid, mille korral on granulotsüütide kasvufaktori manustamine põhjendatud, on järgmised:

1. vanus üle 65 aasta, halb üldseisund,
2. varasemad febrilise neutropeenia episoodid,
3. kaasuvad haigused (diabeet, südame-veresoonkonna haigused), lahtised haavad,
4. kaasuv süsteemne infektsioon, nt HIV, sepsis, seeninfektsioon jne,
5. puudulik luuüdi reserv (neutrofiilsete leukotsüütide absoluutarv $< 1,5 \times 10^9/l$) eelneva ravi tagajärjel või kasvaja leviku tõttu luuüdisse,
6. kombineeritud radiokemoteraapia.

Olukorrad, kui keemiaravi edasilükkamine või annuse langetamine, mis ohustab ravi tulemuslikkust on näiteks järgmised:

1. agressiivse mitte-Hodgkini lümfoomi kuratiivse eesmärgiga ravi ≥ 65 -aastastel patsientidel;
2. teatud rinnavähi raviskeemid, nt varajases staadiumis rinnavähi adjuvantravi TAC või FEC100 raviskeemi alusel.

Vastavalt uuringutele ja ametlikule ravimomaduste kokkuvõttele peab granulotsüütide kasvufaktorit manustama 10...14 päeva, mis on vajalik neutrofiilide absoluutarvu normaliseerumiseni soovitud tasemel pärast keemiaravijärgset madalseisu.

3.3. viited rahvusvahelisele teaduskirjandusele;

Vt p3.1

3.4. võrdlus kasutatavate alternatiivsete meetoditega (ja ravimitega) Eestis ja mujal maailmas;

Plaaniline profülaktika pika toimeajaga hematopoeetilise kasvufaktoriga on tänapäeva ravistandard ning seda rahastatakse kõikides arenenud riikides. Tsütotoksilist keemiaravi saavate kasvajaga patsientide seisukohalt on oluline ravimi ühekordse manustamisega saavutatav pikaajaline kaitse neutropeenია vastu. Taotluse refereeritud uuringud näitavad, et pegfilgrastiim vähendab febrilise ja 4. astme neutropeeniat teket oluliselt enam (34%) kui lühikese toimeajaga kasvufaktorid. Sellega kasneb haiglaravi vajaduse ja intravenoosse antibakteriaalse ravi vajaduse oluline vähenemine. Praeguse, tõenäoliselt suboptimaalse kestusega profülaktika (Eestis keskm 5...6 päeva) asendamine tõendus põhiselt vajaliku 10-päevase toimega parandaks patsientide ravi tulemuslikkust ning vähendaks varajast suremust ning infektsioonidest tingitud suremust.

4. Näidustused

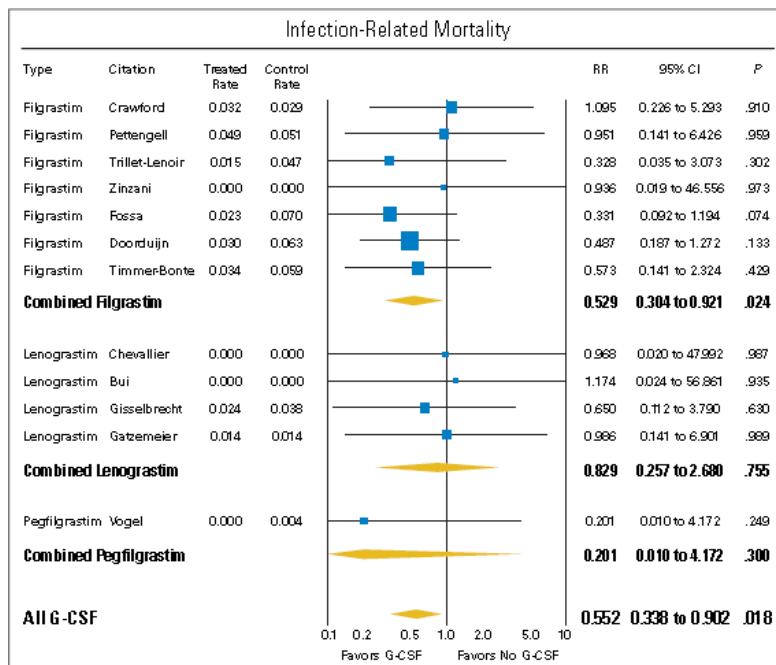
4.1. meditsiinilised näidustused teenuse osutamiseks;

