

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Radioloogia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Ravi 18
1.3 Taotleja telefoninumber	6207190
1.4 Taotleja e-posti aadress	info@ery.ee
1.5 Kaastaotleja (tähestiku järjekorras)	Eesti Endokrinoloogia Selts Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts Eesti Nukleaarmeditsiini Selts Eesti Onkoloogide Selts Eesti Onkoteraapia Ühing
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	Eesti Endokrinoloogia Selts Vallo.Volke@ut.ee Eesti Nukleaarmeditsiini Selts Sergei.Nazarenko@gmail.com Eesti Onkoloogide Selts Margit.Valgma@regionaalhaigla.ee ; onkoloogideselts@gmail.com Eesti Onkoteraapia Ühing Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Rein Raudsepp
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	+372 56605947
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	info@ery.ee ; rein.raudsepp@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Peptiidretseptor-radionukliidravi (1 raviprotseduur)
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hääreklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

- Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimiteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse
- Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Aastast 2011 on neuroendokriinkasvajate (NET) radionukliidravi Eestis osutatud koodiga **79468 Neuroendokriinkasvaja isotoopravi (1 raviprotseduur)**. Koodiga teostati nii NET ravi 131I-ga märgistatud metajodobensüülguanidiiniga (I131-MIBG) kui ka NET ravi 177Lu-ga märgistatud somatostatiini analoogiga (177Lu-DOTATATE, Lutathera[®], peptiidretseptor radionukliiditeraapia, PRRT). Pärast 177Lu-DOTATATE registreerimist Euroopa Liidus tõstis tootja ravimi maksumust, mistõttu ei kata enam tervishoiuteenuse piirhind somatostatiiniretseptor-positiivsete (SR-positiivsete) kasvajate ravi tegelikku maksumust (küll aga katab endiselt neuroektodermist pärinevate kasvajate MIBG-ravi maksumuse) ning aastatel 2018 – 2019 ei ole PRRT Eesti patsientidele, sh mitmetele juba ravi alustanud haigetele, kättesaadav olnud.

Randomiseeritud prospektiivses III faasi kontrollgrupiga uuringus (NETTER-1) leidis tõendust, et PRRT pikendab oluliselt somatostatiiniretseptor-positiivsete kasvajate nii progressioonivaba kui ka üldist elulemust (PFS ja OS). Võrdluses varasemate jälgimisuuringutega kinnitas ravi efektiivsust 15 aastat väldanud kontrollgrupita I/II faasi uuring Erasmus (mõlemast detailsemalt alajaotuses 4.2).

Otseselt võrdlevaid uuringuid PRRT vs alternatiivina kasutatav süsteemravi olemas ei ole, võimalik on vaid kaudne võrdlus. Teises või kolmandas liinis kasutataval süsteemravil on enam kõrvaltoimeid ja raviga saadav haiguskontroll on lühiaegsem kui PRRT korral. Lisaks ei ole kõik süsteemravi preparaadid kompenseeritavad. Seetõttu soovitatakse somatostatiiniretseptorite (SR) ekspresseerituse korral mitteopereeritavate progresseeruvate kõrgelt diferentseerunud (G1 ja G2) neuroendokriinkasvajate (NET) raviks juba teise liini ravivõimalusena PRRT kui hästi talutavat ja suhteliselt pikaegset ravivastust andvat, meditsiinisüsteemi vähekoormavat ravimodaalsust.

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p>NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	<p>Peptiidretseptor radionukliidteraapia 177Lu-DOTATATE-ga (PRRT) on näidustatud mitteopereeritavate või metastaatiliste progresseeruvate kõrgelt diferentseerunud (G1 ja G2) somatostatiinireseptor-posttiivsete neuroendokriinkasvajate (NET) raviks täiskasvanutel. Need on patsiendid, kellel ei ole kasvaja asukohta või leviku tõttu radikaalne kirurgiline ravi võimalik ja kellel on molekulaarkuvamisuringutel (PET või SPET) tõestatud kasvajakoe piisav somatostatiinireseptorite ekspressioon.</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>RHK-10 klassifikatsioonis puudub eraldi kood neuroendokriinkasvajatele. Kodeeritakse pahaloomuline kasvaja vastavalt paikmele.</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>NET levimust Eestis ei ole võimalik täpselt hinnata, kuna RHK10 klassifikatsioonis puudub eraldi kood neuroendokriinkasvajatele, kasvajaid registreeritakse paikme järgi. NET haigestumus on u 5/100 000/aastas, levimus u 35/100 000/aastas (6; TLV 2018), mis teeb Eesti kohta u 65 esmasjuhtu aastas ning Eestis peaks elama u 460 NET diagnoosiga patsienti. Gastroenteropankreatiline NET (GEP-NET) esineb igas vanuses, haigestumise tipp algab 50.-test. Erandiks on apendiksi NET, mida esineb kõige sagedamini 40. eluaasta ümber. 1. tüüpi multiipelse endokriinse neoplaasiaga (MEN-I) ja von Hippel-Lindau haigusega inimestel on haiguse algus u 15 aastat varasem kui vastavat tüüpi sporaadilise haiguse korral.</p> <p>Elulemus sõltub primaarse kasvaja paikmest, kasvaja agressiivsusest (G) ja levikust ning sellest, kas ja mis ulatuses on võimalik kirurgiline ravi. Diagnoosimise ajal esineb u 50% haigetest kasvaja lokoregionaalne või kauglevik. NET metastaseerub eelkõige maksa ja/või lümfisõlmedesse (8; Pavel et al. 2016). Gastrointestinaalsete NET (GI-NET) patsientide keskmine elulemus (<i>median survival</i>) on u 56 kuud ja pankrease NET (P-NET) patsientidel u 24 kuud (6; TLV). Kaugleviku korral on aga NET patsientide keskmine elulemus <i>The Surveillance, Epidemiology, and End Results program of the National Cancer Institute</i> (SEER programm; USA) andmetel 12 kuud.</p> <p>Lisaks tavapärastele seedetrakti kasvajast ja selle leviku ulatusest/lokalisatsioonist tingitud vaevustele (kõhuvalu, soole obstruktsioon või verejooks, kaalulangus) esineb osadel, eelkõige maksametastaasidega haigetel nn kartsinoid-sündroom diarröa, näo- ja rindkerenaha õhetuse (<i>flush</i>), kõhuvalu, higistamise ning vilistava hingamisega, või muud hormonaalsest aktiivsusest tingitud nähud (näiteks gastrini v glükagooni tootvate kasvajate korral).</p> <p>Kui levinud, mitteopereeritav GEP-NET progresseerub ravi ajal somatostatiini analoogiga (SA), on haige ravivõimalused käesoleval ajal väga piiratud. Võimalik on ravi everoliimuse või sunitiniibiga (ainult P-NET korral; ei ole soodusravim). PRRT pakub täiendavat ravivõimalust, mille sihtmärgiks on ainult SR-positiivsed kasvajarakud. PRRT kõrvaltoime profiil on tagasihoidlik, ning ravi on demonstreerinud statistiliselt olulist progressioonivaba elulemuse (PFS), objektiivse ravivastuse sageduse (ORR) ning üldise elulemuse (OS) paranemist levinud, mitte-opereeritavate GEP-NET-ide puhul.</p>	

