

Taotlus nr 1392 „Peptiidretseptor-radionukliidravi (1 raviprotseduur)“

Küsimus:

• Palume täpsustada alternatiivina kasutatava süsteemravi keskmine ravijuht: milliseid TTL teenusekoode (sh eriarsti visiite keskmiselt) ja/või soodusravimeid kasutatakse, millised preparaadid ei ole kompenseeritavad.

Vastus:

Pärast levinud või kirurgiliselt mitte-eemaldatava neuroendoksiintuumori (NET) progresseerumist esimese liini ravi järel (s.o. ravi prolungeeritud somatostatiini analoogiga) kasutatakse teises liinis peptiidretseptor-radionukliidravi (PRRT) alternatiivina sihtmärkravi **mTOR inhibiitori everoliimuse** või **angiogeneesi inhibiitori sunitiniibiga**.

NCCN Guideline'i järgi on PRRT ja sihtmärkravi võrdselt näidustatud, üksnes PRRT puhul on täiendavaks eelduseks somatostatiinireseptorite aafiinsus eelneval molekulaarkuvamisuuringul (somatostatiinireseptorite PET või SPECT).

ENETS Guideline'i järgi on GI-NET korral teises liinis võrdselt näidustatud PRRT ja sihtmärkravi everoliimusega. P-NET korral ei ole PRRT, sihtmärkravi (everoliimus, sunitiniib) ja/või keemiaravi optimaalne järjekord selge/kindlalt määratud. Soovitus on 2. liinis eelistada PRRT kasutamist, kuna eelnev sihtmärkravi ja/või keemiaravi suurendavad kõrvaltoimete riski.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) jõudis oma 2018. a. avaldatud **analüüsis** (*Lutetium (177Lu) oxodotreotide for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours. Technology appraisal guidance. Published: 29 August 2018. www.nice.org.uk/guidance/ta539*) järeldusele, et **GI-NET korral** parandab PRRT **PFS-i** statistiliselt tunduvalt efektiivsemalt kui everoliimus ja parim toetav ravi (NICE'i analüüsis sisaldas parim toetav ravi somatostatiini analoogi manustamist) ning **P-NET korral** efektiivsemalt kui everoliimus, sunitiniib ja parim toetav ravi.

NICE analüüs jõudis ka järeldusele, et 177Lu-PRRT vastab SR-positiivse **P-NET** progressiooni korral *end-of-life* kriteeriumitele (<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag387/documents/appraising-life-extending-end-of-life-treatments-paper2>, lk 4 ja 16) ning kõik täiendkulu tõhususe määrad (*incremental cost effectiveness ratio, ICER*) jäid alla £30,000 täiendavalt saavutatud elukvaliteediga kohandatud eluaasta (*quality-adjusted life year, QALY*) kohta (lk 17). Seetõttu hindas NICE komitee **PRRT SR-positiivse pankrease NET progressiooni korral NHS (National Health Service; riiklikult rahastatud tervishoiusüsteem Ühendkuningriigis) ressursi kasutamise kulutõhusaks**.

Võrreldes everoliimuse, sunitiniibi ja parima toetava raviga (sisaldab ravi somatostatiini analoogiga) mahub PRRT kulutõhusus NICE'i poolt harilikult aktsepteeritavatesse raamidesse. **PRRT võib soovitada pankrease NET raviks** (lk 4).

Lisaks otsustas NICE komitee, et ehkki GI-NET korral ei vasta PRRT *end-of-life* kriteeriumitele, sest eeldatav eluiga selle haiguse vormi korral on 5 – 6 aastat, siis mõistes, et ravivalikud kõnealuse grupi patsientidele on piiratud, **võib PRRT-d ka SR-positiivse GI-NET-i progressiooni korral soovitada kui kulutõhusat NHS ressursi kasutamist** (lk 4).

PRRT-d teostatakse reeglina/keskmiselt 4 kuuri.

NETTER 1 uuringus oli **GI-NET** patsientide keskmine progressioonivaba elulemus (**PFS**) pärast 4 PRRT kuuri läbimist **28,4 kuud** ja Erasmus-uuringus PRRT-d saanud P-NET patsientide keskmine **PFS 30,3 kuud**.

