

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

<b>1. Taotluse algataja</b>	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Endokrinoloogia Selts</i>
Postiaadress	<i>L. Puusepa 8, 51014 Tartu</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>731 8642</i>
E-posti aadress	<i>Vallo.Volke@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Prof. Vallo Volke, 731 8642</i>

<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Akromegaalia ravi kasvuhormooni antagonistiga</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Ravi kasvuhormooni antagonistiga on näidustatud akromegaaliat põdeval haigel, kellel raviefekt ei ole pikatoimelise somatostatiini analoogi kasutamisega piisav või on see ravim vastunäidustatud.</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmise <sup>6</sup> <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)

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

<sup>2</sup> 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.

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

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

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"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
---	--

### 3. Tõendus põhjus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

#### **Näidustus:**

*Akromegaaliaga patsientide ravi, kelle ravitulemus operatsiooni ja/või kiiritusraviga ei ole olnud tervistav ning kellel ravi somatostatiini analoogidega (SSA) ei ole andnud tulemuseks IGF-1 (insuliinisarnane kasvufaktor 1) piisavat vähenemist (IGF-1 sisaldus püsib >130% eakohasest normist).*

#### **Haiguse ülevaade**

*Akromegaalia on harva esinev haigus, mille põhjuseks on kasvuhormooni liigne sekretsioon hüpofüüsi kasvaja poolt. Haiguse levimus on keskmiselt 58 juhtu miljoni inimese kohta. Uute juhtude esinemissagedus on 3.3 juhtu miljoni inimese kohta aastas.<sup>1</sup> Keskmine vanus haiguse avaldumise ajal on 40–50 aastat, haigust esineb nii meestel kui naistel võrdselt.*

*Kontrollimata haiguse korral on patsientidel oluliselt suurem risk surra kardiovaskulaarhaigustesse ning haigestuda diabeeti. Akromegaalia patsientidel on üldsuremuse risk 2–3 korda kõrgem ning eluiga ligikaudu 10 aastat lühem.<sup>2,3</sup> Haigusega kaasneb oluline elukvaliteedi langus.*

*Haiguse aktiivsuse oluline biomarker on IGF-1, mille normaliseerumine tagab suremuse languse üldpopulatsiooni tasemele. Suurenenud IGF-1 tasemed on seotud insuliintundlikkuse vähenemisega ning glükoositaluvuse häiretega.*

*Taotletav näidustus hõlmab seega patsiente, kellel kõik muud raviviisid on ammendatud.*

*Haiguse ravikäsitlest täpsemalt vt punkt 3.5.*

#### **Katmata ravivajadus**

*Kuna SSA kasutamine jääb ravitaktikaks raskemate ja komplitseeritumate akromegaaliaga patsientide korral, ei saavutata paljudel patsientidel ravieesmärke ka SSR analoogiga. Kuigi*

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

<sup>6</sup> Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

akromegaalia ravi eesmärgiks on IGF-1 normaliseerumine, taotleme me võimalust kasutada kasvuhormooni retseptori antagonistid vaid patsientidel, kelle IGF-1 väärtus on >130% eakohasest normist. See piir on olnud kasutuses pegvisomandi kiinilistes uuringutes patsientide sissearvamiskriteeriumina ja peaks tagama ka kalli ravimi võimalikult ratsionaalse ja kulutõhusa kasutamise.

### **Pegvisomantravi teenuse lisamise vajalikkus**

Hetkel ei ole Eestis ühtegi alternatiivi juhaks, kui SSA kasutamine ei taga akromegaalia korral piisavat haiguse ohjet.

Tegemist on orbravimiga. Hinnanguliselt vajaks Eestis pegvisomantravi hetkel kuni 15 patsienti.

Taotleme pegvisomantravi võimalust nii monoteeraapiaks (pegvisomant asendab raviskeemis SSA analoogi) kui ka vajadusel kombinatsioonraviks SSA analoogiga.