PRRT-le suunamine toimub ainult multidistsiplinaarse onkoloogilise konsiiliumi otsusel, mis garanteerib patsientide eelneva hoolika seleksiooni ja ravile suunamise kaalutletud otsuse. Raviprotseduurile kohaldatakse tervise- ja tööministri 19.12.2018 määruse nr 71 „Meditsiini kiirituse protseduuride kiirgusohutusnõuded, meditsiini kiirituse protseduuride kliinilise auditi nõuded ning diagnostilised referentsväärtused ja nende määramise nõuded“ paragrahvide 4 ja 8 sätteid.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimise ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Uuringuid otsiti PubMedist Tartu Ülikooli Medinfokeskuse kaasabil.

Otsingu märksõnad:

- a) 177Lu-DOTATATE; peptide receptor radionuclide therapy; PRRT; Lutathera
- b) neuroendocrine tumo(u)r; gastrointestinal neuroendocrine tumo(u)r; gastroenteropancreatic neuroendocrine tumo(u)r;
- c) efficacy; side effects; overall survival; progression free survival; quality of life

Filtrid:

*Prospective controlled randomized trial
Systematic review
Metaanalysis, Meta-analysis
Guidelines, Practice Guideline
Cost-effectiveness*

Valikusse kaasati täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates **1. jaanuarist 2015**. Otsingu tulemusel leiti 34 artiklit, millest on taotluses kajastatud **14** olulisemat. Lisatud on üks varasem alternatiivset raviviisi kajastav uuring (15), millele viidatakse Rootsi *Dental and Pharmaceutical Benefits Agency*' (TLV) analüüsis. (6)

4.2. Tervishoiuteenuse tõendus põhjuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Strosberg J et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2017;376:125-35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895095/> (1)

Sama uuringu raames teostati eraldi tervisega seotud elukvaliteedi analüüs:

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/> (2)

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Randomiseeritud kontrollitud avatud III faasi uuring **NETTER-1** – 177Lu-DOTATATE kesksöole NET ravis. (1)

Sihtgrupp: 229 mitteopereeritava, metastaatilise, somatostatiini analoogiga ravi foonil progresseeruva kõrgelt diferentseerunud (G1 ja G2 kasvavad Ki67

	<p>indeksiga $\leq 20\%$) somatostatiinretseptor-postiivse kesksöole (kasvaja peensooles v distaalses koolonis) neuroendokriinse kasvajaga haiget.</p> <p>116 patsienti said <u>PRRT-d koos prolungeeritud somatostatiini analoogi (SA) oktreotiidiga</u> (30 mg iga 4 nädala järel); neist 65% olid G1 ja 35% G2 kasvajad.</p> <p>Kontrollgrupi 113 patsienti said <u>kõrges doosis prolungeeritud oktreotiidi</u> 60 mg iga 4 nädala järel; neist 72% olid G1 ja 28% G2 kasvajad.</p> <p>Kõige sagedasem kasvaja algpaige oli ileum (74% PRRT grupis ning 73% kontrollgrupis).</p> <p>Metastaseerumine esines kõige sagedamini maksa (84% PRRT grupis ning 83% kontrollgrupis).</p> <p>Lümfisõlmemetastaase esines gruppides vastavalt 66% ja 58% ning luumetastaase võrdset 10%.</p> <p>Patsientide keskmine vanus PRRT grupis oli 63 ja kontrollgrupis 64 aastat.</p> <p>Diagnoosimisest oli PRRT grupi haigetel möödunud keskmiselt 3,8 aastat ja kontrollgrupi haigetel 4,8 aastat.</p> <p>Uuringusse kaasamise eelduseks oli Karnofsky toimetuleku staatus ≥ 60. Uuringust väljaarvamise kriteeriumiteks olid seerumi kreatiniinitase $>150 \mu\text{mol/l}$ või kreatiniini kliirens $<50 \text{ ml/min}$, hemoglobiinitase $<80 \text{ g/l}$, WBC $<2 \times 10^9/l$ ja PLT $<70 \times 10^9/l$.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>PRRT grupp: PRRT-ks manustati 177Lu-DOTATATE't 7,4 GBq iga 8 nädala järel intravenoosse infusioonina; 4 manustamist. PRRT-ga paralleelselt jätkus ravi prolungeeritud oktreotiidiga 30 mg i/m iga 4 nädala järel, maksimaalselt 72 nädala vältel.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Kontrollgrupp (SA grupp): Prolungeeritud oktreotiidi manustati lihasesisese süstena kõrges annuses, 60 mg iga 4 nädala järel, maksimaalselt 72 nädala vältel.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	3 aastat (2012 kuni 2015; teine analüüs teostati 2016).
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Progressioonivaba elulemus (PFS) hinnatuna sõltumatu radioloogi poolt RECIST 1.1 kriteeriumite alusel.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>PRRT grupis oli PFS mediaan 28,4 kuud, Samas kui SA grupis oli see 8,5 kuud.</p> <p><u>20. uuringukuul</u> oli PFS PRRT grupis 65,2% (95% CI: 50,0 – 76,8), kontrollgrupis 10,8% (95% CI: 3,5 – 23,0).</p> <p>PRRT riskisuhe (<i>hazard ratio</i>, HR) oli 0,18 (95% CI:</p>

