

## Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Intensiivsusmoduleeritud kiiritusravi planeerimine  Intensiivsusmoduleeritud kiiritusravi protseduur
<b>Taotluse number</b>	1165

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks; Taotlus on esitatud juba varem tervishoiuteenuste nimekirjas olevate intensiivsusmoduleeritud kiiritusravi planeerimise 740103 ja intensiivsusmoduleeritud kiiritusravi protseduuri 740202 kasutusnäidustuse laiendamiseks anaalkanalikasvajate raviks. Näidustused laiemalt anaalkanali kasvaja kiiritusraviks on taotluses hästi põhjendatud. Kiiritusravi on rahvusvaheliste ravijuhendite järgi soovitatud esimese valikuna anaalkanali kasvajate ravis alates cT2N0M0 staadiumist, kuid võib kasutada ka cT1N0M0 levikust alates, kui kirurgiline ravi pole mingil põhjusel võimalik(7,8). Kiiritusravi võimaldab patsiendi jaoks nn organit säästvat ravi, mis on ka Eesti oludes igati põhjendatud.

### 2. Tõendus põhise

2.1. kliiniliste uuringute järgi Konformne kolmedimensionaalne väliskiiritusravi koos samaaegse keemiaraviga on anaalkanali kasvajate korral igati põhjendatud organit säästev tervendaval eesmärgil tehtav standardravimeetod, kuid omab märkimisväärset raviga seotud toksilisust erinevate organsüsteemide poolt. Otsitakse võimalusi kiiritusravi tehnoloogiapõhiselt vähendada eelkõige ravitoksilisust ja võimalusel ka suurendada raviefektiivsust. Üheks võimaluseks efektiivsust suurendada on läbi ravitoksilisuse vähendamise vältida ravipause, mille ajal kasvajakoel on võimalus repopulatsiooniks ja resistentsuse tekkeks. IMRT põhine raviplaneerimine ja teostamine on võimalus, mida kliinilistes uuringutes on jälgitud anaalkanali korral. Uuringuid on suhteliselt vähe, kuna anaalkanali korral on harva esinev kasvaja. Kiiritusravi uute tehnoloogiate korral eelnevad kliinilistele uuringutele ravimeetodite dosimeetrilised võrdlusuuringud doosimahu parameetrite osas. Anaalkanali kasvajate korral on need andnud oluliselt paremaid tulemusi normaalkudedele doosimahu histogrammides samal ajal halvendamata tulemusi sihtmahtude kaetuses ravidoosiga (4,5). Seetõttu on IMRT meetod paljudes keskustes võetud kasutusele paralleelselt juba kasutuses oleva kolmedimensionaalse konformse väliskiiritusravi meetodiga ja kasutada on paljuski ainult retrospektiivsed uuringud (1,2,3). Hinnatavas taotluses on ära toodud 4 uuringut. Antud uuringutes on võrreldud IMRT 3D konformse või konventsionaalse raviplaneerimisega. Kirurgilise raviga võrdlused ei ole asjakohased antud kontekstis. 1. Taotluses jrk nr 1 all toodud uuringu kvaliteet on C, tegemist on ühe asutuse retrospektiivse analüüsiga IMRT vs 3Dkonformne ravimeetod. 3Dkonformne ravimeetod oli asjakohane võrdlus ja on seda ka Eesti mõistes. Patsiente ei olnud võrdlusgruppides võrdselt, samuti oli TNM staadium IMRT grupis kõrgem kui konventsionaalse kiiritusravi grupis. IMRT grupi patsientide mediaan doos GTVle oli madalam kui 3Dkonformse kiiritusravi grupis (56 vs. 59.4 Gy;  $P = .038$ ), samaaegne keemiaravi ja anotoomilised ravimahud oli sarnased. Ei leidnud selles uuringus analüüsi, kas madalamad toksilisuse näitajad IMRT grupis võisid olla seotud väiksema



Jrk nr 2 uuringus esines aste $\geq$ 2 mittehematoloogilist toksilisust rohkem 3Dkonformses grupis (65% vs 21%, P .003), aste $\geq$ 2 hematoloogilist toksilisust esines võrdselt (29% konformne vs 21% IMRT). OS (88% vs 52%, P < .01), LRC (92% vs 57%, P < .01), ja PFS(84% vs 57%, P < .01) 3 aasta kohta olid paremad IMRT grupis(3).

