

Taotlus nr 1394 „Radioligandravi ja neuroendokriinkasvaja isotoopravi (1 raviprotseduur)“

Küsimused:

- Palume täiendada tõenduse ülevaadet ravimi kohta.
- Kas NET raviks peaks olema kaks eraldi koodi või oleks võimalik neid koondada üheks teenuseks?

Vastused:

NET ravi puhul on põhjendatud kahe eraldi koodi kasutamine - nii taotluses nr 1392 kui taotluses nr 1394 nimetatud koodid/teenused. Põhjus on selles, et nendes taotlustes kajastatud NET raviks kasutatavad ravimid ja nende füüsikalistest omadustest tulenevad kiirguskaitsemeetmed, aga samuti ravirežiimid tingivad erineva ressursikasutuse, mis rahalises väljenduses erineb mitmekordselt. Olles seda märkinud, rõhutame, et käesolevas taotluses nr 1394 on ühendatud sarnase summaarse kulukusega isotoopravi (teatud neuroendokriinkasvaja vormide ravi 131-I-MIBGga ja eesnäärmevähi ravi 177Lu-PSMAGA).

Käsitledes nii NET isotoopravi ja eesnäärmevähi RLT tõenduspõhisust, juhime tähelepanu asjaolule, et tegemist on täppismeditsiini ja personaliseeritud meditsiini meetoditega. Nimelt, ravi näidustus põhineb peale diagnoosi ka konkreetsete ravimite individuaalselt kontrollitud sobivusel, mis ei ole omane valdavale enamikule tõenduspõhise meditsiini ravimeetoditest.

Taotluse koostajad on seisukohal, et radioligandravi kui kulutõhus haiguse progressiooni pidurdav ja elukvaliteeti parandav ravi peaks olema Eestis sarnaselt Soomele ja Rootsile rahastatud riiklikult, s.t. ravikindlustuse poolt. Radioligandravi vajavad haiged ei ole seisundis, mis lubaks neil minna välismaale ravi saama, liiati vajaks välisravi tunduvalt enam HK ressursi.

Taotluse nr 1394 esitamise ajast on ilmunud mitmed täiendavad 177Lu-PSMA radioligandravi (RLT) kõrget efektiivsust ja head ohutust ning elukvaliteedi paranemist tõendavad uuringud.

Tõenduspõhiste artiklite hulka lisasime ka 2014-2015 aastatel Saksamaal läbiviidud multitsentrilise, suurima patsientide kohordiga tehtud uuringu tulemused, mis juba siis kinnitasid 177Lu-PSMA RLT efektiivsust ja ohutust suurel patsientide hulgal (hõlmab 12 keskust; tegemist on viimaste aastate enim mainitud ja viidatud artikliga).

Lisaks, allpool nimetatud uuringute tulemustes on ära toodud ka RLT progressioonivaba ja üldise elulemuse näitajad.

Artiklites 3) ja 4) on 177Lu-PSMA RLT tulemusi (ravi efektiivsus ehk PSA langus $\geq 50\%$; hematotoksilisus; üldine ja progressioonivaba elulemus) võrreldud varasemalt teostatud keemiaravi ja 223Ra-ravi uuringute tulemustega, kus enamuse näitajate osas on eelis radioligandteraapial. Antud juhul on selline erinevate ravimuuringute võrdlus täiesti aktsepteeritav, kuna tegemist on ühesuguse haigete grupiga – metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähiga patsiendid. Kuid lisaks tuleb veel märkida, et 177Lu-PSMA ravile jõuavad need patsiendid alles siis kui muu standardravi (s.h. keemia- ja hormoonravi) on nende jaoks juba ammendunud, mis omakorda tõstab RLT ravitulemuste väärtust.

1. *Violet J et al.* Long term follow-up and outcomes of re-treatment in an expanded 50 patient single-center phase II prospective trial of Lutetium-177 (¹⁷⁷Lu) PSMA-617 theranostics in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, published on November 15, 2019. doi:10.2967/jnumed.119.236414
2. *Rasul S et al.* Clinical outcome of standardized 177Lu-PSMA-617 therapy in metastatic prostate cancer patients receiving 7400 MBq every 4 weeks. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47, 713–720 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04584-1>.

3. *Yadav MP et al.* Efficacy and Safety of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 **Radioligand Therapy** in **Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer** Patients. *Clinical Nuclear Medicine*: January 2020, Volume 45, Issue 1 - p 19-31. doi: 10.1097/RLU.0000000000002833.
4. *Rahbar K et al.* German multicenter study investigating 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *Journal of Nuclear Medicine*, 2017; 58:85-90. DOI:10.2967/jnumed.116.183194

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

Violet J et al. Long term follow-up and outcomes of re-treatment in an expanded 50 patient single-center phase II prospective trial of Lutetium-177 (¹⁷⁷Lu) PSMA-617 theranostics in metastatic castrate-resistant prostate cancer

Journal of Nuclear Medicine, published on November 15, 2019 as doi:10.2967/jnumed.119.236414

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Lu-PSMA trial (ACTRN12615000912583) – ühe keskuse põhine, *single-arm (võrdlusgrupita)*, prospektiivne 2. faasi kliiniline uuring – 177Lu-PSMA-617 radionukliidravi metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähi korral.

Antud uuring on varasemalt esitatud 2. faasi kliinilise ravimuuringu Lu-PSMA täiendav kokkuvõtte, kus on suurendatud patsientide gruppi (30 → 50-ni) ning analüüsitud lisaks ka ravijärgselt pikaajalise jälgimise tulemusi.

Uuringugrupp:

skriinitud 75 patsienti, kellest 50 patsienti vastasid uuringu tingimustele.

Vanuse mediaan 71 aastat (vahemikus 50-87).

Sihtgrupp:

meespatsiendid histoloogiliselt tõestatud metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga ning haiguse progressiooniga standardravi järgselt (s.h. keemiaravi dotsetakseeli ja/või kabazitakseeliga ning II generatsiooni

anti-androgeenravi abiraterooni ja/või enzalutamiidiga – standardravi on kas lõppenud või patsiendile talumatu).

