

Ülevaade Ravimiameti 30. aastapäeva konverentsil „Ravimid, patsient ja innovatsioon“ käsitletud teemadest

Liis Prii, Stella Sulaoja, Heili Tikk, Klara Saar, Evelin Saar, Siim Suutre,
Allan Reinapae – Ravimiamet

Ravimiohutus – kellele, milleks ja kuidas? Kelle mure?

Konverentsi esimese ettekande enda kolmest unistusest pidas perearst dr Katrin Martinson. Esimene unistus hõlmab patsiendiohutuse teadlikkuse suurendamist perearstikeskustes. Patsiendiohujuhtumid võib laias laastus jagada kaheks: ohujuhtumid (tekkis oht patsiendile, aga mitte otseselt kahju), mida kirjanuduse andmetel esineb hinnanguliselt 2–3%, ning kahjujuhtumid (tekkis otsene kahju patsiendile), mida tuleb ette ligikaudu 12,6%. Patsiendiohujuhtumid jäävad esmatasandil sageli registreerimata.

Patsiendiohutuse parandamiseks peremeditsiinis on oluline mõista, kui sageli, missugust tüüpi ja millise mõjuga juhtumid tekivad. Patsiendi ohutegurite uuringutes osalenud perearstid kirjeldasid ohutegureid sarnaselt kirjanduses tooduga. Kõige enam nimetati ohuteguritena diagnoosimist, ravimeid ja suhtlust. Perearstid hindasid kõige sagedasemateks ohuolukordi suhtlusvaldkonnas. Kõige tugevama mõjuga valdkonnaks hinnati patsiendi enda otsustega seotud teemasid. Kirjanduse andmetel sisaldab 3–5% perearstide kirjutatud retseptidest ohutegurit ning nendest omakorda kolmandik on potentsiaalselt tõsise mõjuga patsiendi tervisele. Tavapärased ohud on omavahel sobimatute ravimite määramine, teadaolevate allergiate eiramine, vale ravimi määramine või ravimite väljaostmisel tekkivad eksimused (ravimi puudulik markeering või vale ravimi väljastamine).

See viibki teise unistuseni – digitaalsete ravimileheni. See võiks olla nähtav patsiendile, arstile, õele ja apteekrile ning seotud retseptikeskusega, olla alla laaditav ja vajaduse korral välja printitav. Uut ravimit määrav arst peab kinnitama tervikliku ravimilehe ning proviisor või farmatseut peab kinnitama ravimilehe, kui lisab skeemi käsimüügi-ravimi. Kolmas unistus on, et kõik apteegis väljastatud ravimid oleksid korrektselt ja selgelt markeeritud, et pakendile lisataks apteegis trükitud silt infoga, kellele on ravim määratud, ja kasutamisoetus. Kolm ilusat unistust, millest osa on ka täitumas.

Apteeker Kadri Villemson märkis, et patsiendikeskse tervishoiusüsteemi aluseks on teabevahetus, sh infosüsteemide integreeritus nii arsti-patsiendi, patsiendi-apteekri kui ka apteekri-arsti suunal.

Ka apteekrid peavad vajalikuks erialadeülese ravimilehe kasutuselevõttu, kus kajastuksid kõik patsiendi ravimid, info tekkinud koos- ja kõrvaltoimete, ravisoostumuse ja terviseprobleemide kohta. See võimaldaks apteekril patsienti parimal moel nõustada, arvestades tema tervislikku olukorda ja raviskeemi, samuti hinnata võimalikke koos- ja kõrvaltoimeid ning arstiga teavet vahetada. Ravimilehe peaks (eriti eakatele) patsientidele andma paberil. Ravimilehest on kasu, kui seda regulaarselt üle vaadatakse, arstid peaksid seal kustutama üleliigsed retseptid, et nende alusel ekslikult valet ravimit ei ostetaks ega kasutataks.

Apteekrid tunnevad puudust kiirest infovahetusest raviarstidega, et ravimit väljastades raviskeemi puudutavad küsimused kohe lahendada. Apteeker saaks anda täiendava tagasiside, kui patsient pöördub kõrvaltoime kaebusega apteekri poole või on viiteid ravimi kuritarvitamisele. Praegu täidab patsient arsti-apteekri otsekontakti puudumisel tekkivaid lünki ning osa teavet võib jääda igal suunal edasi andmata.

