

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Peptiidretseptor-radionukliidravi (1 raviprotseduur)
Taotluse number	1392
Kuupäev	Juuli 2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Radioloogia Ühing taotleb koos Eesti Endokrinoloogia Seltsi, Eesti Nuklearmeditsiini Seltsi, Eesti Onkoloogide Seltsi ning Eesti Onkoteraapia Ühingu Eesti Haigekassa Tervishoiuteenuste loetellu uue tervishoiuteenuse lisamist, mis kataks neuroendokriinkasvajate (NET) ravi ¹⁷⁷Lu-ga märgistatud somatostatiini analoogiga (177Lu-DOTATATE) Lutathera[®], peptiidretseptor radionukliidteraapia (PRRT), mida kuni Lutathera registreerimisele järgnenud hinnatõusule kattis teenus koodiga 79468 Neuroendokriinkasvaja isotoopravi (1 raviprotseduur).

Täna on Eestis patsientidele rahastatud esmaraviks lanreotiid või oktreotiid teenuse 363R (Neuroendokriinkasvajate hormoonravi pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur) raames. Somatostatiini analoogi foonil progresseerunud haigetele või haigetele, kellele on see vastunäidustatud, on soodusravimina kättesaadav everoliimus. Rahvusvahelised ravijuhised soovivad pankreasest lähtuva neuroendokriinkasva (P-NET) puhul everoliimuse alternatiivina ka sunitiniibi, kuid see ei ole Eestis rahastatud. Taotleja soovib PRRT positsioneerida võrdse alternatiivina everoliimuse kõrvale, mille tulemusel tekiks 3 ravirida (SA -> everoliimus -> PRRT või SA ->PRRT -> everoliimus).

Taotleja on esitanud kahe uuringu tulemused, milles taotletud sihtgrupil ei ole teostatud otsest võrdlust kasutusel oleva alternatiiviga. III faasi uuringus NETTER-1 osales 229 SA ravi foonil progresseeruva kõrgelt diferentseerunud (G1 ja G2 kasvavad Ki67 indeksiga $\leq 20\%$) somatostatiinretseptor-postiivse kesksõole (kasvaja peensooles v distaalses koolonis) neuroendokriinse kasvajaga haiget. 116 patsienti said PRRT-d koos jätkuva prolungeeritud oktreotiidiga (30 mg iga 4 nädala järel), mis erineb taotletavast PRRT monoravist ning 113 patsienti kõrges doosis prolungeeritud oktreotiidi (SA, 60 mg iga 4 nädala järel), mis pole Eestis kasutatav alternatiiv. Uuring näitas PRRT + oktreotiidi paremust kõrgdoosis oktreotiidi ees. PFS mediaanid olid vastavalt 28,4 kuud ning 8,5 kuud; OS mediaan jäi PRRT + oktreotiidi grupis saavutamata, SA grupis oli see 27,4 kuud (uuring kestis 3 aastat).

I-II faasi avatud ilma kontrollgrupita uuringus Erasmus¹ uuris ¹⁷⁷Lu-DOTATATE efektiivsust ja ohutust peamiselt laiemal sihtgrupil (kopsu- ja gastroenteropankreatiliste neuroendokriinsete kasvajatega patsientidel), kuid eraldi analüüs viidi läbi ka pankreatiliste neuroendokriinkasvajate ga patsientidel (N=133). Selle uuringu patsientidest 52% jätkas ravi somatostatiini analoogiga ning samas oli somatostatiini analoogiga eelnevalt ravitud vaid 84%. P-NET patsientide keskmine PFS oli 30,3 kuud (95% CI: 24,3 – 36,3) ja OS 71 kuud (95% CI: 57,2 – 80,9). Kesksõole NET patsientide (N=181) PFS mediaan oli 24 kuud (95% CI, 18–30 kuud). OS oli 46 kuud (95% CI,

32–60 kuud). Terve ITT grupi (N=443) PFS oli 29 kuud (95% CI, 26–33 kuud) ning OS 63 kuud (95% CI, 55–72 kuud).

NCCN ravijuhised² aastast 2019 soovivad mitteresetseeritava bronhopulmonaarse NET-i ravis teineteise järel somatostatiini analooge ja everoliimust, millele järgneks PRRT. Kõik soovitused tasemel 2A. seedetrakti NET-i puhul on esmavalik somatostatiini analoog ning teises reas võrdsete alternatiividena everoliimus ja PRRT (keskoole kasvaja puhul PRRT soovitus tasemel 1, ülejäänud 2A). Pankreatilise NET puhul soovitatakse esmalt somaostatiini analoogi, seejärel everoliimust või sunitiniibi või PRRT-d (everoliimus ja sunitiib tugevusega 1, ülejäänud 2A).

