

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Peptiidretseptor-radionukliidravi (1 raviprotseduur)
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1392
Kuupäev	Vt.digiallkiri

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Käesolevalt taotletakse uue tervishoiuteenuse „Peptiidretseptor-radionukliidravi (1 raviprotseduur)“ lisamist Eesti Haigekassa (EHK) tervishoiuteenuste loetellu. Peptiidretseptor-radionukliidteraapia (PRRT) näol on tegemist isotoopraviga, mis on näidustatud mitteopereeritavate või metastaatiliste progresseeruvate kõrgelt diferentseerunud (G1 ja G2) somatostatiinretseptoreid (SR) ekspresseerivate neuroendokriinkasvajate (NET) raviks täiskasvanutel.

Kuigi NET radionukliidravi on olnud EHK tervishoiuteenuste nimistus juba alates 2012 aastast (kood 79468), tõusis pärast vastava ravimi 177Lu-DOTATATE registreerimist Euroopa Liidus ravimi hind oluliselt ning EHK tervishoiuteenuse piirhind SR-positiivsete kasvajate ravi tegelikku maksumust enam ei kata (küll aga katab piirhind endiselt neuroektodermist pärinevate kasvajate MIBG-ravi maksumuse, mis kodeeritakse sama teenusekoodiga 79468). Selle tõttu pole aastatel 2018 – 2019 SR-positiivsete NET patsientidele PRRT Eestis kättesaadav olnud.

Taotluses kirjeldatud teenus on tugeva kliinilise näidustusega ning igati põhjendatud.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses toodud NET iseloomustus, esitatud andmed selle kasvajate grupi etioloogia, levimuse ning elulemuse kohta on vastavuses hetkel kättesaadavate teadusuuringute ja statistiliste andmetega. Eestis kahjuks täpset statistikat NET levimuse kohta ei ole, kuna RHK-10 –s puudub spetsiaalne diagnoosikood ja need haigused kodeeritakse pahaloomulise kasvajana vastavalt paikmele.

Taotluses märgitud arvatav uute juhtude arv Eestis ühe aasta kohta (65), mis on tuletatud Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV 2018) andmetest, on minu hinnangul SA PERH kogemusele toetudes usaldusväärne ja tõepärane.

Lisaks kasvaja paikmest tulenevatele sümptomitele, on nende kasvajate eripäraks osadel juhtudel esinev hormonaalsest aktiivsusest tulenev sümptomaatika (kõhulahtisus, näo- ja rindkerenaha õhetus, higistamine jm.), mis võib olla patsiendile väga koormav ning elukvaliteeti halvendav.

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

Taotluses on kajastatud kahe esindusliku teadusuuringu tulemused:

1. III faasi randomiseeritud kontrollitud avatud uuring 177Lu-DOTATATE kesksöole NET ravis (NETTER-1) ja sama uuringu raames eraldi publitseeritud elukvaliteedi näitajate tulemused (4,5).
2. I ja II faasi randomiseerimata avatud ilma kontrollgrupita uuring 177Lu-DOTATATE kopsu- ja gastroenteropankreatiliste neuroendokriinsete kasvajate (GEP-NET) ravis (Erasmus) (6).

NETTER-1 uuring näitas PRRT saanud patsientide oluliselt pikemat progressioonivaba elulemust (PFS) võrreldes somatostatiini analoogi (SA) saanud kontrollgrupi patsientidega (PFS mediaan vastavalt 28,2 kuud ja 8,5 kuud). Lisaks hinnati selle uuringu kohordis üldist elulemust (OS), objektiivse ravivastuse sagedust (ORR), mediaan-aega kasvaja progressioonini (TTP), ravivastuse kestust (DoR), ravimi ohutust ja kõrvaltoimete profiili ning tervisega seotud elukvaliteeti (HRQOL). Kõikide näitajate osas olid PRRT saanud patsientide grupis tulemused oluliselt paremad.

NETTER-1 uuringu puhul on tegemist väga usaldusväärsete ja kvaliteetsete tulemustega uuringuga, mida on erialaringkondades ohtralt tsiteeritud. Uuringu tulemusnäitajad on väga asjakohased ning tulemusnäitajate tulemused suure kliinilise väärtusega. NETTER-1 uuringutulemuste publitseerimisele järgnes kiiresti ravimi registreerimine EMA ja FDA poolt ning soovitusid rahvusvahelistes ravijuhistes PRRT teostamiseks kesksöole NET puhul (1,2,3).

