

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)	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa tn 2 // 4 // 6 // 8, Tartu, 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	██████
1.4 Taotleja e-posti aadress	Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	Eesti Endokrinoloogide Selts
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	vallo.volke@kliinikum.ee ; telefon: 7318642
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	1) Anneli Elme 2) Vallo Volke
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	1) ██████ 2) 7318642
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	1) Anneli.Elme@regionaalhaigla.ee 2) vallo.volke@kliinikum.ee
2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	1) 363R 2) 339R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	1) Neuroendokriinkasvajate hormoonravi pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur 2) Akromegaalia hormoonravi pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> 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)
- 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)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Eesmärk:

Antud taotluse eesmärgiks on muuta teenuse ravi alustamise piirangut ning **muuta lanreotiid ja oktreotiid** LAR samadel näidustustel **kättesaadavaks** ka läbi haigekassa **soodusravimite nimekirja**.

Taust:

Hetkel on ette nähtud ravi alustamine/prooviravi lühitoimelise somatostatiini analoogiga.

Eesti arstide kogemus, igapäevapraktika ja teaduslikud andmed ei toeta sellise praktika vajadust.

Korduvalt on uuringutes näidatud, et lühitoimelise oktreotiidi akuutse manustamise efekt ei ole hea pikatoimelise raviefekti ennustaja oktreotiid LAR-i või lanreotiidi kasutamisel akromegaalia korral (Pokrajac 2006, deHerder 2005).

Lanreotiidravile ei pea eelnema ravi lühitoimelise somatostatiini analoogidega Somatuline Autogel, SPC).

Eelmainitust tulenevalt on taotluse eesmärk muuta tervishoiuteenuse 363R ja 339R kohaldamise tingimusi järgnevalt:

„Haigekassa võtab koodiga 363R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle maksimaalselt 13 korra eest patsiendi kohta aastas;

Ning

„Haigekassa võtab koodiga 339R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle maksimaalselt 13 korra eest patsiendi kohta aastas;

2) Ravimite kättesaadavaks tegemine läbi soodusravimite nimekirja

Oluliselt lihtsamaks on muutunud lanreotiidi kodus manustamine.

Mõlema haiguse näol on tegemist üldjuhul pikaajalise haigusega. Ravi saamiseks tulevad patsiendid iga 4 nädala järel vastavasse keskusse, kus öde teostab ravi protseduuri. Paljudele patsientidele on selline ravikorraldus väga koormav, tihti planeeritakse vastavaks tegevuseks terve päev, samas kui süst ise võtab aega vaid mõned sekundid, koos ettevalmistusega mõne minuti. Kaugemalt tulijatele lisanduvad olulised transpordikulud.

Tänaseks on piisavalt uuritud lanreotiidi iseseisvat manustamist patsientide poolt või partneri/hooldaja poolt. Ravim on manustatav lihtsalt kasutatava pen-süstli abil.

Ravimi ohutuse seisukohalt on oluline, et pärast külmkapist väljavõtmist võib avamata kotis oleva ravimi panna tagasi külmkappi (külmkapist väljavõtmiste-tagasipanekute arv ei ületa kolme korda) jätkuvaks säilitamiseks ja edaspidiseks kasutamiseks, eeldusel et ravimit on hoiustatud mitte kauem kui 24 tundi temperatuuril kuni 40°C (Somatuline Autogel PIL). Seega ei ole vaja patsiendil ravimi toomisest apteegist koju kasutada külmakotti.

Oktreotiid LAR eeldab püsivat säilitamist külmkapitemperatuuril. Sobivatel patsientidel peame pärast patsiendi koolitamist süstimise ja temperatuurinõuete jälgimise osas võimalikuks ka selle ravimi kasutamist ambulatoorses ravis.

Analoogne pretsedent, kus ravim on tehtud kättesaadavaks nii haiglateenuse kui ka soodusravimina, on juba ka olemas, näiteks on faktor VIII kättesaadav hemofiilia patsientidele nii haiglaravis kui ka lisatud soodusravimite nimekirja.

Muudatuste mõju haigekassa eelarvele:

Piirangu muutmine ei mõjuta antud ravimite kasutamist.

Lanreotiidi ja oktreotiid LAR kättesaadavaks tegemine soodusravimite nimekirjas ei suurenda haigekassa kulu, mõningal määral see isegi väheneb (vt. p 9).

- Ravi saavate patsientide arv on teada, seega ei ole oodata ravimi lisamisel tervishoiuteenuste hinnakirja patsientide arvu kasvu.
- Osadel patsientidel väheneb visiitide arv haigla juurde ja potentsiaalselt väheneb ka teostatavate vereanalüüside arv.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Ei muutu

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

Ei muutu

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Neuroendokriinsed kasvaja (NET – *neuroendocrine tumors*) on harvaesinevad neoplasmad, mille esinemissagedus on viimastel aastakümnetel tõusnud (Yao et al, 2008; Dasari et al, 2017). NET kasvaja on väga heterogeenne rühm, varieerudes aastakümnete pikkuse oodatava elueaga healoomulistest kasvajatest kuni väga agressiivsete pahaloomuliste kasvajateni. NET alla kuuluvad kasvaja neerupealise säsi osas ja sümpaatilistes ganglionites, samuti kilpnäärme C-rakkude, kõhunäärme saarekeste ja seedesüsteemis või hingamisteedes paiknevate endokriinrakkude kasvaja. NET kasvajaid klassifitseeritakse sageli nende embrüonaalse päritolu järgi: eessoole, kesksöole või tagasöole kasvaja. SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) programmi järgi saab NET kasvaja jagada klassidesse: G1 kõrgelt diferentseerunud (suhteliselt aeglase kasvuga), G2 mõõdukalt diferentseerunud, G3 halvasti diferentseerunud (agressiivse loomuga) ja G4 diferentseerumata või anaplastne.

NET kasvaja võivad olla funktsionaalsed ehk põhjustada hormonaalset sündroomi – kartsinoidsündroomi, kuid mitte alati. Kartsinoidsündroomi peamisteks tunnusteks on nahapunetus, kõhulahtisus ja kõhuvalu, mis võivad olla patsiendile väga piinavad ning omada negatiivset mõju tervisele seotud elukvaliteedile.