	0,14 – 0,33), mis näitab, et patsiendil on <u>PRRT järel haiguse progressiooni või surma risk 79% võrra väiksem</u> võrreldes SA-raviga.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Üldine elulemus (OS), objektiivse ravivastuse sagedus (ORR), mediaan-aeg kasvaja progressioonini (TTP), ravivastuse kestus (DoR, keskmine aeg ORR-st kasvaja progresseerumiseni), ravimi ohutus ja kõrvaltoimete profiil ning tervisega seotud elukvaliteet (HRQOL).
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>OS: PRRT grupis oli 14 surma, kontrollgrupis 26 surma ($P=0,004$).</p> <p>PRRT grupis uuringu jooksul (2012 – 2015) OS mediaani ei saavutatud (ei saavutatud ka aasta pärast uuringu lõppu tehtud täiendava analüüsi käigus). Kontrollgrupis oli OS mediaan nii uuringu lõppedes kui ka aasta hiljem 27,4 kuud.</p> <p>ORR oli 20. uuringukuul PRRT grupis 18% versus kontrollgrupis 3% ($P<0,001$).</p> <p>Mediaan-TTP-d PRRT grupis ei saavutatud, kontrollgrupis oli see 8,7 kuud.</p> <p>DoR-i ei saavutatud kummaski grupis.</p> <p>Ohutus/kõrvaltoimed: PRRT grupis esines 3. või 4. astme neutropeeniat 1%, trombotsütopeeniat 2% ja lümfopeeniat 9%. Kontrollgrupis hematotoksilisust ei esinenud. Nefrotoksilisust ei esinenud jälgimisperioodi jooksul kummaski grupis. (1)</p> <p>HRQOL hindamiseks kasutati geneerilise instrumendina <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> elukvaliteedi küsimustikku (EORTC QLQ-C30) ning selle NET moodulit (EORTC QLQ-GI.NET-21). Tulemused viitavad kuni 84. nädalani vältavale PRRT-grupi patsientide üldisele tervisega seotud elukvaliteedi paranemisele võrreldes LAR oktreotiidi saavate patsientidega. Paranen tervis üldiselt, igapäevane ja tööalane toimetulek, vähenesid vaevused (diarröa, valu, kurnatus). (2)</p> <p>PRRT grupil olid võrreldes kontrollgrupiga (SA grupiga) oluliselt pikemad nii keskmine aeg üldise tervise halvenemiseni (<i>time to deterioration, TTD</i>) 28,8 kuud versus 6,1 kuud, kui ka füüsilise toimetuleku halvenemiseni 25,2 kuud versus 11,5 kuud. (2)</p>

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Brabander T et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,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> (3)

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Randomiseerimata avatud ilma kontrollgrupita I ja II faasi uuring **Erasmus** – 177Lu-DOTATATE kopsu- ja gastroenteropankreatiliste neuroendokriinsete kasvajat (GEP-NET) ravis.

Uuringu suurim puudus oli (randomiseeritud) võrdlusgrupi puudumine ning et uuringusse kaasati lisaks kasvaja progressiooniga haigetele ka stabiilse haigusega haigeid. Kuid patsientide kaasamine rangelt kaasamis-kriteeriumitele vastavalt ning aktiivne jälgimine paljude aastate jooksul teeb selle tulemused siiski väga usaldusväärseks. Uuringusse kaasati väga levinud kasvajatega (*very large tumor load*) ning väljendunud, kasvajast või selle produtseeritavatest hormoonidest tingitud sümptomitega patsiente, kuna sel ajal oli PRRT parim saadaolev ravivõimalus.

Sihtgrupp: 1214 kopsu- ja GEP-NET patsienti, kes said vähemalt 3,7 GBq 177Lu-DOTATATE – nende ravi tulemusi kasutati **ohutuse ja kõrvaltoimete** profiili analüüsimiseks.

Ravi efektiivsust analüüsi 360 patsiendil, kes olid saanud kokku vähemalt 22,2 GBq 177Lu-DOTATATE't, kelle kasvaja mõõtmed olid ravieelselt dokumenteeritud ning kelle kohta leidsid ka jälgimisandmed (Hollandi patsiendid. Enamus patsiente oli aga pärit teistest riikidest, sh USA-st ja Aasiast ning nende terviseandmed ei olnud hilisemaks analüüsiks kättesaadavad).

Eraldi analüüsi 133-patsiendilist pankrease NETi gruppi (P-NET).

Analüüsitud patsientide **keskmine vanus** oli 58,9 aastat. 51,1% haigetest esines uuringu alguses radioloogiline või kliiniline haiguse progressioon. 52% patsientidest said kaasvalt SA-ravi.

Uuringusse kaasamise/väljaarvamise kriteeriumid olid üldjoontes analoogsed NETTER-1 uuringuga, üksnes Karnofsky skoor võis olla madalam, ≥ 50 . (3)

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

177Lu-DOTATATE i/v iga 6 – 8 nädala järel; subakuutsete hematoloogiliste kõrvaltoimete korral pikendati intervalli kuni 16 nädalani. Ravi efektiivsuse analüüsi kaasati patsiendid, kes said kokku vähemalt 22,2 GBq 177Lu-DOTATATE't.

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

Võrdlusgruppi uuringus ei olnud.

4.2.4 Uuringu pikkus	12 aastat (2000 – 2012). Täiendav andmete analüüs kaugtulemuste hindamiseks teostati 2015.a.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Objektiivse ravivastuse sagedus (ORR) – RECIST 1.1 kriteeriumite alusel. Toodud on ainult P-NET andmed, kuna randomiseeritud kontrollitud avatud III faasi uuring NETTER-1 pankrease NET patsiente ei hõlmanud.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	P-NET patsientide keskmine ORR oli 61% (95% CI: 52 – 69). Täielik ravivastus esines 5% ja osaline ravivastus 56% patsientidest.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Ravivastuse kestus (DoR, keskmine aeg ORR-st kasvaja progresseerumiseni), mediaan-aeg kasvaja progressioonini (TTP), üldine elulemus (OS) ja ohutus.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	PRRT saanud P-NET patsientide DoR oli keskmiselt 16,3 kuud (95% CI: 12,1 – 21,8) ja TTP keskmiselt 31 kuud . Keskmine PFS oli 30,3 kuud (95% CI: 24,3 – 36,3) ja OS 71 kuud (95% CI: 57,2 – 80,9). Juba uuringu alguses progresseeruva haigusega P-NET patsientide PFS oli 31 kuud ning OS 71 kuud . Kaasvalt SA-d saavate ja mittesaavate patsientide PFS statistiliselt ei erinenud: 30,9 kuud [95% CI 25,6 – 34,8] versus 25,4 kuud [95% CI 22,8 – 30,6], (p= 0.747). (3)

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus. (Ravimi omaduste kokkuvõttest; 10).	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Iiveldus 58,9% ja oksendamine 45,5% (tekib 177Lu-DOTATATE infusiooni alguses, on tingitud samaaegselt nefroproteksiooniks manustatava aminohapete infusiooni emeetilise efektist ja on antiemeetilise raviga hõlpsalt kontrollitav). Refraktaarne tsütopeenia. Väsimus, söögiisu vähenemine.
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Refraktaarne tsütopeenia koos multilinearse luuüdi düsplasiaga. Hüpotüreoidism, hüperglükeemia jm ainevahetushäired. Unehäired, pearinglus jm närvisüsteemi häired. Pikenenud QT-aeg, hüper- ja hüpotensioon. Kuumahood, õhetus. Düspnoe. Seedetrakti häired. Lihas-skeletivalud, spasmid. Glomerulaarfiltratsiooni aeglustumine.
Rasked kõrvaltoimed	Raske astme kõrvaltoimeid esineb harva. Pärast Lutathera ravi on täheldatud premaliigsete ja maliigsete verekasvajate (müelodüsplastiline sündroom ja äge