Randomiseeritud kontrollitud uuringus on uuritud vaid pegvisomandi monoteeraapiat.<sup>5</sup>

Ometi on kombineeritud ravi pegvisomandi ja SSA-ga soovitatud mõlemas akromegaalia ravijuhendis.

Osundame:

Endocrine Society 2014: 5.7 We suggest addition of pegvisomant or cabergoline a patient with inadequate response to an SRL.<sup>11</sup>

AACE 2011: Thus, for patients exhibiting partial sensitivity to SSAs, the addition of pegvisomant therapy should be considered (Grade C).<sup>4</sup>

Kombineeritud ravi eelisteks on väiksem pegvisomandi annus (kombinatsioonis keskmiselt 77 mg nädalas ja monoteeraapiana 130 mg nädalas), võimalus pegvisomanti harvem süstida (tavaliselt 2 korda nädalas vs. üks kord päevas), sellega kaasnev patsientide parem ravisoostumus.<sup>12</sup>

Kombineeritud ravi kriteeriumideks oleks tõestatud ravivastus SSA analoogile ja erialakonsiiliumi otsus, et patsient vajab kombineeritud ravi.

Ravi tulemuslikkus (vt Tabel 3.2.):

Pegvisomant monoteeraapiana: uuringud 1,2;

Pegvisomant monoteeraapiana tavapraktikas: uuringud 3,4;

Pegvisomandi ja SSA kombineerimine: uuring 5.

3.2. teenuse tõendus põhisis avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Jrk nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet <sup>7</sup>	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv millega võrreldi	Jälgimise periood
1	Trainer et al. (2000) <sup>5</sup>	B	112 akromegaaliaga patsienti, IGF-I kontsentratsiooniga $\geq 1.3$ korda üle ülemise normi piiri 80 pegvisomant; 32 platseebo	Topeltpime, randomiseeritud, platseebo- kontrolliga kolme erineva päevase annusega (10mg, 15mg ja 20mg) 12- nädalane monoteeraapia uuring.	Seerum IGF-I, seerum GH, vaba IGF-I ja IGFBP-3 kontsentratsioon	Akromegaalia sümptomid: pehmete kudede turse, artralgia, peavalu, nõrkus. Parema käe IV sõrme „sõrmus-suurus“. MRI hüüföüüisist ja ehkardiograafia uuringu alguses ja lõpus. Ohutus.	platseebo	12 nädalat
2	van der Lely (2001) <sup>6</sup>	B	Akromegaaliaga patsiendid, IGF-I kontsentratsiooniga $\geq 1.3$ korda üle ülemise normi piiri (n=152)	18- kuuline, avatud, pikaajaline jätku-uuring. Pegvisomanti algannus 10mg/päevas ja tiitritud annus kuni IGF-I normaliseerumiseni või 40mg/päevas (maksimum annus)	Muutused seerum IGF-I kontsentratsioonis, seerum GH kontsentratsioon, kasvuhormooni antikehad, tuumori mass (MRI).	Ohutus	puudub	18 kuud
3	van der Lely (2012), ACROSTUDY <sup>7</sup>	D andme-baas/ mitte-sekkuv jälgimis-uuring	1288 pegvisomantravi saanud akromegaaliaga patsienti (dets. 2009 seisuga)	ACROSTUDY on avatud kõigile pegvisomantravi saanud akromegaaliaga patsientidele. Andmebaasi vaheanalüüs	Pikaajaline ohutus ning ravitulemused.		puudub	2,1 aastat
4	Freda et al. 2014 <sup>10</sup>	D andme-baas/ mitte-sekkuv jälgimis-uuring	710 pegvisomantravi saanud akromegaaliaga patsienti (dets. 2012 seisuga)	ACROSTUDY on avatud kõigile pegvisomantravi saanud akromegaaliaga patsientidele. Andmebaasi vaheanalüüs	Pikaajaline ohutus ning ravitulemused		puudub	5,4 aastat
5	Neggess et al. 2009 <sup>12</sup>	D mitte-sekkuv jälgimis-uuring	86 akromegaalia patsienti, kes said SSA ja pegvisomanti kombineeritud ravi	Ühekeskuseline jälgimis-uuring; patsiendid jätkasid ravi pikatoimelise SSAg, millele lisati pegvisomant (annuse mediaan 60 mg /nädalas, keskmine annus 77mg/nädalas)	Pikaajaline efektiivsus ja ohutus		puudub	Keskmine 29,2 kuud (1,2 -57,4 kuud)