Varasemad ravid:

84% (42 patsienti) olid eelnevalt saanud ravi dotsetakseeliga.

48% (24 patsienti) olid eelnevalt saanud ravi kabazitakseeliga,

92% (46 patsienti) olid eelnevalt saanud ravi enzalutamiidi ja/või abiraterooniga.

78% (39 patsienti) olid saanud eelnevalt ravi kombinatsioonis dotsetakseel + ensalutamiid/abirateroon ± kabazitakseel.

Haigus on progresseerunud viimase 12 kuu jooksul radioloogiliste kuvamisuuringute alusel või on tekkinud uued valud piirkonnas, kus kuvamis-uuringutel kinnitub haiguse levik.

ECOG ≤2.

ECOG:

0 – 40% (20 patsienti),

1 – 44% (22 patsienti),

2 – 16% (8 patsienti).

Valu tugevuse skoor enne ravi:

valuvaba (<1) – 16% (n=8)

kerge tugevusega valu (1-4) – 58% (n=29)

keskmise-tugev valu (5-10) – 26% (n=13).

Analüüsid:

eeldatav glomerulaarfiltratsioon on >40 ml/min,

trombotsüütide arv >75 x10⁹/l,

neutrofiilide arv >1,5 x10⁹/l,

	<p>hemoglobiini tase > 9 g/dl, albumiinide tase \geq25 g/l.</p> <p>Patsiendil puudub kaasvalt kontrollile allumatu haigestumine.</p> <p>Kõik patsiendid on läbinud <u>kuvamisuuringud</u> 68Ga-PSMA-ga (PSMA-PET) ja 18F-FDG-ga (FDG-PET).</p> <p>PSMA-PET uuringul on täheldatav PSMA-ekspressioon haiguskolletes, kus SUVmax on vähemalt 1,5 korda kõrgem võrreldes märkaine kogunemisega normaalses maksakoes.</p> <p><u>Haiguse staadium/levik PSMA-PET uuringu alusel:</u></p> <p>ainult lümfisõlmedes (M1a) - 4% (n=2) luudes (M1b) - 76% (n=38) vistseraalsed metastaasid (M1c) - 20% (n=10)</p> <p>Patsiendid arvati uuringu grupist välja, kui FDG-PET uuringul ilmnes märkaine kogunemine nendes haiguskolletes, kus PSMA-ekspressiooni ei esinenud.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Enne ravi teostati kõikidele patsientidele: PSMA-PET uuring, FDF-PET uuring, skeleti stsintigraafia, rindkete-kõhuvaagna KT uuring kontrastainega, neerude stsintigraafia, kliinilise vere analüüs, uurea, elektrolüütide, maksa näitajate analüüsid, LDH, testosterooni ja PSA analüüs.</p> <p>Ravimi 177Lu-PSMA manustatav radioaktiivsus kohandati vastavalt kasvaja levikule, patsiendi kaalule ja neerude funktsioonile algannusega 6 GBq.</p> <p><u>Annust tõsteti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 GBq võrra kui oli tegemist >20 haiguskoldega; - 0,5 GBq võrra kui patsiendi kaal oli >90 kg või eGFR >90 ml/min. <p><u>Annust langetati:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 GBq võrra kui oli tegemist <10 haiguskoldega; - 0,5 GBq võrra kui patsiendi kaal oli <70 kg või eGFR <60 ml/min. <p>Ravimi keskmine manustatud aktiivsus ühe ravitsükli kohta oli 7,5 GBq (vahemikus 4,8 – 8,9 GBq).</p>

	<p>Ravimit manustati aeglase intravenoosse infusioonina 2-10 min jooksul, 6-nädalase intervalliga kuni 4 korda ühele patsiendile.</p> <p><u>Hüdratatsiooniks</u> 1,5 l vedelikku suu kaudu. <u>Suukuivuse minimeerimiseks</u> erilisi ettevaatus-abinõusid ei kasutatud.</p> <p><u>Planaarsed ja SPET/KT kvantitatiivsed salvestused</u> tehti esimesel 30 patsiendil 4, 24 ja 96 h peale ravimi manustamist (dosimeetria uuringuks) ning järgmisel 20 patsiendil ainult 24 h möödudes.</p> <p>Patsiendid olid järelvalve all 24 h jooksul peale ravimi manustamist. Patsiendid lubati koju kui neist lähtuv doosikiirus oli alla 9 µSv/h möödetuna 2 m kauguselt.</p> <p>Ohutuse hindamiseks korraldati vereanalüüse (kliiniline veri, urea, elektrolüüdid, maksa funktsiooni näitajad ja PSA) 2 ja 4 nädala pärast peale iga ravitsükli.</p> <p>12-nädalasel jälgimisvisiidil lisaks vereanalüüside teostamisele fikseeriti kõrvaltoimed ja korraldati radioloogilised uuringud.</p> <p>Tervisega seotud elukvaliteeti (HRQoL) ja valu (Brief Pain Index, BPI) hinnati vastavaid küsimustikke analüüsides enne iga ravitsükli teostamist ja 12 nädala pärast jälgimisvisiidil.</p> <p><u>Piirangud:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Puudub kontrollgrupp
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusgruppi ei olnud.
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Esimesed 30 patsienti värvati uuringusse alates 26.08.2015 kuni 08.12.2016.</p> <p>Esimene ravi tehti 22.10.2015, viimane ravi 18.05.2017.</p> <p>Jälgimise <i>cutoff</i> kuupäev oli 09.11.2017.</p> <p>Patsiente jälgiti kuni 25 kuud (IQR 12,7-25,2) peale viimase raviannuse manustamist.</p> <p>Laiendatud kohorti täiendavad 20 patsienti värvati uuringusse märtsist 2017 kuni juunini 2017.</p> <p>Jälgimise <i>cutoff</i> kuupäev oli 29.05.2019</p> <p>Patsientide jälgimise mediaan oli 31,4 kuud (IQR 25,1-36,3) peale viimase raviannuse manustamist.</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>1 – Efektiivsus: PSA langus $\geq 50\%$ algväärtusest</p> <p>2 – Toksilisus vastavalt CTCAE 4.03 kriteeriumitele</p> <p>3 – Radioloogilise vastuse hindamine</p>