Erasmus-uuringu väärtuseks on suur uuritavate hulk, pikaajane jälgimine (15 aastat) ning eraldi analüüsitud pankrease NET patsientide grupp, kuna NETTER-1 uuring pankrease NET ei hõlmanud.

Erasmus-uuringu tulemusnäitajateks olid ORR, DoR, TTP, OS ja ravimi 177-Lu-DOTATATE ohutus. Tulemusnäitajate tulemused on usaldusväärsed ning kliiniliselt olulised, eelkõige uuritava ravimi kasutuse kohta pankrease NET ravis, samuti uuritava ravimi ohutuse kohta.

Rahvusvahelistes ravijuhistes on välja toodud PRRT kõrge tõenduspõhisuse ja soovituselise tase teise rea ravina progresseeruvate kesksöolest pärit NET puhul (tõenduse tase I, soovituselise tase A; ESMO-MCBS v.1.1 skoor 4) ja pankrease NET puhul (tõenduse tase III, soovituselise tase A; ESMO-MCBS v.1.1 skoor 4) (3).

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	
Uuringu pikkus	

Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on toodud ammendav loetelu taotletava ravimi kõrvaltoimetest, nende esinemissagedusest ning raviviisidest.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

NET isotoopravi ajalugu ulatub 1990.aastatesse, 177Lu-DOTA-peptiidid on kasutusele võetud käesoleval sajandil. 2017 aastal avaldasid Euroopa Nuklearmeditsiini ja Molekulaarkuvamise Selts (EANM) ning Euroopa Neuroendokriinkasvajate Selts (ENETS) PRRT standardiseeritud kasutusjuhised (1).

177Lu-DOTATATE (Lutathera®), registreeriti Euroopa Liidus 2017 aastal ja Ameerika Ühendriikides 2018 aastal. Registreerimise aluseks oli randomiseeritud kontrollitud avatud III faasi uuringu (NETTER-1) tulemuste avaldamine.

PRRT teostatakse paljudes isotoopraviga tegelevates keskustes Euroopas ja Põhja-Ameerikas. Seda toetavad rahvusvahelised ravijuhised European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) Consensus Guidelines(2), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (3), ESMO Clinical Practice Guidelines (4).

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses on esitatud korrektsed andmed alternatiivsete raviviiside kohta, milleks on mTOR inhibiitor everoliimus, angiogeneesi inhibiitor sunitiniib (pankrease NET raviks) või parim toetav ravi.

PRRT ja alternatiivseid raviviise võrdlevaid uuringuid teises-kolmandas raviliinis ei ole publitseeritud. Avaldatud on erinevates uuringutes saadud andmete võrdlevaid analüüse, millest kaks on ka taotluses välja toodud: Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV, Rootsi, 2018) ja National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2018). Kui TVL leidis, et tootja poolt koostatud punktihinnagute usaldusväärsus on madal laia usaldusvahemiku tõttu, siis NICE jõudis kokkuvõttes järeldusele, et PRRT on võrdluses alternatiivsete raviviisidega efektiivne nii pankrease kui gastrointestinaalse NET puhul. Gastrointestinaalse NET puhul näitas PRRT paremust üldises ja progressioonivabas elulemuses võrdluses everoliimusega ja parima toetava raviga. Pankrease NET korral pikendas PRRT üldist elulemust võrreldes everoliimusega ja parima toetava raviga, kuid mitte võrreldes sunitiniibiga (8).

Kõikides võrdlevates uuringutes ja analüüsid on aga leitud, et PRRT saavate patsientide elukvaliteet ja üldine tervis on paremad kui everoliimust või sunitiniibi saavatel patsientidel, PRRT põhjustab oluliselt vähem ja kergemaid kõrvaltoimeid kui käsitletud alternatiivid.

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

Taotluses on kajastatud asjakohased tänapäeval laialt kasutatavad rahvusvahelised ravijuhised: European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) Consensus Guidelines (Pavel et al. 2016)(1) ja NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (3).