	müeloidne leukeemia) juhtusid.
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i></p> <p><i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p>	
<p>Kõige sagedamini esinevate kõrvaltoimete – 177Lu-DOTATATE manustamise-aegne ja -järgne iiveldus ja oksendamine – raviks kasutatakse antiemeetikume: PRRT infusiooni ajal granisetroni või ondansetroni veenisiseses süstena, kui infusioonijärgselt iiveldus püsib, jätkatakse võimalusel suukaudse raviga. Iiveldust seostatakse peamiselt nefroproteksiooniks manustatavate aminohapetega.</p> <p>177Lu-DOTATATE elimineeritakse neerude kaudu. Nefroproteksiooniks manustatakse iga PRRT kuuri ajal aminohapete lüsiini ja arginiini lahust. Neerufunktsiooni jälgitakse ravikuuride vahel ja hinnatakse enne iga järgnevat kuuri; neerukahjustuse ilmnedes (seerumin kreatiniinitaseme tõus >150 µmol/l või kreatiniini kliirens <50 ml/min) PRRT ei jätkata.</p> <p>Luuüdi toksilisus (müelo-/hematotoksilisus) avaldub pöörduva/mööduva vererakkude vähenemisega, mis hõlmab kõiki rakuliine. Hematoloogilisi näitajaid jälgitakse ravikuuride vahel ja enne iga järgnevat kuuri. Kui hemoglobiinitase langeb <80 g/l, WBC <2x10⁹/l ja PLT <70x10⁹/l, PRRT ei jätkata.</p>	
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas</p> <p><i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i></p>	
<p>Randomiseeritud kliinilised uuringud on olemas: NETTER-1 ja Erasmus (vt 4.2). PRRT-l on kindel koht Euroopa ja maailma ravijuhistes, mh European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) Consensus Guidelines (Pavel et al. 2016; 8) ja NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (7)</p>	

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega		
<p>5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu</p> <p>NET esimeseks ravivalikuks on ravi somatostatiini analoogiga (SA, prolungeeritud oktreotiid või lanreotiid). Tavaannuses on tegemist eelkõige sümptomaatilise raviga, kuid mõlemad preparaadid võivad ka pidurdada tumori kasvu. Kui haigus SA-ravi foonil progresseerub, tuleb kaalumisele PRRT ning selle kõrval alternatiivse ravina kaalumisele</p> <ul style="list-style-type: none"> - everoliimus GEP-NET raviks; - everoliimus või sunitiniib (ei ole soodusravim) P-NET raviks; - parim toetav ravi (NICE 2018 analüüs, lk 6 – 7) 		
<p>Alternatiivi liik</p> <p><i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i></p>	<p>Alternatiiv</p> <p><i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i></p>	<p>Lisaselgitus / märkused</p> <p><i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i></p>
1. Soodusravim	Everoliimus (mTOR inhibiitor)	NETi raviks kaugelearenenud

			kõrgelt diferentseerunud (täielikult) mitteresetseeritava, progresseeruva kuluga seedetraktist, kopsust või pankreasest lähtunud neuroendokriinse kasvajaga patsientidel, kellel süsteemne keemiaravi ja/või ravi somatostatiini analoogiga on vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks.
2. Ravim (pNETi korral täishinnaga)	Sunitiniib (angiogeneesi inhibiitor)		Pankrease NETi raviks
	Parim toetav ravi		GEP-NETi raviks
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	
		Soovitused taotletava teenuse osas	
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas	
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors – NCCN Evidence Blocks. (7)	2019	Soovitused GI-NET PRRT-ks: Kõrgelt diferentseerunud (G1-G2, Ki67 ≤20%) SA ravi foonil progresseeruv PET- või SPET-uuringul <u>SR-positiivne</u> lokoregionaalse või kauglevikuga kasvaja, mille radikaalne kirurgiline ravi ei ole võimalik.	ESQCA= 43441 (lk-d 16 ja 54)
		Soovitused GI-NET raviks everoliimusega: SA ravi foonil progresseeruv lokoregionaalse või kauglevikuga kasvaja, mille radikaalne kirurgiline ravi ei ole võimalik.	ESQCA= 32442
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors – NCCN Evidence Blocks. (7)	2019	Soovitused P-NET PRRT-ks: G1-G2 (Ki67 ≤20%) SA ravi foonil progresseeruv PET-või SPET-uuringul <u>SR-positiivne</u> lokoregionaalse või kauglevikuga kasvaja, mille radikaalne kirurgiline ravi ei ole võimalik.	ESQCA= 43341 (lk-d 52 ja 54)
		Soovitused P-NET raviks everoliimusega SA ravi foonil progresseeruv lokoregionaalse või kauglevikuga kasvaja, mille radikaalne kirurgiline ravi ei ole võimalik.	ESQCA= 33442

		Soovitused P-NET raviks sunitiniibiga: samad, mis raviks everoliimusega.	
ENETS Consensus Guidelines Update for the management of patients with liver and other distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. (Pavel et al. Neuroendocrinology 2016; 103. http://static1.squarespace.com/static/5842ac3815d5dbb709f30042/t/5844612346c3c4f2f7e68c28/1480876327422/ENETS+DIST+METS+2016.pdf (8))	Pavel et al. 2016	Soovitused NET PRRT-ks: Kõrgelt diferentseerunud (G1-G2) SR-positiivne lokoregionaalse või kauglevikuga kasvaja, mille radikaalne kirurgiline ravi ei ole võimalik ning mis progresseerub esimese rea (SA) sihtmärk-ravi foonil. GI-NET korral on PRRT harilikult teise rea raviks, võrdne alternatiiv ravile everoliimusega. Järjekorra määravad: <ul style="list-style-type: none"> - PRRT kättesaadavus; - SR ekspressioon kuvamisuuringutel ja - kaasuv suboptimaalselt kontrollitud diabeet või kopsuhaigus – kallutavad eelistama PRRT-d; - Väga laialdane maksa- ja/või luuhaaratus ning neerupuudulikkus võivad olla PRRT vastunäidustuseks. P-NET korral ei ole PRRT, sihtmärkravi (everoliimus, sunitiniib) ja/või keemiaravi optimaalne järjekord selge/kindlalt määratud. Valikut tehes arvestatakse patsiendi haiguse senise kuluga, ravimite kõrvaltoimete profiiliga ning ravi kättesaadavusega. Harilikult kasutatakse PRRT kolmandas liinis, kuid eelistada võiks varasemat kasutamist, kuna eelnev sihtmärkravi ja/või keemiaravi suurendavad kõrvaltoimete riski.	Ravijuhis ei määra soovitusel ega soovitusel aluseks oleva tõendus põhise taset.
		G1-G2 GI-NET korral on everolimus teise või kolmanda rea ravi pärast SA ja/või PRRT-d, st võrdne alternatiiv PRRT-le . P-NET korral ei ole PRRT, sihtmärkravi ja/või keemiaravi optimaalne järjekord	