<sup>7</sup> Märgitakse järgmiselt:

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 (juhud, kui pole A ega B, aga tõendus põhine on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

*Kuna tegemist on haruldase haigusega, siis enamikes riikides, sealhulgas Eestis, spetsiifilised rahvuslikud ravijuhised puuduvad. Seega järgivad spetsialistid rahvusvahelisi juhiseid: Endocrine Society (2014)<sup>11</sup>; AACE 2011 (American Association of Clinical Endocrinologist )<sup>4</sup> ja Melmed juhiseid (uuendatud 2009)<sup>13</sup>.*

*Nii monoteeraapia pegvisomandiga kui ka vajadusel selle kombineerimine SSA-ga on üksmeelselt välja toodud kõigis rahvusvahelistes juhistes.*

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes.

***Eestis ei ole pegvisomanti seni kasutatud.***

*Maailemapraktika parima ülevaate annab 2004. aastal loodud pegvisomantravi saanute andmebaas – ACROSTUDY.<sup>7,10</sup>*

***ACROSTUDY on globaalne mittesekkuv jälgimisuuring, mille eesmärgiks on jälgida pegvisomant ravi pikaajalist ohutust ning ravi efektiivsust.***

*2012. ja 2014. aastal on avaldatud vahekokkuvõtted jälgimisuuringu tulemustest. 2012.a. avaldatud vahekokkuvõtte kohaselt oli pegvisomantravi saanud 1288 akromegaaliaga patsienti keskmiselt 3,7 aasta jooksul ning neid oli jälgitud ACROSTUDY raames keskmiselt 2,1 aastat. Kokku registreeriti 1147 kõrvaltoimet (KT) 477 isikul (37%), mille hulgast 192 KT 124 isikul (9.6%) hinnati seotuks pegvisomantraviga. Tõsiseid KT registreeriti 159 isikul (12.3%), kusjuures pegvisomantraviga seotuid kõrvaltoimeid esines 26 isikul (2%). Ühtegi surma (15 isikut; 1.2%) ei seostatud pegvisomantravi kasutamisega. MRI uuringuga kinnitatud tuumori massi suurenemist esines 3.2% üldisest kohordist, kellel oli läbiviidud vähemalt 2 MRI-d (n=936). Süstekoha reaktsiooni registreeriti 28 juhul (2.2%). 30 patsiendil (2.5%) registreeriti maksaensüümide tõus üle 3 korra normist. Maksapuudulikkust ei esinenud. Pärast 5-aastast ravi pegvisomanti keskmise raviannusega 18 mg/päevas oli IGF-1 tase normaalne 63.2% isikutest. Seni viimane ja värskem ACROSTUDY kokkuvõte pikaajalisest pegvisomanti monoteeraapiast annab ülevaate 710 akromegaaliaga patsiendi andmetest, kes olid saanud ravi keskmiselt 5,4 aastat ja keda uuringu käigus jälgiti keskmiselt 3,8 aastat. Kokku teatati 1255 kõrvaltoimest 345 uuringus osalejale (48,6%), neist tõsiseid kõrvaltoimeid esines 133 isikul (18,7%), sh 22 surma, mis ei olnud seotud pegvisomantiga. 670 patsiendil (94%) teostati uuringu käigus vähemalt üks maksafunktsiooni test, neist 8 juhul (1,2%) leiti transaminaaside tõus üle kolme korra normi ülemisest piirist. Süstekoha reaktsioonidest teatati 2,3%. 5 aastase ravi järel oli IGF-1 tase normaliseerunud 67,5% patsientidest (keskmine annus 17,2 mg/päevas). Patsientide osakaal, kelle päevane annus oli 20 mg või enam, kasvas 36%-lt kolmel raviaastal 41%-ni viiel raviaastal.*

