

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	Akromegaalia hormoonravi 2. põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur
Taotluse number	1058

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Taotluses esitatud meditsiiniline näidustus pikatoimelise somatostatiini analoogi pasireotiid LAR-i kasutamiseks – akromegaalia raviks, kui kirurgiline ravi ei ole kasutatav või pole taganud haiguse remissiooni ning kui haigus ei allu ravile esimese põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogidega (oktreotiid LAR, lanreotiid) s.t. IGF-1 väärtus jääb ületama 130% eakohasest normist – on piisavalt konkreetne ja põhjendatud ka Eesti oludes.

2. Tõenduspõhisus

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Kaks pasireotiidi kasutamise efektiivsust hindavat rahvusvahelist randomiseeritud prospektiivset uuringut on publitseeritud 2014. aastal (Colao A et al; Gadelha M et al.), esimeses kasutas pasireotiidi 176 ühe aasta ja teises 132 patsienti 24 nädala jooksul. Mõlema uuringu põhjal hinnati pasireotiid akromegaalia ravis efektiivsemaks võrreldes esimese põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga. Mõlemale nimetatud uuringule on viidatud ka taotluses. Uuringute kvaliteet B.

2.2. ravijuhiste järgi

Teise põlvkonna pikatoimeline somatostatiini analoog pasireotiid on uue perspektiivse ravimeetodina ära märgitud kahes 2014. aastal juhtivate Euroopa spetsialistide osalusel valminud ravijuhendis: Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (Katznelson L et al, 2014) ja A consensus on the medical treatment of acromegaly (Giustina A et al, 2014). Mõlemas on pasireotiid esile toodud kui esimese põlvkonna preparaatidest efektiivsem.

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega

Oodatav ravitulemus on akromegaalia biokeemiline ohje, mis toob kaasa nii kõrgeenenud suremuse languse tavapärasele tasemele kui ka tüsistuste sageduse vähenemise ja elukvaliteedi paranemise. Vastavad aspektid on taotluses ka välja toodud.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Taotluses on ära toodud kaks põhjalikku võrdlustabelit pasireotiidi kõrvaltoimete kohta, mis pärinevad eelpool viidatud randomiseeritud prospektiivsetest uuringutest (Colao A et al; Gadelha M et al). Esimeses on toodud pasireotiidi kõrvaltoimed võrdluses esimese põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga, teises kõrvaltoimete esinemine erinevate pasireotiidi annuste korral võrdluses platseeboga. Pasireotiidi kõrvaltoimed on sarnased võrreldes esimese põlvkonna pikatoimeliste somatostatiini analoogidega, ainsaks erinevuseks hüperglükeemia sagedasem esinemine.

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Nõustun taotluse esitajaga, et teenuse väär-, ala- ja liigkasutamine on äärmiselt vähetõenäoline arvestades teenuse võimalikku osutamist ainult spetsialiseeritud erialakeskustes väga vähestel patsientidel selgelt määratletud näidustustel.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Eestis on akromegaalia ravis kasutusel kaks esimese põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogi Sandostatin LAR (oktreotiid) ja Somatulín autogel (lanreotiid), mis ei ole kahjuks alati piisavalt tõhusad biokeemilise remissiooni saavutamisel (IGF-1 normaliseerub 17-35% patsientidest). Esimese põlvkonna pikatoimeliste somatostatiini analoogide ja pasireotiidi selektiivsus somatostatiini retseptori alatüüpide suhtes on erinev ja sellel põhineb pasireotiidi suurem efektiivsus juhtudel, kui esimese põlvkonna ravimitega piisavat tulemust ei saavutata. Alternatiivseks raviviisiks võiks olla kasvuhormooni antagonist pegvisomant, mille võrdlust pasireotiidiga on taotluses detailselt käsitletud, kuid mida pole Eestis seni kasutatud. Nagu taotluses märgitud, on pegvisomandi eeliseks pasireotiidist suurem efektiivsus biokeemilise remissiooni saavutamisel, kuigi otsest võrdlusuuringut nende kahe ravimi vahel pole kunagi läbi viidud. Pegvisomandi toimemehhanism on kardinaalselt erinev – tegemist on kõrge selektiivsusega kasvuhormooni retseptori antagonistiga, mis seondudes retseptoriga blokeerib IGF-1 produktsiooni ja blokeerib sellest lähtuvalt kasvuhormooni toime organismis. Pegvisomant ei pärsi kasvuhormooni sekretsiooni ega hüpofüüsi adenoomi kasvu. Hinnates pasireotiidi ja pegvisomandi efektiivsust erinevates uuringutes sarnastel patsiendikontingentidel, on pegvisomant biokeemilise remissiooni saavutamisel efektiivsem (Trainer PJ et al; Van der Lely AJ et al.), millele on viidatud ka taotluses. Samas võib kasvuhormooni sisaldus pegvisomandiga ravides isegi tõusta ja ka hüpofüüsi adenoom mõõtmetelt suureneeda. Viimastel aastatel on pegvisomanti seetõttu maksimaalse tulemuse saavutamiseks soovitatud kasutada kombinatsioonis pikatoimeliste somatostatiini analoogidega (Giustina A et al; Katznelson L. et al). Pegvisomandi kõrvaltoimetest on erinevates allikates nimetatud eelkõige lipoatroofiat ja lipohüpertroofiat süsteemsetes ja muutusi maksafunktsiooni näitajates (Trainer PJ et al; Katznelson L et al), mis on mõlemad harvaesinevad (2-4%). Ravim on seega hästi talutav.