Jrk nr 3 uuringus ei täidetud esmast eesmärki vähendada summaarset toksilisust.Kliiniliselt olulistest kõrvaltoimetest suudeti IMRT kasutades vähendada aste  $\geq$ 3 gasrointestinaalset/genitourinaalset toksilisust 21% DP-IMRT versus 37% RTOG 9811 uuringus, P=.0052 , seda eelkõige gastrointestinaalse toksilisuse arvelt 21% vs 36% p .0082; dermatoloogiline aste  $\geq$ 3 toksilisus vähenes 23% vs 49% RTOG 9811, P<.0001; kliiniliselt oluline hematoloogiline aste  $\geq$ 3 toksilisus ei erinenud(2).

Jrk nr 4 uuringut ei saa analüüsida, selle kohta pole toodud andmeid.

Kokkuvõttvalt võib öelda, et taotluses välja toodud uuringutes on kliiniliselt oluliste ägedate aste  $\geq$ 3 toksilisuse näitajate osas statistiliselt usaldusväärsed erinevused IMRT ja vähem konformsete kiiritusravi ravimeetodite vahel dermatoloogiliste ja gastrointestinaalsete kõrvaltoimete osas ning seda IMRT kasuks. Kasvaja kontrolli osas, kus seda on raporteeritud, ei ole IMRT tulemusnäitajad halvemad konventsionaalse ja 3Dkonformse kiiritusraviga võrreldes.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed; taotluses on välja toodud asjakohased võrdlused taotletava (IMRT ) ja seni anaalkanali vähi kiiritusravis kasutusel olnud vähem konformsete (sihtmahtude kuju arvestavate) kiiritusravi meetodite kasutusel tekkivate kõrvaltoimete ja tüsistuste olemuse, esinemissageduse ning toksilisusega toimetuleku meetodite osas.

Kliiniliselt oluline ja lisakulutusi tekitav on eelkõige hematoloogiline toksilisus, mille raviks võib vaja minna kallihinnalisi sepsise raviks kasutatavaid antibiootikume, verekomponentide ülekandeid, hematopoeetilisi kasvufaktoreid, voodiravipäevi. Taotluses toodud uuringutes ei esinenud statistiliselt olulist erinevust kliiniliselt olulise aste  $\geq$ 3 hematoloogilise toksilisuse osas. Kliiniliselt oluline kõrvaltoime, aste  $\geq$ 3 gastrointestinaalne toksilisus (oli uuringutes statistiliselt oluline erinevus võrdlusgruppide osas), mis nõuab lisakulu hospitaliseerimise, tilkinfusioonide, vahel antibiootikumravi näol. Aste  $\geq$ 3 dermatoloogiline toksilisus toob kaasa kulu naha-ja haavahooldusvahenditele, spetsiaalsetele kallitele sidumisvahenditele, valuvaigistitele, ravi pikenemise. Kliiniliselt on olulised ka tõsistest kõrvaltoimetest tingitud ravipausid, millede tõttu võib kannatada kasvaja ravivastus ja haiguse prognoos Teenuste ja ravimite keskmiste kulude kohta isiku kohta mul andmed puuduvad.