Patsiendi nõustamiseks tuleb võtta aega igal tasandil. Patsiendile esmakordselt ravi määrates räägib arst ravimi kasutamisest. Täiendavalt selgitab apteeker, kuidas ravimit kasutada ja säilitada, mida teha, kui ilmnevad kõrvaltoimed, mida teha kõlbmatute ravimitega. Igas apteegis võiks olla eraldi nõustamiskabinet ning seni pilootprojektina katsetatud ravimite kasutamise ja hindamise teenus võiks muutuda laiemalt kättesaadavaks. Ravimipakendile ravimiskeemi, patsiendi nime ja ravimi säilitamise juhisega sildi trükkimine võiks olla osa tavapärasest nõustamisest.

Apteeker on tervishoiutöötaja ja valmis osutama teisigi terviseedenduslikke teenuseid või pikendada kordusretsepte. Apteegiteenus peaks olema tervishoiuteenus ning lahutamatu osa patsiendikesksest tervishoiusüsteemist. Patsiendikindlustuse ja -ohutuse süsteemi loomine võiks olla ühine eesmärk.

Eesti Õdede Liidu president Anneli Kannus, kes konverentsil esindas seekord hoopis patsiendi vaadet, rääkis, kuidas jõuab ravi-

miinfo patsiendini ning millised takistused võivad selles esineda. Oluline on, kes, millal ja millist infot annab, millist infot tahetakse ning millist saadakse.

Kroonilise haigusega patsiendil võib olla kasutusel palju ravi-meid, mistõttu infot on palju ja see on raskesti hoomatav. Info ravimi manustamise kohta võib olla mitmeti mõistetav, näiteks juhul kui ravimit tuleb manustada toidust või kellaajast sõltuvalt, võiks patsient saada võimalikult täpsed juhised (kui pikk aeg jätta söömise ja ravimi manustamise vahele, millise arvu tundide järel ravimit võtta jm). Patsient peab mõistma, miks ta ravimit vajab, ja seda eriti ravimite puhul, mille manustamise järel patsient füüsiliselt parandavat toimet ei tunnetata.

Oluline on rääkida ka ravimi kõrvaltoimetest. Seejuures tuleb seda teha patsiendile sobival viisil, selgitada tuleks ka seda, mida kõrvaltoimete tekkimisel ette võtta. Puuduvad kindlad kokkulepped, kes ja millist infot patsiendile ravimite kohta jagab ning vajalik oleks seada selgemad piirid, millist infot jagavad arst, õde ja apteeker.

Uued ravimid, vaktsiinid, uued tehnoloogiad ja perspektiivid ravimiarenduses

Professor Pärt Peterson rääkis nutikatest rakuravimitest. Kimäärse antigeeni retseptoriga T-rakud (CAR-T) on patsiendi verest eraldatud T-rakud, mille gene on laboris muudetud nii, et rakud tekitaks oma membraanile B-rakku äratundva kimäärse retseptori. CAR-T-rakkude pinnal olev retseptor seondub B-rakkude pinnamarkeriga (nt CD19). Sellisel õpetatakse T-rakud B-rakke hävitama ja seejärel viiakse CAR-T-rakud patsiendi organismi tagasi. Praeguse seisuga on CAR-T-rakud kasutusel lümfoomide (nt äge lümfoblastne leukeemia, krooniline lümfootsütaarne leukeemia, difuusne B-suurerakuline lümfoom) ja hulгимüeloomi raviks. Euroopa

Liidu müügiloa on saanud neli CAR-T-rakkudel põhinevat ravimit.

Kirjanduse andmetel on hematoloogiliste kasvaja puhul näidatud täiskasvanud patsientidel täielikku ravivastust 83–93%-l juhtudest ja laste puhul 67–90%-l juhtudest. Seejuures tuleb arvestada, et CAR-T-rakke kasutatakse alles siis, kui muud ravivõimalused on ammen-dunud. Enamik uurimistöödest keskendubki CAR-T-rakkude kasutamisele vereloomesüsteemi kasvajate raviks, kuid uuritakse nende kasutamise võimalusi ka teiste kasvaja puhul.