Haiguse prognoos varieerub suurel määral, sõltudes kasvaja proliferatsiooni kiirusest, staadiumist ja primaarsest asukohast. Suuremõõtmeline funktsionaalne kasvaja võib peale kasvavastast ravi vajada ka ravi sümptomite leevendamiseks. Samas kui väikesemõõtmelise mittefunktsionaalse kasvaja puhul võib haigus olla täielikult asümptomaatiline ja võib vajada kõigest pikaajalist jälgimist. Lokaalse NET diagnoosi ravivalikuks on kirurgiline resektsioon, kaugelearenenud haiguse puhul on terapeutilised võimalused aga piiratud. Esimese rea raviks kaugelearenenud funktsionaalse kasvajaga patsientidel on tavaliselt somatostatiini analoog (SSA) (Pavel et al, 2016).

NET kasvajate esinemissagedus on viimastel andmetel 6,98 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas (Dasari et al, 2017; USA). Sagedamini esineb kopsu NET (1,49/100 000), gastroenteropankrease NET (3,56/100 000) ja teadmata primaarse asukohaga NET (0,84/100 000).

Üldine elulemus kõigil NET kasvajaga patsientidel kokku on keskmiselt 9,3 aastat (112 kuud) (Dasari et al, 2017). Kui vaadata diferentseerumise klasside elulemust lähemalt, siis G1 NET puhul oli see kõrgeim (16,2 aastat), G2 NET kasvaja puhul madalam (8,3 aastat) ning G3 ja G4 NET kasvajate elulemus kõige madalam (10 kuud) (Dasari et al, 2017). Kasvaja asukoha järgi on parim elulemus pärasoole (24,6 aastat) ja ussripiku (>30 aasta) NET kasvajatel, samas kui kõhunäärme (3,6 aastat) ja kopsu (5,5 aastat) NET kasvajate elulemus on kõige madalam (Dasari et al, 2017).

Eestis on NET kasvajate hormoonravi pikatoimelise SSA-ga saanud patsientide arv suhteliselt stabiilne. Allolevas tabelis on välja toodud haigekassa eriarstiabi raviteenuste statistika andmed.

Tabel 1. Teenus 363R statistika

		2017	2018	2019 kv1/kv2
363R	Isikuid	37	34	36
	Teenuseid	289	266	122
	Teenuste arv isiku kohta	7,81	7,82	3,39

Akromegaalia ehk liikmehiidsus on täiskasvanutel esinev harvikaigus, mille puhul toodab keha liigselt kasvuhormooni. Enamasti on haiguse põhjuseks ajuripatsi healoomuline kasvaja.

Haiguse levimus Euroopas on 1/250 000 kuni 1/100 000 (Chanson & Salenave, 2008). Keskmine vanus haiguse diagnoosimise ajal on 40 aastat, haigust esineb nii meestel kui naistel võrdselt (Chanson & Salenave, 2008).

Iseloomulikud tunnused on veel väsimus, lihastenõrkus, liihigistamine, luu- ja liigesevalud. Kuna haiguse sümptomid arenevad väga aeglaselt, võib diagnoos hilineda rohkem kui 10 aastat (Chanson & Salenave, 2008).

Kontrollimata haiguse korral on patsientidel oluliselt suurem risk surra südame/ajuveresoonkonna haigustesse, hingamisteede haigustesse ning haigestuda diabeeti. Akromegaalia patsientidel on üldsuresuse risk 2–3 korda kõrgem ning elukvaliteet oluliselt madalam (Sherlock et al, 2010).

Suresuse langus üldpopulatsiooni tasemele on võimalik kui raviga saavutatakse kasvuhormooni tase alla 2-2,5 µg/liitris ja/või IGF-1 tase normaliseeritakse eakohasesse normi (Sherlock et al, 2010).

Akromegaaliat diagnoositakse kasvuhormooni ja/või insuliinisarnaste kasvufaktorite (IGF-I) taseme tõusu alusel seerumis.

Ravi eesmärk on eemaldada kasvaja ning alandada kasvuhormooni ja IGF-I taset. Kui kasvaja operatiivne eemaldamine ebaõnnestub, soovitatakse medikamentooset ravi SSA-ga (mõõdukad kuni rasked

sümptomid; enamusel patsientidel) ja/või dopamiini agonistiga (kerged haigussümptomid) (Katznelson et al, 2011 & 2014).

SSA seondub somatostatiini retseptoritele ning surub maha kasvuhormooni sekretsiooni, omab ka antiproliferatiivset toimet kasvajale.

SSA-resistentsetel patsientidel kasutatakse kasvuhormooni antagonistide (nt. pegvisomant). Kolmanda rea raviks on radioteraapia (Katznelson et al, 2011 & 2014).

Kui kasvuhormooni ja IGF-I tase on kontrolli alla saadud, on patsientide elulemus sarnane üldise populatsiooniga, kuid liigesevalud, deformatsioonid ja elukvaliteedi muutused on püsivad.

Eestis on Haigekassa eriarstiabi raviteenuste statistika andmetel saab pikatoimelise SSA ravi ligikaudselt 80 – 88 patsienti aastas.

Tabel 2. Teenuse 339R statistika

		2017	2018	2019 kv1/kv2
339R	Isikuid	82	88	81
	Teenused	821	891	440
	Teenuste arv isiku kohta	10,01	10,13	5,43

Ravi pikatoimeliste SSA-dega Eestis:

Hetkel on kasutusel kaks pikatoimelist SSA-d: lanreotiid (Somatuline Autogel, Ipsen Pharma) ja oktreotiid LAR(Sandostatin LAR, Novartis).

Mõlemat SSA-d manustatakse süste teel iga 28 päeva järel. Lanreotiidi puhul on võimalik manustamisintervalli suurendada 6-8 nädala peale, juhul kui sümptomid on kontrolli all.

Oktreotiidi manustatakse intramuskulaarselt, sügava lihase sisese süstena ning lanreotiidi manustatakse sügava subkutaanse süstena.

Mainitud SSA-d erinevad teineteisest oma farmakokineetilise profiili poolest. Nimelt tuleb pikatoimelise oktreotiidi ravi alguses kahe nädala jooksul subkutaanselt manustada ka lühitoimelist oktreotiidi (Sandostatin LAR, SPC), sest ravimi piisav kontsentratsioon saavutatakse alles 7 päeva pärast (Astruc et al, 2005). Pikatoimelise lanreotiidi maksimaalne kontsentratsioon saavutatakse koheselt (umbes 1 päev pärast manustamist; Astruc et al, 2005) ning lühitoimelise SSA kasutamine ravi alguses ei ole näidustatud (Somatuline Autogel, SPC).

Mõlema pikatoimelise SSA efektiivsus on sarnane (Katznelson et al, 2011 & 2014; Pavel et al, 2016).