		selge/kindlalt määratud. Valikut tehes arvestatakse patsiendi haiguse senist kulgu, ravimite kõrvaltoimete profiiliga ning ravi kättesaadavusega. Arvestades sihtmärkravi tõsiseid kõrvaltoimeid ning kuna eelnev sihtmärkravi ja/või keemiaravi suurendavad ka PRRT kõrvaltoimete riski, võiks eelistada PRRT varasemat kasutamist.	
The joint IAEA, EANM, and SNMMI <u>practical guidance on PRRNT in neuroendocrine tumours</u> Zaknun JJ et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013. 40:800–816 (9)		Juhis keskendub PRRT näidustustele/vastunäidustustele ja ohutule teostamisele. Alternatiivseid raviviise ei käsitleta.	
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p> <p>Kokkuvõttes: Otseselt võrdlevaid uuringuid isotoopravi vs märklaudravi teises/kolmandas liinis ei ole. Võrreldud on erinevates uuringutes saadud andmeid – <i>matched adjusted treatment comparisons</i>, (MAIC) ja <i>mixed-treatment comparisons</i> (MTC).</p> <p>Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV, Rootsi) on 2018 oma hinnangus Lutatherale (6; lk 9) avaldanud kaudse võrdluse (MTC), mis</p> <p>GI-NET osas põhineb NETTER-1 ja RADIANT-4 (13) (everoliimus) uuringutele ning P-NET osas Erasmus, RADIANT-3 (14) (everoliimus) ja A6181111 (15) (sunitiniib) uuringutele. Kaudse võrdluse tulemusel saadi järgmised riskitiheduste suhted (<i>hazard ratio</i>, HR):</p> <p>* GI-NET korral:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Everoliimus vs Lutathera: HR 2.69 (0.07 – 93.28) PFS suhtes – Everoliimus vs Lutathera: HR 1.20 (0.03 – 43.73) OS suhtes <p>* P-NET korral:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Everoliimus vs Lutathera: HR 1.67 (0.05 – 59.55) PFS suhtes – Sunitiniib vs Lutathera: HR 1.99 (0.06 – 71.23) PFS suhtes – Everoliimus vs Lutathera: HR 1.96 (0.05 – 72.53) OS suhtes – Sunitiniib vs Lutathera: HR 0.77 (0.02 – 31.51) OS suhtes. <p>Tootja poolt koostatud punkthinnang (<i>point estimate</i>) viitab, et Lutathera on kõikides võrdlustes tõenäoliselt efektiivsem alternatiiv kui everoliimus ja sunitiniib, välja arvatud OS võrdluses sunitiniibiga P-NET korral.</p> <p>Punkthinnangute usaldusväärust vähendab väga lai usaldusvahemik kõikide võrdluste korral, mistõttu TLV leiab, et PRRT parem efektiivsus võrreldes everoliimusega GI- ja P-NET korral ja sunitiniibiga P-NET korral ei ole tõendatud. (6, lk 14).</p>			

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) teostas 2018 Erasmus-uuringu põhjal 3 MAICi, võrreldes

- P-NET PRRT tulemusi selle uuringu raames sunitiniib-raviga RADIANT-3 uuringus,
- GI-NET PPRT tulemusi everoliimus-raviga Novartis International AG'lt saadud lisaandmete põhjal,
- Kesksoole NET PRRT tulemusi everoliimus-raviga RADIANT-4 uuringus.

NICE jõudis oma analüüsis järeldusele, et GI-NET korral parandas PRRT statistiliselt tunduvalt efektiivsemalt PFS-i kui everoliimus ja parim toetav ravi (NICE'i analüüsis sisaldas parim toetav ravi ravi somatostatiini analoogiga) ning P-NET korral paremini kui everoliimus, sunitiniib ja parim toetav ravi.

GI-NETi korral saavutati PRRT abil OS statistiliselt oluline paranemine võrdluses parima toetava raviga (HR 0.34; 95% CI 0.16 – 0.69).

PRRT ja everoliimuse vahel OS statistiliselt oluliselt ei erinenud (HR 0.55; 95% CI 0.27 kuni 1.11). NICE komitee pidas mõistlikuks eeldada, et mõlemal ravimil on ühesugune mõju elulemuse pikendamisele.

Pankrease NETi korral pikendas PRRT OS statistiliselt tunduvalt tõhusamalt kui everoliimus (HR 0.54; 95% CI 0.33 – 0.88) ja parim toetav ravi (HR 0.22; 95% CI 0.10 – 0.50). Sama ei täheldatud aga võrdluses sunitiniibiga (HR 0.65; 95% CI 0.16 kuni 2.54).

Komitee järeldas, et võrdluses olemasolevate ravidega on PRRT pankrease ja gastrointestinaalse NET-iga haigetele efektiivne (5, lk 11).

NICE'i kliinilised eksperdid juhtisid ka tähelepanu III faasi kliinilise uuringu NETTER-1 võrdlusgrupi ravile, kes said oktreotiidi 60 mg iga 4 nädala järel – s.o. tavaannusest 2 korda rohkem, mis toimis eeldatavalt tõhusamalt kui oktreotiid 30 mg, mis NICE'i analüüsis oli võrdsustatud parima toetava raviga. Kokkuvõttes uuring tõenäoliselt alahindas PRRT efektiivsust. (5; NICE'i analüüs lk. 9)

PRRT mõju elukvaliteedile on võrreldes märklaudraviga (everoliimus ja sunitiniib) soodsam: Kui III faasi kliinilises uuringus (Strosberg 2017) täheldati **kuni 84. nädalani vältavat PRRT-grupi patsientide üldise tervisega seotud elukvaliteedi paranemist** võrreldes kontrollgrupi patsientidega, siis näiteks Vinik et al., 2016 uuringus (samuti EORTC QLQ-C30 abil hinnatuna) **ei leidnud sunitiniib-ravi platseebost erinevat efekti** üldise tervisega (*global health*) seotud elukvaliteedile (HRQoL), kognitiivsele, emotsionaalsele, füüsilisele, rolli- ja sotsiaalsele toimetulekule ega sümptomaatikale. Sümptomitest oli erandiks diarröa, mis oli sunitiniib-ravi saavatel patsientidel tunduvalt väljendunud kui platseebo-grupis. (11)

Pavel et al. demonstreerisid 2016 läbiviidud uuringus, et **ravi everoliimusega ei mõjutanud pankrease NET patsientide üldist tervist**, küll aga esines **kliiniliselt oluline üldise tervise (*global health status*) halvenemine mitte-pankrease NET-i grupis** (EORTC QLQ-C30 keskmine muutus uuringu algusest kuni ravi lõpuni = -13.0). Kõige harilikumad 3. ja 4. astme kõrvaltoimed olid everoliimus-ravi ajal hüperglükeemia, infektsioonid, stomatiit, jõuetus ja kõhuvalu. (12)