Everoliimus- ja sunitiniib-ravi kestab haiguse progressioonini, seejärel saavad patsiendid kuni surmani iga 4 nädala järel standardannuses somatostatiini analoogi.

Haigekassa palub täpsustada alternatiivina kasutatava süsteemravi keskmine ravijuht: milliseid TTL teenusekoode (sh eriarsti visiite keskmiselt) ja/või soodusravimeid kasutatakse, millised preparaadid ei ole kompenseeritavad. Vastus:

Everoliimuse keskmine ööpäevane annus on 10 mg. Sama annust kasutati ka Rootsi *Dental and Pharmaceutical Benefits Agency* (TLV) PRRT kulutõhususe analüüsis (taotluse 1392 punkt 11.3.1). 20.02.20 seisuga on everoliimuse ööpäevase annuse (10 mg) maksumus 53,1 eur, s.o. **19 382 eur aastas**.

Everoliimust saavad 100% soodustusega patsiendid, kellel ravi alustamise näidustatus everoliimusega on hinnatud konsiiliumi (vähemalt 2 onkoloogi) poolt vastavaks järgmistele kriteeriumidele: diagnoositud kaugelearenenud kõrgelt diferentseerunud (täielikult) mitteresetseeritav progresseeruva kuluga seedetraktist, kopsust või pankreasest lähtunud neuroendokriinne kasvaja ning süsteemne keemiaravi ja/või ravi somatostatiini analoogiga on vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks (C16-20; C25; C34; C78).

Sunitiniibi keskmine ööpäevane annus on 37,5 mg. Sama annust kasutati ka Rootsi *Dental and Pharmaceutical Benefits Agency* (TLV) PRRT kulutõhususe analüüsis (taotluse 1392 punkt 11.3.1). Ööpäevase annuse (37,5 mg) maksumus on 119 eur, s.o. **43 435 eur aastas**. Sunitiniib-ravi ei ole NET korral kompenseeritav ravim.

Mõlema ravimi kasutamise korral toimub **ravi monitoorimiseks** kord kuus **arstivisiit**, ning teostatakse **ohutus- ning tõhususanalüüsid**; kolme kuu tagant teostatakse **kuvamisuuringuid** ravi tõhususe hindamiseks.

Kõige harilikumad 3. ja 4. astme kõrvaltoimed on **everoliimus-ravi** ajal hüperglükeemia, infektsioonid, stomatiit, jöuetus ja kõhuvalu, mistõttu patsient võib vajada lisauuringuid ja täiendavat ravi mh insuliini ja antibakteriaalsete preparaatidega.

Kõige tõsisemad, mõnikord surmaga lõppenud **sunitiniibiga** seotud kõrvaltoimed on neerupuudulikkus, südamepuudulikkus, kopsuemboolia, seedetrakti perforatsioon ja verejooksud (nt hingamisteede, seedetrakti, tuumori, kuseteede ja aju hemorraagiad). Kõige sagedasemate ravimi kõrvaltoimete hulka kuuluvad hematoloogilised häired (nt neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia), patsient võib vajada verekomponentide manustamist, kõige sagedamini erütrotsüütide suspensiooni ja trombotsüütide kontsentrati.

Ühe näidisravijahu aastase minimalistliku maksumuse arvutuskäik:

Teenuse nimetus	kood	maksumus	korda aastas	maksumus aastas
Eriarsti korduv visiit	3004	15,08	12	180,96
Vereproovid:				
Harvaesinevad ...uuringud immuunmeetodil (kasvajamarker)	66709	30,65	6	183,9
spetsiifiliste markerite uuringud immuunmeetodil (kasvajamarker)	66708	13,06	6	78,36
Kreatiniin, urea, kusihape	66102	1,71	12	20,52
Kreatiniin, urea, kusihape	66102	1,71	12	20,52
C-reaktiivne valk	66112	2,39	12	28,68
Glükoos	66101	1,74	12	20,88
Bilirubiin, konjugeeritud bilirubiin	66103	1,74	12	20,88