Pegfilgrastiimi ametlik näidustus on:

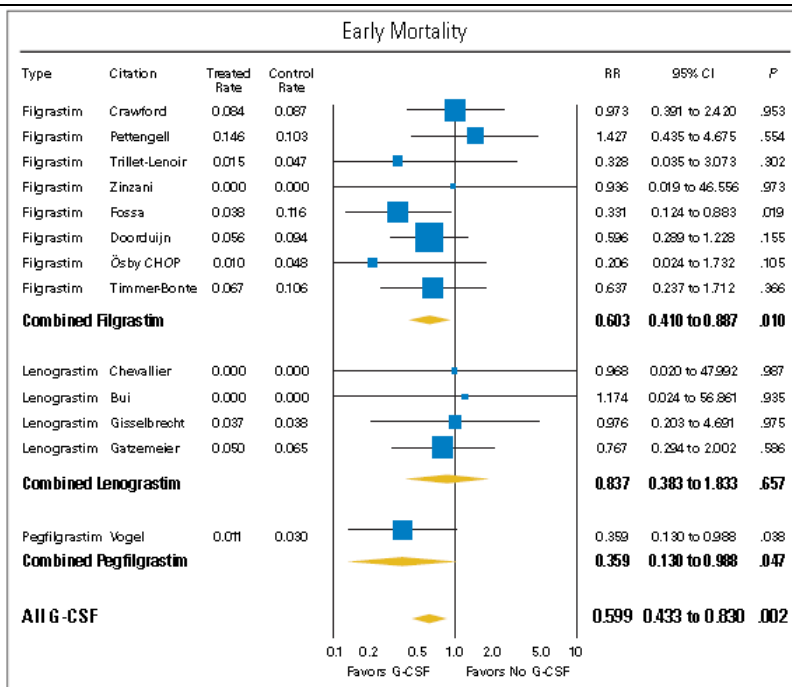
Neutropeeniat kestuse ja febrilise neutropeeniat esinemissageduse vähendamine patsientidel, kes saavad pahaloomulise kasvaja (välja arvatud krooniline müeloidne leukeemia ja müelodüsplastilised sündroomid) vastast tsütotoksilist keemiaravi.

4.2. keskmised oodatavad ravitulemused (lühij- ja pikaajaline prognoos);

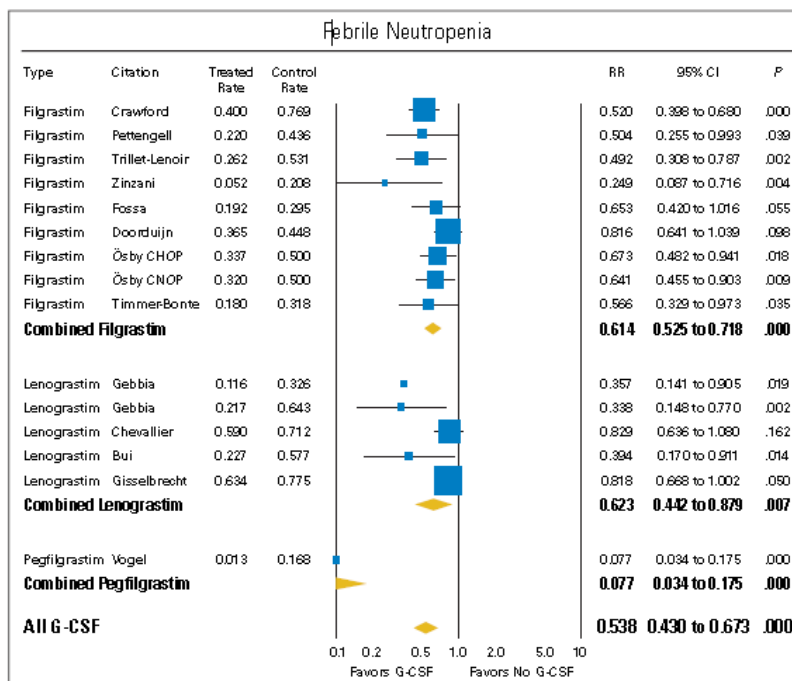
Meta-analüüs (p3.1 nr1) näitab, et hematopoeetiliste kasvufaktorite profülaktiline kasutamine vähendab olulisel määral infektsioonidega seotud suremust: suhteline risk platseeboga võrreldes väheneb 45% (RR=0,55; 95% CI 0,33...0,90; p=0,018):



