

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Cushingi haiguse hormoonravi 2. põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberikandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1300
Kuupäev	30.05.2018

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatud teenuse osutamise näidustused on asjakohased. Pasireotiidil on Euroopas näidustus Cushingi tõve raviks patsientidel, kellel kirurgiline ravi ei sobi või on ebaõnnestunud (1) ja on nimetatud ühe ravivõimalusena ka üldtunnustatud rahvusvahelises ravijuhendis (2). Teenuse kasutamine oleks Eestis kättesaadava alternatiivse ravi puudumise tõttu meditsiiniliselt põhjendatud.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud Cushingi tõve ehk adrenokortikotroopset hormooni (AKTH) tootva hüpofüüsi kasvaja iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane.

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

Probleemina võib esile tuua, et tegemist on harvikaigusega, mille puhul puuduvad randomiseeritud võrdlevad uuringud erinevate ravimeetodite vahel. Taotluses on esitatud ainus ja asjakohane pikatoimelise pasireotiidi uuring (3), kus patsiendid (n=150) juhuslikustati erinevatele pasireotiidi algannustele (10 või 30 mg). Uuring hõlmas ebapiisava raviefektiga patsiente, kellest enamikel oli eelnevalt teostatud kirurgiline ravi (80% patsientidest) ja/või rakendatud alternatiivset farmakoteraapiat (40% patsientidest). Primaarse tulemusnäitajana kasutati kortisooli taseme normaliseerumist 24-tunni uriinis 7. ravikuu lõpul, mille saavutas ligikaudu 41% patsientidest. Seda tulemust kinnitasid sekundaarsete tulemusnäitajate osas oleva varahommikuse AKTH, hommikuse plasma ja hilisõhtune sülje kortisooli taseme alanemine. Tulemusnäitajat võib pidada kliiniliselt oluliseks kuna Cushingi tõvega seotud probleemid on otseselt põhjustatud kortisooli liiast. Positiivne mõju oli täheldatav ka mitmetele riskifaktoritele, sh vererõhk, kehakaal, kolesterool, mille puhul vererõhu ja kehakaalu muutust võib pidada kliiniliselt oluliseks. Uuring on taotluses koos tulemusnäitajatega korrektselt kajastatud.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed on asjakohased. Ravi kõrvaltoimetest vajavad märkimist peamiselt hüperglükeemia (sh suhkurdiabeet) ja seedetraktiga seotud kõrvaltoimed (kõhulahtisus, iiveldus, sapikivitõbi), mis on praktiliselt identsed ka lühitoimelise (kaks korda päevas süstitava) pasireotiidi kasutamisel (4). Kuigi raskeid või eluohtlikke kõrvaltoimeid, mis vajaksid olulist lisaravi, esineb harva, on kõrvaltoimed sageli ravi

katkestamise põhjuseks, taotluses esitatud pikatoimelise pasireotiidi kasutamisel 12. kuu jooksul 12,7% patsientidest lõpetas ravi kõrvaltoime tõttu, lühitoimelise pasireotiidi korral: 6 kuu jooksul 12,3%, 12 kuu jooksul 16% ja jälgimisuuringus jätkanud patsientidest omakorda 16% katkestas edasise jälgimise jooksul ravi kõrvaltoimete tõttu (4, 5).

Pasireotiidi kõrvaltoimed, mis on spetsiifilised kasutamisel Cushingi tõve raviks, on kontroll/võrdlusgrupi puudumise tõttu teadmata. Seepärast on taotluses võrdluseks toodud pasireotiidi kasutamisel esinev kõrvaltoimete sagedus akromegaalia (kasvuhormooni liia) korral, kus võrdlusrühma patsiente on ravitud vanema põlvkonna somatostatiini analoogiga (lanreotiid, oktreotiid) ja kõrvaltoimed kontrollgrupis peegeldavad nende preparaate kõrvaltoimed. Üldiselt on pasireotiidi kõrvaltoimed sarnased vanema põlvkonna somatostatiini analoogide kõrvaltoimetele. Peamine erinevus on hüperglükeemia (kõrgenenud veresuhkru) suurem esinemissagedus pasireotiidi kasutamisel, mis võib vajada medikamentooset (antidiabeetilist) ravi. Hüperglükeemia kuulub ühtlasi ka Cushingi tõve enda kliinilise pildi hulka ja võib vajada ravi sõltumata pasireotiidi kasutamisest.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Ei kuulu hindamisele.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses esitatud andmed on asjakohased. Alternatiividena tulevad kõne alla teised ravimid millest mõned on kirjeldatud haiguse või terviseseisundi kirjelduse all taotluse punktis 3.3. Nende ravimite kasutamine on samuti kogemuspõhine ning nad ei kuulu antud näidustusel soodusravimite nimekirja:

- Kabergoliin, millel puudub ametlik näidustus, aga mis on kättesaadav (6);
- Ketokonasool, olemas ametlik näidustus, aga pole saadaval (6);
- Mifepristoon, millel on olemas ametlik näidustus ja on saadaval (6);
- Ülejäänud ravimitel (metürapoon, mitotaan, etomidat) puudub ametlik näidustus, pole saadaval või manustamisviis ei võimalda ambulatoorset ravi.