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus; taotluses punkt 4.5 all välja toodud teenuse ala ja liigkasutamise/väärkasutamise olukordadele on antud asjakohane seletus. Kui kõiki neid asjaolusid arvesse võetakse, siis teenuse väärkasutamist ei saa toimuda. Eraldi kohaldamistingimusi anaalkanali vähi IMRT pole vaja rakendada, samad üldised IMRT kohaldamistingimustega. Anaalkanali vähi diagnoos ise on juba näidustus IMRT seotud raviteenustele.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid; Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid lokoregionaalselt levinud anaalkanali vähi raviks on IMRT kõrval kolmedimensionaalne konformne kiiritusravi. Käsitatud võrdlused punktis 2.1. Taotluse andmed asjakohased. 3D konformse kiiritusravi kirjeldus olemas tervishoiuteenustes koodidega 740102 ja 740201.

4. Tõenduspõhisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel; Euroopas kasutatavates ESMO-ESSO-ESTRO ravijuhendites ei anta kindlaid suuniseid, millist väliskiiritusravi meetodit kasutada anaalkanali vähi raviks, viidatakse ravi toksilisusele ja võimalikele meetoditele, sh ka IMRTle, toksilisuse vähendamiseks.

Teenuse rakendamine ei nõua eraldi riikliku ravijuhendi loomist, küll aga kiiritusravi osakonna sisese IMRT teostamise juhendit, kvaliteedikontrolli, kinni pidamist rahvusvahelistest anaalkanalivähi ravimahtude kontureerimis ja raviplaneerimise juhenditest.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis; IMRT kui ravimeetod on maailmapraktikas laialt kasutatav, Eestis tervishoiuteenuste loetelus 2013 aastast erinevate kasvaja paikmete raviks. Anaalkanalivähi korral IMRT rakendamise kohta on Eestis samuti kogemus olemas üksikjuhtude korral, kus patsiendi eripäradest tingitud dosimeetriselised näitajad pole lubanud ravi läbi viia vähem konformsemate meetoditega.
6. Teenuse tegevuse kirjeldus; Teenuse tegevuse kirjeldus ei erine IMRT algsete teenuste kirjeldustest, vt algne taotlus IMRT põhisele planeerimisele ja raviseansile 740103, 740202. Kiiritusravi protseduuride kodeerimise juhend haigekassa koduleheküljel [www.haigekassa.ee](http://www.haigekassa.ee) : kiiritusravi planeerimise teenuste (koodid 740101, 740102 ja 740103) piirhinnas sisalduvad järgnevad tegevused: • patsiendi registreerimine radioloogia registratuuris • patsiendi onkoloogipoolne läbivaatus enne ravi, • raviplaani koostamine, • kasvaja sihtmahu lokaliseerimine, • doosiarvestus, • simulatsioon, • raviplaani ja andmete dokumenteerimine ning digitaalne archiveerimine. • kvaliteedi- ja ohutuskontrollid Kiiritusravi protseduuride (kood 740201 ja 740202) piirhinda on arvestatud järgnevad tegevused: • patsiendi registreerimine radioloogia registratuuris • patsiendi onkoloogipoolne läbivaatus ravi jooksul, • kiiritusravi protseduuri läbiviimine, • kiirgusohutuse ja –kvaliteedi kontroll, • dokumenteerimine ja digitaalne archiveerimine.

Ravijärgse perioodi jooksul on eeldatavalt väiksema toksilisuse tõttu vähem kulutusi ja patsiendi töövõime taastub kiiremini kui 3D konformse kiiritusravi korral.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos; Eesti Vähiregistri andmetel oli 2012-2013 2. astme kohta kokku C21 diagnoosiga patsiente 39 (tabelis toodud jutos staadiumite kaupa), kui arvutada kokku II-III B staadiumi ja ka teadmata staadiumiga (eeldades, et tegemist lokoregionaalselt levinud haigusega nagu enamasti) patsiendid, siis 1. aastal on potentsiaalseid kuratiivse kiiritusraviga ravitavaid patsiente 18-19. Patsientide arv võib kasvada juhul kui haigestumus kasvab, mida HPV ja HIV levikuga võib prognoosida, aga seda mitte hüppeliselt ja mitmekordselt.