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

1. Patsiendi registreerimine haigla infosüsteemi: patsient vormistatakse registratuuris statsionaarsele ravile – isikuandmete kontroll, elektroonse haigusloo avamine, haigusloo väljatrükk
radioloogia registratuur – registraator, 5 min

2. Radiofarmatseutikumi valmistamine:

- ravimi vastuvõtmine, dokumentide kontrollimine, ravimi pakendi radioaktiivse saastatuse kontrollimine, dokumentide allkirjastamine, ravimi arvele võtmine;
- viaalis saabuva ravimi aktiivsuse kontrollimine dooskalibraatoris, ravimi doseerimine süstlasse, süstla markeerimine ning transportimine ravimi manustamise ruumi –

radiofarmaatsiaruum – kokku 2 radioloogiatehnikut; kokku 30 min

3. Patsiendi ettevalmistamine s.h. radiofarmatseutikumi manustamine:

- vereanalüüside võtmine, veenikanüüli paigaldamine/markeerimine,
- 0,9% NaCl lahuse tilkinfusioonisüsteemi töökorda seadmine ja ülekande läbiviimine,
- nefroprotektiooniks aminohapete lahuse (25 g lüsiini ja 25 g arginiini 1 liitris naatriumkloriid 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses) ülekanne,
- perfuusori töökorda seadmine: ravimiga süstla paigaldamine perfuusoris, intravenoosse ülekandesüsteemi loputamine 0,9% NaCl lahusega,
- kaitsevahendiga varjestatud ravimi intravenoosne ülekanne perfuusori abil –

SPECT-seadme ruum – 1 radioloog, 2 radioloogiatehnikut, 100 min

4. Seadme kalibreerimine: seadme töökorda seadmine –

SPET seadme ruum ja tehniku (õe) tööjaama ruum – 2 meditsiinifüüsikut, 10 min

5. Uuringu ettevalmistamine: patsiendi andmete sisestamine SPET seadme andmebaasi, salvestusprogrammide ettevalmistamine, –

SPET seadme ruum, tehniku (õe) tööjaama ruum – 1 radioloogiatehnik, 1 radioloog, 10 min

6. Haige positsioneerimine ja uuringu salvestamine: ravimi manustamise järgselt patsiendi positsioneerimine SPET seadmel, salvestuste tegemine (ühe raviprotseduuri raames toimub 4 salvestust) –

SPET seadme ruum ja tehniku (õe) tööjaama ruum – 2 radioloogiatehnikut, 2 arsti-radioloogi, kokku 270 min

7. Uuringu järeltöötlus: salvestatud uuringute sumbuuskorrektsiooni tegemine ja saatmine haigla pildipanka ning radioloogi tööjaama –

SPET seadme ruum, tehniku (õe) tööjaama ruum – 1 radioloogiatehnik, 1 radioloog, 10 min

8. Digitaalse NM pildi kirjeldamine: salvestatud uuringupiltide rekonstruktsioonide tegemine ja kvantitatiivne analüüs; dosimeetiline analüüs; uuringutulemuste interpreteerimine, uuringuvastuse kirjutamine elektroonilisse infosüsteemi –

radioloogi tööjaama ruum – 1 meditsiinifüüsikut, 1 radioloog, 100 min

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla,

Põhja-Eesti Regionaalhaigla NM osakond;

Ida-Tallinna Keskhaigla NM keskus;

TÜK NM osakond

<i>valikupartner, perearst)</i>	
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Statsionaarselt
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Onkoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Ei ole määratud.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
Nukleaarmeditsiini arst/radioloog ; nukleaarmeditsiini osakonnas töötav radioloogiatehnik , kes on saanud väljaõppe isotoopravide teostamiseks; meditsiinifüüsik, kes on saanud väljaõppe nukleaarmeditsiinilise aparatuuri käsitsemise, kalibreerimise jms osas ning isotoopravi dosimeetria teostamiseks. Koolitused on korraldatud/rahastatud teenuse osutaja või sõltumatu organisatsiooni poolt (näit. IAEA, WARMTH, EANM). Koolituse kulu ei kuulu teenuse hinna arvestusse.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
<p>Teenuse läbiviimiseks vajalik personal: 2 radioloogi/nukleaarmeditsiini arsti; vähemalt 2 nukleaarmeditsiini teraapia alal väljaõppe saanud radioloogiaõde/tehnikut; 2 radioloogiafüüsikut/inseneri/meditsiinifüüsikut; 1 osakonna abiline/hooldaja ja 1 registraator/sekretär/klienditeenindaja.</p> <p>Vajalikud meditsiiniseadmed: gammakaamera (SPET), radiofarmatseutikumi kättesaadavus, dooskalibraator, perfuusor ravimi manustamiseks.</p> <p>Vajalikud ruumid: protseduuriruum, raviruum/palat, radiofarmaatsiaruum, radioloogi/nukleaarmeditsiini arsti tööjaamaruum, SPET-seadme ruum, radioloogiaõde/tehniku tööjaamaruum, jäätmeruum.</p> <p>Vajalik on ööpäevaringne valmisolek vähemalt 1 ööpäevaks. Kõikides eelpool mainitud osakondades (PERH, ITK, TÜK) on nõutud valmisolek tagatud.</p>	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	JAH
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2011
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse	Aastate jooksul on PRRT saanud u 40 patsienti,

osutamise kordade arv aastate lõikes	kokku u 160 ravi. Ühe isiku ravi on sageli kestnud enam kui aasta (näiteks alanud 2012, lõppenud 2014), segaduse/isikute korduva lugemise vältimiseks esitame vaid teenuse osutamise kordade arvu aastate lõikes: 2011 6 ravi 2012 18 ravi 2013 20 ravi 2014 14 ravi 2015 20 ravi 2016 45 ravi 2017 35 ravi 2018 2 ravi
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Põhja-Eesti Regionaalhaigla NM osakond; Ida-Tallinna Kesonhaigla NM keskus;
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	79468
8.6 Ravi tulemused Eestis	Isikuandmete kaitse nõuded ei võimalda kõikide ravitud isikute täielikke terviseandmeid (PFS, OS jne) saada. Raviarstid kinnitavad valdavalt head raviefekti – enamusel haigetest saavutati haiguse remissioon, eriti head efekti täheldati sümptomite kontrolli ja elukvaliteedi osas. Valdav osa patsientidest talus ravi hästi, vaid 6 patsiendil on ravi katkenud/katkestatud pärast 1. või 2. PRRT kuuri kõrvaltoimete tekkimise, üldseisundi halvenemise vms tõttu.

