

Tervishoiuteenuste loetelu muutmise algatamiseks vajalikud andmed

1. Taotluse algataja	
1.1. Nimi	<i>Eesti Onkoterapia Ühing</i>
1.2. Postiaadress	<i>Puusepa 8, Tartu 51014</i>
1.3. Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel: 7319800 Faks: 7319804</i>
1.4. E-posti aadress	onkoterapia@kliinikum.ee
1.5. Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>PEETER PADRIK, peeter.padrik@kliinikum.ee, tel 7319800</i>

2. Tervishoiuteenuse nimetus	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Pahaloomulise kasvajaga seotud luukoe kahjustuse ravi bisfosfonaatide või monoklonaalsete antikehadega; (ravimi denosumab lisamine teenusesse)</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi loetelu</i>) olemasoleva teenuse korral	337R
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Täiskasvanud patsiendid. Rinnavähk, eesnäärme vähk, soliidtuumorid</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input checked="" type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
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"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

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

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuakse 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.

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

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

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

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 5.1, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

3. Tõenduspõhisus

3.1. teenuse meditsiiniline tõenduspõhisus Euroopa riikides aktsepteeritud standardite järgi;

2011. a. detsembris teostatud kirjandusotsing *The Cochrane Library* andmebaasis otsingusõnaga „denosumab“ , mis tõi esile 44 kliinilist uuringut. Nendest selekteeritud randomiseeritud kontrollitud uuringud onkoloogilistel näidustustel. Pärast korduspublikatsioonide, vaheanalüüside ja kokkuvõtivate artiklite välistamist selekteerus 8 randomiseeritud kontrollitud uuringut, mille tulemused on avaldatud rahvusvahelises arvestatavas erialases kirjanduses. Andmed uuringute kohta on alljärgnevas tabelis:

Jrk nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet ¹	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostumus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	BODY J.-J., FACON T., COLEMAN R., jt	Prospektiivne, randomiseeritud, aktiivkontrolliga, topeltpime- ja topeltpeitemetodil mitmekeskuseline uuring (lifaas)	Rinnanäärmevähiga (n=29) või hulgimüeloomiga (n=25) patsiendid, kellel oli radioloogiliselt kinnitatud luukahjustus.	Denosumab ühekordse s.c. süstena annuses 0,1; 0,3; 1,0 või 3,0 mg/kg	Luukoe ainevahetuse laboratoorsed markerid (N-telopeptiid uriinis ja seerumis (telopeptiid vabaneb luukoe lagundamisel osteoblastide poolt), alkaalse fosfataasi luuspetsiifiline isoensüüm, seerumi kaltsiumisisaldus)	Ohtutus (kõrvaltoimete esinemine) ja farmakokineetika	Pamidronaat 90 mg i.v. ühekordselt	84 päeva
2.	FIZAZI K., BOSSERMAN L., GAO G., jt	Prospektiivne, randomiseeritud, aktiivkontrolliga, avatud, mitmekeskuseline uuring (II faas)	Eesnäärmevähiga , teiste solituduumorite või hulgimüeloomiga ja radioloogiliselt kinnitatud luumetastaasidega patsiendid (n=111), kelle ≥8-nädalane ravi bisfosfonaatidega oli osutunud ebaefektiivseks (luukoe ainevahetuse laboratoorsete markerite kõrged väärtused, vaatamata ravile)	Denosumab s.c. süstena annuses 180 mg iga 4 nädala järel või iga 12 nädala järel	Luukoe ainevahetuse laboratoorsed markerid ja luustikuga seotud juhtumite tekkesagedus (<i>incidence</i>)	Ohutus ja denosumabi-vastaste antikehede teke	i.v. bisfosfonaat iga 4 nädala järel. Eesnäärmevähiga patsientidele manustati ainult zoledronhapet, ülejäänutel kasutati ka ibandron- ja pamidroonhapet uurija äranägemisel (täpsustamata)	Raviperioodi kestus oli 25 nädalat, nõustumise korral 2-aastane jätku-uuring. Kes jätku-uuringus ei osalenud, pidid käima järelkontrolliviisitidel 33., 45. ja 57. nädalal.

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatal kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