Ühe patsiendi kohta tehakse vähemalt üks IMRT planeerimine koodiga 740103, kuid kui kasvaja ravi ajal oluliselt väheneb, võib olla vajadus ka korduvaks raviplaneerimiseks (nagu ka 3D konformse kiiritusravi puhul), et tagada planeeritud doosijotuvused normaalkudedes ja sihtmaitudes ravi lõpuni; IMRT protseduure 740202 võib sõltuvalt raviplaanist ja kasvaja suuruselt vaja minna keskmiselt 25-28 korda.

Stadium	Juhtude arv
I	1
II	14
IIIA	5
IIIB	11
IV	1

Teadmata	7	Eesti Vähiregister
Kokku	39	

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele; Puuduvad sellised tõendus põhised andmed patsiendi isikupära mõjust ravitulemustele mida oleks seniste teadmiste juures võimalik mõõta enne ravi alustamist ning vajadusel ka mõjutada.
9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;
  - 9.1. teenuse osutaja; Hinnatud algses IMRT teenuste taotluses, ei erine
  - 9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; Hinnatud algses IMRT teenuste taotluses, ei erine
  - 9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus; Kuna IMRT on ravimeetod on kasutusel teiste kasvaja paikmete korral, eraldi väljaõpet pole vaja.
  - 9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; harva esineva kasvaja ravimahud ühe aasta kohta jäävad Eesti tingimustes alati väiksemaks kui oleks optimaalne ja ei ole võrreldavad suurte riikidega.
  - 9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele; Hinnatud algses IMRT teenuste taotluses, ei erine.
10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule; Uued teenused asendaksid tervishoiuteenuste loetelus konformse kiiritusravi teenused 740102 ja 740201 anaalkanalivähi diagnoosiga patsientide kuratiivse kiiritusravi korral. Seos teiste teenustega nagu keemiaravi ja voodipäev, ambulatoorne ravi ei peaks oluliselt muutuma, va väiksem vaja minev voodipäevade arv tuisistuste vähenedes. Teenuseid võib osutada nii statsionaarses kui ambulatoorses abis.
11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus Põhimõtteliselt õige ja asjakohane, täpsem kirjeldus IMRT seotud algsetes taotlustes, ei erine oluliselt paikmeti.
12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Intensiivsusmoduleeritud kiiritusravi planeerimine Intensiivsusmoduleeritud kiiritusravi protseduur	<i>Taotletakse uue näidustuse lisamist</i>
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoloogide Selts	
<b>Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga</b>	<b>C</b>	<i>Kuna tegemist harva esineva kasvajaga, siis ei olegi oodata suuri randomiseeritud uuringuid. Kasu uuest teenusest võrreldes varasemalt kasutatud kiiritusravi meetoditega eelkõige raviga kaasneva aste <math>\geq 3</math></i>

		<i>dermatoogilise, gastrointestinaalse toksilisuse vähenemise osas</i>
<b>Senine praktika Eestis</b>	Praktika olemas üksikjuhtude puhul, kus kuratiivse ravi läbiviimine juba eeldatava toksilisuse tõttu problemaatiline ja 3Dkonformse raviplaneerimisega ei saavutata optimaalset doosijaotust. Kodeeritud seni 3Dkonformsete kiirtusravi teenuste 740102, 740201 alla	
<b>Vajadus</b>	Ei oma arvutuslikke andmeid anaalkanalivähi haigestumuse prognoosi osas Eestis. Tegemist harva esineva haigusega, ja ei arva, et peaks toimuma hüppelist haigestumuse kasvu. Arvestades Vähiregistri eelmiste aastate trendi andmeid, kuni ca 18-20 pt aastas, protseduuride arv patsiendi kohta vt punkt 7	
<b>Muud asjaolud</b>	Ei tea nimtadae	
<b>Kohaldamise tingimuste lisamine</b>	Kiiritusravi tervendaval eesmärgil anaalkanalivähi diagnoosiga (RHK kood C21) patsientidel	<i>Käesolev taotlus iseenesest taotleb lisandusi IMRT seotud raviteenuste näidustuste laiendamiseks</i>