Ravimite manustamise eripärad:

Ravimeid tarnitakse eeltäidetud süstlas, süstimisprotseduur on lihtne ning sobib seetõttu ka patsiendile ise manustamiseks või partneri poolt manustamiseks (Bevan et al, 2008, Adelman et al, 2012)

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

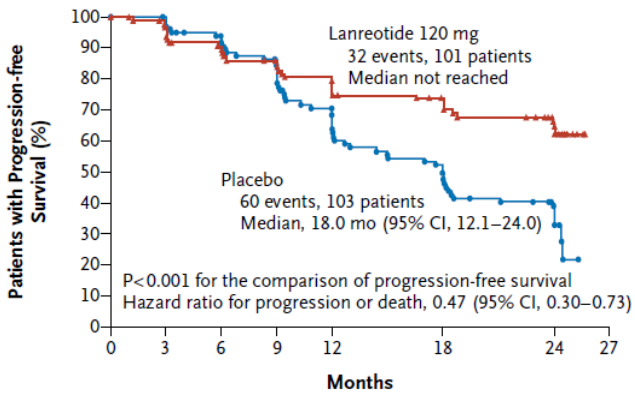
4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- 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).

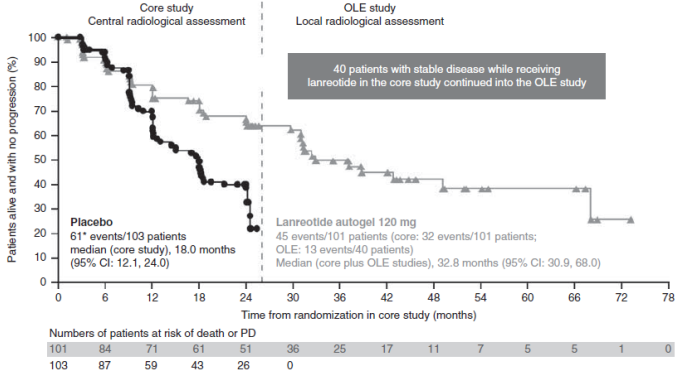
Tervishoiuteenuste tõenduspõhisust on haigekassa hinnanud juba ravimi teenusesse lisamise hetkel.

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

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Viitame siinkohal varasemalt esitatud taotlustele, mis olnud rahastuse otsuse aluseks.</p> <p>Välja on toodud mõned uuematest uuringutest.</p> <p>CLARINET (Caplin et al, 2014)</p> <p>Tegemist oli mitmekesuselise topeltpime platseebo kontrollitud paralleelrühmadega faas III uuringuga. Eesmärk oli uurida pikatoimelise lanreotidi antiproliferatiivseid omadusi.</p> <p>Uuringusse kaasati mittefunktsionaalse somatostatiini retseptori positiivseid enteropankreatilise NET kasvajaga patsiente (n=204), kes juhuslikustati saama kas lanreotidi (n=101) või platseebot (n=103).</p> <p>Kaasati täiskasvanud (≥ 18 aastat) patsiente, kellel oli diagnoositud sporaadiline NET, mis oli kas hästi või mõõdukalt diferentseerunud ning mida sai mõõta RECIST 1.0 (solliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumid) järgi. Kasvaja proliferatiivne indeks (Ki-67 antigeeni järgi värvimisel) oli väiksem kui 10%. Primaarne kasvaja paiknes pankreases, kesksooles (defineeritud kui peensool ja ussripik) või tagasooles (defineeritud kui jämesool, pärasool, anaalkanal, pärak) või oli teadmata päritolu.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Patsientidele (n=101) manustati pikatoimelist lanreotidi (120 mg) ilma annust kohandamata sügava subkutaanse süstina iga 28 päeva järel (max 24 korda).</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Patsientidele (n=103) manustati platseebot (NaCl) ilma annust kohandamata sügava subkutaanse süstina iga 28 päeva järel (max 24 korda).</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>96 nädalat ehk 24 kuud</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p>	<p>Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS), mis oli defineeritud kui aeg haiguse progresseerumiseni (hinnati RECIST</p>

<p><i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>kriteeriumite järgi) või surm 96 nädala jooksul pärast esimest uuringuravimi manustamist.</p>																											
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Platseebo rühmas esines suuremal hulgal patsientidel haiguse progresseerumise juhte kui lanreotiidi rühmas (58 vs. 30 patsienti) ning kummaski rühmas suri 2 patsienti. Progressioonivaba elulemus oli oluliselt pikem lanreotiidi rühmas kui platseebo rühmas (PFS ei saavutatud vs. 18 kuud; $p < 0,001$). Haiguse progresseerumise või surma ohumäär lanreotiidi vs. platseebo oli 0.47. Uuringu lõpus (24. kuul) oli hinnanguline PFS 65,1% lanreotiidi rühmas ja 33,0% platseebo rühmas.</p>  <p>No. at Risk</p> <table border="1" data-bbox="662 974 1356 1052"> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>9</td> <td>12</td> <td>18</td> <td>24</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>Lanreotide</td> <td>101</td> <td>94</td> <td>84</td> <td>78</td> <td>71</td> <td>61</td> <td>40</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>103</td> <td>101</td> <td>87</td> <td>76</td> <td>59</td> <td>43</td> <td>26</td> <td>0</td> </tr> </table>		0	3	6	9	12	18	24	27	Lanreotide	101	94	84	78	71	61	40	0	Placebo	103	101	87	76	59	43	26	0
	0	3	6	9	12	18	24	27																				
Lanreotide	101	94	84	78	71	61	40	0																				
Placebo	103	101	87	76	59	43	26	0																				
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teisteks tulemusnäitajateks olid patsientide hulk, kelle haigus ei olnud progresseerunud uuringu 48. ja 96. nädalal (hinnati kas ravi oli edukas või ebaõnnestunud), aeg kasvaja progresseerumiseni, üldine elulemus, elukvaliteet, kromogranin A tase, farmakokineetilised näitajad ja ohutus. Üldine elulemus defineeriti kui aeg juhuslikustamisest kuni surmani ükskõik mis põhjusel.</p>																											
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Šansside suhe (<i>odds ratio</i>) olla elus ilma haiguse progresseerumiseta uuringu 48. ja 96. nädalal ning aeg kasvaja progresseerumiseni olid paremad lanreotiidi rühmas igas ajapunktis: 48. nädalal oli elus 66% vs. 49% patsientidest ($p < 0,05$), 96. nädalal oli elus 52% vs. 25% patsientidest ($p < 0,001$).</p> <p>Rühmadevahelised erinevused elukvaliteedis ei olnud statistiliselt oluliselt erinevad.</p> <p>Patsientidel, kelle kromogranin A taseme baasväärtus ületas normi ülemise piiri, oli tõenäosus vähemalt 50%-lisele langusele oluliselt suurem lanreotiidi rühmas (42%) kui platseebo rühmas (5%; $p < 0,001$).</p> <p>Kõrvalnähtusid esines kummaski rühmas sarnasel hulgal patsientidest (88% lanreotiidi rühmas ja 90% platseebo rühmas). Enamusel patsientidest oli kerged (17% kummaski rühmas) või mõõdukad kõrvalnähud (44% lanreotiidi rühmas ja 43% platseebo rühmas). Pooltel patsientidel lanreotiidi rühmas olid kõrvalnähud seotud uuringuravimiga, platseebo rühmas oli sama näitaja 28%, kõige</p>																											