3.1 järg

Jrk nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet ^a	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostumus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.	LIPTON A., STEGER G.G., FIGUEROA J., jt	Prospektiivne, randomiseeritud, aktiivkontrolliga, avatud, erinevate annuste paralleelrühmadega, mitmekeskuseline uuring (II faas). Denosumabi annus ja manustamissagedus salastatud (osaline pime meetod)	Rinnanäärmevähiga täiskasvanud patsiendid, kellel olid radioloogiliselt kinnitatud luumetastaasid (n=225)	Denosumb s.c. süstena viie erineva annustamiskeemina: 30 mg, 120 mg või 180 mg iga 4 nädala järel või 60 mg või 180 mg iga 12 nädala järel	Luukoe ainevahetuse laboratoorse markeri - N-telopeptiid uriinis (uNTx) - muutus protsentides lähteväärtusest 13. mädalaks.	Patsientide osakaal, kelle uNTx langes üle 65%, aeg uNTx languseni üle 65%, luustikuga seotud juhtumite esinemine, ohutus	i.v. bisfosfonat iga 4 nädala järel, 91% patsientidest zoledroonhape.	56 nädalat pärast esimese annuse manustamist (24-nädalane raviperiood, 32-nädalane järelkontrolli periood)
4.	STOPECK A.T., LIPTON A., BODY J.-J., jt	(B) Prospektiivne randomiseeritud, aktiivkontrolliga, topeltpeite, topeltpeite meetodil suuremahuline rahvusvaheline uuring (olulise tähtsusega, III faas)	Kaugelearenenud rinnavähiga täiskasvanud patsiendid, kellel olid radioloogiliselt kinnitatud luumetastaasid. Eelnevalt bisfosfonaatidega ravimata. Denosumab + platseebo rühm: n=1026; Zoledroonhape + platseebo rühm: n=1020	Denosumab 120 mg s.c. süstena üks kord iga 4 nädala järel.	Aeg esimese uuringuaegse luustikuga seotud juhtumini (defineeritud kui patoloogiline luumurrd, palliatiivne kiiritusravi, luukirurgia või seljaaju kompressioon) samaväärsuse suhtes (<i>non-inferiority</i>)	Samaväärsuse korral esmase tulemusnäitaja suhtes hinnati teisese tulemusnäitajana aega esmse ja järgnevate luustikuga seotud juhtumiteni ülimuslikkuse suhtes (<i>superiority</i>); Lisaks: - luukoe ainevahetuse laboratoorsed näitajad, - denosumabi vastased antikehad, - raviga seotud kõrvaltoimed (ohutus); Urimuslik analüüs: - elulemus, - haiguse progresseerumine.	Zoledroonhape i.v. ----- Topeltpeite/-peite meetodil: 120 mg denosumabi s.c. + i.v. platseebo iga 4 nädala järel vs s.c. platseebo + 4 mg zoledroonhapet i.v. iga 4 nädala järel	Esmase analüüsi aja määras tulemusnäitajaks olnud juhtude registreeritud arv (<i>event-driven study</i>). Aeg esimese patsiendi kaasamisest kuni esmase analüüsini oli ligikaudu 34 kuud. Zoledroonhappega ravitud uuritavatel oli mdiaanne aeg esimese luustikuga seotud juhtumini 26,4 kuud. Denosumabi rühmas ei olnud selle arvutamiseks vajaaliku juhtude arvuni esmase analüüsi hetkeks veel jõutud.

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

D – muu, selgitada.

3.1 järg

Jr k nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet ^p	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloolumustus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
5.	FIZAZI K., CARDUCCI M., SMITH M.	(B) Prospektiivne randomiseeritud, aktiivkontrolliga, topeltpime, topeltpeitemeetodil suuremahuline rahvusvaheline uuring (olulise tähtsusega, III faas)	Eesnäärmevähiga täiskasvanud patsiendid, vähemalt üks radioloogiliselt kinnitatud metastaas luustikus. Kastratsioon-resistentne kavaja (vähem. 1 eelnev hormonaalne ravi ebaefektiivne), eelnevalt bisfosfonaatidega ravimata. Skriinitud 2516 pt, kaasatud 1904 pt, neist 953 pt randomiseeritud zoledroonhappe rühma, 951 pt denosumabi rühma.	Denosumab 120 mg s.c. süstena üks kord iga 4 nädala järel.	Aeg esimese luustikuga seotud juhtumini (defineeritud kui patoloogiline luumurd, palliatiivne kiiritusravi, luukirurgia või seljaaju kompressioon) samaväärsuse suhtes (<i>non-inferiority</i>)	Samavääruse korral esmase tulemusnäitaja suhtes hinnati teisese tulemusnäitajana aega esmse ja järgnevate luustikuga seotud juhtumiteni ülimuslikkuse suhtes (<i>superiority</i>); Lisaks: - raviga seotud kõrvaltoimed (ohutus), - denosumabi vastased antikehad Urimuslik analüüs: - elumus, - haiguse progresseerumine, - prostata-spetsiifiline antigeen, - luukoe ainevahetuse laboratoorsed näitajad.	Zoledroonhappe i.v. ----- Topeltpime/-peitemeetodil: 120 mg denosumabi s.c. + i.v. platseebo iga 4 nädala järel vs s.c. platseebo + 4 mg zoledroonhappet i.v. iga 4 nädala järel	Esmase analüüsi aja määras tulemusnäitajaks olnud juhtude registreeritud arv (<i>event-driven study</i>), mis oli denosumabi rühmas 12,2 kuud ja zoledroonhappe rühmas 11,2 kuud (mediaan). Selleks ajaks oli uuringusse kaasamise alguskuupäevad möödunud 41 kuud. Mediaanaeg esimese luustikuga eotud juhtumini oli denosumabi rühmas 20,7 kuud ja zoledroonhappe rühmas 17,1 kuud. Ravi kestuse mediaan denosumabiga oli 11,9 kuud ja zoledroonhappega 10,2 kuud.
6.	HENRY D.H., COSTA L., GOLDWASSER F., jt	(B) Prospektiivne randomiseeritud, aktiivkontrolliga, topeltpime, topeltpeitemeetodil suuremahuline	Soliidtuumoritega (v.a. eesnäärme ja rinnavähk) või hulgmüeloomiga patsiendid , vähemalt üks radioloogiliselt kinnitatud	Denosumab 120 mg s.c. süstena üks kord iga 4 nädala järel.	Aeg esimese luustikuga seotud juhtumini (defineeritud kui patoloogiline luumurd, palliatiivne kiiritusravi, luukirurgia või	Samavääruse korral esmase tulemusnäitaja suhtes hinnati teisese tulemusnäitajana aega esmse ja järgnevate luustikuga	Zoledroonhappe i.v. ----- Topeltpime/-peitemeetodil: 120 mg denosumabi	Esmase analüüsi aja määras tulemusnäitajaks olnud juhtude registreeritud arv (<i>event-driven study</i>). Aeg