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		1	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	15	4	60
2. aasta	15	4	60
3. aasta	10	4	40
4. aasta	10	4	40
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
Et viimase 2 aasta jooksul ei ole ravi olnud suuremaks muutunud hinna tõttu Eestis kättesaadav, on esimesel aastal prognoositav ravijuhtude arv ootel olevate patsientide arvel pisut suurem. Edaspidi prognoosime ca 40 ravijuhtu aastas.			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel			

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	40
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia	10
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	10

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Analüüsid 79400 kood Statsionaarne voodipäev (1 päev)
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Keemiaravi arsti visiidi arve Tüsistuste/kõrvaltoimete ravi
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Taotletav tervishoiuteenus asendab osaliselt Neuroendokriinkasvaja isotoopravi protseduuri 79468 . 2017 näitel asendab 40 juhust 35, s.o. u 85%.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Teenuse kasutusse võtmine ei tähenda uute ravijuhtude lisandumist. Patsiendid ei ole raviastutuse ega Haigekassa jaoks uued; nad on (sobivuse korral) juba opereeritud, saavad ravi somatostatiini analoogiga vm.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel</i>	SA-ravi: <ul style="list-style-type: none"> • prolungeeritud oktreotiid (Sandostatin LAR) 30 mg i/m iga 28 päeva järel. • prolungeeritud lanreotiid (Somatuline Autogel) 120 mg i/m iga 28 päeva järel. Kodeeritakse raviarvele 339R , 12 korda aastas. Ravi jätkub ka teise liini ravi alustamise järel. Haiguse leviku täpsustamiseks ja PRRT sobivuse otsustamiseks teostatakse somatostatiiniretseptorite molekulaarkuvamisuuringu, enamasti piirdudes ühega järgnevatest uuringutest: <ul style="list-style-type: none"> • stsintigraafia ja/või SPET- (kood 79426)

<p><i>muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>või</p> <ul style="list-style-type: none"> • PET-uuring ning • 18F-FDG-PET-uuring (kood 79450) <p>Somatostatiinireseptor-positiivse haiguse korral on PRRT näidustatud, valdavalt FDG-positiivse haiguse korral see näidustatud ei ole, tuleb eelistada alternatiivset ravimeetodit.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>SA-ravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prolungeeritud oktreotiid (Sandostatin LAR) 30 mg i/m iga 28 päeva järel. • prolungeeritud lanreotiid (Somatuline Autogel) 120 mg i/m iga 28 päeva järel. <p>Kodeeritakse raviarvele 339R, 12 korda aastas. Hormoonaktiivsete kasvajate korral jätkub ravi ka teise liini ravi alustamise järel.</p> <p>Haiguse leviku täpsustamiseks ja PRRT sobivuse otsustamiseks teostatakse somatostatiinireseptorite molekulaarkuvamisuuringu, enamasti piirdudes ühega järgnevatest uuringutest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stsintigraafia ja/või SPET- (kood 79426) või • PET-uuring ning • 18F-FDG-PET-uuring (kood 79450) <p>Somatostatiinireseptor-negatiivse haiguse korral ja/või valdavalt FDG-positiivse haiguse korral tuleb eelistada alternatiivset ravimeetodit.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Publitseeritud andmeid PRRT-ga seotud töövõimetuse kestuse kohta ei ole.</p> <p>Elukvaliteedi (QOL) uuringus (NETTER-1 täiendav analüüs; Strosberg 2018) näitas PRRT kuni 84. nädalani vältavat Lutathera grupi patsientide üldise tervisega seotud elukvaliteedi paranemist võrreldes tavaannusest 2 korda suuremas annuses LAR oktreotiidi saavate patsientidega. Vähenesid vaevused ning paranes toimetulek (funktsionaalne staatus). PRRT on hinnatud vähem kõrvaltoimeid andvaks, kui alternatiivne ravi mTOR- ja RTK-inhibiitoritega (NCCN Evidence Blocks).</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Raviprotseduur eeldab hospitaliseerimist 24 tunniks, seega 2 päeva töövõimetuslehel viibimist.</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletava tehnoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse

koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Meile teadaolev 177Lu-DOTATATE (Lutathera) maksumus (+ KM 9%) + transport haiglasse(+KM 20%) on XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX eurot.

Me eeldame, et tootja esindaja/müügiloa hoidja Eestis ja Eesti Haigekassa peavad vajadusel hinna osas täiendavaid läbirääkimisi.

Täpsem info müügiloahoidja esindajalt Eestis:

SAM Nordic Tel: + 46 8 720 5822

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Vastavalt eelinfole koostab kulutõhususe hinnangu Eesti Haigekassa.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakasu. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

⁹ Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2018	<p>177Lu-PRRT vastab SR-positiivse pankrease NET progressiooni korral <i>end-of-life</i> kriteeriumitele (5; lk 4 ja 16 https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag387/documents/appraising-life-extending-end-of-life-treatments-paper2) ning kõik täiendkulu tõhususe määrad (<i>incremental cost effectiveness ratio, ICER</i>) jäid alla £30,000 täiendavalt saavutatud elukvaliteediga kohandatud eluaasta (quality-adjusted life year, QALY) kohta (lk 17). Seetõttu hindas NICE komitee PRRT pankrease SR-positiivse NET progressiooni korral NHS ressursi kasutamise kulutõhusaks. Võrreldes everoliimuse, sunitiniibi ja parima toetava raviga, on PRRT kulutõhusus hinnatud olevat NICE'i poolt harilikult aktsepteeritavates raamides. PRRT võib soovitada pankrease NET raviks. (5; lk 4)</p> <p>Gastrointestinaalse NET korral PRRT ei vasta <i>end-of-life</i> kriteeriumitele, kuna eeldatav eluiga selle haiguse vormi korral on 5 – 6 aastat. (5; lk 4)</p> <p>Kuna kõige usutavam/usaldustäratavam ICER jäi alla £30,000 saavutatud QALY kohta (lk 18) ja komitee mõistab, et ravivalikud kõnealuse grupi patsientidele on piiratud, eriti hormoonaktiivse NET korral, otsustas komitee, et PRRT-d võib soovitada kui kulutõhusat NHS (National Health Service; riiklikult rahastatud tervishoiusüsteem Ühendkuningriigis) ressursi kasutamist SR-positiivse GI-NET-i progressiooni korral. (5; lk 4)</p>
Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV)	2018	<p>Lutatherat manustatakse 7400 MBq iga 8 nädala järel, kokku 4 korda, mis TLV mudelis maksab kokku 800 000 SEK (TLV hinnad Rootsi kroonides). Samaaegselt jätkub ravi standardannuses somatostatiini analoogiga (Sandostatin LAR 30 mg või Somatuline Autogel 120 mg iga 4 nädala järel). See teeb patsiendi ravi maksumuseks esimesel aastal u 945 000 SEK. Järgmisel aastal on ravi kogukulu ainult 145 000 SEK (SA maksumus).</p> <p><i>Eestis Lutathera müügiloo hoidjalt saadud info alusel on aastane ravimi maksumus (koos transpordikuluga haiglasse ning käibemaksudega) XXXXXX eurot, lisandub SA maksumus (HK hinnakirja koodiga 339R) 11875</i></p>