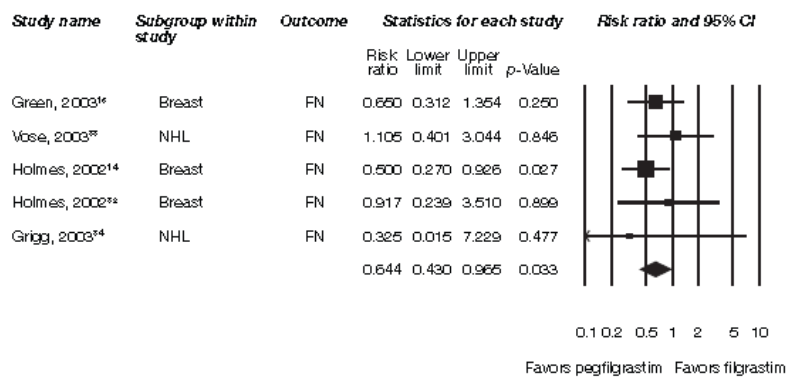
Profülaktika hematopoeetiliste kasvufaktoritega vähendab patsientide varajast suremust (surm mistahes põhjusel keemiaravi perioodil, mis kajastab ennekõike seost ravi toksilisusega, mitte põhi- v kaasuva haigusega). Varajase suremuse suhteline risk väheneb 40% (RR=0,60; 95% CI: 0,43...0,83; p=0,002)



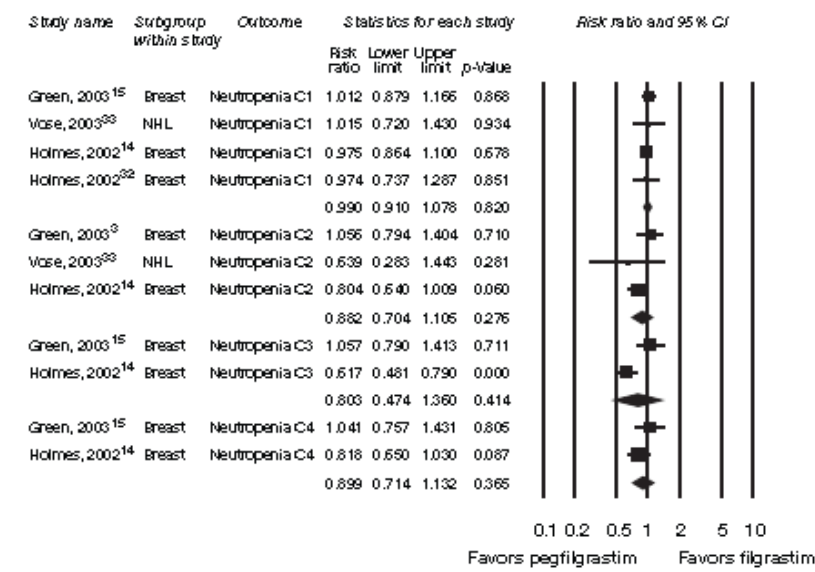
Febriilse neutropeenia tekkerisk väheneb olulisel määral, 46% võrra (RR=0,54; 95% CI: 0,43...0,67; p<0,0001):



Metaanalüüs, mis võrdles pegfilgrastiimi filgrastiimiga (p3..1, nr 2) näitas, et febrilse neutropeenia tekkesagedus kogu keemiaravi vältel on pegfilgrastiimiga madalam kui filgrastiimiga, (RR =0,64; 95% CI:0,43...0,97):