*Umbes 30% uuritutest kasutas pegvisomandi ja SSA kombinatsiooni. Siin tuleb arvesse võtta, et proportsioon ei kajasta mitte kombinatsioonravi vajadust, vaid sõltub ravimi kättesaadavusest.*

*Järeldusena võib öelda, et toetudes ACROSTUDY andmetele näitab pegvisomantravi senine kogemus, et see on efektiivne ning ohutu.*

3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

*Pegvisomantravi on teise valiku ravi juhul, kui SSA-dega ei ole soovitud ravitoimet saavutatud. Seega ei ole nimetatud patsiendipopulatsiooni jaoks alternatiivset ravi olemas.*

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule.

Teenus on seotud teenusega 339R „Akromegaalia hormoonravi pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur“.

Ravi alustamine taotletava teenusega toimub pärast teenuse 339R kasutamist patsientidel, kellel asjakohane ravi somatostatiini analoogidega ei ole andnud tulemuseks IGF-1 normaalset sisaldust või kellel esines nimetatud ravi talumatus.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega

Teenus on seotud endokrinoloogia erialaga.

#### 4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1. teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

*Pegvisomanti efektiivsus*

**Pegvisomant normaliseerib IGF-1 taseme ning parandab oluliselt glükoosi homeostaasi, haiguse sümptomeid, vähendab kardiovaskulaarseid riske ning võib parandada haige elukvaliteeti.**

- Kliinilistes uuringutes normaliseerusid IGF-1 tasemed pegvisomanti vastavate kohandatud annustega kuni 97%-l patsientidest.<sup>6</sup>

*Pegvisomandi efektiivsus oli väiksem ravi saanute registri andmetel: IGF-i normaliseerumine saavutati 68% patsientidest.<sup>10</sup>*

*Jälgimisuuringus täheldati Framinghami riskiskoori olulist vähenemist pärast 12-kuulist ravi pegvisomantiga ( $p=0.005$ ).<sup>6</sup>*

- Jälgimisuuringus täheldati olulist süstoolse vererõhu langust, kui haigus oli kas osaliselt või täielikult kontrollitud pegvisomantraviga ( $p=0.04$  ja  $p=0.03$ , vastavalt).<sup>6</sup>

- Uuringus tõestati, et pegvisomantravi parandab kardiomiopaatiat, vähendades südame vasaku vatsakese massi ( $p=0.007$ ) ja massi indeksi ( $p<0.001$ ).<sup>8</sup>

- IGF-1 taseme normaliseerimisega parandab pegvisomant glükoosi homeostaasi, vähendades seeläbi diabeedi riski.<sup>6</sup>

- Uuringutes vähenes oluliselt tühja kõhu insuliini tase seerumis ja tühja kõhu glükoosi kontsentratsioon võrreldes algväärtusega 6., 12. ja 24. kuul ( $p= 0.0125$ ,  $0.0131$  ja  $0.0531$ , vastavalt).<sup>6</sup>

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus	Platseebo
1	IGFII taseme normaliseerumine	38% 10mg/päevas 75% 15mg/päevas 82% 20mg/päevas	10%
2	IGF-1 taseme normaliseerumine	97% (pärast 12 kuud)	
3	IGF-1 taseme normaliseerumine	63,2% (5 aastat)	
4	IGF-1 taseme normaliseerumine	67,5% (5 aastat)	
5	IGF-1 taseme normaliseerumine	95% (60 mg/nädalas (mediaan))	