Raud, magneesium, fosfaat	66109	1,94	12	23,28
Ensüümid: ALP, ASAT, ALAT...	66106	1,80	12	21,6
Ensüümid: ALP...	66106	1,80	12	21,6
Ensüümid: ALP...	66106	1,80	12	21,6
Ensüümid: ALP...	66106	1,80	12	21,6
Aneemia-, südame-, kasvajamarkerite	66707	8,89	12	106,68
Aneemia-, südame-, kasvajamarkerite	66707	8,89	12	106,68
Aneemia-, südame-, kasvajamarkerite	66707	8,89	12	106,68
Glükohemoglobiin	66118	6,91	12	82,92
Hemogramm 5-osalise leuko...	66202	3,51	12	42,12

Arstivisiit ja vereproovid ravi monitoorimiseks kokku 1109,46 eur aastas.

Lisanduvad kuvamisuuringud, enamasti

Kompuutertomograafiline uuring (kael, rindkere, kõht, vaagen)

Teenuse nimetus	kood	maksumus	korda	maksumus kokku	korda aastas	maksumus aastas
KT kontrastainega	7978	69,92	1,00	69,92	4	279,68
KT-angiograafia	7984	66,38	1,0	66,38	4	265,52
KT-angiograafia iga järgmine piirkond	7999	20,83	2,0	41,66	4	166,64
KT kael... iga järgnev piirkond	7979	17,53	10,00	175,30	4	701,20
KT kael... Kontrastaine 10 ml (11)	7997	5,77	11,00	63,47	4	253,88

KT-uuring keskmiselt 416,73 eur; aastas keskmiselt 4 korda, **kokku 1666,92 eur aastas.**

Tüsistuste ravi. Haiged võivad vajada verekomponentide manustamist.

Näiteks aneemia korral:

Teenuse nimetus	kood	maksumus	korda	maksumus kokku
Erütrotsütaarsete antikehade sõeluuring	66404	12,43	1,00	12,43
ABO-veregrupi ja Rh(D) määramine (ABO-grupp määratud otsese reaktsiooniga)	66401	11,12	1,00	11,12

ABO-veregrupi ja Rh(D) määramine (ABO-grupp määratud otsese reaktsiooniga)	66401	11,12	1,00	11,12
Sobivusproov (üks ristreaktsioon)	66409	11,16	1,00	11,16
Sobivusproov (üks ristreaktsioon)	66409	11,16	1,00	11,16
ABO-veregrupi ja Rh(D) kinnitav määramine (ABO-grupp määratud nii otsese kui ka pöördreaktsiooniga)	66400	15,29	1,00	15,29
ABO-veregrupi määramine patsiendi identifitseerimisel või erütrokompontide kontrollil	66402	1,71	2,00	3,42
Filtreeritud erütrotsüütide suspensioon	4065	103,52	1,00	103,52
Päevaravi voodipäev	3075	55,21	1,00	55,21

Kokku **212,15 eur.**

Trombotsütopeenia korral:

Teenuse nimetus	kood	maksumus	korda	maksumus kokku
Erütrotsütaarsete antikehade sõeluuring	66404	12,43	1,00	12,43
ABO-veregrupi ja Rh(D) määramine (ABO-grupp määratud otsese reaktsiooniga)	66401	11,12	1,00	11,12
Sobivusproov (üks ristreaktsioon)	66409	11,16	1,00	11,16
ABO-veregrupi ja Rh(D) kinnitav määramine (ABO-grupp määratud nii	66400	15,29	1,00	15,29

otsese kui ka pöördreaktsiooniga)				
AB0-veregrupi määramine patsiendi identifitseerimisel või erütrokomponentide kontrollil	66402	1,71	2,00	3,42
Filtreeritud BC trombotsüütide kontsentraat	4073	219,02	1,00	219,02
Päevaravi voodipäev	3075	55,21	1,00	55,21

Kokku **327,65 eur.**

Kokkuvõttes kujuneb everoliimusravi maksumuseks enam kui 22700 eurot aastas ning sunitiniibravi maksumuseks enam kui 46750 eurot aastas.