	<p>4 – Elukvaliteedi hindamine</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>PSA muutuse hindamiseks kasutati kahepoolset täpset binomiaalselt 95% usaldusvahemikku.</p> <p>Elukvaliteedi ja valuskaala muutuste analüüsiks kasutati lineaarset ühismudelit (<i>Linear Mixed Models, LMM</i>).</p> <p>1 – PSA langust $\geq 50\%$ täheldati 64% patsientidest. Võrdluseks, eelmises (originaal) kohordis oli sama näitaja 57%.</p> <p>PSA langust $\geq 80\%$ täheldati 44% patsientidest.</p> <p>PSA langust $\geq 98\%$ täheldati 16% (n=8) patsientidest.</p> <p>2 – Lu-PSMA ravi oli hästi talutav; varaseid ravimi ülekandega seotud kõrvaltoimeid ja raviga seotud surmasid ei esinenud.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kõige sagedamini (66%-l) esines suukuivust, mis oli kerge ja mööduv. - 3-4. astme hematoloogiline toksilisus väljendus lümfopeenias (32%), trombotsütopeenias (10%), aneemias (10%), neutropeenias (6%). - 4. astme toksilisus piirdus ühe trombotsütopeenia juhtumiga. - 1-2. astme iiveldust (48%) ja oksendamist (26%) täheldati 24 h peale ravimi manustamist ning see möödus peale iiveldusevastase ravi rakendamist. - 1-2. astme neerude kahjustust esines 10% patsientidest. <p>3 – Kolme kuu möödudes peale viimast ravitsükli esines täielik või osaline ravivastus radioloogilisel uuringul:</p> <ul style="list-style-type: none"> - molekulaarkuvamisuuringute alusel - PSMA-PET korral 42% ja FDG-PET korral 30% - CT-l alusel – 56%. <p>Haiguse progressiooni täheldati enam uute kolletena luuüdis (56%) ja maksas (19%).</p> <p>4 – Üldine tervislik seisund paranes oluliselt (vastavalt EORTC QLQ-C30) eriti peale 2 ja 3 ravitsükli.</p> <p>Valutugevus langes kõikides ajapunktides, k.a. 3 kuu möödudes jälgimisvisiidi ajal.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>1 - Üldine elulemus (OS)</p> <p>2 – PSA-Progressioonivaba elulemus (PFS) – aeg PSA uue tõusuni vastavalt PCWG2 kriteeriumitele</p>

<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>OS ja PSA-PFS analüüsimisel kasutati Kaplan-Meier statistikat; gruppide võrdluseks kasutati <i>logrank</i> testi.</p> <p>1 - OS mediaan oli 13,3 kuud (95% CI 10,5-18,7) OS oli oluliselt pikem grupis, kus esines PSA langus $\geq 50\%$: 18,4 kuud (95% CI 13,8-23,8) vrs 8,7 kuud (95% CI 6,5-13,4) $< 50\%$-se PSA langusega.</p> <p>2 - PSA-PFS mediaan oli 6,9 kuud (95% CI 6,0-8,7) PFS oli oluliselt pikem grupis, kus esines PSA langus $\geq 50\%$: 8,2 kuud (95% CI 6,9-10,3) vrs 4,2 kuud (95% CI 3,9-7,1). Pikim PSA-PFS (31 kuud) esines patsiendil haiguse levikuga ainult lümfisõlmedesse.</p> <p>KOKKUVÕTE: antud uuring kinnitab varasemalt publitseeritud <u>prospektiivse uuringu ja hulgaliste retrospektiivsete seeriade</u> tulemusi 177Lu-PSMA ravi kõrge efektiivsuse ja madala toksilisuse kohta mCRPC patsientidel, kelle haigus on progresseerunud peale konventsionaalset kasvajakasvatust ravi. Hea ravivastuse tingivad kindlalt paika pandud selektsioonikriteeriumid, mis arvestavad lisaks PSMA-PET uuringule ka FDG-PET uuringu tulemusi. Täiendavalt on ravi käigus täheldatud patsientide elukvaliteedi paranemist.</p>
--	---

<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p> <p><i>Rasul S et al. Clinical outcome of standardized 177Lu-PSMA-617 therapy in metastatic prostate cancer patients receiving 7400 MBq every 4 weeks</i> <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 47, 713–720 (2020). https://doi.org/10.1007/s00259-019-04584-1</p>	
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiisloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Standardiseeritud 177Lu-PSMA-617 teraapia (7400 MBq ega 4 nädala tagant) kliiniline tulemus metastaatilise eesnäärmevähi patsientidel – ühe keskuse põhine, retrospektiivne uuring, <i>single-arm</i> (võrdlusgrupita)</p> <p>Uuringugrupp: 54 patsienti Vanus: 72 \pm 7 aastat</p>