Mitmete Eestis teadaolevate juhtude korral on ravimite piiratud kättesaadavuse või esinenud kõrvaltoimete tõttu ainukese koheselt efektiivse ravivariandina olnud võimalik bilateraalne neerupealiste eemaldamine. Alternatiivse ravivariandina on taotluses nimetatud ka hüpofüüsi piirkonna kiiritusravi, mille toime avaldub pika aja vältel ja raviefekti avaldumiseni on vajalik hüperkortisoleemia kontroll tagada farmakoteraapia abil, mis võib sisaldada erineva toimemehhanismiga ravimite kombineerimist. Nii neerupealiste eemaldamine kui ka hüpofüüsi piirkonna kiiritusravi kasutamine tähendavad teise püsiva raske tervisekahjustuse põhjustamist neerupealiste puudulikkuse või hüpopituitarismi näol.

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

Taotluses esitatud andmed on asjakohased. Ainus olemasolev ravijuhend toetab pasireotiidi kasutamist (2). Kuigi soovitus andmise hetkel puudus pasireotiidi kohta uuring, mis on käsitatud praeguses taotluses, siis Endocrine Society ravijuhis (2) soovitab teises ravireas, hüpofüüsi operatsiooni järgselt, kasutada: 1) Eestis mitte saadaval olevaid neerupealiste toimivaid (ketokonasool, metürapoon, mitotaan, etomidat) preparaate (tugev soovitus, keskmise tugevusega tõenduspõhisus); 2) hüpofüüsile toimivat pasireotiidi/kabergoliini: soovitus 6.4a: *We suggest pituitary-directed medical treatments in patients with CD who are not surgical candidates or who have persistent disease after TSS.* (nõrk soovitus, keskmise tugevusega tõenduspõhisus) või; 3) Glükokortikoidide antagonistide (mifepristoon) diabeedi või glükoositolerantsuse häire korral (nõrk soovitus, keskmise tugevusega tõenduspõhisus).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Esitatud kirjeldus on asjakohane. Lisaks protseduuride toale on võimalik süsti teostamine ka palatis.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Kogemus tuleneb sarnaste manustamisviisidega ravimite kasutamisest akromegaalia raviks.

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

Esitatud patsientide ja teenuse kasutuskordade arvu prognoos on realistlik. Suurema hulga patsientide korral võib eeldada, et ravi vajavate patsientide arv jõuab teatavale platoole. Arvamus põhineb lühitoimelise pasireotiidi pikaajalisel jälgimisuuringul, kus 5.raviaasta lõpuks jätkas ravi 10% uuringut alustanud patsientidest (5).

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

Esitatud andmed on õiged ja asjakohased. Muud kaasnevad tegevused, nt patsiendi jälgimine, analüüside teostamine, ei ole tingimata seotud kasutatava ravimeetodiga.

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

Patsiendi omaosalus ei ole asjakohane. Ravitulemus pole saavutatav teiste, odavamate ja ohutumate vahenditega ning ravi võib aidata kontrollida Cushingi tõve sümptomaatikat ja parandada seeläbi patsiendi prognoosi, kuid ei ole tervendav.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Pole prognoositav.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Kuigi taotluses pole kohaldamise tingimuste sätestamist peetud vajalikuks, oleks siiski mõistlik lisada ravi alustamise piirang, sarnaselt akromegaalia ravis kasutusel olevatele preparaatidele: pasireotiidi kasutatakse kui kahest endokrinoloogist koosneva ekspertkomisjoni hinnangul ei ole kirurgiline ravi toonud haigusest tervenemist või ei ole võimalik. Ravi lõpetamise kriteeriumid pole vajalikud, sest raviefekti puudumisel võimalike kõrvaltoimete tõttu ravi tõenäoliselt ei jätkata.

17. Kokkuvõte

Taotletakse pasireotiidi kasutamise võimalust patsientidele Cushingi haiguse raviks juhul kui kirurgiline ravi ei ole toonud tervenemist või ei ole võimalik. Ravi aitaks vähendada haigusest tulenevaid sümptomeid, kuid ei oleks tervendav. Ravi

kasutamist toetab üks erinevaid ravimi annuseid võrrelnud kliiniline uuring ja kasutamissoovitus olemasolevas ravijuhendis. Eestis oleks tegemist peamiselt alternatiiviga kahepoolsele neerupealiste eemaldamisele. Teenus leiaks eelkõige kasutust suurhaiglates, kus tavapäraselt toimub sellise diagnoosiga patsientide käsitus, kus on võimalik rakendada kirurgilisi ravimeetodeid ja on olemas kogemus sarnaste preparaate kasutamisel akromegaalia ravis.

18. Kasutatud kirjandus

1. Signifor SPC: http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002052/WC500128056.pdf
2. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, et al. (2015) Treatment of cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *Transl Endocrinol Metab* 100:2807–2831. doi: 10.1210/jc.2015-1818
3. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivonello R, Yu Y, et al. (2017) Efficacy and safety of oncemonthly pasireotide in Cushing's disease: A 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30326-1
4. Colao et al., A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease. *New England Journal of Medicine*, 2012 Mar 8;366(10): 914-24. doi: 10.1056/NEJMoa1105743
5. Petersenn et al., Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide: 5-year results from an open-label extension study of a Phase III trial. *Endocrine*. 2017 Jul;57(1):156-165. doi: 10.1007/s12020-017-1316-3
6. www.raviminfo.ee