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

### **Pegvisomanti ohutus**

*Pegvisomant on üldiselt hästi talutav ja ravimi ohutusprofiil võimaldab kestvart ravi.<sup>5,9</sup> Tuumori progressiooni pegvisomanti patsientidel ei täheldatud.*

*Enamus kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetest olid kerged ning ei vajanud ravi katkestamist.*

### **Kõrvaltoimed, mis ilmsesid (patsientide arv ning osakaal) kliinilises uuringus**

<b>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused</b>	<b>Pegvisomant 10 mg (%)</b>	<b>Pegvisomant 15 mg (%)</b>	<b>Pegvisomant 20 mg (%)</b>	<b>Platseebo (%)</b>
1	Ülemiste hingamisteede nakkus	5 (16)	5 (19)	4 (15)	5 (18)
	Peavalu	4 (12)	3 (12)	2 (8)	3 (11)
	Süstekoha reaktsioon	0	2 (8)	1 (4)	3 (11)
	Valu	2 (6)	2 (8)	1 (4)	4 (14)
	Kõhulahtisus	1 (3)	1 (4)	0	4 (14)
	Iiveldus	1 (3)	0	2 (8)	4 (14)
	Kõhukinnisus	0	0	1 (4)	3 (11)

### **Kõrvaltoimed, mis ilmsesid vähemalt 10% patsientidest (patsientide arv ning osakaal)**

<b>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused</b>	<b>Pegvisomant</b>
2	Peavalu	41 (26%)
	Infektsioon	52 (33%)
	Vigastus õnnetuse tõttu	28 (18%)
	Valu	36 (23%)
	Gripilaadsed sümptomid	33 (21%)
	Süstekoha reaktsioon	18 (11%)
	Seljavalu	21 (13%)
	Asteenia	21 (13%)
	Kõhulahtisus	23 (14%)
	Sinusiit	16 (10%)
	Hüperkolesteroleemia	23 (14%)
Artralgia	19 (12%)	

**Pegvisomantraviga seotud kõrvaltoimed**

<i>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</i>	<i>Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused</i>	<i>Pegvisomant</i>
3	<i>Kõrvaltoimetega patsiente</i>	124 (9.6%)
	<i>Raske kõrvaltoimega patsiente</i>	26 (2%)
	<i>Ravi lõplik katkestamine raske kõrvaltoime tõttu</i>	4 (0.3%)
	<i>Surm</i>	0
	<i>Annuse vähendamine raske kõrvaltoime tõttu</i>	10 (0.8%)

**Pegvisomantraviga seotud kõrvaltoimed**

<i>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</i>	<i>Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused</i>	<i>Pegvisomant</i>
4	<i>Kõrvaltoimetega patsiente</i>	345 (48,6%)
	<i>Raske kõrvaltoimega patsiente</i>	133 (18,7%)
	<i>Ravi lõplik katkestamine kõrvaltoime tõttu</i>	11 (1,5%)
	<i>Surm (raviga mitte seotud)</i>	22
	<i>Süstimiskoha reaktsioonid</i>	16 (2,3%)

**Kombineeritud raviga (pegvisomant ja SSA) seotud kõrvaltoimed**

<i>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</i>	<i>Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused</i>	<i>Pegvisomant</i>
5	<i>Mööduv maksaensüümide tõus</i>	23 (27%)
	<i>Süstekoha reaktsioon (valu lipohüpertroofia)</i>	3 (3%)
	<i>Kliiniliselt oluline kasvaja mõõtmete vähenemine &gt;20%</i>	14(19%)

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid))

*Pegvisomant on üldiselt hästi talutav ning see võimaldab ravimi pikaajalist kasutamist. Ravikatkestamiste osakaal pegvisomantiga seonduvate kõrvaltoimete tõttu on vähene (1,5%).<sup>10</sup>*