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

		rahvusvaheline uuring (olulise tähtsusega, III faas)	luumetastaas või kasvaja luukoe kahjustus. Denosumabi rühma randomiseeriti 886 patsienti, zoledroonhappe rühma 890 patsienti		seljaaju kompressioon) samaväärsuse suhtes (<i>non-inferiority</i>)	seotud juhtumiteni ülimumuslikkuse suhtes (<i>superiority</i>); Lisaks: - raviga seotud kõrvaltoimed (ohutus), - denosumabi vastased antikehad Urimuslik analüüs: - elulemus, - haiguse progresseerumine, - luukoe ainevahetuse laboratoorsed näitajad.	s.c. + i.v. platseebo iga 4 nädala järel vs s.c. platseebo + 4 mg zoledroonhapet i.v. iga 4 nädala järel. Zoledroonhappe annust kohandati vastavuses neerupuudulikkuse raskusega	esimese patsiendi kaasamisest kuni esimese analüüsini oli ligikaudu 34 kuud. Mediaanaeg kuni esimese uuringuaegse luustikuga seotud juhtumini oli zoledroonhappe rühmas 16,3 kuud ja denosumabi rühmas 20,6 kuud.
7.	SMITH M.R., EGERDIE B., TORIZ N.H., jt	(B) Prospektiivne randomiseeritud, platseebokontrolliga, topeltpime, suuremahuline rahvusvaheline uuring	Metastaasideta, hormoon tundliku eesnäärmevähiga patsiendid, kes said antiandrogeenset ravi , 1468 patsienti, kellest 734 randomiseeriti denosumabi rühma ja 734 platseeborühma	Denosumab 60 mg s.c. iga 6 kuu järel, kokku 4 annust	Luukoe mineraalse tiheduse muutus selgroo nimmeosas 24. kuul	Luukoe mineraalse tiheduse muutus puusapiirkonnas ja reieluu kaelas	Platseebo	36 kuud
8.	ELLIS G.K., BONE H.G., CHLEBOWSKI R., jt	(B) Prospektiivne randomiseeritud, platseebokontrolliga, topeltpimemetodil, suuremahuline rahvusvaheline uuring (III faas)	Metastaasideta, hormoon tundliku rinnavähiga patsiendid, kes said adjuvantravi aromataasi inhibiitoriga , 252 patsienti, kellest 127 randomiseeriti denosumabi rühma ja 125 platseeborühma	Denosumab 60 mg s.c. iga 6 kuu järel	Luukoe mineraalse tiheduse muutus selgroo nimmeosas 12. kuul	Luukoe mineraalse tiheduse muutus puusapiirkonnas ja reieluu kaelas 6. ja 12. kuul ning kõikides paikmetes 1., 3. ja 24. kuul. Urimuslik analüüs: - luukoe ainevahetuse laboratoorsed näitajad, - luumurdude teke, - denosumabi vastased antikehad.		24 kuud

Uuringud, mis on refereeritud tabelis järjekorranumbritega 7 ja 8, ei kohaldu antud taotluse kontekstis.

Denosumab on saanud tsentraalse müügiloa Euroopa Liidus kahe erineva kaubandusliku nimetusena, mille on erinevad näidustused. Käesolev taotlus refereerib uuringuid, mille alusel väljastati müügiluba ravimile XGEVA, süstelahus 120 mg/1,7 ml, annustatuna 120 mg iga 4 nädala järel kinnitatud onkoloogilistel näidustustel: luustikuga seotud haigusjuhtude ärahoidmine soliidtuumori luumetastaasidega täiskasvanutel.

Teine müügiluba on väljastatud ravimile PROLIA, süstelahus 60 mg/1 ml, annustatuna 60 mg iga 6 kuu järel menopausijärgse ja hormoonraviga sootud osteoporoosi raviks. Ravim PROLIA ja hormoonraviga seotud luuhõrenemine ei ole käesoleva taotluse objektiks.

Denosumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis seondub luukoe pidevas uuenemises ja kasvajasises lagunemises olulist tähtsust omava RANK-ligandiga RANK – *receptor activator of nuclear factor kappa B* – TNF perekonda kuuluv tsütokiin), mille tulemusel pidurdub osteoklastide teke, küpsemine ja aktiveerumine ning koos sellega osteolüüs (luukoe lammutamine osteoklastide toimele).