	<p>sagedasem oli kõhulahtisus (26% vs. 9%). Uuringuravimiga seotud kõrvalnähtudest esines veel hüperglükeemiat (5 patsiendil lanreotiidi rühmas, kuigi 2 patsiendil oli varasemalt diagnoositud ka diabeet) ja kolelitiaas (10 patsiendil lanreotiidi rühmas ja 3 patsiendil platseebo rühmas). Kokku 57 patsiendil esines 122 tõsise kõrvalnähu juhtu, millest 8 olid seotud uuringuravimiga (7 lanreotiidi rühmas ja 1 platseebo rühmas).</p>
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>CLARINET OLE (<i>open-label extension</i>) (Caplin et al, 2016)</p> <p>Tegemist oli ühe ravirühmaga mittejuhuslikustatud valimiga mitmekeskuselise jätku-uuringuga, kuhu kaasati patsiente 4 nädala jooksul pärast põhiuuringu (CLARINET) viimast arstivisiiti.</p> <p>Uuringusse kaasati kokku 88 patsienti, kellest 41 jätkasid lanreotiidi rühmas ja 47 lülitus platseebolt üle lanreotiidile. Valiti need patsiendid, kelle haigus oli põhiuuringu lõpus olnud stabiilne või kui algselt platseebo rühmas oli haigus oli progresseerunud.</p> <p>Kaasati täiskasvanud patsiente, kellel oli diagnoositud sporaadiline, hästi- või mõõdukalt diferentseerunud NET ning Ki-67 indeks <10%. Kasvaja oli mittefunktsionaalne. Primaarne kasvaja paiknes pankreases, kesksooles, tagasooles või oli teadmata päritolu.</p> <p>Patientidel pidi olema ka resekteerimatu lokaalne kaugelearenenud kasvaja või metastaasid (või keeldunud operatsioonist).</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Patsientidele manustati pikatoimelist lanreotiidi (120 mg) või pikatoimelist oktreotiidi (30mg) sügava subkutaanse süstina alguses iga 6 nädala järel (24 nädala jooksul), edasi manustati pikatoimelist lanreotiidi (120 mg) olenevalt saavutatud IGF-I tasemest kas iga 4, 6 või 8 nädala tagant (24 nädala jooksul).</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Võrdlus puudus.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Viitame siinkohal varasemalt esitatud taotlustele, mis olnud rahastuse otsuse aluseks.</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	<p>Viitame siinkohal varasemalt esitatud taotlustele, mis olnud rahastuse otsuse aluseks.</p>
<p><i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p> <p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Ravirühmas, kus jätkati ravi lanreotiidiga, esines kõrvalnähte üldiselt vähem kui põhiuuringus.</p> <p>Ravirühmas, kus lülituti platseebolt üle lanreotiidile, esines kõrvalnähte sarnasel määral põhiuuringuga.</p>

<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Eesmärgiks oli edasi uurida ka ravimi efektiivsust (PFS).</p>						
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Kui analüüsi kaasati nii põhiuuringu kui ka laiendusuuringu andmed, leiti, et PFS mediaanväärtus lanreotiidi rühmas oli 32,8 kuud (95% usaldusintervall 30,9-68,0).</p>  <table border="1" data-bbox="718 828 1356 884"> <thead> <tr> <th colspan="2">Numbers of patients at risk of death or PD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>101</td> <td>84 71 61 51 36 25 17 11 7 5 5 1 0</td> </tr> <tr> <td>103</td> <td>87 59 43 26 0</td> </tr> </tbody> </table>	Numbers of patients at risk of death or PD		101	84 71 61 51 36 25 17 11 7 5 5 1 0	103	87 59 43 26 0
Numbers of patients at risk of death or PD							
101	84 71 61 51 36 25 17 11 7 5 5 1 0						
103	87 59 43 26 0						

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</p>	<p>LEAD (Neggers et al, 2015)</p> <p>Tegemist oli avatud sildiga mitmekeskuselise uuringuga, kuhu kaasati 124 patsienti.</p> <p>Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiente (>18 aasta), kellel oli diagnoositud akromegaalia kõrgeenenud IGF-I ja/või kasvuhormooni taseme põhjal. Patsientidel pidi olema biokeemiliselt ohjatud akromegaalia (IGF-I tase normi piires), olles kasutanud 10 või 20 mg oktreotiidi LARI iga 4 nädala tagant.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Patsientidele manustati pikatoimelist lanreotiidi (120 mg) sügava subkutaanse süstina alguses iga 6 nädala järel (24 nädala jooksul), edasi manustati pikatoimelist lanreotiidi (120 mg) olenevalt saavutatud IGF-I tasemest kas iga 4, 6 või 8 nädala tagant (24 nädala jooksul).</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Võrdlusravim puudus</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>48 nädalat kokku (2x 24 nädalat)</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p> <p>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</p>	<p>Esmane tulemusnäitaja oli patsientide hulk, kes saavutas normaalse IGF-I taseme uuringu lõpuks (48. nädalaks) kas 6- või 8-nädalast annustamisintervalli järgides</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>75,8% (94/124) patsientidest saavutas normaalse IGF-I taseme uuringu 48. nädalaks, olles järginud kas 6- või 8-nädalast annustamisintervalli</p>