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega

*Annuseid tuleb korrigeerida vastavalt seerumi IGF-1 tasemetele. Seerumi IGF-1 sisaldust tuleb mõõta iga nelja kuni kuue nädala tagant ja vajadusel tuleb annust korrigeerida 5 mg/päevas kaupa, et hoida seerumi IGF-1 sisaldus vanuse järgi korrigeeritud normivahemikus ning ühtlasi säilitada optimaalne ravivastus.<sup>14</sup>*

*Alaniinaminotransferaasi (ALT) ja aspartaataminotransferaasi (AST) sisaldust seerumis tuleb pegvisomantravi esimese kuue kuu jooksul mõõta iga nelja kuni kuue nädala tagant.<sup>14</sup>*



4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

*Oht teenuse väärkasutamiseks on kaduvväike. Tegemist on kord päevas süstitava ravimiga, mille kasutamiseks on vaja väga motiveeritud patsienti. Optimaalse kasutamise tagamiseks hindab ning otsustab teenuse osutamise vajalikkust endokrinoloog. Pegvisomandi kombineerimise vajalikkuse SSA-ga otsustab endokrinoloogide konsilium. Teenuse osutamist jälgib spetsialist. Teenuse ala- või liigkasutamise tõenäosus on vähene.*

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

*Käesoleva teenusega otseselt seotud patsiendi isikupärast sõltuvaid mõjureid ravi tulemustele ei ole uuringutes avaldunud.*

## 5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

**Ekspertarvamuse kohaselt vajaks Eestis nimetatud teenusega ravi kuni 15 patsienti aastas.**

<i>Teenuse näidustus</i>	<i>Patsientide arv aastal 2016</i>	<i>Patsientide arv aastal 2017</i>	<i>Patsientide arv aastal 2018</i>	<i>Patsientide arv aastal 2019</i>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<i>Pegvisomantravi akromegaaliat põdeval haigel, kellel vastavalt eriala konsiiliumi otsusele ei ole ravitoime pikatoimelise somatostatiini analoogi kasutamisega piisav.</i>	<i>Kuni 15</i>	<i>Kuni 17</i>	<i>Kuni 19</i>	<i>Kuni 21</i>

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

*Teenusel on vaid üks näidustus.*

**Teenuse mahu prognoosimisel on eeldatud:**

*Ravimi annus tiitritakse üles kuni IGF-1 normaliseerumiseni.*

**Pegvisomant'i hinnakujundus:**

<i>Toode</i>	<i>Originaalpakendi hulgimüügi ostuhind, EUR</i>	<i>Originaalpakendi hind haiglale km-ga, EUR</i>
<i>Somavert 10 MG/IV N 30</i>	■	■
<i>Somavert 15 MG/IV N 30</i>	■	■
<i>Somavert 20 MG IV N 30</i>	■	■

*\* konfidentsiaalne info*

*Kuna tegemist on orbravimiga ning patsientide arv on väike, siis on teenuse mahu hindamine teostatud eeldatava keskmise milligrammide kasutuse alusel.*

Vastavalt pikaajalisele jälgimisuuringule ACROSTUDY<sup>7</sup> kujunes patsientide keskmiseks raviannuseks 18 mg päevas. Kombineeritud ravi korral on keskmine raviannus 77mg nädalas.<sup>12</sup>

Teenuse mahu prognoos on tehtud nimetatud keskmisest annusest lähtuvalt: 365 päeva x 18mg x patsientide arv monoterapias olevate patsientide kohta ja kombineeritud ravil olevatele patsientidele 52 nädalat x 77mg x patsientide arv.

Ravimi esmakordsel manustamisel lisandub täiendav ühekordne kulu 80 mg eest. Nimetatud ühekordne kulu on lisatud iga uue patsiendi kohta esimese aasta arvestustesse (364 päeva tavakulu + 1 päev ühekordne 80 mg kulu).