Heatasemelistes ja suuremahulistes randomiseeritud kontrollitud võrdlusuuringutes on veenvalt tõestust leidnud denosumabi paremus zoledroonhappega võrreldes nii efektiivsuse kui ohutuse osas. Denosumabiga saavutatakse luukoe ainevahetuse (osteolüüsi) laboratoorsete näitajate kiire langus (juba 1. päeval pärast manustamist), mis on püsiv ja pikaajaline. Koos sellega väheneb luustikuga seotud haigusjuhtumite (spontaansed murrud, seljaaju kompressioon, vajadus palliatiivseks kiiritus- ja kirurgiliseks raviks) teke.

3.2. kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Denosumab on suhteliselt uus ravim, mis on saanud müügiloa (ravimina XGEVA) onkoloogilisel näidustusel suhteliselt hiljuti (13/07/2011). Eestis ei ole ravimi turustamine veel alanud. Erialaspetsialistidel on ravimi kasutuse kogemus läbi osaluse refereeritud rahvusvahelistes kliinilistes uuringutes.

Teenuse osutamine kuulub onkoloogide kompetentsi. Teenuse tüübi kood raviarvel (vastavalt SM määrus: Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika, §54) on 1, ambulatoorne või 2, statsionaarne.

3.3. viited rahvusvahelisele teaduskirjandusele;

Vt p12.

3.4. võrdlus kasutatavate alternatiivsete meetoditega (ja ravimitega) Eestis ja mujal maailmas;

Punktis 3.1 refereeritud uuringutes võrreldi denosumabi platseeboga ning samal kasutusnäidustusel hetkel (ka Eestis) standardravina kasutatavate intravenoosselt manustatavate bisfosfonaatidega (zoledroonhape, pamidroonhape).

4. Näidustused

4.1. meditsiinilised näidustused teenuse osutamiseks;

Denosumab (XGEVA) ametlik näidustus on alljärgnev:

Luustikuga seotud haigusjuhtude (patoloogilised luumurrud, luude kiiritus, seljaaju kompressioon või luukirurgia) ärahoidmine soliidtuumori luumetastaasidega täiskasvanutel.

Invaliidistava luukahjustuse ja sellega seotud tugeva valu edasilükkamine on patsientide elukvaliteedi säilitamise seisukohalt keske tähtsusega.

Praegu kasutatavaks standardraviks antuud näidustusel on intravenoosselt manustatavad bisfosfonaadid, ennekõike zoledroonhape. Ehkki zoledroonhape on tõestatud efektiivne ravim pahaloomulisest kasvajast tingitud luukahjustuse korral, eksisteerib vajadus ravi tulemuslikkuse parandamiseks peamiselt kahel alljärgneval põhjusel.

Puudulik efektiivsus. Zoledroonhappe olulise tähtsusega III faasi uuringutes registreeriti 12...24-kuulisel kontrollperioodil (*follow-up*) 30%...39% patsientidest, kellel olid pahaloomulise kasvaja luumetastaasid, luustikuga seotud haigusjuht ravile vaatamata.

Kasutuspiirangud. Teiseks arvestatavaks zoledroonhappe puuduseks on renaalne eliminatsioon ja neerukahjustuse teke kasvajaga patsientidel. Neerukahjustus on kasvajaga patsientidel suhteliselt sage (11%...17%, eesnäärmevähi korral isegi kuni 24%), olles tingitud kas põhihaigusest või nefrotoksiliste ravimite kasutamisest. Tõsine neerukahjustus on zoledroonhappe vastunäidustus ning kinnitatud ravimomaduste kokkuvõtte alusel on nõutav neerutalitluse laboratoorne kontroll enne igat manustamist. Patsientidel, kelle neerufunktsioon langeb, tuleb zoledroonhappe manustamist edasi lükata kuni funktsiooni taastumiseni või püsivalt lõpetada, kui neerufunktsioon ei taastu.

4.2. keskmised oodatavad ravitulemused (lüh- ja pikaajaline prognoos);

II faasi kliinilistes uuringutes luukoosse levinud kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidega oli denosumabi iga 4 või 12 nädala järel subkutaanse (s.c.) manustamise tulemuseks luukoe resorptsiooni markerite kiire langus: uNTx/Cr (kreatiniinile kohaldatud N-telopeptiidi sisaldus) mediaanne langus ühe nädala jooksul oli ligikaudu 80%, sõltumata eelnevast ravist bisfosfonaatidega või uNTx/Cr lähteväärtusest. Kolmes III faasi uuringus 2075 kaugelearenenud kasvajaga patsiendil, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi intravenoosselt manustatud bisfosfonaatidega, püsis uNTx/Cr mediaanne langus pärast 3 ravikuud XGEVA'ga ligikaudu 80%.