	<p>Primary endpoint</p> <p>Patients (95% CI) (%) of the ITT population</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Timepoint</th> <th>Regimen</th> <th>Percentage (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Week 24 (n=124)</td> <td>6-week EDI</td> <td>88.7</td> </tr> <tr> <td>6- or 8-week EDI</td> <td>75.8</td> </tr> <tr> <td>Week 48 (n=124)</td> <td>8-week EDI</td> <td>20.2</td> </tr> </tbody> </table>	Timepoint	Regimen	Percentage (%)	Week 24 (n=124)	6-week EDI	88.7	6- or 8-week EDI	75.8	Week 48 (n=124)	8-week EDI	20.2				
Timepoint	Regimen	Percentage (%)														
Week 24 (n=124)	6-week EDI	88.7														
	6- or 8-week EDI	75.8														
Week 48 (n=124)	8-week EDI	20.2														
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</p>	<p>Teised tulemusnäitajad olid: a) patsientide hulk, kes saavutas normaalse IGF-I taseme; b) patsientide hulk, kes saavutas kasvuhormooni taseme languse ($\leq 2,5 \mu\text{g/l}$); c) muutus PASQ skooris; d) muutus HRQoL skooris; e) patsientide ravimieelistus; f) ravimi ohutus</p>															
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>88,7% patsientidest saavutas normaalse IGF-I taseme uuringu 24. nädalaks, olles järginud 6-nädalast annustamisintervalli.</p> <p>Kasvuhormooni taseme languse saavutas >90% patsientidest uuringu 24. ja 48. nädalal.</p> <p>Percentage (95% CI) of patients</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Timepoint</th> <th>Regimen</th> <th>Percentage (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Week 24</td> <td>6-week EDI (n=112)</td> <td>93.8</td> </tr> <tr> <td>All injection intervals (n=107)</td> <td>94.4</td> </tr> <tr> <td>8-week EDI (n=26)</td> <td>96.2</td> </tr> <tr> <td>6-week EDI (n=68)</td> <td>92.6</td> </tr> <tr> <td>Week 48</td> <td>4-week DI (n=13)</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Keskmesed PASQ sümptomite ja HRQoL skoorid muutusid uuringu jooksul vähe.</p> <p>Uuringu 24. nädalal eelistas rohkem patsiente lanreotiidi kui oktretiidi: 88,4% lanreotiidi (iga 6 nädala tagant) vs. 8,9% oktretiidi (iga 4 nädala tagant) ning 3 patsiendil puudus eelistus. Uuringu lõpus eelistasid lanreotiidi peaaegu kõik patsiendid: 24/26 lanreotiidi (iga 8 nädala tagant) vs. 2/26 oktretiidi (iga 4 nädala tagant).</p> <p>Kokku registreeriti 341 kõrvalnähtu 91-l patsiendil. Sagedasemad kõrvalnähud olid kolelitiaas (11,3%) ja kõhulahtisus (10,5%). Ravimiga seotud kõrvalnähte esines 54 patsiendil (43,5%).</p>	Timepoint	Regimen	Percentage (%)	Week 24	6-week EDI (n=112)	93.8	All injection intervals (n=107)	94.4	8-week EDI (n=26)	96.2	6-week EDI (n=68)	92.6	Week 48	4-week DI (n=13)	100.0
Timepoint	Regimen	Percentage (%)														
Week 24	6-week EDI (n=112)	93.8														
	All injection intervals (n=107)	94.4														
	8-week EDI (n=26)	96.2														
	6-week EDI (n=68)	92.6														
Week 48	4-week DI (n=13)	100.0														

4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	
Rasked kõrvaltoimed	
Võimalikud tüsistused	

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.

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.

Muudatused puuduvad

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Tervishoiuteenus mõlema ravimiga on juba aastaid kasutusel nii Eestis kui laiemalt maailmas.

Seoses taotluse eesmärgiga toome välja, et lanreotiid on paljudes riikides kättesaadav läbi tavaapteegi teenuse. Näiteks nii Lätis, kui ka Leedus. See on andnud nende riikide patsientidele valikuvõimaluse otsustada kodusmanustamise kasuks.

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
<i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid,</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine</i>	<i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>

<i>meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>		<i>nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	
1. Pole relevantne antud taotluse võtmes			
2.			
3.			
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	
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. ENETS Consensus Guidelines for NET (Pavel et al, 2016)	2016	Lanreotiid – esimese rea ravi funktsionaalse G1/G2 (Ki-67 <10%) NET kasvaja puhul, mille primaarne asukoht on kesksooles või pankreases (enteropankreatiline NET). Võib kaaluda teiste asukohtadega madala diferentseerumise klassiga NET kasvajate raviks.	na
		Oktreotiid – esimese rea ravi funktsionaalse G1 NET kasvaja puhul, mille primaarne asukoht on kesksooles . Võib kaaluda teiste asukohtadega madala diferentseerumise klassiga NET kasvajate raviks.	na
2. AACE Guidelines for Acromegaly (Katznelson et al, 2011 & 2014)	2011 & 2014	SSAd: Teise rea ravi pärast kirurgilist ravi. Esimese rea ravi patsientidel, kellel kirurgiline ravi oleks mitte teostatav/ebapiisav või patsientidel, kes eelistavad medikamentoosset ravi. SSA kui operatsioonieelne teraapia vähendamaks kirurgilise ravi riske. SSA kui operatsioonieelne teraapia tõstmaks kirurgilise ravi biokeemilisi tulemusi.	A2 & 1++++ B3* & 2+++** C4 & 2+ B2 & 2++

*A on kõige tugevam soovitus tase, D on kõige nõrgem soovitus tase. 1 on kõrgeim tõendus põhise tase, 4 on madalaim tõendus põhise tase.

**1 on kõige tugevam soovitus tase, 2 on nõrgem soovitus tase. + on madalaim tõendus põhise tase, +++ on kõrgeim tõendus põhise tase.

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhise raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumise juhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Lanreotiid ja oktreotiid on mõlemad efektiivsed NET kasvaja kaasnevate sümptomite leevendamisel ja kasvaja progresseerumise mediaanaja pikendamisel, kuid neid ei ole otseselt üheski võrdlusuuringus uuritud. Seega võib hinnata mõlemat ravimit võrdväärselt efektiivseks.

Nii oktreotiidi, kui lanreotiidi kasutamine pikendab oluliselt progressioonivaba elulemust:

Platseeboga võrreldes on lanreotiidi saanute progressioonivaba elulemus oluliselt pikem (32,8 vs. 18 kuud) (Caplin et al, 2014 & 2016). Samuti aitab lanreotiid kartsinoidsündroomi selliseid sümptomeid nagu mõõdukas/raske kõhulahtisus ja/või nahapunetus paremini kontrolli all hoida kui platseebo (23,4% vs. 35,8%) (Fisher et al, 2018).

Oktreotiidi puhul on näidatud, et haiguse progresseerumise mediaanage on platseeboga võrreldes oluliselt pikem (14,3 vs. 6 kuud) (Rinke et al, 2009).