**Prognoos Pegvisomantravi monoterapias ravimahtude kohta:**

Teenuse näidustus	Teenuse maht, mg aastal	Teenuse maht, mg aastal	Teenuse maht, mg aastal	Teenuse maht, mg aastal
	2016	2017	2018	2019
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Patsientide arv pegvisomant monoterapias	7	8	9	10
Uute patsientide arv	7	1	1	1
Algannus, mg	560	80	80	80
Säilitusannus, 18mg/päevas	45 990	52 560	59 130	65 700
Kokku, mg	46 550	52 640	59 210	65 780

**Prognoos Pegvisomantravi kombinatsioonravi ravimahtude kohta:**

Teenuse näidustus	Teenuse maht, mg aastal	Teenuse maht, mg aastal	Teenuse maht, mg aastal	Teenuse maht, mg aastal
	2016	2017	2018	2019
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Patsientide arv kombinatsioonravil SSaga	8	9	10	11
Uute patsientide arv	8	1	1	1
Algannus, mg	640	80	80	80
Säilitusannus, 77mg/nädalas	32 032	36 036	40 040	44 044
Kokku, mg	32 672	36 116	40 120	44 124

Ühe milligrammi maksumus vastavalt ülalpool toodud hinnatabelile on ■■■ eurot.

**Teenuse mahu prognoos:**

<i>Teenuse näidustus</i>	<i>Teenuse maht, eur aastal</i> 2016	<i>Teenuse maht, eur aastal</i> 2017	<i>Teenuse maht, eur aastal</i> 2018	<i>Teenuse maht, eur aastal</i> 2019
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<i>Pegvisomantravi akromegaaliat põdeval haigel, kellel vastavalt eriala konsiiliumi otsusele ei ole raviefekt pikatoimelise somatostatiini analoogi kasutamisega piisav.</i>	■	■	■	■

\* konfidentsiaalne info

**6. Taotletava teenuse kirjeldus**

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

*Patsient süstib ennast iseseisvalt talle sobilikus keskkonnas.*

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

*Vajalik on lühiajaline patsiendi koolitus süste tegemise osas – väljaõpe õe poolt.*

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

*Patsient saab spetsialistilt konsultatsiooni käigus ravimi, ravimi manustamise skeemi; patsient süstib ennast iseseisvalt.***7. Nõuded teenuse osutajale**

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

*Regionaal- või keskhaigla, kus on olemas endokrinoloogia osakond või endokrinoloogia voodikohad.*

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

*Puudub.*

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

*Ühekordne õe koolitus ravimi manustamise osas.*

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

*Ei ole oluline.*

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

*Puuduvad teenuse osutaja valmisolekust sõltuvad asjaolud, mis mõjutaksid ravitulemust.*

## 8. Kulutõhusus

### 8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Teenuse hinnaks on esitatud pegvisomantravi 1mg hind, mis on kõikide pakendite korral ■■■■■ eurot\*.

Milligrammi hinna kasutamine teenuse hinnana on põhjendatud tulenevalt patsientide vähesest arvust. Näiteks on eeldatavalt ühes keskses ravil ainult 1-5 patsienti, mistõttu erinevate pakendite keskmise kaalutud hinna kasutamine võib põhjustada olulisi kulu erinevusi, eriti juhul, kui nimetatud mitu patsienti ühes keskses vajaksid pikaajaliselt ravi suuremate annustega.

Teenus	Teenuse hind (Eur)
Akromegaalia ravi kasvuhormooni antagonistiga	■■■■■

\* konfidentsiaalne info

### 8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

Kuna pegvisomantravi on mõeldud patsientidele, kel ei saavuta efekti teiste ravimitega, siis alternatiiv pegvisomantravile puudub.

Pegvisomantravi näol on tegemist süstitava ravimiga, patsient süstib ennest ise. Ise süstimisele eelneb lühiajaline patsiendi koolitus õe poolt.