Kolmes randomiseeritud, topeltblindmeetodil teostatud, aktiivkontrolliga uuringus võrreldi XGEVA (120 mg s.c. iga 4 nädala järel) ja zoledroonhappe (4 mg iga 4 nädala järel) efektiivsust ja ohutust eelnevalt intravenoosselt manustatavate bisfosfonaatidega ravimata patsientidel, kellel oli luukoosse levinud pahaloomuline kasvaja: rinnavähiga täiskasvanud, teised soliidtuumorid või hulgmüeloom ja kastratsioon-resistentne eesnäärmevähk. Esmase ja teise tulemusnäitajana hinnati ühe või enama luustikuga seotud haigusjuhu teket. Denosumab osutus statistiliselt olulisel määral efektiivsemaks kui zoledroonhape, vähendades luustikuga seotud haigusjuhtude teket (esmane ja järgnevad) soliidtuumori luumetastaasidega patsientidel. Luustikuga seotud haigusjuht oli määratletud kui spontaanne luumurd, seljaaju kompressioon, luude kirurgilise või kiiritusravi vajadus.

Kokkuvõtte refereeritud olulise tähtsusega III faasi uuringute Kliinilistest tulemustest on esitatud alljärgnevas tabelis, mis sisaldab ka kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõttes:

Effektiivsustulemused luukoosse levinud kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel

	1. uuring, Rinnavähk (Stopeck et al, 2010)		2. uuring, teised soliidtuumorid** või hulgmüeloom (Henry et al 2011)		3. uuring, eesnäärmevähk (Fizazi et al 2011)		Kombineeritud tulemused kaugelearenenud vähi korral	
	XGEVA	zoledroonhape	XGEVA	zoledroonhape	XGEVA	zoledroonhape	XGEVA	zoledroonhape
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
Esimene luustikuga seotud haigusjuht								
Mediaanaeg (kuud)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Mediaanaja erinevus (kuud)	NA		4,2		3,5		8,2	
HR (95% CI) / RRR (%)	0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,84 (0,71; 0,98) / 16		0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
Mitte-halvemuse / paremuse p-väärtused	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Isikute osakaal (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Esimene ja järgnev luustikuga seotud haigusjuht*								
Juhtude koguarv rühmas	474	608	392	436	494	584	1360	1628
Keskmine arv patsiendi kohta	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Määrade suhe (95% CI) / RRR (%)	0,77 (0,66; 0,89) / 23		0,90 (0,77; 1,04) / 10		0,82 (0,71; 0,94) / 18		0,82 (0,75; 0,89) / 18	
Paremuse p-väärtus	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
Luustiku haigestumusmäär aasta kohta	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Esimene luustikuga seotud haigusjuht või pahaloomulisest kasvajast tingitud hüperkaltseemia								
Mediaanaeg (kuud)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95% CI) / RRR (%)	0,82 (0,70; 0,95) / 18		0,83 (0,71; 0,97) / 17		0,83 (0,72; 0,96) / 17		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
paremuse p-väärtus	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Esimene luude kiiritus								
Mediaanaeg (kuud)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (95% CI) / RRR (%)	0,74 (0,59; 0,94) / 26		0,78 (0,63; 0,97) / 22		0,78 (0,66; 0,94) / 22		0,77 (0,69; 0,87) / 23	
Paremuse p-väärtus	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NR (*not reached*) – ei ole saavutatud; NA (*not available*) – puudub; HR (*hazard ratio*) – riskide suhe; RRR (*relative risk reduction*) – suhtelise riski vähenemine; † esitatud on kohandatud p-väärtused tulemusnäitajate (esmane luustikuga seotud haigusjuht ja järgnevate luustikuga seotud haigusjuhtude) kohta 1., 2. ja 3. uuringus;

* hõlmab kõiki luustikuga seotud juhte kogu aja vältel, arvestatud on ainult juhtudega, mis tekkisid ≥ 21 päeva pärast eelnevat arvestatud juhtu.

** k.a mitte-väikerakk kopsuvähk, neerurakuline vähk, kolorektaalvähk, väikerakk-kopsuvähk, põievähk, pea- ja kaelapiirkonna vähk, gastrointestinaalne ja kuseteede vähk jm, v.a rinna- ja eesnäärmevähk.

4.3. ravi võimalikud kõrvaltoimed

Denosumabi ohutust hinnati uuringupopulatsioonis, mis hõlmas kõigis kolmes refereeritud olulise tähtsusega uuringus osalenud patsiente (5931 patsienti). Denosumab ei erinenud kõrvaltoimete esinemissageduselt olulisel määral zoledroonhapest. Enamikul patsientidest tekkis vähemalt üks kõrvaltoime, mis on ootuspärane, arvestades põhihaiguse olemust ja uuringute kestust. Ligi 60% kõrvaltoimetest hinnati raskeks. Samas oli uuringuravimiga tõenäoliselt seotud 3...5 raskusastme kõrvaltoimete osakaal madal. Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines nii zoledroonhappega kui ka denosumabiga võrdsel määral. Kokkuvõtte

kõrvaltoimetest refereeritud olulise tähtsusega uuringutes on esitatud alljärgnevas tabelis (ravimitootja andmed):