	<p><u>Sihtgrupp</u>: meespatsiendid metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga.</p> <p>ECOG: 0 – 2%, 1 – 90%, 2 – 8% patsientidest. Karnofsky skoor: <80% – 33% patsientidest; >80% – 67% patsientidest.</p> <p><u>Varasemad ravid</u>: 26 pt (87%) olid saanud eelnevalt keemiaravi, 67% olid eelnevalt saanud ravi dotsetakseeli ja/või kabazitakseeliga, 69% olid eelnevalt saanud ravi enzalutamiidi ja/või abiraterooniga.</p> <p><u>PSMA-PET uuringu alusel esinesid metastaasid</u>: 27,7% (n=15) luud 14,8% (n=8) lümfisõlmed ja lokaalne retsidiiv 40,7% (n=22) luud ja lümfisõlmed 9,2% (n=5) luud, lümfisõlmed ja maks 7,4% (n=4) luud, lümfisõlmed ja kopsud</p> <p>Patsiendid suunati PSMA-RLT ravile interdistsiplinaarse onkokonsiiliumi otsusega.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Enne ravi teostati: Ga-PSMA-PET uuring illustreerimaks PSMA-üleekspressiooni kõikides haiguskoletes.</p> <p>Rutiinselt iga haigla-visiidi ajal määrati vereanalüüsid: kliiniline veri, biokeemia ja PSA.</p> <p>Ravimit 177Lu-PSMA'd manustati keskmise aktiivsusega 7315 ± 573 MBq 4-nädalaste intervallidega 3 korda ühele patsiendile.</p> <p><u>Hüdratatsiooniks</u> manustati i/v 1,0 l füsioloogilist lahust kiirusega 300 ml/h – 30 min enne ravimi manustamist.</p> <p><u>Süljenäärmete kaitseks</u> profülaktiliselt külmakottide aplikatsioonid – 30 min enne ravimi manustamist ja edasi kuni 6 h jooksul (külmakotte regulaarselt vahetades).</p> <p>Ohutuse hindamiseks korrati vereanalüüse 1 kuu peale 3. ravitsükli.</p> <p>4-6 nädalat peale viimast (3.) ravitsükli korrati Ga-PSMA-PET uuring hindamiseks raviefektiivsust.</p> <p><u>Piirangud</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaatamata homogeensele uuringugrupile (kõik olid mCRPC patsiendid) ning homogeensele PSMA-RLT raviskeemile, on antud uuringu kõige suuremaks piiranguks selle <u>retrospektiivne disain</u>.

	<ul style="list-style-type: none"> - Patsientidel täheldatud ravi toksilisuse aste võib olla seotud eelnevalt saadud ravide erinevusega ning ebavõrdse haiguse staadiumiga. - Puudub kontrollgrupp. <p><u>Statistiline analüüs:</u> Kõikide andmete sisestamiseks ja analüüsimiseks kasutati <i>IBM SPSS Statistics versiooni 24,0</i> tarkvara. Ravile mitte-reageerinud ja reageerinud patsientide andmete võrdluseks kasutati sõltumatu <i>t</i> testi. PFS ja OS hindamisel kasutati <i>Kaplan-Meieri kõverat</i> ja <i>Coxi võrdeliste riskide mudelit</i>. Kõikides analüüsid hinnati <i>P</i> väärtust <0,05 kui statistiliselt olulist.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusgruppi ei olnud.
4.2.4 Uuringu pikkus	Patsiendid said ravi ajavahemikus september 2015 – september 2018. Patsientide ravijärgne jälgimise mediaan oli 24 kuud (6-40 kuud).
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	1 – Ravivastuse määr PSA languse alusel 2 – Progressioonivaba elulemus (PFS) = ajavahemik esimesest ravist kuni PSA progressiooni avastamiseni. 3 – Üldine elulemus (OS) = ajavahemik esimesest ravist kuni surma kuupäevani või viimase haigla visiidini.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	1 – Kõikidest ravitud patsientidest 79%-l (43-l 54-st) esines PSA langus, neist <ul style="list-style-type: none"> • 58%-l patsientidest PSA langes ≥50% • 35%-l patsientidest PSA langes ≥80%. 2 – PFS mediaan oli 25 nädalat (95% CI, 23,1-26,8). Kaplan-Meieri analüüsi tulemusel selgus, et patsientidel ükskõik kui suure PSA langusega oli peale 3. ravitsükli PFS oluliselt pikem kui nendel, kellel PSA langust ei esinenud (vastavalt 27 vrs 15 nädalat, <i>P</i> <0,0001). Lisaks, PSA langus ≥50% ja ≥80% on seotud PFS pikenemisega. 3 – OS mediaan oli 119 nädalat (95% CI, 91,7-130,0). Patsientidel ükskõik kui suure PSA langusega oli OS oluliselt pikem kui nendel, kellel PSA tõusis (52 nädalat vrs saavutamata elulemusmediaan, <i>P</i> <0,0001). Lisaks, PSA langus ≥50% ja ≥80% peale viimast ravitsükli elasid oluliselt pikemalt kui patsiendid, kellel PSA langust ei esinenud.

<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>1 - Raviga seotud hematoloogiline toksilisus.</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>1 – Kõik patsiendid talusid ravi väga hästi ning ägedaid kõrvaltoimeid ei esinenud.</p> <p>Vereseerumi <u>hemoglobiini tase</u> ei muutunud oluliselt võrreldes enne ja 3. ravitsükli järgse tulemusega.</p> <p><u>Trombotsüütide ja leukotsüütide arv</u> oli peale ravi madalam võrreldes ravieelse näitajaga – 3. astme trombotsütopeeniat ei esinenud, kuid 2-l patsiendil kujunes välja 3. astme leukotsütopeeniat. Vaid ühel patsiendil täheldati 3. astme aneemiat peale 3. ravitsükli.</p> <p><u>4. astme hematoloogilist toksilisust</u> ei esinenud ühelgi patsiendil.</p> <p><u>Kreatiiniini tasemete</u> võrdluses enne ravi ja 1 kuu peale viimast ravitsükli ei esinenud statistiliselt olulist erinevust.</p> <p>KOKKUVÕTE: uuring kinnitab, et 4-nädalase intervalliga kõrgelt standardiseeritud režiimis PSMA-RLT ravi annab märkimisväärselt hea ravitulemuse ning soodsad PFS ja OS näitajad. Lisaks, uuringu tulemused kinnitavad ka head ravitaluvust.</p>