Ravimitel on mõningad erisused:

Kaudse võrdluse tulemused näitavad, et lanreotiidi peaks eelistatult kasutama pankrease NET ravil

Kolasinska-Cwikla et al. (2017) on retrospektiivses uuringus võrrelnud lanreotiidi kliinilist efektiivsust oktreotiidiga (uuriti progressioonivaba elulemust). Selle kaugelarenenud resekteerimatu (G1/G2) pankrease NET kasvaja patsiente (n=92) hõlmanud uuringu tulemustest selgus, et progressioonivaba elulemus oli lanreotiidi rühmas pikem kui oktreotiidi rühmas (22 kuud vs. 15 kuud), kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline (p=0,28). Kui vaadati eraldi ainult G2 kasvaja patsiente, siis progressioonivaba elulemus lanreotiidi rühmas oli statistiliselt oluliselt pikem oktreotiidi rühma omast (22 vs. 7 kuud; p=0,01).

Akromegaalia patsientidele võib lanreotiidi manustada harvem kui teisi SSA-sid. Kliinilistes uuringutes on näidatud, et rohkem kui 70%-le biokeemiliselt kontrollitud akromegaalia patsientidele võib lanreotiidi süstida pikema annustamisintervalli järel (*extended dosing interval*) kui iga 28 päeva tagant (Neggars et al, 2015). Ehk kui akromegaalia puhul on kasvuhormooni ja IGF-I tase kontrolli alla saadud, võib lanreotiidi manustada iga 6 või 8 nädala tagant (Neggars et al, 2015; Salvatori et al, 2017, Somatuline Autogel SPC). Samas kui oktreotiidi puhul pole manustamisintervalli pikendamine heaks kiidetud (Sandostatin SPC).

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.

Somatostatiini analoogi manustamist sooritatakse õe iseseisva vastuvõtu käigus. Nii oktreotiidi kui lanreotiidi manustatakse iga 28 päeva järel. Sümptomite kontrolli all olemise korral võib lanreotiidi manustada iga 6-8 nädala järel.

Lanreotiidi (Somatuline Autogel) soovitatav algannus on 60...120 mg iga 28 päeva järel. Erinevalt oktreotiidist, ei vaja pikatoimeline lanreotiid lühitoimelise SSA kasutamist ravi alguses (Somatuline Autogel SPC).

Akromegaalia puhul peab ravi olema individuaalne, kohandatud patsiendi vastusele, mida hinnatakse sümptomite vähenemise ja/või kasvuhormooni ja /või IGF-1 taseme järgi. Kui soovitud vastust ei saavutatud, võib annust suurendada. Soovitud tulemuse korral (kasvuhormooni tase alla 1 ng/ml, IGF-1 tase normi piires ja/või akromegaalia sümptomite kadumise korral), võib annust vähendada. Patsientidel, kelle sümptomid on SSA-ga kontrolli all, võib kasutada Somatuline Autogel 120 mg-i iga 42 – 56 päeva tagant (Somatuline Autogel SPC).

Lanreotiidi manustatakse sügava nahaaluse süstena tuhara ülemisse välimisse neljandikku või reie ülemisse väliskülge. Patsiendid, kellele on määratud stabiilne Somatuline Autogel'i annus, võivad pärast vajalikku väljaõpet manustada ravimit ise või seda võib teha väljaõppe saanud isik. Juhul, kui süstib patsient ise, tuleb süstekohaks valida reie ülemine väliskülg. Otsuse, kas süstima hakkab patsient ise või keegi teine väljaõppe saanud isik, peab tegema meditsiinitöötaja (Somatuline Autogel, SPC).

Oktreotiidi (Sandostatin LAR) soovitatav annus on 30 mg, manustatuna iga 4 nädala järel. Pikatoimelise oktreotiidi ravile peab eelnema lühiajaline SSA kuur (subkutaanne Sandostatin 0,1mg/ml). Ravi s.c. süstitava Sandostatiniga tuleb jätkata toimivas annuses veel kahe nädala jooksul pärast esimest Sandostatin LARi süsti. Sandostatin LAR'i võib süstida ainult sügavale lihasesse (Sandostatin LAR SPC).

Akromegaalia patsientidel, kellel 3-kuulise ravi tulemusena Sandostatin LAR annusega 20 mg on kasvuhormooni sisaldus pidevalt alla 1 mikrogrammi/l, IGF-1 sisaldus seerumis on normaliseerunud ning enamus akromegaalia sümptomeid taandunud, võib ravi jätkata Sandostatin LAR annusega 10 mg iga 4 nädala järel (Sandostatin LAR SPC).

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Ei muutu
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ei muutu, va, et osadel juhtudel hakkab patsient ravimit manustama ise.
7.3 Raviarve eriala	Ei muutu

<i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	
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 muutu
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>	
Ei muutu	
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>	
Ei muutu	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2012
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Vt. p 3.3. Tabel 1 ja Tabel 2
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Põhja-Eesti Regionaalhaigla Tartu Ülikooli Kliinikum Ida-Tallinna Keskhaigla
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	339R ja 363R

8.6 Ravi tulemused Eestis	Ootuspärased
---------------------------	--------------

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes				
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (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 <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku	
Teenus 339R				
1. aasta	33	10	334,80	
2. aasta	28	10	284,40	
3. aasta	26	10	259,20	
4. aasta	23	10	234,00	
Teenus 363R				
1. aasta	84	8	675,84	
2. aasta	77	8	619,52	
3. aasta	74	8	591,36	
4. aasta	70	8	563,20	
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>				
Teenuste prognoosi juures on arvestatud, et osad patsiendid hakkavad vastavaid teenuseid manustama iseseisvalt ning, et selle võrra väheneb raviteenuste hulk ning samavõrra suureneb soodusravimite nimekirjast ravi saavate patsientide hulk.				
Tabel 4. Teenuse 339R ja 363R patsientide ja teenuse osakaalu muutus 4 aasta lõikes.				
339R	Aasta 1	Aasta 2	Aasta 3	Aasta 4
Patsientide koguarv	88	88	88	88
Oktreotiidi osakaal	60%	60%	60%	60%
Lanreotiidi osakaal	40%	40%	40%	40%

Oktreotiidi patsientide arv	53	53	53	53
Lanreotiidi patsientide arv	35	35	35	35
Lanreotiidi kodusmanustavate patsientide osakaal	10%	30%	40%	50%
Lanreotiidi teenusena saavate patsientide osakaal	90%	70%	60%	50%
Teenuse kaudu ravi saanute arv kokku	84	77	74	70
Soodusravimi nimekirja alusel ravi saanute arv kokku	4	11	14	18

363R	Aasta 1	Aasta 2	Aasta 3	Aasta 4
Patsientide koguarv	36	36	36	36
Oktreotiidi osakaal	30%	30%	30%	30%
Lanreotiidi osakaal	70%	70%	70%	70%
Oktreotiidi patsientide arv	11	11	11	11
Lanreotiidi patsientide arv	25	25	25	25
Lanreotiidi kodusmanustavate patsientide osakaal	10%	30%	40%	50%
Lanreotiidi teenusena saavate patsientide osakaal	90%	70%	60%	50%
Teenuse kaudu ravi saanute arv kokku	33	28	26	23
Soodusravimi nimekirja alusel ravi saanute arv kokku	3	8	10	13

Teenuse 363R prognoosi selgitus.