	Rinnavähk (Stopeck et al, 2010)		Eesnäärmevähk (Fizazi et al 2011)		Teised soliidtuumorid või hulgiümeloorm (Henry et al 2011)		Integr Kombineeritud tulemused kaugelearenenud vähi korral	
	denosumab 120 mg (N=1020)	zoledroon hape 4mg (N=1013)	denosumab 120 mg (N=943)	zoledroon hape 4 mg (N=945)	denosumab 120 mg (N=878)	zoledroon hape 4 mg (N=878)	denosumab 120 mg (N=2841)	zoledroon hape 4 mg (N=2836)
Kõik kõrvalnähud, n (%)								
Kõik	977 (95,8)	985 (97,2)	916 (97,1)	918 (97,1)	841 (95,8)	842 (95,9)	2734 (96,2)	2745 (96,8)
Rasked	453 (44,4)	471 (46,5)	594 (63,0)	568 (60,1)	552 (62,9)	581 (66,2)	1599 (56,3)	1620 (57,1)
Fataalsed	204 (20,0)	215 (21,2)	283 (30,0)	276 (29,2)	329 (37,5)	331 (37,7)	816 (28,7)	822 (29,0)
Viisid uuringu katkestamiseni	48 (4,7)	71 (7,0)	91 (9,7)	76 (8,0)	131 (14,9)	133 (15,1)	270 (9,5)	280 (9,9)
3...5 raskusaste NCI CTC klassifikatsiooni alusel	609 (59,7)	635 (62,7)	718 (76,1)	672 (71,1)	673 (76,7)	702 (80,0)	2000 (70,4)	2009 (70,8)
Uuringuravimiga tõenäoliselt seotud kõrvalnähud, n (%)								
Kõik	329 (32,3)	434 (42,8)	302 (32,0)	303 (32,1)	196 (22,3)	203 (23,1)	827 (29,1)	940 (33,1)
Rasked	52 (5,1)	36 (3,6)	59 (6,3)	40 (4,2)	36 (4,1)	32 (3,6)	147 (5,2)	108 (3,8)
Fataalsed	5 (0,5)	4 (0,4)	5 (0,5)	3 (0,3)	6 (0,7)	3 (0,3)	16 (0,6)	10 (0,4)
Viisid uuringu katkestamiseni	20 (2,0)	15 (1,5)	19 (2,0)	14 (1,5)	10 (1,1)	6 (0,7)	49 (1,7)	35 (1,2)
3...5 raskusaste NCI CTC klassifikatsiooni alusel	62 (6,1)	63 (6,2)	91 (9,7)	62 (6,6)	61 (6,9)	50 (5,7)	214 (7,5)	175 (6,2)

Kõige sagedasemad kõrvalnähud olid seedetraktis (isutus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus), valu (luuvalu, seljavalu), aneemia ja nõrkus, millest teatati vähemalt 20% patsientidest nii denosumabi kui zoledroonhappe rühmades. Lõualuu osteonekroosi esines zoledroonhappega 1,3% ja denosumabiga 1,8%. Kokkuvõtte olulisematest kõrvaltoimetest, mida esines vähemalt 10% patsientidest kummaski ravirühmas (kõikide uuringute ühendandmed, ravimitootja andmed) on esitatud alljärgnevas tabelis:

n (%)	Denosumab 120 mg (N=2841)	Zoledroonhape 4 mg (N=2836)
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Aneemia	771 (27,1)	859 (30,3)
Seedetrakti häired		
Iiveldus	876 (30,8)	895 (31,6)
Kõhukinnisus	603 (21,2)	670 (23,6)
Diarrhõa	577 (20,3)	530 (18,7)
Oksendamine	566 (19,9)	570 (20,1)
Kõhuvalu	292 (10,3)	280 (9,9)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Nõrkus	769 (27,1)	766 (27,0)
Asteenia	607 (21,4)	621 (21,9)
Perifeerne turse	472 (16,6)	462 (16,3)
Palavik	409 (14,4)	562 (19,8)
Uuringud		
Kehakaalu langus	330 (11,6)	332 (11,7)
Ainevahetus ja toitumishäired		
Isutus	656 (23,1)	694 (24,5)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		
Seljavalu	718 (25,3)	747 (26,3)
Artralgia	570 (20,1)	632 (22,3)
Luuvalu	564 (19,9)	639 (22,5)
Valu jäsemetes	524 (18,4)	550 (19,4)
Lihaskoe valu	357 (12,6)	385 (13,6)
Närvisüsteemi häired		
Peavalu	360 (12,7)	382 (13,5)

Psühhiaatrilised häired Insomnia	302 (10,6)	324 (11,4)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Hingeldus Köha	585 (20,6) 437 (15,4)	507 (17,9) 419 (14,8)

4.4. isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei ole asjakohane

5. Vajadus

5.1. eeldatav patsientide hulk Eestis (lühi- ja pikaajaline prognoos)

Täpsed epidemioloogilised andmed Eesti kohta puuduvad.

Kirjanduse andmetel tekivad luumetastaasid kuni 75% kauglearenenud rinnavähiga või esnäärmevähiga patsientidest, põhjustades tüsistusena luustiku kahjustusega seotud haigusjuhtude teket.