<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p> <p><i>Yadav MP et al. Efficacy and Safety of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients</i></p> <p>Clinical Nuclear Medicine: January 2020 - Volume 45 - Issue 1 - p 19-31</p> <p>doi: 10.1097/RLU.0000000000002833</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>¹⁷⁷Lu-PSMA radioligandteraapia efektiivsuse ja ohutuse hindamine metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähi patsientidel – prospektiivne, ühe keskuse põhine uuring, <i>single-arm (võrdlusgrupita)</i></p> <p>Uuringugrupp: 90 patsienti</p> <p>Vanus: 66,5 ± 10 aastat (30-84)</p> <p><u>Sihtgrupp:</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> - meespatsiendid histoloogiliselt tõestatud eesnäärme kartsinoomiga; - varasemalt teostatud medikamentoosne või kirurgiline kastratsioon; - ei talu taksaanidepõhist keemiaravi; - taksaanidepõhine keemiaravi või teise rea hormoonravi on vastunäidustatud; - esineb dokumenteeritud haiguse progressioon PSMA-PET uuringul (uuring tehtud kuni 28 päeva enne ravi alustamist); - PSMA-PET uuringul 1 või rohkem metastaatilisi koldeid; - adekvaatsed hematoloogilised ning maksa/ neeru funktsiooni näitajad; - ECOG kuni 4. <p>Kõik patsiendid olid eelnevalt saanud vähemalt kahe liini süsteemset ravi, 57,7% (52/90) saanud 3 või rohkem erinevat süsteemset ravi.</p> <p>84 pt (93%) olid saanud eelnevalt keemiaravi, 97,6% olid eelnevalt saanud ravi dotsetakseeliga.</p> <p>90 pt (100%) olid saanud eelnevalt hormoonravi, 42 pt (46,6%) olid eelnevalt saanud ravi enzalutamiidi ja/või abiraterooniga.</p> <p>PSMA-PET uuringu alusel esinesid metastaasid:</p> <p>100% (n=90) luud 75,4% (n=68) lümfisõlmed 70% (n=63) algkolle 7,7% (n=7) kopsud 11% (n=10) aju, maks</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Enne ravi teostati: PSMA-PET uuring illustreerimaks PSMA-üleekspressiooni kõikides haiguskolletes; baasuurguna määrati vereanalüüsid: kliiniline veri, maksa ja neerude funktsiooninäitajad, GFR ja PSA.</p> <p>Ravimit 177Lu-PSMA'd manustati keskmise aktiivsusega 1,1-7,8 GBq aeglase veenisisesse infusioonina 5-10 minuti jooksul.</p> <p>Ravitsükli mediaan oli 4 (1-7) korda; intervallide ajamediaan oli 8 nädalat (6-12) kahe ravitsükli vahel.</p> <p>Planaarsed salvestused tehti esimesel 52 patsiendil 0,5, 3,5, 24, 48, 72, 96, 120, 144 ja 168 h peale ravimi manustamist (dosimeetrilisel eesmärgil) ning ülejäänud 38-l patsiendil ainult 24 h möödudes.</p> <p>Patsiendid olid ravi manustamise järgselt kliinilise järelvalve all statsionaaris.</p>

	<p>Ohutuse hindamiseks korraldati kliinilise vere analüüse ning maksa/neerude funktsiooninäitajaid 2 nädalat, 1 kuu ja 2-3 kuud peale igat ravitsükli. PSA-d kontrolliti 2, 4 ja 8 nädalat peale igat ravitsükli.</p> <p><u>Piirangud:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analüüsi tegemise hetkel osadel patsientidel ravi veel jätkus; seetõttu on oodata kliinilise efektiivsuse tulemusi veel pikema jälgimisperioodi jooksul. - Morfoloogilise ja molekulaarse ravivastuse hindamise läbisid 69 patsienti 90-st. - Puudub kontrollgrupp, kuid diskussiooni osas võrreldakse tulemuse varasemate uuringute tulemustega. <p>Statistiliseks analüüsiks kasutati <i>Stata v11.2 (StataCorp, College Station, Tex)</i> tarkvara. Normaalsustesti hinnati <i>D'Agostino-Pearson omnibuss testi</i> abil. Erinevate gruppide võrdlusi hinnati Wilcoxon'i astakmärgi testi (<i>Wilcoxon signed-rank test</i>) või Studenti täpse testi (<i>Student t test</i>) abil. Kõikides analüüsides hinnati <i>P</i> väärtust $\leq 0,05$ kui statistiliselt olulist. Patsientide erinevate parameetrite seost PSA vastusega analüüsiti logistilise regressiooni abil (<i>logistic regression analysis</i>). Üldist elulemuse (OS) ja progressioonivaba elulemuse (PFS) hindamisel kasutati <i>Kaplan-Meieri analüüsi</i>. Logaritmilise astaku (<i>log-rank</i>) testi kasutati OS võrdluseks erinevate gruppide vahel. Coxi võrdeliste riskide regressiooni (<i>Cox proportional hazards regression</i>) abil hinnati ennustavate faktorite seost üldise elulemusega. Regressiooni analüüsi tulemused näidati riskitihedusena (<i>hazard ratio, HR</i>) vastavuses 95% usaldusvahemikuga (<i>confidence intervall, 95% CI</i>).</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusgruppi ei olnud.
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Patsiendid said ravi ajavahemikus oktoober 2014 – detsember 2018.</p> <p>Patsientide ravijärgne jälgimise mediaan oli 28 kuud (6-35 kuud) peale ravi alustamist.</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	<p>1 – Üldine elulemus (OS) = ajavahemik esimesest ravist kuni surma kuupäevani (ükskõik, mis põhjusel) või viimase visiidini <i>cut-off</i> kuupäeval 31 märtsil 2019.</p>