Allpool on välja toodud aastane kulude võrdlus varasema tabletravi ning pegvisomantravi kulu vahel. Ekspertarvamuse kohaselt vajaksid ligi pooled patsientidest pegvisomantravi koos SSAGA ja pooled monoterapiiana. Kuna hetkel parema võimaluse puudumisel jätkatakse efekti puudumisel ravi kasutusel oleva teenusega, siis ei ole pegvisomantravi rakendumisel tegemist täies mahus lisanduva kuluga, vaid arvestada tuleks umbes pooltel juhtudel olemasoleva teenuse hinna ning pegvisomanti teenuse hinna vahega.

#### Kulude võrdlus 1 patsiendi kohta:

Teenus	Ühikut aastas	Ühiku maksumus	Ühikute arv	Kulu aastas
Akromegaalia hormoonravi pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur (kood 339R)	13	1 328,09	1	17 265,17
Akromegaalia ravi kasvuhormooni antagonistiga	365	■■■■■	18	■■■■■
	Lisakulu			■■■■■

\* konfidentsiaalne info

### 8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

NA

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

*Ilma pegvisomantravi võimaluseta halveneb patsiendi tervislik seisund, ilmnevad haigusest tingitud tüsistused, haigus süveneb ning lüheneb eeldatav eluiga.*

*Ilma pegvisomantravi võimaluseta suurenevad patsiendi kulutused tervishoiuteenuste saamiseks (transport, ravimite omaosalus, haiguspäevade kulu) vastavalt haiguse progresseerumisele.*

## 9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

*Tegemist on raske kroonilise haiguse raviga, samas nii patsientide valmisolek kui ka suutlikkus ravimi eest tasuda puudub täielikult.*

10. Esitamise kuupäev	29.12.2014
11. Esitaja nimi ja allkiri	Vallo Volke

## 12. Kasutatud kirjandus:

1. Connock MJ, Adi Y, Bayliss S et al. *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review.* 2007; Department of Public Health and Epidemiology West Midlands Health Technology Assessment Group: 64.
2. van-Haute FRB, Taboada GF, Corrêa LL et al. *Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging.* Eur J Clin Invest 2008;158(4):459-465.
3. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW et al. *Mortality in patients with pituitary disease.* Endocr Rev 2010;31(3):301-342.
4. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM et al. *American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly-2011 update.* Endocr Pract 2011;17 Suppl 4:1-44.
5. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. *Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant.* N Engl J Med 2000;342(16):1171-1177.
6. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. *Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist.* Lancet 2001;358(9295):1754-1759.
7. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T et al. *Long-Term Safety of Pegvisomant in Patients with Acromegaly: Comprehensive Review of 1288 Subjects in ACROSTUDY.* J Clin Endocrinol Metab 2012;97(5):1589-1597.
8. Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS et al. *Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance.* J Clin Endocrinol Metab 2007;92(2):476-482.
9. Herman-Bonert VS, Zib K, Scarlett JA et al. *Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs.* J Clin Endocrinol Metab 2000;85(8):2958-2961.

<p>10. Freda PU, Gordon MB, Lelepouris N, Jonsson P, Koltowska_haggstrom M, van der Lely AJ. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from Acrostudy. <i>Endocr Pract</i> 2014, Nov 4:1-32 [Epub ahead of print]</p>
<p>11. Katznelson L, Laws E, Melmed S, Molitch M, Murad M, Utz A, Wass J. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 99: 3933–3951, 2014</p>
<p>12. Neggers S, van Aken M, Janssen J, Feelders R, de Herder W, van der Lely AJ. Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogs and pegvisomant: long-term safety for up to 4.5 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients. <i>European Journal of Endocrinology</i> 2009;160:529–533,.</p>
<p>13. Melmed S, Colao A, Barkan A et al. Guidelines for acromegaly management: an update. <i>J Clin Endocrinol Metabol</i> 2009;94(5):1509-1517.</p>
<p>14. Somavert (pegvisomant) ravimi omaduste kokkuvõte</p>