4. Tõendus põhjus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Taotluses viidatud ravijuhendid toetavad põhimõtteliselt pasireotiidi kasutamist taotletaval näidustusel. Kuna teenust osutatakse Eestis üksnes spetsialiseeritud keskustes kvalifitseeritud endokrinoloogide poolt, pole uut kohalikku ravijuhist teenuse kasutamiseks luua vajalik.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Väljaspool randomiseeritud uuringuid on pasireotiidi akromegaalia ravis kasutatud Euroopa juhtivates keskustes paaril viimasel aastal – minul endal oli võimalik jälgida selle kasutamist hiljutisel erialasel täiendusel Hollandis Rotterdamis Erasmuse Meditsiinikeskuses. Eestis on pasireotiidi (lühitoimeline) kasutatud lühiajaliselt Cushingi haiguse ravis SA PERH-is endokrinoloogia üksuses. Kogemus pasireotiidi kasutamisega akromegaalia ravis Eestis puudub.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Nõustun taotluses esitatuga, et teenuse kirjeldus kattub teenuse 339R kirjeldusega

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Taotluses esitatud hinnang Eestis teenust vajavate patsientide arvu osas ja prognoos lähiaastateks on adekvaatne ja asjakohane.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Nõustun taotlejaga, et patsiendi ravivastus on individuaalne ja ette ennustamatu ning selgub 3-kuulise prooviravi käigus.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

9.1. teenuse osutaja;

Nõustun taotluses esitatuga, et teenuse osutaja on sama, kes osutab teenust 339R

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

Täiendavat infrastruktuuri, osakondi/teenistusi taotletav teenus ei vaja

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

Personali täiendavat väljaõpet teenuse kasutamine ei vaja

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Nõustun taotluses esitatuga, et vajalikud minimaalsed teenuse osutamise mahud on sarnased teenuse 339R-ga

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Nõustun taotluses esitatuga, et teenuse osutaja valmisoleku mõju ravi tulemusele on samane teenuse 339R-ga

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Nõustun taotluses esitatud seotusega teenusega 339R ja üksnes endokrinoloogia erialaga.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Nõustun taotluses toodud ligikaudsete arvutuste ja põhjendustega

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Akromegaalia hormoonravi 2. põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Endokrinoloogia Selts	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Teenuse tõenduspõhisus B	
Senine praktika Eestis	Teenust pole Eestis varem kasutatud	
Vajadus	Püsiravil 2016-5, 2017-6, 2018-7, 2019-8 patsienti	
Muud asjaolud	Vastaval arvul patsientidest asendab taotletav ravim esimese põlvkonna pikatoimelist	

	somatostatiini analoogi (teenus 339R)	
Kohaldamise tingimuste lisamine	Kohaldamise tingimused kattuvad teenusega 339R	

13. Kasutatud kirjandus

1. Colao, A., Bronstein, M.D., Freda, P., Gu, F., Shen, C.C., Gadelha, M., Fleseriu, M., Van Der Lely, A.J., Farrall, A.J., Hermosillo Reséndiz, K., Ruffin, M., Chen, Y., Sheppard, M., 2014. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: A head-to-head superiority study. *J.Clin.Endocrinol. Metab.* 99, 791-799. doi:10.1210/jc.2013-2480
2. Gadelha, M., Bronstein, M.D., Brue, T., Coculescu, M., Fleseriu, M., Guitelman, M., Pronin, V., Reverot, G., Shimon, I., Lievre, K.K., Fleck, J., Aout, M., Pedroncelli, A.M., Colao, A., 2014. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet. Diabetes Endocrinol.* 8587, 1-10. doi:10.1016/S2213-8587(14)70169-X
3. Giustina, A., Chanson, P., Kleinberg, D., Bronstein, M.D., Clemmons, D.R., Klibanski, A., Van Der Lely, A.J., Strasburger, C.J., Lamberts, S.W., Ho, K.K.Y., Casanueva, F.F., Melmed, S., 2014 Expert konsensus document: A konsensus on the Medical treatment of acromegaly. *Nat.Rev.Endocrinol.* 10, 243-8. doi:10.1038/nrendo.2014.21
4. Katznelson, L., Laws, E.R., Melmed, S., Molitch, M.E., Murad, M.H., Utz, A., Wass, J.a.H., 2014 Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J.Clin. Endocrinol.Metab.*99, jc2014-2700.doi:10.1210/jc.2014-2700
5. Trainer, P.J., Drake, W.M., Katznelson, L., Freda, P.U., Herman-Bonert, V., van dex Lely, A.J., Dimaraki, E.V., Stewart, P.M., Friend, K.E., Vance M.L., Besser, G.M., Scarlett, J.A., Thorner, M.O., Parkinson, C., Klibanski, A., Powell, J.S., Barkan, A.L., Sheppard, M.C., Malsonado, M., Rose, D.R., Clemmons, D.R., Johannsson, G., Bengtsson, B.A., Stavrou, S., Kleinberg, D.L., Cook, D.M., Phillips, L.S., Bidlingmaier, M., Strasburger, C.J., Hackett, S., Zib, K., Bennett, W.F., Davis, R.J., 2000. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant., *The New England Journal of Medicine.*doi:10.1056/NEJM200004203421604
6. Van Der Lely, A.J., Biller, B.M.K., Brue, T., Buchfelder, M., Ghigo, E., Gomez, R., Hey-Hadavi, J., Lundren, F., Rajcic, N., Strasburger, C.J., Webb, S.M., Koltowska-Haggstrom, M., 2012. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: Comprehensive reviewof 1288 subjects in ACROSTUDY. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*97, 1589-1597. doi:10.1210/jc.2011-2508