Vähiregistri andmed rinnavähi leviku kohta diagnoosimise hetkel on järgnevad:

AASTA	LOKAALNE	REGIONAALNE	NAABER-ORGANID	KAUG-METASTAASID	KAUGELE-ARENENUD	MÄÄRAT-LEMATA	KOKKU
1995	192	203	7	61	11	17	491
1996	214	243	25	55	12	8	557
1997	198	245	22	60	7	8	540
1998	218	201	85	46	3	6	559
1999	220	207	68	45	8	12	560
2000	221	192	50	54	12	11	540
2001	240	213	57	58	4	8	580
2002	268	200	73	59	2	3	605
2003	280	202	59	56	5	11	613
2004	250	246	59	48	6	2	611
2005	249	211	46	43	8	11	568
2006	277	215	43	35	9	20	599
2007	290	221	44	48	34	29	666

Vähiregistri andmed eesnäärmevähi leviku kohta diagnoosimise hetkel on järgnevad:

AASTA	LOKAALNE	REGIONAALNE	NAABER-ORGANID	KAUG-METASTAASID	KAUGELE-ARENENUD	MÄÄRAT-LEMATA	KOKKU
1998	142	8	89	61	8	16	324
1999	133	5	86	65	9	28	326
2000	160	10	96	67	8	31	372
2001	240	10	64	70	5	25	414
2002	263	11	40	78	7	22	421
2003	322	7	50	71	15	42	507
2004	408	10	70	98	17	61	664
2005	362	21	61	70	16	54	584
2006	537	13	64	94	7	103	818

Eeldatav ravi vajavate patsientide maksimaalne hulk rinna- ja eesnäärmevähi näidustusel on ligikaudu 200 patsienti aastas (teenus 337R kokku). Lisanduvad muud paikmed. Ravi eeldatav kestus on 1 aasta (refereeritud olulise tähtsusega uuringutes oli denosumabi manustatud annuste mediaanarv 13).

Täpne statistika teenuse 337R senise kasutamise kohta on Haigekassal. 2010. aastal kasutati tervishoiuteenust 337R 3063 korda (2931 arvet). Patsientide arvu üldstatistika ei kajasta. Kui olemasoleva teenuse alusel hakatakse rahastama ka ravi denosumabiga, on põhjendatud eeldada olemasoleva patsientide üldarvu ümberjagunemist erinevate ravivõimaluste vahel, ilma patsientide üldarvu

hüppelise suurenemiseta. Täpsete andmete puudumisel on prognoositud patsientide arvu kasvu ligikaudu 10% aastas.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t^* 2013	Patsientide arv aastal $t+1$ 2014	Patsientide arv aastal $t+2$ 2015	Patsientide arv aastal $t+3$ 2016
1	2	3	4	5
C##, ennekõike C50, C61	280	310	350	400

* t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

Alljärgnev prognoos on koostatud eeldusel, et denosumab lisatakse teenuse 337R koosseisu osakaaluga 0,30, pamidroonhappe arvel, mille osakaal langeb tasemele 0,40, mispuhul teenuse kaalutud keskmiseks hinnaks moodustub 232,78 eurot. Arvutuses ei sisaldu võimalik hindade langus geneeriliste ravimite turuletulekuga seoses. Bisfosfonaatide keskmiseks manustamiskordade arvuks on võetud 11 korda aasta s (eeldatav tegelik).

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t 2013	Teenuse maht aastal $t+1$ 2014	Teenuse maht aastal $t+2$ 2015	Teenuse maht aastal $t+3$ 2016
1	2	3	4	5
C##, ennekõike C50, C61	756 000 eurot	837 000 eurot	945 000 eurot	1 080 000 eurot

* t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2. andmed Euroopa Liidu riikide või kandidaatriikide avaliku sektori kaudu finantseeritava tervishoiusüsteemi poolt kaetud vajaduste kohta;

Ravimitootja andmetel kompenseerib avalik sektor ravi denosumabiga järgmistes riikides:

6. Tegevuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht: palat, protseduuride tuba, operatsioonituba või muu koht;

Üldjuhul manustatakse ravim protseduuritoas (ressursi kood PIN163005)

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

Ei ole vajalikud

6.3. ravitoimingu kirjeldus;

Subkutaanne süst

6.4. patsiendi hilisema jälgimise, järelravi, rehabilitatsiooni, ravimite ja muu vajadus;

luukoe ainevahetuse laboratoorsed näitajad, luukoe kahjustuse hindamine erinevate visualiseerivate uuringutega (nt stsintigraafia) - ei erine tavapärasest (praegu kasutatavate bisfosfonaatide korral)

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja: regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst või muu;

Regionaalhaigla (põhihaiguse rutiinne meditsiiniline kontroll ja ravi on spetsialisti pädevuses, kuid põhimõtteliselt on võimalik delegeerida perearstile denosumabi subkutaansete süstete tegemine iga 4 nädala järel)

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

Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi.

7.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Ei ole asjakohane

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Ei ole asjakohane

8. Kulutõhusus**8.1. teenuse kulud (hind);**

Tootja deklareeritud ravimi maaletoomishind on 326.92 Eurot (1 viaal 120 mg). Ravimit manustatakse 120 mg iga 4 nädala järel (maksimaalselt 13 pakki aastas).