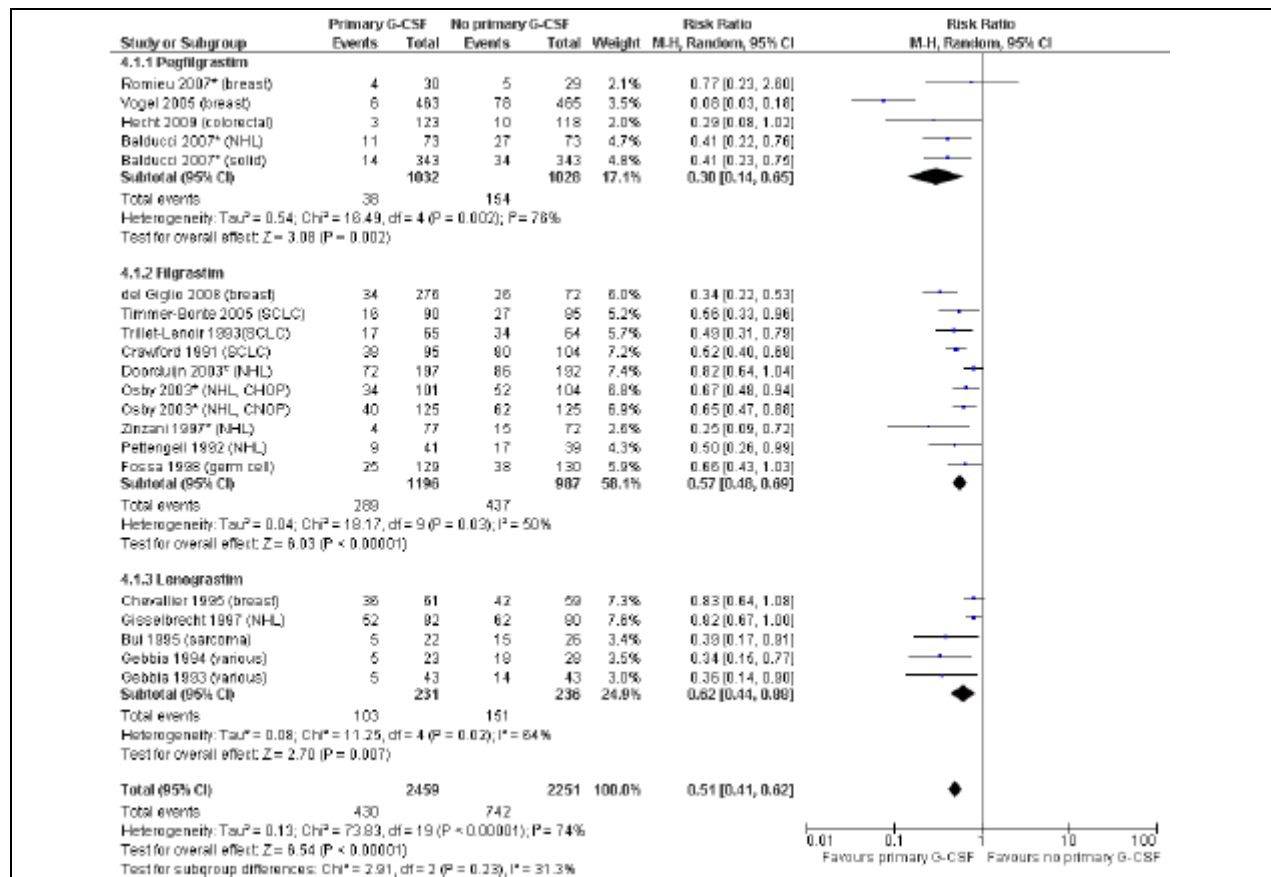


4. raskusastme neutropeenia vähendamisel oli pegfilgrastiim filgrastiimiga samaväärne:

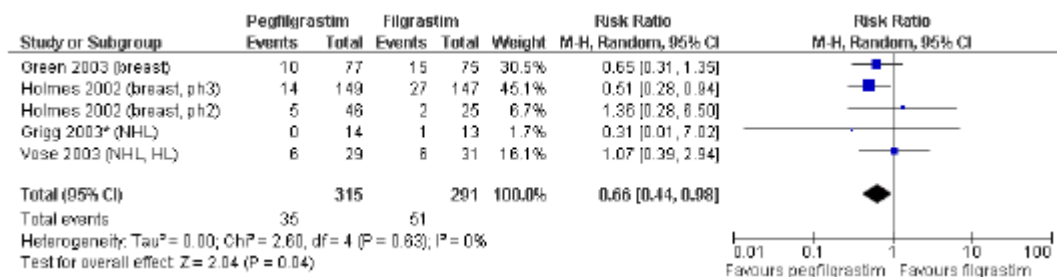


Värskem ja suurim süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs (p3.1, nr 3) hõlmab kahte eelnevasse kaasatud uuringud ning lisaks uuemad uuringud, mis on avaldatud ajavahemikus 2006...12/2009. Kirjandusotsinguga leiti 4 täiendavat randomiseeritud kliinilist uuringut, mis võrdlesid pegfilgrastiimi platseeboga kolorektaalkartsinoomi, rinnanäärme kartsinoomi, teiste soliidtuumoritega ja mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel. Uuringutes manustati filgrastiimi ja lenograstiimi 10...14 korda.