ESMO ravijuhised³ on sarnased NCCN-ile. Soole NET-i puhul soovitatakse PRRT enne everoliimust. Pankreatilise NET-i puhul soovitatakse everoliimust enne PRRT-d.

1.2. Taotletav teenus

Peptiidretseptor radionukliidteraapia 177Lu-DOTATATE-ga on näidustatud mitteopereeritavate või metastaatiliste progresseeruvate kõrgelt diferentseerunud (G1 ja G2) somatostatiinireseptorposttiivsete neuroendokriinkasvajate raviks täiskasvanutel. Need on patsiendid, kellel ei ole kasvaja asukoha või leviku tõttu radikaalne kirurgiline ravi võimalik ja kellel on molekulaarkuvamisuringutel (PET või SPET) tõestatud kasvajakoe piisav somatostatiinireseptorite ekspressioon. Soovituslik Lutathera raviskeem koosneb neljast 7400 MBq infusioonist. Soovituslik intervall iga annuse vahel on 8 nädalat, kuid annust modifitseeriva toksilisuse (dose modifying toxicity, DMT) puhul võib seda aega pikendada 16 nädalani. Neerude kaitsmiseks tuleb intravenoosselt manustada aminohapete lahust 4 tunni jooksul. Aminohapete lahuse infusiooniga tuleb alustada 30 minutit enne Lutathera infusiooni.

1.3. Alternatiiv

Taotleja soovib PRRT positsioneerida pärast somatostatiini analoogi (SA) võrdse alternatiivina everoliimuse kõrvale, mille tulemusel tekiks senise kahe ravirea asemele kolm rida (SA -> everoliimus -> PRRT või SA ->PRRT -> everoliimus) ning PRRT otseselt ühtki aktiivravi käsitlust välja ei vahetaks. Seega võib otsese alternatiivina PRRT-le käsitleda selle puudumist. Lisaks oleks pankreatilise NET-i ravis everoliimuse kõrval näidustatud ka sunitiniib, kuid see ei ole Eestis rahastatud.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

PRRT ravimi (177Lu-DOTATATE) manustamine on piiratud nelja infusiooniga, millest igaühe maksumus raviasutusele on müügiloahoidja esindaja pakkumise järgi XXX €. Seega oleks ravimi kogumaksumus ühe patsiendi kohta XXX €. PRRT ajal ning pärast seda võidakse jätkuvalt kasutada somatostatiini analoogi (v.a. koos everoliimusega). Nelja nädala ravi somatostatiini analoogiga maksab 986,61 € (12 826 € aastas). Tervikliku teenuse mudeli alusel lisanduks teenuse kirjelduse alusel PRRT igakordse protseduuriga patsiendi kohta 596,43 € väärtuses muud ressursikulu (tööjõukulu, tarvikud ja muud üldkulu komponendid vastavalt töömahule). Kokku oleks ühe manustamise hind koos ravimi- ja ressursikuluga XXX €

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE⁴ soovib PRRT-d mitteopereeritava või metastaatilise progressiivse kõrgelt diferentseerunud (G1 ja G2) somatostatiinireseptor-postiivse gastroenteropankreatilise neuroendokriinkasvaja raviks täiskasvanutel lähtudes tootjaga saavutatud konfidentsiaalsest hinnakokkuleppest. NICE analüüsis tootja esitatud kaudset võrdlust ning leidis pankreatilist ning gastrointestinaalset NET-i käsitlev analüüs kätkeb mitmes kohas määramatust (peamiselt puudulikud algandmed patsientide kohta). Seetõttu koostas NICE ise analüüsi ning leidis, et P-NET-i puhul parandab PRRT üldelulemust võrdluses everoliimuse ning BSC-ga, aga mitte võrdluses sunitiniibiga. GI-NET-i puhul oli PRRT OS parem vaid BSC-st ning sarnane everoliimusega.

Kanadas⁵ ei soovitata PRRT rahastada pärasoole ega ülemise seedetrakti NET-i puhul. Tingimuslikult on PRRT soovitatud kesksõole NET-i ravis patsientidel, keda on eelnevalt somatostatini analoogiga ravitud, kui ravim on saadaval soovitatud hinnaga.