1 originaalpakendi hulgihind on 333,31 Eurot.

1 patsiendi ravi aastas: 4333,03 Eurot

Lisakulu patsiendi kohta, võrreldes zoledroonhappega (kinnitatud annuses 4 mg iga 3...4 nädala järel) on 193,96 eurot.

Denosumabi manustatakse subkutaanse süstena, st manustamiskuludega ei pea arvestama. Samuti ei ole vajalik neerutalitluse laboratoorne kontroll enne igat manustamist.

Zoledroonhapet manustatakse raviasutuses intravenoosse infusioonina (mille aeg ei pruugi kattuda keemiaravi manustamise ajaga) ning enne igat manustamist on nõutav neerutalitluse laboratoorne kontroll. Arvestades võimalike täiendavate manustamis- ja kõrvaltoimete jälgimise kuludega zoledroonhappe puhul (nt tervishoiuteenused päevaravis, kood 3075, piirhind 26,78 eurot; laborianalüüs, kreatiniin, kood 66102, piirhind 1,16 eurot), lisakulu praktiliselt ei teki või see on minimaalne.

Võrreldes zoledroonhappega, vähendab denosumab luustikuga seotud juhtumite esinemist 9%, vt tabel taotluse p. 4.1.

Arvestades väga lihtsustatud lähenemisena ainult ravimite maksumust (st jättes välja manustamiskulud, kõrvaltoimete ravi ja luustikuga seotud haigusjuhtude ravi maksumuse) ning ravi tulemusel saavutatavat luustiku haigusjuhtude täiendavat vähenemist 9%, on täiendkulu tõhususe määr 100 patsiendi 2-aastase ravi korral 4311 eurot ühe ärahoitud juhu kohta.

Lisades arvutusse luustiku haigusjuhu ravimaksumuse on ootuspärane, et denosumab osutub zoledroonhappe suhtes dominantseks.

8.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused, mõju tema sissetulekutele;

Puuduvad

8.3. täiendavalt kompenseeritavad ravimid

Nii denosumabi kui ka bisfosfonaatide korral on patsiendile vaja manustada täiendavalt 500 mg kaltsiumi ja 400 RÜ D-vitamiin ööpäevas suu kaudu.

8.4. sotsiaalabi vajadus töövõimetuse perioodil

Taotletav teenus ei mõjuta patsientide sotsiaalabi vajadust

8.5. töövõime taastamise kulu töövõimetuse perioodil;

Ei ole asjakohane

8.6. kulude võrdlus alternatiivsete meetodite kuludega, sealhulgas teiste loetelus olevate teenuste kuludega

Zoledroonhape 4 mg, maksumus 318,39 eurot (EHK tervishoiuteenuste loetelu, kood 337R, teenuse piirhind 160,75 eurot, zoledroonhappe osakaal 30%). Annustamine vastavalt kinnitatud ravimiomaduste kokkuvõttele 4 mg i.v. infusioonina iga 3...4 nädala järel, arvutuslikult vähemalt 13 manustamiskorda aastas kogumaksumusega 4139.07 eurot.

Denosumabi hinnavahe (ainult ravimi maksumus) patsiendi kohta aastas, võrreldes zoledroonhappega (kinnitatud annuses 4 mg iga 3...4 nädala järel) on 193,96 eurot.

Denosumabi manustatakse subkutaanse süstena, st manustamiskuludega ei pea arvestama. Samuti ei ole vajalik neerutalitluse laboratoorne kontroll enne igat manustamist (nõutav zoledroonhappe puhul).

Zoledroonhapet manustatakse raviasutuses intravenoosse infusioonina (mille aeg ei pruugi kattuda keemiaravi manustamise ajaga) ning enne igat manustamist on nõutav neerutalitluse laboratoorne kontroll. Arvestades võimalike täiendavate manustamis- ja kõrvaltoimete jälgimise kuludega zoledroonhappe puhul (nt tervishoiuteenused päevaravis, kood 3075, piirhind 26,78 eurot; laborianalüüs, kreatiniin, kood 66102, piirhind 1,16 eurot)), lisakulu praktiliselt ei teki või see on minimaalne.

9. Omaosalus

9.1 elukvaliteeti parandav toime, võrreldes meditsiinilise vajadusega;

Teenus on ennekõike patsientide elukvaliteeti parandav (sponaansete murdude, valu, palliatiivse kirurgilise ja kiiritusravi vajaduse, haiglaravi vajaduse vähenemine)

9.2 meditsiinilise probleemi põhjuslik seotus inimese teadlike valikutega;

Meditsiiniline probleem ei ole seotud inimese teadlike valikutega.

9.3 hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult;

Patsientide omaosalus ei ole vajalik ega põhjendatud.

10. Esitamise kuupäev

30.12.2011

11. Esitaja nimi ja allkiri

Peeter Padrik
/allkirjastatud digitaalselt/

12. Kasutatud kirjandus

Vt kirjandusostsingu tulemuste aruanne eraldi nimekirjana, refereeritud uuringupublikatsioonide koopiad on lisatud