Esmane profülaktika hematopoeetiliste kasvukatoritega vähendas oluliselt febrilise neutropeenia tekkeriski 49% võrra (RR=0,51; 95% CI: 0,41...0,62):



Samas metaanalüüsis võrreldi eraldi pegfilgrastiimi filgrastiimiga 5 uuringu põhjal. Analüüs tõestas, et pegfilgrastiim on filgrastiimist oluliselt efektiivsem. Febrilise neutropeenia risk on pegfilgrastiimiga 34% väiksem kui filgrastiimiga (RR=0,66; 95% CI: 0,44...0,98):



Pegfilgrastiimi profülaktiline manustamine vähendab oluliselt febrilise neutropeenia teket, hospitaliseerimist ja antibakteriaalsete ravimite kasutust (vt p3.1, nr 6):

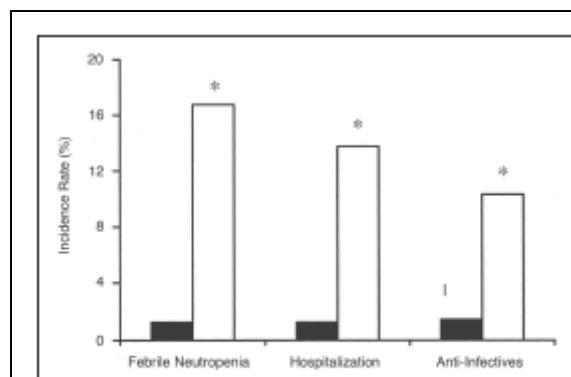


Fig 3. Pegfilgrastim reduces the incidence of febrile neutropenia and the need for hospitalization and intravenous anti-infectives as a result of febrile neutropenia. (solid bars) Pegfilgrastim, n = 463; (open bars) placebo, n = 465. (*) P < .001.

Febrilise neutropeenia tekkesagedus pegfilgrastiimi ja platseebo korral on vastavalt 1% ja 17%, p<0,001;

Hospitaliseerimiste määr 1% vs 14%, p<0,001

i.v. antibakteriaalne ravifebrilise neutropeenia tõttu 2% vs 10%, p<0,001

4.3. ravi võimalikud kõrvaltoimed

Pegfilgrastiimi ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasem kõrvaltoime on luuvalu (väga sage ($\geq 1/10$)) ja lihas-skeleti valu (väga sage ($\geq 1/10$)). Luuvalu on üldiselt kerge kuni mõõdukas, mööduv ja allub enamikul patsientidest standardsetele valuvaigistitele.

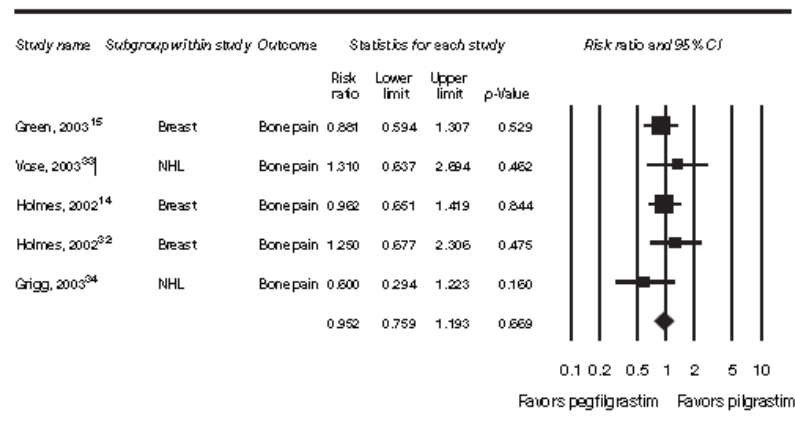
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) esinevad ülitundlikkusreaktsioonid, k.a nahalööve, utrikaaria, angiödeem, düspnoe, erüteem, õhetus ja hüpotensioon. Võib tekkida tõsine allergiline reaktsioon, k.a anafülaksia.

Pärast granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori manustamist keemiaravi saavatele kasvajaga patsientidele on harva ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mis võib

olla eluohtlik, kui seda ei ravita õigeaegselt. Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) võib tekkida splenomegalia, mis on üldjuhul asümptomaatiline. Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) on teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, k.a interstitsiaalne pneumoonia, kopsuödeem, infiltraadid kopsus ja kopsufibroos. Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) on juhtude tulemuseks olnud hingamispuudulikkus või täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom (ARDS), mis võib olla fataalne.