Šotimaa⁶ soovib PRRT-d mitteopereeritava või metastaatilise, progressiivse kõrgelt diferentseerunud somatostatiinireseptor-positiivse gastroenteropankreatilise NETi ravis. Hinnangus on kirjeldatud tootja esitatud kulutõhususe analüüsi, mille kohaselt GI-NETi puhul andis PRRT võrdluses BSC-ga täiendavalt 1,33 QALY (ICER = 26 830 £/QALY). P-NETi puhul saadi kaudsete võrdluste abil PRRT vs everoliimus täiendavalt 1,44 QALY (26 103 £/QALY) ning PRRT vs BSC täiendavalt 1,68 QALY (29 964 £/QALY). Peamiste puudustena toodi välja pikk ajahorisont võrreldes NETTER-1 uuringu kestusega ning asjaolu, et kaugtulemused ekstrapoleeriti vaid uuringus ilmnunud riskitiheduste suhete (HR) põhjal, mis on oma olemuselt ajas muutuv suurus. Analüüsi ajahorisondiks oli valitud 20 aastat ning elukvaliteedi koefitsientide baasväärtustena kasutati vastavalt 0,771 ja 0,612 progressioonieelses ning progressioonijärgses staadiumis.

Rootsi⁷ peab tootja esitatud kulutõhususe analüüsi väga ebakindlaks. TLV on oma analüüsis leidnud, et GI-NETi puhul annab PRRT võrdluses kõrgdoosis somatostatiini analoogiga 1,03 lisanduvat elusaastat ning 0,83 QALY (ajahorisont 80 kuud).

TLV leiab, et kuna punkthinnangud PRRT efektiivsuse osas on väga laiade usaldusvahemikega, ei ole PRRT parem efektiivsus võrreldes everoliimusega GI- ja P-NET korral ja sunitiniibiga P-NET korral tõendatud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja on esitanud PRRT eeldatavad kulud (vt p.2.). Samuti on haigekassale laekunud müügiloahoidja (MLH) poolne hinnapakumine ja mudelarvutus Lutathera kulutõhususe kohta, milles võrreldi PRRT-d kesksõole patsientide puhul oktreotiid LAR 60 mg- raviga ning GI-NETi ja P-NETi patsientide puhul everoliimuse ja oktreotiid LAR 60mg raviga. MLH on leidnud 20-aastase ajahorisondiga järgmised tulemused:

1. Kesksõole NET; PRRT vs kõrgdoosis oktreotiid (otsevõrdlus)

Lisakulu 40 259 €; Lisakasu 1,15 QALY; ICER 35 081 €/QALY

2. GI-NET; PRRT vs kõrgdoosis oktreotiid (kaudne võrdlus)

Lisakulu 37 311 €; Lisakasu 1,39 QALY; ICER 26 810 €/QALY

3. GI-NET; PRRT vs everoliimus (kaudne võrdlus)

Lisakulu 45 403 €; Lisakasu 1,14 QALY; ICER 39 662 €/QALY

4. P-NET; PRRT vs kõrgdoosis oktreotiid (kaudne võrdlus läbi sunitiniibi uuringu NCT00428597)

Lisakulu 65 511 €; Lisakasu 2,58 QALY; ICER 25 429 €/QALY

5. P-NET; PRRT vs kõrgdoosis oktreotiid (kaudne võrdlus läbi everoliimuse uuringu RADIANT-3)

Lisakulu 52 642 €; Lisakasu 1,57 QALY; ICER 33 579 €/QALY

6. P-NET; PRRT vs everoliimus (kaudne võrdlus)

Lisakulu 55 097 €; Lisakasu 1,65 QALY; ICER 33 452 €/QALY

Tegelik kulutõhusus võib sellest oluliselt erineda, kuna nagu SMC, peab ka haigekassa 20-aastast ajahorisonti liiga pikaks, kuna peamise võrdlusuuringu andmed tuginevad väga lühikesele jälgimisajale ning üldelulemuse paranemise ulatus on kaudselt tuletatud. Kui Rootsi hinnangu eeskujul vähendada ajahorisonti 7 aastale, näitab mudel nende hinnangus kajastatud kliinilise kasu ulatusele sarnast tulemust (GI-NET PRRT võrdluses kõrgdoosis oktreotiidiga 0,80 QALY). Täiendkulu tõhususe määraks kujuneb GI-NETi puhul võrdluses kõrgdoosis oktreotiidiga 42 611 €/QALY ning P-NETi puhul võrdluses everoliimusega 63 741 €/QALY.