Immunoloogiaalases teadustöös ei ole CAR-T-rakud uus nähtus ning esimese põlvkonna CAR-T-rakke on kirjeldatud juba 1993. aastal. Praegu on arendus jõudnud neljanda põlvkonnani ning muutused on toimunud peamiselt kimäärse retseptori rakusisese signaalraja parendamises, millega on kasvanud CAR-T-rakkude efektiivsus. Kuna T-rakulist immuunvastust vahendavad organismis tsütokiinid, võib väga aktiivsete CAR-T-rakkude manustamine tekitada tsütokiinide ülekülluse ehk tsütokiinide tormi, mis väljendub tõsiste kõrvaltoimena. Osa CAR-T-rakkude teadustööst keskendubki kõrvaltoimete vähendamise uurimisele.

Mart Ustav jr, Icosageni teadusdirektor, tutvustas oma ettekandes kaht arendust. Neist esimeses on Icosagen partneriks inhaleeritava valgulise vaktsiinikandidaadi arendusel ning teisel juhul juhib Icosagen antikehadel põhinevate inhaleeritavate ravimikandidaatide arendust.

Koostöös välispartneritega on plaanis välja töötada SARS-CoV-2-vaktsiin, mis on pulbrina inhaleeritav. Eeldatakse, et selle manustamisviisi tulemusena tekib rohkem antikehi ka limaskestadele. Kuna vaktsiin on pulbri kujul, on lihtsam nii selle säilitamine kui ka manustamine, mis teeb ravimi sobivaks arengumaades kasutamiseks. Loomkatsed hiirtel on näidanud, et selline manustamisviis tekitab immuunvastuse nii süsteemselt

kui ka limaskestadel, mistõttu võib oodata tõhusamat kaitset SARS-CoV-2-nakkuse eest. Praegu käivad toksikoloogilised uuringud ja ettevalmistused I faasi kliinilisteks uuringuteks, mis peaksid algama 2022. aastal Bangladeshis.

Teine arendus puudutab viirust SARS-CoV-2 neutraliseerivaid anti-kehi, mis isoleeriti COVID-19 läbipõdenutelt. Loomudelitel on antikeha süstimisel näidatud profülaktist toimet nakkuse vältimiseks ja viiruse levikut takistavat mõju nakatunud loomadel. Neutraliseerivat antikeha soovitakse hakata manustama aerosoolina.

Belgia ravimiameti eelkliiniliste andmete hindaja, Euroopa Ravimiameti uudsete ravimite komitee liige dr Claire Beuneu andis ülevaate uudsetest ravimitest ja nende regulatsioonist Euroopa Liidu (EL) tasandil. Ta mõõnis, et geeniteraapia tooted edenevad võrreldes raku- ja koeteraapia ravimitega kliinilistes uuringutes jõudsamalt nii Belgias kui ka ELis tervikuna. Dendriit- ja tüvirakuteraapiad ei ole vaatamata mitu aastakümnet kestnud intensiivsele uurimistööle siiani neile pandud lootusi õigustanud, kuid seevastu on mitmed geeniteraapia ravimid patsiente aidanud. Suur huvi, aga ka palju teadmatust on seotud ravimitega, mille toimemehhanismiks on geenide täppismuutmine. Samas on esimeste seda tüüpi ravimitega kliinilisi uuringuid juba alustatud.

Täpsemad andmed – parem ravi

Dr Kersti Oselin rääkis personaliseeritud vähiravist. Personaalmehhanismidest hõlmab peamiselt erinevaid geeni- või genoomiuuringuid ravi täpsemaks suunamiseks. Üks suurematest rahvusvahelistest koostööprojektidest on CGA (*Cancer Genome Atlas*) võrgustik, kuhu on maailmast kogutud enam kui 10 000 patsiendi koeproovid enam kui 30 erinevast kasvajaajamist. Neid andmeid kasutades on püütud analüüsida kasvajaajamete molekulaarset

profiili ja korreleerida seda haiguse kliinilise kuluga.

Näiteks on rinnavähi hormoonravi personaliseerimiseks vaja eristada rinnavähi alatüüpe. Genoomiuuringutega on jõutud järeldusele, et rinnavähi alatüüpide leid korreleerub väga hästi lihtsate immunohistokeemilistel uuringutel saadud näitajatega, mistõttu põhinevad tänapäevased raviotsused nendel alatüüpidel ilma laiapõhjalist geeniuuringut igapäevaselt rakendamata.