<p>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</p>	
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>1 – OS mediaan oli 14 kuud (95% CI, 13-16). Mittemõõtmelise, astmelise, Coxi võrdeliste riskide regressiooni analüüsi abil selgus, et üldise elulemust (OS) mõjutavad oluliselt ainult ECOG (HR 10,69; $P=0,0011$; 95% CI, 1,4699-4,585) ja PSA langus >50% viimasel jälgimisvisiidil (HR 8,076; $P=0,0045$; 95% CI, 0,2607-0,7786). Hea tuumorvastus Lu-PSMA ravile ja ravi madal toksiline profiil pikendavad OS antud uuringus 14 kuuni, mis on võrreldav ajaloolise platseebo grupi tulemusega ALSYMPCA uuringust – 11,2 kuud. (Parker et Al. <i>N Engl J Med.</i> 2013; 369: 213-223)</p> <p>OS mediaan oli oluliselt kõrgem patsientidel, kellel esines PSA langus >50% viimasel jälgimisvisiidil – PSA langus $\leq 50\%$: <u>13 kuud</u> vrs PSA langus >50%: <u>18 kuud.</u></p> <p>OS mediaan oli oluliselt pikem patsientidel ECOG staatusena 2 või vähem võrreldes nendega, kellel ECOG oli 3-4.</p> <p>Lu-PSMA RLT tulemused on võrreldavad ka teiste ravimuuringute tulemustega. OS iga 3 nädala tagant manustatava dotsetakseeli uuringus oli <u>18,7 kuud.</u> (Tannock et al <i>N Engl J Med.</i> 2004; 351: 1502-1512)</p> <p>Kuid siin peab arvestama, et kemoterapeutikumidel on kaasvalt mitmed toksilised toimed (müelosupressioon, gastrointestinaalsed toimed, neuropaatia, alopeetsia, kardiaalsed nähud), mis vajavad täiendavat ravi või isegi keemiaravi katkestamist.</p> <p>Lu-PSMA RLT puhul on kõrvaltoimed minimaalsed ja reeglina mööduvad.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</p>	<p>1 – Biokeemiline ravivastuse määr PSA languse alusel = PSA langus $\geq 50\%$ võrreldes algnäitajaga (PSA taseme hindamine vastavalt Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) kriteeriumitele)</p> <p>2 – Progressioonivaba elulemus (PFS) = ajavahemik esimesest ravist kuni esimese dokumenteeritud progressiooni näitajani (PSA tõus/radioloogiline progressioon/molekulaarne progressioon/surm)</p>

	<p>3 – Radioloogiline ja molekulaarne ravivastus = kinnitatud täielik või osaline ravivastus vastavalt RECIST 1.1 ja PERCIST 1 kriteeriumitele.</p> <p>4 – Kliiniline ravivastus (kasutati kõikidel patsientidel enne ravi alustamist ja jälgimisperioodil 2-3 kuud peale igat ravitsükli): visuaal-analoogskaala (VASmax) valude tugevuse määramiseks; analgeetiline skoor (AS) valuvaigistite kasutamise hindamiseks; Karnofsky staatuse hindamine ja ECOG staatuse hindamine.</p> <p>5 – Ohutusprofiil - kliinilise vere analüüse ning maksa/neerude funktsiooninäitajaid mõõdeti enne ravi algust ning korraldati 2 nädalat, 1 kuu ja 2-3 kuud peale igat ravitsükli.</p>
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>1 – Suuremat või väiksemat PSA langust täheldati 62,2%-l (56/90) patsientidest peale esimest ravitsükli <u>ajamediaaniga 8 nädalat</u>. PSA langus ≥50% esines 32,2% (29/90) patsientidest.</p> <p>Jälgimisperioodil <u>ajamediaaniga 28 kuud</u> esines PSA langus ≥50% - 45,5% (41/90) patsientidest.</p> <p>Antud uuringu biokeemiline ravivastus on oluliselt kõrgem võrreldes kabazitakseeliga saadud ravigrupis (39%). (<i>De Bono JS et al. Lancet. 2010; 376: 1147-1154</i>).</p> <p>2 – PFS mediaan oli 11 kuud (95% CI, 9-13 kuud), mis jääb varasemalt publitseeritud mitmete uuringute tulemustel saadud vahemikku 4,5 – 14 kuud.</p> <p>Võrdluseks, dotsetakseeli uuringus saavutati PFS 3,8 kuud, kuid ravimi kombinatsioonis dotsetakseel+prednison oli PFS 38 kuud. (<i>Tannock et al N Engl J Med. 2004; 351: 1502-1512</i>)</p> <p>Siin kohal peab arvestama, et Lu-PSMA ravi viidi läbi lõppstaadiumis patsientidel, kellel muu (standard) ravi oli juba ammendunud.</p> <p>3 – Ravitsükli vahepealset (interim) PSMA-PET uuringu standardset aeg ei olnud paika pandud. Ravijärgselt PSMA-PET uuringut teostati vaid kindlatel näidustustel, nagu uue haiguskolde kahtlusel, uue valupunkti tekkimisel, PSA languse või tõusu korral. 90-st uuringu patsiendist läbisid kordus-PSMA-PET uuringu 69 patsienti – ühelgi patsiendil ei täheldatud täielikku morfoloogilist remissiooni.</p> <p>Radioloogiline ja molekulaarne haiguse kontrolli aste (<i>Disease control rate, CR+PR+SD</i>) oli saavutatud CT uuringu alusel 77% patsientidest (53/69) ning PSMA-PET alusel 71% patsientidest (49/69).</p>