#### Kasutatud kirjandus

1. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, et al. : Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. J Clin Oncol 25:4581–4586, 2007
2. Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82:153–158, 2012
3. Bazan JG, Hara W, Hsu A, et al. : Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer 117:3342–3351, 2011

4. Menkarios C, Azria D, Laliberte B, et al. : Optimal organ-sparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: a comparison of conventional and IMRT plans. *Radiat Oncol* 2:165–41, 2007
5. Chen YJ, Liu A, Tsai PT, et al. : Organ sparing by conformal avoidance intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: dosimetric evaluation of coverage of pelvis and inguinal/femoral nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:274–281, 2005
6. Kachnic LA1, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, Haddock MG, Rotman M, Parikh PJ, Safran H, Willett CG RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 May 1;86(1):27-33
7. Anal cancer: ESMO–ESSO–ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Radiotherapy and Oncology Volume 111, Issue 3, June 2014, Pages 330–339
8. National Comprehensive Cancer Network, NCCN, [www.nccn.org](http://www.nccn.org) (vaadatud 01.05.2016)
9. Michael D. Chuong, Jessica M. Freilich, Sarah E. Hoffe, William Fulp, Jill M. Weber, Khaldoun Almhanna, William Dinwoodie, Nikhil Rao, Kenneth L. Meredith, and Ravi Shridhar Intensity-Modulated Radiation Therapy vs. 3D Conformal Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal *Gastrointest Cancer Res*. 2013 Mar-Apr; 6(2): 39–45.

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	
<b>Taotluse number</b>	

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus;
  2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega
    - 2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega
    - 2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused
    - 2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega
    - 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta
  3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;
  4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;
  5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud
  6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.
  7. Kokkuvõte
- Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>		
<b>Ettepaneku esitaja</b>		
<b>Teenuse alternatiivid</b>		
<b>Kulutõhusus</b>		
<b>Omaosalus</b>		
<b>Vajadus</b>		
<b>Teenuse piirhind</b>		
<b>Kohaldamise tingimused</b>		
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>		
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>		

8. Kasutatud kirjandus

## Hinnang ühiskonnale vajalikkuse ja riigi tervishoiupoliitikaga kooskõla kohta

tao tlus e nr	Tao tlus e nim etus	teenuse vastavu s tervishoiu arenguk avadele	kindlustat ud isikute omaosalus e kohaldami se lubatavus teenuse eest tasumisel lähtudes „Ravikindl ustuse seaduse“ § 31 lõikes 3 sätestatud tingimuste st	teenuse vastavu s Eestis aktsept eeritud eetikap rintsiipi dele	teenuse osutamise eks vajaliku infrastr uktuuri olemasol u jätkusuu tlikkuse ja kvalitee di tagamise ks;	teenuse võimalik mõju töötajate väljaõppele ja koolitusvajadusele ning loetelu muutmise ettepanekus esitatud olulisus eriala arengu seisukohalt.			teenuse tervishoiu poliitiline prioriteets us	Mär kuseid
	vastab/e i vasta tervishoiu arenguk avadele	saab/ei saa rakendada omaosalust	vastab/e i vasta eetikapri ntsiipidele	osutamise eks infrastru ktuur on/ei ole olemas	nõuab/ei nõuab tervishoiu - töötajate täiendava väljaõpet	mõjutab /ei mõjuta tervishoiu- töötajate koolitust ellimust	oluline/väh e oluline eriala arengu seisukohalt	prioriteetne/ vajalik/ või /vajalikkus kaheldav		