CGA võrgustiku andmebaasist võib leida näiteid ka maovähist või invasiivsest kusepõievähist, millel eristatakse nelja alatüüpi, kuid erinevalt rinnavähist ei suudeta neid alatüüpe raviotsuste tegemisel rakendada. Küll aga on baasteadmised äärmiselt olulised, et leida nende kasvajat raviks uusi märklaudu.

Geenitestide praktilisel kasutamisel onkoloogias võib eristada nelja varianti. Neist kahel esimesel juhul on uuritav materjal kasvaja DNA ning kahel viimasel juhul patsiendi pärilik DNA.

Sihtmärkravi valik. Kui patsiendil on kaugelearenenud pahaloomuline kasvaja, tuleb leida kõige efektiivsem raviviis, mistõttu uuritakse kasvajat geneetiliselt. Näiteks *EGFR+* kopsuvähi, *BRAF+* melanoomi ja *BRCA+* munasarjavähi vastu on olemas sihtmärkravi, mis on oluliselt efektiivsem ja patsiendile paremini talutavam kui klassikaline keemiaravi. Üks esimesi ja väga tõhusaid sihtmärkravimeid on *EGFR+* kopsuvähi puhul türosiinkinaasi inhibiitorid.

Tänu tehnoloogia arengule on enamikus riikides igapäevases kliinilises praktikas ühe geeni testimiselt edasi liigutud laiapõhjaliste geenipaneelidele. Geeniteste tuleb teha, aga testimisele suunatavad patsiente tuleks paremini valida.

Adjuvantravi. Kasvaja kude uurides ning selle genoomset profiili arvesse võttes püütakse operatiivse ravi järel adjuvantse keemia- või kiiritusravi otsus teha

kasvaja alatüübi järgi. Näiteks uuring MINDACT (*Genetic Testing or Clinical Assessment in Determining the Need for Chemotherapy in Women With Breast Cancer That Involves No More Than 3 Lymph Nodes*) näitas, et operatsioonijärgne keemiaravi väikse kliinilise ja genoomse riskiga patsientidel vähendab haiguse taastekke riski võrrelduna suure kliinilise ja genoomse riskiga patsientidega. Uuring PORTEC-3 (*Randomized Adjuvant Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone in Women With High-Risk Endometrial Cancer*) näitas, et haigusvaba elulemus pärast operatsiooni ja üldine elulemus suure riskiga endomeetriumi vähi patsientidel on väga erinev sõltuvalt haiguse molekulaarsest alatüübist. Vajalikud on täiendavad kliinilised uuringud, et selgitada, milliseid patsiente ei peaks üle ravima, ja vastupidi, kas osa patsiente võiks vajada agressiivsemat ravi.

Individuaalse vähiriski hindamine päriliku vähigeeni kandluse korral. Patsiendid, kelle lähikondsetel esineb pahaloomulisi kasvajaid, tuleks suunata meditsiinigeneetiku vastuvõtule, kus erinevate geenitestidega on võimalik tuvastada mitmeid päriliku vähigeeni kandlusi. Rinnavähk on väga sage haigus, mis tabab ka noori patsiente, ja seetõttu on genoomiuuringud selles vallas kõige rohkem arenenud. Uuringud on näidanud, et kolme geeni – *BRCA1*, *BRCA2*, ja *PALB2* – kandlus suurendab patsientide riski haigestuda 80. eluaastaks rinnavähki.

Individuaalse vähiriski hindamine tavarahvastikus. Lisaks tavapärastele patsiendi vanusest või soost tulenevatele jm teguritele püütakse sõeluuringu soovitusi täpsemaks viia ja lisada sinna juurde kombineeritud laiapõhjaliste geenimuutuste info ning selle alusel riski kohaldada. Tehnoloogia arengu tõttu ei ole suurt vahet, kas määrata 40 või 400 geeni, enamik geeniteste on laiapõhjalised, hõlmates paljusid gene. Suur osa testitavatest geenidest on bioloogilises mõttes tead-

mata tähendusega. Tuleks paremini valida testimist vajavad patsiendid, mitte niivõrd lisada paneelidesse aina uusi gene.