Analüüsi tulemused on Eesti tingimustes raskesti tõlgendatavad, kuna taotluse kohaselt pole kõrgdoosis oktreotiid Eestis kasutusel ning taotluse sihtrühm on patsiendid, kellel somatostatiini analoogi kasutamine on monoravina juba end ammendanud. Võrdlused everoliimusega tervikuna ning PRRT üldelulemuskasu kõikides võrdlustes on tuletatud kaudselt. Samuti peab haigekassa kohasemaks võrrelda ravijärjestusi tervikuna, sest tõenäoliselt ei vahetaks PRRT ühtegi alternatiivset raviskeemi välja, vaid lisanduks olemasolevate raviskeemide vahele või järele.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hindab potentsiaalseks ravivajaduseks igal aastal ligikaudu 10 esmast patsienti. Ravi ei ole olnud viimasel kahel aastal kättesaadav, võib esimesel kahel aastal olla ravivajadus suurem (15 patsienti). Taotlust hinnanud meditsiiniline ekspert on hinnanud need numbrid adekvaatseks. Haigekassa hinnangul võib eeldatav maht olla alahinnatud, kuna 2018 aasta jooksul sai teenusega 339R (Akromegaalia ja neuroendokriinkasvajate hormoonravi pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur) ravi kokku 86 inimest.

15 inimese täismahus ravi PRRT-ga maksab XXX miljonit €, 10 inimese ravi XXX €. PRRT-ga pikeneb ka ravi somatostatiini analoogiga (15 inimese ravi maksab ühe aasta jooksul 192 000 €, 10 inimese aastane ravi 128 000 €).

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ei kohaldu

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohalduvad tavapärased onkoloogilise keemiaravi tingimused.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Peptiidretseptor-radionukliidravi (1 raviprotseduur)	
Ettepaneku esitaja	Eesti Radioloogia Ühing, Eesti Endokrinoloogia Selts, Eesti Nuklearmeditsiini Selts, Eesti Onkoloogide Selts, Eesti Onkoteraapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Taotleja soovib PRRT positsioneerida pärast somatostaiini analoogi (SA) võrdse alternatiivina everoliimuse kõrvale (2./3. ravirida).	
Kulutõhusus	Taotleja koostatud mudel näitab sõltuvalt valitud ajahorisondist (7-20 aastat) GI-NETi puhul 26 280 - 42 611 €/QALY ning P-NETi puhul 33 452 – 63 741€/QALY.	Kalkulatsioon ei arvesta pikenevat ravikestust somatostatiini analoogiga, ega arvesta ravijärjestusi tervikuna.
Omaosalus	ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis 10-15 patsienti	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku uutel patsientidel 40-60	
Teenuse piirhind	koos ravimi- ja ressursikuluga 19 696,43 €	
Kohaldamise tingimused	jah	Teenus eeldab radiofarmatseutikumide käitlemise võimekust raviasutuses.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	XXX – XXX mln €	Lisandub kulude kasv ka ravis somatostatiini analoogiga
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Peptiidretseptor radionukliidteraapia (PRRT) ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE-ga on näidustatud mitteopereeritavate või metastaatiliste progresseeruvate kõrgelt diferentseerunud (G1 ja G2) somatostatiinireseptor-postiivsete neuroendokriinkasvajate raviks. Soovituslik Lutathera raviskeem	

	koosneb neljast 7400 MBq infusioonist. Samal ajal ning pärast ravi PRRT-ga jätkub ravi somatostatiini analoogiga.	
--	---	--

6. Kasutatud kirjandus

¹ <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/23/16/4617.long>

² https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf

³ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)36394-8/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36394-8/pdf)

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta539/resources/lutetium-177lu-oxodotreotide-for-treating-unresectable-or-metastatic-neuroendocrine-tumours-pdf-82606909338565>

⁵ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10142LutetiumLu177dotatateGEP-NET_fnRec_Post_01Aug2019_final.pdf

⁶ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3557/lutetium-177lu-oxodotreotide-lutathera-final-june-2018-for-website.pdf>

⁷ https://www.tlv.se/download/18.500ea4181641067957a50823/1529492321767/bes180614_lutathera_underlag.pdf