	<p>4 - Kliinilise ravivastuse analüüsi tulemusel täheldati olulist erinevust ravieelsel ja ravijärgsel hindamisel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Valu analoogskaalal</u> keskmine VASmax oli enne ravi alustamist 8±1 ning ravi järgselt 5±0,9 ($P<0,0001$) - <u>Analgeetiline skoor</u> langes 3±1 → 2±1 ($P=0,0009$) - <u>Karnofsky skoori</u> keskmine paranes 60±12 enne ravi → 70±13 peale ravi ($P<0,0001$). - <u>Keskmine ECOG</u> staatus paranes 3±0,85 enne ravi → 2±0,92 peale ravi ($P=0,0002$). <p>5 – Ravi toksilisus</p> <p>Osa patsiente koges <u>mööduvat I/II astme väsimust</u> (26/90; 28,8%) ning <u>iiveldust</u> (29/90; 25,5%), mis kestis kuni 10 päeva peale ravimi manustamist.</p> <p><u>Kõhulahtisust</u> dokumenteeriti 6,6% (6/90) patsientidest.</p> <p><u>Suukuivus</u> esines 11% patsientidest ning see oli mööduv nähtus.</p> <p>Vaid 2-l patsiendil dokumenteeriti <u>III astme aneemia</u> ja 1-l patsiendil <u>III astme trombotsütopeenia</u>.</p> <p><u>III/IV astme leukopeeniat, hepatotoksilisust ja nefrotoksilisust ei esinenud.</u></p> <p>KOKKUVÕTE: antud prospektiivne uuring tõestab, et Lu-PSMA RLT on efektiivne üldise elulemuse pikendamises, omab head ravivastust ning madalat toksilisuse profiili ja tõstab patsientide elukvaliteeti.</p> <p>Tegemist on paljulubava ravivõimalusega <u>just nende mCRPC patsientidele, kellel haigus progresseerub peale kõikide standardravi võimaluste ammendumist.</u></p> <p>Tulevikus pole välistatud, et Lu-PSMA RLT muudab mCRPC patsientide ravikäsitlust.</p>
--	--

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

Rahbar K et al. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients.

Journal of Nuclear Medicine, 2017; 58:85-90

DOI:10.2967/jnumed.116.183194

<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>Saksamaa multitsentriline (12 keskust) retrospektiivne uuring – 177Lu-PSMA-617 radioligandteraapia (RLT) efektiivsuse ja ohutuse analüüs levinud eesnäärmevähiga patsientidel.</p> <p><u>Uuringugrupp:</u> 145 patsienti / 248 ravitsükli Vanuse mediaan 73 a; vahemik 43–88 a</p> <p><u>Sihtgrupp:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - progresseeruv kastratsioon-resistentne metastaatiline eesnäärmevähk, - PSMA ekspressioon enamuses kolletes kinnitatud PSMA-PET uuringul, - saanud vähemalt ühe ravitsükli 177Lu-PSMA-617-ga, - esineb haiguse progressioon järgmise generatsiooni ADT ravi foonil (abiraterone, enzalutamide) või esimese/teise rea kemoterapia foonil (docetaxel, cabazitaxel) või patsiendile on keemiaravi vastunäidustatud. <p>Kõik patsiendid, kellele oli näidustatud 223Ra ravi luumetastaaside tõttu, olid saanud selle enne 177Lu-PSMA-617 ravi.</p> <p><u>Varasemad ravid:</u> 79 pt (54%) on saanud eelnevalt keemiaravi; 93 pt (64%) on saanud ravi abiraterooniga; 76 pt (52%) on saanud ravi ensalutamiidiga; 24 pt (17%) on saanud eelnevalt ravi 223Ra-ga; 51 pt (35%) on saanud väliskiiritusravi luumetastaasidele.</p> <p><u>Uuringugrupi patsientidel esinesid metastaasid:</u> 87% (n=126) luud 77% (n=112) lümfisõlmed 20% (n=30) maks 14% (n=20) kopsud 2% (n=3) muu</p> <p>177Lu-PSMA-617 ravi näidustus on otsustatud interdistsiplinaarse konsiiliumi käigus.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Vahetult enne ravi teostati: PSMA-PET uuring illustreerimaks PSMA-üleekspressiooni kõikides haiguskolletes; baasuuringuna määrati vereanalüüsid: kliiniline veri, maksa ja neerude funktsiooninäitajad, ALP ja PSA.</p> <p>177Lu-PSMA'd manustati keskmiselt 5,9 GBq (vahemikus 2–8 GBq) 1-4 korda (ravitsükli) 8-12-nädalaste intervallidega.</p>

	<p>Ravim manustati aeglase intravenoosse infusioonina (kuni 1-30 minutit), millele järgnes füsioloogilise lahuse manustamine.</p> <p>Suukuivuse minimeerimiseks jahutati süljenäärmeid külmakottidega alates 30 min enne ravimi manustamist kuni 4 h peale.</p> <p>Kogu keha ja SPET/KT salvestused tehti vähemalt üks kord 24-48 h pärast ravimi manustamist.</p> <p>Patsiendid hospitaliseeriti ja peale raviprotseduuri lubati koju kui nendest lähtuv kiirgusfoon oli alla 3.5 $\mu\text{Sv/h}$ mõõdetuna 2 m kauguselt patsiendist.</p> <p>Ohutuse hindamiseks korraldati vereanalüüse vahetult enne ravitsükli ning edasi 2-4 nädalase intervalliga.</p> <p><u>Piirangud:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Uuringu retrospektiivne disain. - Kättesaadavate andmete inhomogeensus jälgimisvisiidi aegade ja samaaegselt tarvitavate ravimite osas, kuna andmeid koguti 12-st erinevast keskusest. - Andmed võivad olla kallutatud patsientide selektsiooni tõttu, jälgimise puudulikkuse tõttu või dokumenteerimata kõrvaltoimete tõttu. - Puudub kontrollgrupp. <p>Statistiliseks analüüsiks kasutati SAS (versioon 9.4; SAS Instituut).</p> <p>Patsientide erinevate parameetrite seost PSA vastusega analüüsiti logistilise regressiooni abil (<i>logistic regression analysis</i>).</p> <p>Biokeemilise ravivastuse prognoosijaid analüüsiti ühe- ja mitmemõõtmelise logistilise regressiooni abil (<i>univariate and multivariate logistic regression</i>). Logistilise regressiooni analüüsi tulemused näidati šansside suhtena (<i>odds ratios</i>) ja vastandati 95% usaldusvahemikuga (<i>confidence interval, 95% CI</i>). Kõikides analüüsides hinnati <i>P</i> väärtust $\leq 0,05$ kui statistiliselt olulist.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusgruppi ei olnud.
4.2.4 Uuringu pikkus	Veebruar 2014 – 31. juuli 2015