Hetkeseis Eestis. Kui patsiendil on diagnoositud pahaloomuline kasvaja, siis praegu piirdub sihtmärkravi valik ühe geeni muutuse analüüsiga, laiemate geenipaneelide kasutamist haigekassa ei rahasta. Kliiniliste uuringute andmeid on piisavalt, et adjuvantravi valik näiteks rinnavähi puhul kasutusse võtta, nii nagu see paljudes riikides ka juba on, kuid meil puudub onkoloogide seas ühtne seisukoht. Puudu jääb meditsiinigeneetikust, kes suudaks patsientidele testi tulemusi selgitada.

Päriseluandmete väärtus ravimi arendamisel

Dr Gracy Crane ravimiettevõttest Roche on viimased viis aastat juhtinud haruldaste onkoloogiliste haiguste nn päriseluandmete valdkonda ning praegu koordineerib selliste andmete laialdasemat kasutuselevõttu ravimite n-ö elutsükli eri etappidel. Ta andis ülevaate, mida nende andmete all mõistetakse, millistest allikatest need pärinevad ja mis on nende väärtus.

Päriseluandmete all peetakse silmas terviseandmeid, mis on kogutud või saadud väljaspool tavapäraseid juhulikustatud kliinilisi uuringuid. Need andmed pärinevad erinevatelt patsiendirühmadelt, sh patsientidelt, kes kliinilistesse uuringutesse ei sobi. Võib öelda, et päriseluandmed peegeldavad tavapärasest tervishoiuteenust, mida patsiendid saavad.

Terviseandmeid kogutakse erinevatelt allikatest: tervise infosüsteemidest, patsientide haiguslugudest, haiglaarvetest, haiguste registritest, kohortuuringutest jt. Lisaks võib tänapäeval andmeid saada ka kehal kantavatest seadmetest (nutikell), keskkonda jälgivatest seadmetest ning terviseandmeid töötlevatest mobiiltelefoni rakendustest.

Kogutud andmed võivad sisaldada infot patsiendi rahvuse, soo,

rassi jm kohta, samuti teavet tema diagnoosi, haiguse, haigussümptomite, ravimite kasutamise, elukoha, keskkonna, elustiili ja käitumuslike (suitsetamine, alkoholi tarbimine) tegurite kohta.

Selleks, et kogutud päriseluandmed oleksid väärtuslikud, tuleb neid eelnevalt töödelda, standardiseerida ning analüüsida. Seejärel tekib päriseluandmete analüüsil ja sünteesil põhinev tõendus, mida saab kliiniliste uuringute kõrval kasutada, s.t et pärieluandmetel tuginevad uuringud ja tavapärased kliinilised uuringud täiendavad üksteist. Päriseluandmetel tuginev tõendus annab parema ja varasema arusaama ravi võimalikust mõjust ning pikaajalistest tulemustest ning see teave on abiks regulatiivsete

otsuste tegemisel kogu ravimi n-ö elutsükli jooksul.

Kliinilises praktikas kasutatakse ravimite mõju hindamiseks harilikult tervishoiu andmebaase. Tuleb silmas pidada, et andmebaasidest leitav teave ei ole kogutud uuringu eesmärgil ehk et kõik päriseluandmed vajavad eelnevalt põhjalikku kontrolli ja analüüsi. On tähtis, et uuringu tarbeks kogutud terviseandmed oleksid kvaliteetsed ja struktureeritud. Kuna andmete kvaliteedi kohta ei kehti ühtseid nõudeid, tuleb enne nende töö pähe võtmist hinnata andmete täpsust, täielikkust ja jälgitavust.

Sessiooni lõpetuseks arutasid dr Kersti Oselin, Roche Eesti meditsiiniosakonna juht Kätlin Luik, haigekassa juhatuse liige Karl-Henrik

Peterson ja dr Alar Irs, kuidas kõike räägitut Eestis ära kasutada. Tõdeti, et tänu geenivaramule on teadlikkus personaalmeditsiinist Eestis väga hea ja ka enamik olemasolevaid tõenduspõhiseid kliinilisi rakendusi kättesaadavad. Päriseluandmete kasutamise võimaluste hindamiseks patsienditeekondade selgitamisel, ravikvaliteedi mõõtmisel ja parandamisel on käimas mitu pilootprojekti. Selleks, et kliinilise töö rutiinandmeid saaks usaldusväärse uue teadmise loomiseks kasutada, peame kõik koos panustama nende kogumisse ja kvaliteedi parandamisse ning looma rakendusi, mis seda hõlbustaks.

Konverentsi materjalid on järele vaadatavad aadressil www.ravimi-amet30.ee.