Otsesed võrdlusuuringud ja nende analüüsid, mida käesolev taotlus refereerib näitavad, et pegfilgrastiimi ja lühikese toimeajaga hematopoeetiliste kasvufaktorite ohutusprofiilid ei erine.

Refereeritud metaanalüüs näitas, et pegfilgrastiim põhjustab luuvalu samavõrra filgrastiimiga, vastavalt 25%...45% ja 26%...50%:



4.4. isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei ole asjakohane

5. Vajadus

5.1. eeldatav patsientide hulk Eestis (lühiki- ja pikaajaline prognoos)

Teenust 304R on aastatel 2010...2012 kasutatud järgnevalt:

2010: 5763 korda

2011: 9477 korda

2012: 13530 korda

Suur kasv on kooskõlas keemiaravi lisandumise ja intensiivistumisega ning on põhjendatud eeldada kasvu jätkumist lähiaastatel keskmiselt 30% aastas.

Hematopoeetiliste faktorite pikemaajalist manustmist vajavate patsientide osakaal on Haigekassa andmetel ligikaudu 13% patsientide üldarvust. 2012. a. tasus Haigekassa PERH-ile kokku 1564 raviarvet, mis sisaldasid teenust 304R (Ravi granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga, ühe päeva raviannus). Neist 202 arvet sisaldasid nimetatud teenust ≥ 10 korda, selles valimis oli keskmine teenuskordade arv arve kohta 13, 156 arvel oli teenuskordade arv 10...14. Nimetatud juhtudel on põhjendatud pika toimeajaga pegfilgrastiimi kasutamine lühikese toimeajaga ja iga päev manustatava filgrastiimi asemel.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t* 2015	Patsientide arv aastal t+1 2016	Patsientide arv aastal t+2 2017	Patsientide arv aastal t+3 2018
1	2	3	4	5

C##	160	210	270	350
-----	-----	-----	-----	-----

Haigekassa andmed näitavad, et teenust 304R sisaldavate raviarvete arv ühe patsiendi kohta aastas on keskmiselt 3. Alljärgnevalt on eeldatud, et taotletavat uut profülaktilist teenust kasutatakse keskmiselt 4 korda patsiendi kohta aastas. Samavõrra väheneks teenuse 304R kasutamine (x10):

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal <i>t</i> 2015	Teenuse maht aastal <i>t+1</i> 2016	Teenuse maht aastal <i>t+2</i> 2017	Teenuse maht aastal <i>t+3</i> 2018
1	2	3	4	
Taotletav teenus				
Teenuse 304R vähenemine	- 144 000	- 188 000	- 242 000	- 314 000
Lisakulu (eelarvemõju)				

**t* – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2. andmed Euroopa Liidu riikide või kandidaatriikide avaliku sektori kaudu finantseeritava tervishoiusüsteemi poolt kaetud vajaduste kohta;

Pegfilgrastiim on omaette ravimina riiklikult rahastatav kõikides EL liikmesriikides, k.a Läti ja Leedu.

6. Tegevuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht: palat, protseduuride tuba, operatsioonituba või muu koht;

Ravim on eeltäidetud süstlas. Ravimit manustatakse subkutaanselt kas raviasutuses või ambulatoorselt, k.a iseseisev manustamine kodus

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Ei ole vajalik

6.3. ravitoimingu kirjeldus;

Subkutaanne süst, üks kord ravitsükli kohta 24 tundi pärast keemiaravi manustamist

6.4. patsiendi hilisema jälgimise, järelravi, rehabilitatsiooni, ravimite ja muu vajadus;

Ei erine pahaloomulise kasvajaga patsiendi tavapärasest jälgimisest

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja: regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst või muu;

Regionaalhaigla.

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi.

7.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Ei ole asjakohane

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Ei ole asjakohane

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse kulud (hind);

Ravimi NEULASTA (pegfilgrastiim) 10 mg/ml- 0,6 ml (6 mg) eeltäidetud süstal N1 eurot.