Lisaks sellele toon välja pärast taotluse esitamist uuendatud PRRT kajastuse European Society for Medical Oncology (ESMO) ravijuhistes (Pavel et al.2020) (4).

Kõikides nimetatud ravijuhistes on PRRT-l kindel koht. Gastrointestinaalsete NET korral soovitatakse PRRT teise rea ravina mitteopereeritavate somatostatiinravi foonil progresseeruvate kasvajate korral (tõenduse tase I, soovitus tase A; ESMO-MCBS v.1.1 skoor 4). Pankrease NET puhul ei ole raviviiside (PRRT ja keemiaravi) järjekord selgelt määratletud, kas PRRT tehakse 2.või 3.rea ravina (tõenduse tase III, soovitus tase A; ESMO-MCBS v.1.1 skoor 4).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on esitatud tõesed andmed teenuse osutamiseks vajalike tegevuste, meditsiiniseadmete, teenuse osutamise koha, ajakulu ning personali ressursi kohta. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus on detailne ja ammendav.

Kõikidel taotluses märgitud raviasutustel on varasem PRRT teostamise kogemus, kõikides keskustes on olemas kvalifitseeritud personal, võimekus ööpäevaringseks valmisolekuks, teenuse osutamiseks vajalikud ruumid ja seadmed.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: taotluses toodu on korrektne, tegemist on statsionaarselt osutatava tervishoiuteenusega.

9.3. Raviarve eriala: taotluses toodu on korrektne.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: taotluses toodu on korrektne.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: taotluses toodu on korrektne. Protseduuri teostamises osalevad vastava väljaõppe saanud arst, radioloogiatehnik ja meditsiinifüüsik või nuklearmeditsiinile spetsialiseerunud biomeditsiinitehnika insener. Vajadusel korraldab ja finantseerib lisakoolituse teenuse osutaja või sõltumatu organisatsioon.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek: taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud andmed teenuse osutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed. Varasemalt on teenust Eestis osutatud kahes keskuses, kokku on teostatud u 160 raviprotseduuri 40-le patsiendile.

Alates 2020.aasta algusest on Lutathera kättesaadav 10-15-le Eesti patsiendile tootja kaastundliku programmi raames (*Compassionate Use Program*).

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

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed, arvestades teenuse osutajate arvu Eestis, olemasolevat infrastruktuuri jm. Hinnatakse, kas patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ning esitatud selgitused on õiged ja asjakohased. Hinnatakse, kas teenuse prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta, on õige ja asjakohane. Vajadusel esitatakse oma ettepanekud koos põhjendustega muudatuste kohta.

Toetudes hinnangulisele NET levimusele Eestis ning teiste riikide statistikale, on minu arvates taotluses esitatud prognoos PRRT vajavate isikute arvu ja teenuse osutamise kordade arvu kohta järgmise nelja aasta lõikes adekvaatne. Samuti jagan arvamust, et esimesel paaril aastal on raviprotseduuride arv pisut suurem hetkel ootel olevate patsientide arvel.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule. Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule. Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased. Uus teenus asendab osaliselt praegu EHK tervishoiuteenuste nimistus oleva Neuroendokriinkasvaja isotoopravi protseduuri (teenusekood 79468) senisele kogemusele toetudes u 85% ulatuses.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Taotluses esitatud andmed on korrektsed – uusi ravijuhte ei lisandu.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele.

Taotluses esitatud andmed on õiged. Teadaolevalt ei ole tänaseks päevaks avaldatud andmeid PRRT mõjust töövõimetusele. Seni avaldatud

teadusuuringute tulemused on näidanud, et PRRT on paremini talutav ja väiksemate kõrvaltoimetega ning soodsa mõjuga elukvaliteedile võrreldes alternatiivsete raviviisidega (5,6).