	<p>Patsientide jälgimisperioodi mediaan oli 16 nädalat (vahemikus 2-30 nädalat).</p> <p>Üheski uuringukeskuses ei olnud dokumenteeritud raviga seotud surmasid.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p> <p><i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>1 – Biokeemilise ravivastuse hindamine – vastavalt Prostate Cancer Work group 3 (PCWG3) kriteeriumitele loetakse ravivastuseks PSA langust $\geq 50\%$ algväärtusest.</p> <p>2 – Ravi ohutuse hindamine – ravimi toksilisust vereanalüüside alusel kategoriseeriti vastavalt <i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i> (versioon 4.03.) kriteeriumitele. Lisaks fikseerisid uurijad kõik tõsised ja vähem-tõsised ravi ajal ja peale ravi esinenud kõrvaltoimed.</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>1 – PSA väärtused biokeemilise ravivastuse hindamiseks olid kättesaadavad 99 pt kohta (68%) – ülejäänud 46-l patsiendil jälgiti PSA väärtusi vähem kui 8 nädala jooksul peale esimest ravitsükli, mistõttu neid andmed ei olnud piisavad ravivastuse hindamiseks.</p> <p>45% patsientidest (45/99) esines PSA langus $\geq 50\%$, mida hinnati biokeemiliseks ravivastuseks.</p> <p>Üldiselt täheldati PSA langust 60% patsientidest (59/99).</p> <p><u>Peale esimest ravitsükli</u> esines vähemalt 50%-line PSA langus 40% patsientidest (40/99); PSA langus üldiselt oli täheldatud 66% patsientidest (65/99).</p> <p><u>Peale teist ravitsükli</u> esines vähemalt 50%-line PSA langus 57% patsientidest (33/61); PSA langus üldiselt oli täheldatud 72% patsientidest (44/61).</p> <p>Patsientidel, kes said <u>kolmanda või neljanda ravitsükli</u> esines vähemalt 50%-line PSA langus 57% (13/20) ja 100% (3/3), vastavalt.</p> <p>Antud uuringus olid kõik patsiendid saanud varasemalt mitmeid erinevaid raviseid ning Lu-PSMA RLT oli nende jaoks viimane ravivalik, mistõttu saadud ravivastuse tulemused on võrreldavad ja isegi paremad kui mCRPC patsientidel tõendus põhiste ravide puhul – nt vaid 32% patsientidel, kes said ravi ensalutamiidiga peale abiraterooni, esines PSA langust $\geq 50\%$ (<i>Antonarakis et al. N Engl J Med. 2014; 371:1028-1038</i>).</p> <p>Teises, ühendatud multitsentrilises mCRPC patsientide kohortis, kus patsiendid said varasemalt ravi abiraterooni ja dotsetakseeliga, oli ensalutamiidi tekkene PSA langus</p>

≥50% täheldatud vaid 18% patsientidest (*Brasso et al. Eur Urol. 2015; 68:317-324*).

Erinevate alagruppide biokeemilise ravivastuse tõenäosuse hindamisel tuli ilmsiks, et **vistseraalsete metastaaside olemasolu** ($P < 0,01$) ja **alkaalse fosfataasi tase** ≥ 220 U/l ($P < 0,01$) oli seotud **madalama biokeemilise ravivastuse tasemega**.

Patsientidel, kes olid saanud rohkem ravitsükleid (≥ 3) oli ka parem biokeemiline vastus.

Kuvamisuuringute alusel oli ravivastus kättesaadav 47-l patsiendil: jälgimisuuringutel oli 21 pt-l (45%) tegemist PR ja 13 pt-l (28%) oli tegemist SD.

2 – Ravi toksilisuse hindamiseks olid kättesaadavad kõigi 145 patsiendi uurijate poolt fikseeritud kõrvaltoimete andmed ning 121 patsiendi (121/145) laboratoorsed andmed – ülejäänud 29-l patsiendil jälgiti laborianalüüse vähem kui 6 nädala jooksul peale esimest ravitsükli, mistõttu need andmed ei olnud piisavad raviohutuse hindamiseks.

3–4 astme hematoloogilised kõrvalekalded esinesid 18-l patsiendil (**12%**): 1-l patsiendil väljendunud leukopeenia, 11-l patsiendil (8%) aneemia, 2 patsiendil (2%) trombotsütopeenia, 4-l patsiendil kombinatsioon eelpool kirjeldatust. Hematotoksilisus oli kõrgem nende patsientide seas, kes olid eelnevalt saanud ravi 223Ra-ga.

Antud uuringus esines oluliselt vähem hematotoksilisi kõrvaltoimeid võrreldes II liini keemiaravi tulemustega – **≥3 astme leukopeeniat** oli antud uuringus **3%** patsientdest *versus* **68%** patsientidest, kes said ravi kabasitakseeliga ja **42%** patsientidest, kes said ravi mitoksantroniga (*TROPIC uuring; de Bono et al. Lancet. 2010; 376: 1147-1154*).

3-4 astme nefrotoksilisust ei esinenud.

Kerge-keskmise raskusega kserostoomia (suukuivus) esines 11-l (**8%**) patsiendil.

Kerge-keskmise raskusega iiveldus esines 9-l (**6%**) patsiendil.

Kõrvaltoimed võisid olla seotud kaugele arenenud haigusega ja varasemalt saadud toksiliste ravidega ning ainult osaliselt Lu-PSMA RLT-ga.

	<p>KOKKUVÕTE: Antud uuringu analüüsimise hetkeks oli tegemist multitsentrilise lähenemisega suurima patsientide kohortiga, kus ei esinenud ühtegi raviga seotud surma peale läbiviidud 248 ravitsükli 145-le patsiendile.</p> <p>Uuring tõestab Lu-PSMA RLT ravi efektiivsust ja ohutust suurel patsientide hulgal.</p> <p>Toetudes kirjanduses toodud teadusartiklite tulemustele võib Lu-PSMA RLT ületada teiste kolmanda rea süsteemsete ravide tulemuslikkuse.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Ei olnud püstitatud</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	