<p>8.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused, mõju tema sissetulekutele;</p> <p>Ambulatoorsed valuvaigistid vajadusel.</p> <p>8.3. täiendavalt kompenseeritavad ravimid</p> <p>Puuduvad</p> <p>8.4. sotsiaalabi vajadus töövõimetuse perioodil</p> <p>Taotletav teenus ei mõjuta patsientide sotsiaalabi vajadust</p> <p>8.5. töövõime taastamise kulu töövõimetuse perioodil;</p> <p>Ei ole asjakohane</p> <p>8.6. kulude võrdlus alternatiivsete meetodite kuludega, sealhulgas teiste loetelus olevate teenuste kuludega</p> <p>Pika toimeajaga hematopoeetilise kasvufaktoriga plaanilise profülaktika otse võrdlus lühikese toimeajaga hematopoeetilise kasvufaktori lühiajalise manustamisega ravi eesmärgil ei ole asjakohane, sest tegemist on erinevate patsiendigruppide ja ravieesmärkidega.</p> <p>Pika toimeajaga hematopoeetilist kasvufaktorit manustatakse teatud kindlate kriteeriumite alusel kindlaksmääratud patsientidele (vt p3.2), kellele lühikese toimeajaga faktori manustamine ei ole õigustatud:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Febriilse neutropeenia teadaolev risk üle 20% ja/või eelnev febrilise neutropeenia episood keemiaravi tagajärjel 2. Ravi edasilükkamine või annuse vähendamine ohustab ravi tulemuslikkust 3. Kaasuvad haigused suurendavad febrilise neutropeenia tekkeohtu 4. Ravimi igapäevane manustamine on raskendatud või võimatu ning vajalike kontrollvisiitide ja vereanalüüside võimalus puudub. 	
<p>9. Omaosalus</p>	
<p>9.1 elukvaliteeti parandav toime, võrreldes meditsiinilise vajadusega;</p> <p>Teenuse parandab ravi tulemuslikkust nii üldise elulemuse osas (väheneb suremus infektsioossete tüsistuste ja nn varajane suremus keemiaravi toksilisuse tagajärjel), kaasuva haigestumuse osas, aga ka patsientide elukvaliteeti (haiglaravi vajaduse ja intravenoosse antibakteriaalse ravi vajaduse vähenemine), manustamiskordade arvu 10-kordne vähenemine, arstikülastuste ja ambulatoorsete kontrollanalüüside arvu vähenemine.</p> <p>9.2 meditsiinilise probleemi põhjuslik seotus inimese teadlike valikutega;</p> <p>Meditsiiniline probleem ei ole seotud inimese teadlike valikutega.</p> <p>9.3 hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult;</p> <p>Patsientide omaosalus ei ole vajalik ega põhjendatud.</p>	
<p>10. Esitamise kuupäev</p>	<p>31.12.2013</p>
<p>11. Esitaja nimi ja allkiri</p>	<p>Peeter Padrik /allkirjastatud digitaalselt/</p>
<p>12. Kasutatud kirjandus</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kuderer N, Dale D, Crawford J, Cosler L, Lyman G: Mortality, Morbidity, and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients. CANCER 2006, 106:2258-2266. 2. Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, Daidone M, Pilotti S, Gianni L, et al: 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. BMJ 2005, 330:217-222. 3. Timmer-Bonte J, de Boo T, Smit H, Biesma B, Wilschut F, Cheragwandi S, et al: Prevention of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia by Prophylactic Antibiotics Plus or Minus Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Small-Cell Lung Cancer: A Dutch Randomized Phase III Study. J Clin Oncol 2005, 23:7974-7984. 4. Vogel C, Wojtukiewicz M, Carroll R, Tjulandin S, Barajas-Figueroa L, Wiens B, et al: First and Subsequent Cycle Use of Pegfilgrastim Prevents Febrile Neutropenia in Patients With Breast Cancer: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. J Clin Oncol 2005, 23:1178-1184. 	

5. [Green M. D. Et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Annals of Oncology 14: 29–35, 2003](#)
6. [Holmes F.A. et al. Blinded, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Single Administration Pegfilgrastim Once per Cycle Versus Daily Filgrastim as an Adjunct to Chemotherapy in Patients With High-Risk Stage II or Stage III/IV Breast Cancer. J Clin Oncol. 2002, 20: 727-731.](#)
7. [Siena S. et al. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. Oncology reports 10: 715-724, 2003](#)
8. [Pinto L. et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. Current Medical Research and Opinion; Vol. 23, 2007, 2283–2295](#)
9. [Cooper K.L et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2011, 11:404, <http://www.biomedcentral.com>.](#)