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

Nõustun taotluses toodud väitega, et omaosaluse kohandamine ei ole põhjendatud.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

PRRT teenuse väär- ja liigkasutust pean äärmiselt ebatõenäoliseks, kuna raviotsus langetatakse multidistsiplinaarses onkoloogilises konsiiliumis ning ravi teostatakse vaid spetsialiseeritud nukleaarmeditsiini keskustes.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Nõustun taotluses toodud väitega, et patsiendi isikupära ja eluviis ei mõjuta ravitulemust.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Pea õigustatuks kohaldada teenuse osutamise tingimusena teenuse osutamist vaid spetsialiseerunud nukleaarmeditsiini keskustes tulenevalt vajadusest tagada kõrge ravikvaliteet ning patsiendi ja personali kiirgusohutus.

17. Kokkuvõte

Eesti Haigekassale esitatud taotluses nr 1392 „Peptiidretseptor-radionukliidravi (1 raviprotseduur)“ taotletakse uue tervishoiuteenuse lisamist loetellu. Kuigi vastav teenus on olnud EHK tervishoiuteenuste nimistus juba alates 2011 aastast (kood 79468), tõusis pärast raviks kasutatava 177Lu-DOTATATE registreerimist Euroopa Liidus ravimi hind sedavõrd, et EHK tervishoiuteenuse piirhind seda enam ei kata.

Peptiidretseptor-radionukliidravi 177Lu-DOTATATE-ga (PRRT) on näidustatud mitteopereeritavate või metastaatiliste progresseeruvate kõrgelt diferentseerunud (G1 ja G2) somatostatiinretseptor-positiivsete neuroendokriinkasvajate (NET) raviks täiskasvanutel.

PRRT tulemuslikkuse ja ohutuse tõenduse aluseks on peamiselt kaks usaldusväärsete tulemustega teadusuuringut, mida on refereeritud ka esitatud taotluses (III faasi uuring NETTER-1 ja I-II faasi uuring Erasmus). Mõlemas uuringus leidis kinnitust PRRT kõrge efektiivsus. Kesksoole NET-dele keskendunud NETTER-1 tõendas ka, et PRRT pikendab oluliselt nii progressioonivaba kui üldist elulemust. Samuti leiti, et PRRT-l on vähem kõrvaltoimeid ja ta on alternatiivse märklaudraviga võrreldes patsientidele paremini talutav.

PRRT-l on kindel koht rahvusvahelistes ravijuhistes (NCCN, ENETS, ESMO) teise, teatud juhtudel ka kolmanda rea raviviisina.

Teenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagab kohaldamise tingimus, et teenust osutatakse vaid multidistsiplinaarse onkoloogilise konsiiliumi otsusel spetsialiseerunud nukleaarmeditsiini keskustes.

Eestis on PRRT teostamise kogemus ja tingimused olemas, kuid ravimi kõrge hinna tõttu pole see alates 2018 aasta algusest olnud siinsetele patsientidele kättesaadav. Arvestades NET levimuse statistikat ja hinnangulist esmasjuhtude arvu, vajab

Eestis PRRT aastas umbes 10 patsienti, kokku ligi 40 raviprotseduuri. Need patsiendid on olnud viimase 2 aasta jooksul kas sisuliselt ravita või saanud halvemini talutavat alternatiivset märklaudravi.

18. Kasutatud kirjandus

1. Hicks RJ et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasia: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogues. *Neuroendocrinology*. April 13, 2017. DOI: 10.1159/000475526
2. Pavel et al. European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology* 2016; 103.
<http://static1.squarespace.com/static/5842ac3815dbb709f30042/t/5844612346c3c4f2f7e68c28/1480876327422/ENETS+DIST+METS+2016.pdf>
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors – NCCN Evidence Blocks. Version 1.2019, March 6, 2019.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine_blocks.pdf
4. Pavel et al. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(5)
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304>
5. Strosberg J et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With 177Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2018 Sep 1;36(25):2578-2584.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6366953/>
6. Pavel et al. Safety and QOL in Patients with Advanced NET in a Phase 3b Expanded Access Study of Everolimus. *2016 Target Oncol*. 2016 Oct;11(5):667-675. DOI: 10.1007/s11523-016-0440-y
7. Brabander T et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177LuDOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res*; 2017, August 15, 23(16):4617-4624.
<https://clincancerres.aacrjournals.org/content/23/16/4617.long>
8. Lutetium (177Lu) oxodotreotide for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours. Technology appraisal guidance. Published: 29 August 2018. www.nice.org.uk/guidance/ta539