NET patsientide arv on viimastel aastatel olnud suhteliselt stabiilne (vt. p 3.3. Tabel 1).

2018. aastal kasutas 363R teenust 34 patsienti, 2017. aastal 37 patsienti. Hinnanguliselt 70% neuroendokriinse kasvajaga patsientidest on lanreotiid ravil (ca 26 patsienti) ja 30% oktreotiid ravil (ca 11 patsienti). Keskmine manustamiskordade arv aastas on 7,81 – 7,82.

Uuringu andmetel eelistab mugavuse pärast 88% patsientidest (22/25) iseseisvat või partneri poolset manustamist (Johanson et al. 2012).

Prognoosis on eeldatud, et kuni pooled (50%) lanreotiidi patsientidest Eestis ehk 16 patsienti aastas oleksid sobilikud ja nõus kasutama lanreotiidi iseseisva manustamise võimalust. Nende patsientide puhul on eeldatud, et haiguse monitoorimiseks käiakse raviarsti vastuvõtul iga 3 kuu tagant ehk ravikuuri jooksul (7,6 kuud) 2 korda ning konservatiivselt on arvestatud, et nendel kordadel manustatakse ka selle kuu lanreotiidi annus. Ülejäänud kordadel – 5,8 korda aastas – manustab patsient ravimit iseseisvalt.

Teenuse 339R prognoosi selgitus.

Akromegaalia patsientide arv on stabiilne (vt. p 3.3. Tabel 2).

2018. aastal kasutas 339R teenust 88 patsienti, 2017. aastal 82 patsienti. Hinnanguliselt 40% akromegaalia patsientidest on lanreotiid ravil (ca 35 patsienti) ja 60% oktreotiid ravil (ca 53 patsienti). Keskmine manustamiskordade arv aastas on 10,1.

Uuringu andmetel eelistab mugavuse pärast 88% patsientidest (22/25) iseseisvat või partneri poolset manustamist (Johanson et al. 2012).

Prognoosis on eeldatud, et kuni pooled (50%) lanreotiidi patsientidest Eestis ehk 18 patsienti aastas oleksid sobilikud ja nõus kasutama lanreotiidi iseseisva manustamise võimalust. Nende patsientide puhul on eeldatud, et haiguse monitoorimiseks käiakse raviarsti vastuvõtul iga 4 kuu tagant ehk 3 korda aastas ning konservatiivselt on arvestatu, et nendel kordadel manustatakse ka selle kuu lanreotiidi annus. Ülejäänud kordadel – 7 korda aastas – manustab patsient ravimit iseseisvalt.

Tabel 5 Haigekassa kuluarvestus haiglaravi ja koduseravi manustamise võimalustega.

	Teenuste arv aastas	Arsti vastuvõttude arv aastas	Õe vastuvõttude arv aastas	Teenuse maksumus	Arsti vastuvõtu maksumus	Õe vastuvõtu maksumus
Teenus 363R						
Haiglaravi	8.00	4.00	8.00	1,060.89 €	15.08 €	12.10 €
Kodune ravi	8.00	2.00	2.00	1,060.89 €	15.08 €	12.10 €
Teenus 339R						
Haiglaravi	10	4.00	10.00	989.59 €	15.08 €	12.10 €
Kodune ravi	10	3.00	3.00	989.59 €	15.08 €	12.10 €
	Teenuse kulu	Arsti vastuvõtu kulu	Õevastuvõtu kulu	Kulu kokku		
Teenus 363R						
Haiglaravi	8,487 €	60 €	97 €	8,644 €		
Kodune ravi	8,487 €	30 €	24 €	8,541 €		
Teenus 339R						

Haiglaravi	9,896 €	60 €	121 €	10,077 €
Kodune ravi	9,896 €	45 €	36 €	9,977 €

Tabel 6. Haigekassa kuluarvestus koduse manustamise võimaluse lisandumisel.

	Teenus 339R	Teenus 363R
Patsientide arv kokku	88.00	36.00
Osakaal lanreotiid (%)	40%	70%
Osakaal oktreotiid (%)	60%	30%
Patsientide arv lanreotiid ravil	35.2	25.2
Patsientide arv oktreotiid ravil	52.8	10.8
Kodus ravitavate patsientide osakaal		
Osakaal lanreotiid (%)	50%	50%
Osakaal oktreotiid (%)	0%	0%
Kodus ravitavate patsientide arv lanreotiid ravil	17.6	12.6
kodus ravitavate patsientide arv oktreotiid ravil	0	0
Haiglaravi kulu	10,077.22 €	8,644.24 €
Koduse ravi kulu	9,977.44 €	8,541.48 €
Kogukulu ilma koduse ravita	886,795 €	311,193 €
Kogukulu koos koduse raviga	885,039 €	309,898 €
Rahaline erinevus	1,756 €	1,295 €

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 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
------------------------	---	--

<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Endokrinoloogia</i>	<i>Jääb samaks</i>
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Endokrinoloogia</i>	
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	
<i>Ida-Tallinna Keskaigla</i>	<i>Endokrinoloogia</i>	
<i>Ida-Tallinna Keskaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	

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

<p>10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	Ei muutu
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda <u>alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	Ei muutu
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?</p> <p><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></p>	<p>Teenuse piirangu muutmine ei asenda.</p> <p>Kuid soodusravimite nimekirja lülitamine asendab samaväärsse osa tervishoiuteenusest.</p>
<p>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?</p>	Uusi ravijuhte ei lisandu

<p>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>.</p> <p><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.</i></p> <p><i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>Kaob piirang, mis nõuab lühitoimelise SSA eelnevat kasutamist.</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>.</p> <p><i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>NA</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p><i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>NA</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>NA</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgamüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Teenuse hind ei muutu.		
<p>11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte</p> <p><i>Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügilahojdajaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.</i></p>		
Haigekassa eelarve mõju hinnang esitatud punktis 9.3		
<p>11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes</p> <p><i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i></p>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Valmisolek teenuse eest ise tasuda puudub.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><i>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.</i></p>	Ebatõenäoline
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p><i>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.</i></p>	Ebatõenäoline
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	

<i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
<i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
„Haigekassa võtab koodiga 363R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle maksimaalselt 13 korra eest patsiendi kohta aastas; oktreotiidi kasutamisel tingimusel, et pikatoimelisele ravile eelneb ravi lühitoimeliste somatostatiini analoogidega.“	
„Haigekassa võtab koodiga 339R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle maksimaalselt 13 korra eest patsiendi kohta aastas; oktreotiidi kasutamisel tingimusel, et pikatoimelisele ravile eelneb ravi lühitoimeliste somatostatiini analoogidega.“	

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 paberkandjal koopiad.