		<p><i>eurot aastas. Kokku XXXXXX eurot esimesel aastal. Järgmisel aastal on ravi kogukulu XXXXX eurot (SA maksumus).</i></p> <p>TLV mudelis arvestatakse, et alternatiivne everoliimus- või sunitiniib-ravi kestab kuni kasvaja progressioonini. Seejärel saavad patsiendid kuni surmani iga 4 nädala järel standardannuses somatostatiini analoogi. TLV hinnangul maksab üks aasta everoliimus-ravi (ööpäevane annus 10 mg) 460 000 SEK ja sunitiniib-ravi (ööpäevane annus 37,5 mg) 470 000 SEK.</p> <p><i>Eestis maksab raviminfo.ee andmetel samade annustega everoliimus-ravi 21 420 eurot ja sunitiniib 40 356 eurot aastas.</i></p> <p>Arvestades märklaudravi kõrvaltoimeid, on vajalik nende suhtes tihe monitooring – täiendavad arstivisiidid, laboratoorsed jm uuringud, kõrvaltoimete ravi.</p> <p><u>Kokkuvõttes leidis TLV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kaudne võrdlus PRRT ja everoliimuse ning sunitiniibi vahel andis väga ebakindlad tulemused – efektiivsuse erinevust nende ravide vahel ei olnud võimalik tõendada. • Kulu vähendamise analüüs (<i>cost minimisation analysis, CMA</i>) näitas, et <ul style="list-style-type: none"> ○ PRRT kogumaksumus on suurem kui everoliimusel GI-NET ravis ○ PRRT kogumaksumus on väiksem kui everoliimusel ja sunitiniibil P-NET ravis, eeldades, et patsiendid saavad sunitiniibi ja everoliimust kuni haiguse progressioonini. <p>TLV arvutas PRRT abil saavutatud QALY maksumuseks 360 000 SEK võrdluses kõrges annuses SA-raviga ning 390 000 SEK võrdluses everoliimusega GI-NET ravis.</p> <p>Kui PRRT võrreldakse everoliimus- või sunitiniib-raviga P-NET korral, on QALY maksumuseks vastavalt u 20 000 SEK ja 780 000 SEK. (6. Arvutuskäigud lk 18-20).</p>
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest</p>		

osaliselt või täielikult

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Omaosaluse kohandamine ei ole põhjendatud.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus

Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.

Tervishoiuteenuse väärkasutamise ei ole tõenäoline. PRRT-le suunamine toimub ainult multidistsiplinaarse onkoloogilise konsiiliumi otsusel, mis garanteerib patsientide eelneva hoolika seleksiooni ja ravile suunamise kaalutletud otsuse. Ravi teostatakse üksnes spetsialiseeritud nuklearmeditsiini üksuses vastava väljaõppe saanud meditsiinipersonali poolt.

Raviprotseduurile kohaldatakse tervise- ja tööministri 19.12.2018 määruse nr 71 „Meditsiinikiirituse protseduuride kiirgusohutusnõuded, meditsiinikiirituse protseduuride kliinilise auditi nõuded ning diagnostilised referentsväärtused ja nende määramise nõuded“ paragrahvide 4 ja 8 sätteid.

12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus

Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.

Tervishoiuteenuse liigkasutamise ei ole tõenäoline. Kuna tegemist on suhteliselt harva haigusega, määratakse ravi alati üksnes multidistsiplinaarse onkoloogilise erikonsiiliumi otsusega, määratud on patsiendi objektiivsed ja subjektiivsed tervisenäitajad, mis sobivad ravi läbiviimiseks. Ravikuuride vaheajal toimub kliiniliste ja laborinäitude monitooring kõrvaltoimete ning haiguse võimaliku progressiooni õigeaegseks avastamiseks. Vajadusel ravi katkestatakse.

12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele

Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.

Puudub.

12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine

Jah

12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.

Teenust osutatakse ainult spetsialiseerunud nuklearmeditsiinikeskustes.

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paber kandjal koopiad.

Järgnevalt viidatud allikate elektroonsete või paberoriginaalide kättesaamisel abistab vajadusel Eve Kelk eve.kelk@itk.ee

1. Strosberg J et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2017;376:125-35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895095/>
2. 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/>
3. Brabander T et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA0,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>
4. Mujica-Mota R et al. Everolimus, lutetium-177 DOTATATE and sunitinib for advanced, unresectable or metastatic neuroendocrine tumours with disease progression: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technology Assessment 2018;22(49). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525547/>
5. Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours. Technology appraisal guidance. Published: 29 August 2018. www.nice.org.uk/guidance/ta539
6. Dossier for county council decision-making **Lutathera (lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide) Solution for infusion**. Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) 2018. https://www.tlv.se/download/18.500ea4181641067957a50823/1529492321767/bes180614_lut_athera_underlag.pdf
7. 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
8. Pavel et al. 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/5842ac3815d5dbb709f30042/t/5844612346c3c4f2f7e68c28/1480876327422/ENETS+DIST+METS+2016.pdf>
9. Zaknun JJ et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013. 40:800–816. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3622744/>

10. Ravimi omaduste kokkuvõte. Lutathera.
<https://www.ravimiregister.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.Otsing>
11. Vinik et al. Patient-Reported Outcomes and Quality of Life with Sunitinib Versus Placebo for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Results From an International Phase III Trial. *Target Oncol.* 2016 Dec;11(6):815-824.
12. 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.
13. Yao J C, Fazio N, Singh S et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387: 968–77.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6063317/>
14. Yao et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III **RADIANT-3** Study. *J Clin Oncol.* 2016 Nov 10;34(32):3906-3913. doi: 10.1200/JCO.2016.68.0702. Epub 2016 Sep 30 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5791842/>
15. Raymond E et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011 Feb 10;364(6):501-13. doi: 10.1056/NEJMoa1003825.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1003825>

Taotluse esitamise kuupäev	Vt digiallkiri
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Vt digiallkiri
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Vt digiallkiri Eesti Endokrinoloogia Selts – Vallo Volke, Vallo.Volke@ut.ee Eesti Nukleaarmeditsiini Selts – Sergei Nazarenko, Sergei.Nazarenko@gmail.com Eesti Onkoloogide Selts – Margit Valgma Margit.Valgma@regionaalhaigla.ee Eesti Onkoterapia Ühing – Anneli Elme, Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee

28.november 2019.a.

Eve Kelk
Taotluse koostanud tiimi juht
Eve.Kelk@itk.ee