Adelman DT, Burgess A, Davies PR. (2012). Evaluation of long-acting somatostatin analog injection devices by nurses: a quantitative study. Med Devices (Auckl) 5:103-9. doi: 10.2147/MDER.S37831.

Astruc B, Marbach P, Bouterfa H, Denot C, Safari M, Vitaliti A, Sheppard M. (2005). Long-acting octreotide and prolonged-release lanreotide formulations have different pharmacokinetic profiles. J Clin Pharmacol 45(7):836-44.

Bevan JS, Newell-Price J, Wass JA, Atkin SL, Bouloux PM, Chapman J, Davis JR, Howlett TA, Randeve HS, Stewart PM, Viswanath A. (2008). Home administration of lanreotide Autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective. Clin Endocrinol (Oxf) 68(3):343-9.

Boyd AE, DeFord LL, Mares JE, Leary CC, Garris JL, Dagohoy CG, Boving VG, Brook JP, Phan A, Yao JC. (2013). Improving the success rate of gluteal intramuscular injections. Pancreas 42(5):878-82. doi: 10.1097/MPA.0b013e318279d552.

Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruszniewski P; CLARINET Investigators. (2014). Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.

Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Gomez-Panzani E, Ruzsniwski P; CLARINET Investigators. (2016). Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer* 23(3):191-9. doi: 10.1530/ERC-15-0490.

Chanson P & Salenave S. (2008). Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis* 3:17. doi: 10.1186/1750-1172-3-17.

de Herder, W. W., Taal, H. R., Uitterlinden, P., Feelders, R. A., Janssen, J. A. M. J. L., & van der Lely, A. J. (2005). Limited predictive value of an acute test with subcutaneous octreotide for long-term IGF-I normalization with Sandostatin LAR in acromegaly. *European Journal of Endocrinology*. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01935>

Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. (2017). Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 3(10):1335-1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.

Fisher GA Jr, Wolin EM, Liyanage N, Pitman Lowenthal S, Mirakhur B, Pommier RF, Shaheen M, Vinik A; ELECT Study Group. (2018). Patient-Reported Symptom Control of Diarrhea and Flushing in Patients with Neuroendocrine Tumors Treated with Lanreotide Depot/Autogel: Results from a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind and 32-Week Open-Label Study. *Oncologist* 23(1):16-24. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0284.

Johanson V, Wilson B, Abrahamsson A, Jianu C, Calissendorff J, Wall N, Grønbaek H, Florholmen J, Ohberg A, Granberg D. (2012). Randomized crossover study in patients with neuroendocrine tumors to assess patient preference for lanreotide Autogel® given by either self/partner or a health care professional. *Patient Prefer Adherence* 6:703-10. doi: 10.2147/PPA.S34337.

Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK; American Association of Clinical Endocrinologists. (2011). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update. *Endocr Pract* 17 Suppl 4:1-44.

Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society. (2014). Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 99(11):3933-51. doi: 10.1210/jc.2014-2700.

Kolasinska-Cwikla A., Lewczuk A., Palucki J., Sawicki L., Roszkowska-Purska K., Kidd M., Bodei L., Modlin I., Cwikla J. (2017). Comparison of clinical efficacy of SST analogues therapy (lanreotide Autogel vs. octreotide LAR) in treatment of patients with advance, non-resectable pancreatic neuroendocrine tumours (pNETs). *Annals of Oncology* 28 (suppl_5): v142-v157. 10.1093/annonc/mdx368.

Manon A, Wolin E, Chassaing C, Lewis A, Bertocchi L, Richard J, Phan A. (2016). Pharmacokinetic (PK) Differences Between Subcutaneous and Intramuscular Administration of Lanreotide: Results from a Phase I Study. Poster presented at the 13th Annual ENETS Conference, 9-11 March 2016, Barcelona, Spain.

Marty R, Roze S, Kurth H. (2012). Decision-tree model for health economic comparison of two long-acting somatostatin receptor ligand devices in France, Germany, and the UK. *Med Devices (Auckl)* 5:39-44. doi: 10.2147/MDER.S30913.

Neggess SJ, Pronin V, Balcere I, Lee MK, Rozhinskaya L, Bronstein MD, Gadelha MR, Maisonobe P, Sert C, van der Lely AJ; LEAD Study Group. (2015). Lanreotide Autogel 120 mg at extended dosing intervals in patients with acromegaly biochemically controlled with octreotide LAR: the LEAD study. *Eur J Endocrinol* 173(3):313-23. doi: 10.1530/EJE-15-0215.

Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, Pape UF, Öberg K; Vienna Consensus Conference participants. (2016). ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 103(2):172-85. doi: 10.1159/000443167.

Pokrajac, A., Claridge, A. G., Abdul Shakoor, S. K., & Trainer, P. J. (2006). The octreotide test dose is not a reliable predictor of the subsequent response to somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly. *European Journal of Endocrinology*. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02073>

Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klohe KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. (2009). Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 27(28):4656-63. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510.

Ryan P, McBride A, Ray D, Pulgar S, Ramirez RA, Elquza E, Favaro JP, Dranitsaris G. (2019). Lanreotide vs octreotide LAR for patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: An observational time and motion analysis. *J Oncol Pharm Pract* 25(6):1425-1433. doi: 10.1177/1078155219839458.

Salvatori R, Gordon MB, Woodmansee WW, Ioachimescu AG, Carver DW, Mirakhur B, Cox D, Molitch ME. (2017). A multicenter, observational study of lanreotide depot/autogel (LAN) in patients with acromegaly in the United States: 2-year experience from the SODA registry. *Pituitary* 20(6):605-618. doi: 10.1007/s11102-017-0821-y.

Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM. (2010). Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev* 31(3):301-42. doi: 10.1210/er.2009-0033.

Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. (2008). One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 26(18):3063-72. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.

Taotluse esitamise kuupäev	
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	<i>Anneli Elme</i> <i>(allkirjastatud digitaalselt)</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	<i>Vallo Volke</i> <i>(allkirjastatud digitaalselt)</i>