

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“.

Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Radioloogia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Ravi 18, Tallinn
1.3 Taotleja telefoninumber	6207190
1.4 Taotleja e-posti aadress	info@ery.ee
1.5 Kaastaotleja (tähestiku järjekorras)	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts Eesti Nuklearmeditsiini Selts Eesti Onkoloogide Selts Eesti Uroloogide Selts
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	onkoloogia@gmail.com sergei.nazarenko@gmail.com onkoloogideselts@gmail.com info@euselts.ee
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Rein Raudsepp
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	info@ery.ee; rein.raudsepp@regionaalhaigla.ee

Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	Teenust on kodeeritud EHK tervishoiuteenuste koodiga 79468 (neuroendokriinkasvaja isotoopravi, 1 raviprotseduur) alates 20.12.2018.
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Radioligandravi ja neuroendokriinkasvaja isotoopravi (1 raviprotseduur)
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

- Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimiteenuse lisamine loetellu
- Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse
- Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
- Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
- 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)²
- 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)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotluse eesmärgiks on **lisada olemasolevale EHK tervishoiuteenusele (79468, Neuroendokriinkasvaja isotoopravi, 1 raviprotseduur) uus ravimikomponent 177Lu-PSMA**, kuna mõlemad isotoopraviprotseduurid (nii teenuses kirjeldatud 131I-ga märgistatud metajodobensüülguanidiin ehk 131I-MIBG kui 177Lu-ga märgistatud prostata spetsiifilise membraaniantigeen ehk 177Lu-PSMA) teostatakse ühtsel teragnostika printsiibil, mis võimaldab patsiendil saada **personaliseeritud märklaud-ravi**.

Uue ravimikomponendi lisamisega soovime **muuta kehtiva tervishoiuteenuse 79468 nimetust** – uus nimetus võiks olla „**Radioligandravi ja neuroendokriinkasvaja isotoopravi, 1 raviprotseduur**“.

Uue ravimikomponendi lisamisega soovime kehtiva EHK tervishoiuteenuse 79468 piirhinna korrigeerimist, mis tuleneb uue ravimikomponendi maksumusest.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) <i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i> NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	<p>177Lu-PSMA isotoopravi on näidustatud metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähiga patsientidele (toimetuleku staatusena ECOG 0-2), kellel haigus progresseerub kättesaadava standardravi järgselt või esineb talumatus standardravi suhtes ning kellel esineb isotoopravi eelsetel kuvamisuuringutel piisav prostatapetsiifilise membraani-antigeeni ekspressioon PSMA-PET uuringul.</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p><u>177Lu-PSMA ravi korral</u> – C61 (eesnäärmevähk)</p> <p><u>131I-MIBG ravi korral</u> – C73 (kilpnäärmevähk, medullaarne), C74 (neerupealise vähk), C75 (muude sisesekretsiooninäärmete ja nende sarnaste moodustiste PK), C48 (kõhukelmetaguse vahemiku ja kõhukelme PK), C49 (muu sidekoe ja pehmete kudede pahaloomuline kasvaja)</p>

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus
Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Eesnäärmevähk on kõige sagedasem pahaloomuline kasvaja meestel ja on kolmandal kohal vähisurmade põhjusena kogu maailmas ning Euroopas. Eesti vähiregistri andmetel oli 2010. aastal 1095 eesnäärmevähi esmasjuhtu, 2016 aastal aga juba 1164 juhtu aastas (tabel 1). Seega lisandub Eestis iga aasta ligikaudu üle 1000 uue eesnäärmevähi haigusjuhu ja tegemist on kõige sagedasema kasvajaga meestel ning haigestumine suureneb aasta-aastalt.

Tabel 1. Eesnäärmevähi (C61) esmasjuhud ja haigestumise vanuskordajad aastatel 2010-2016 (TAI andmebaas).

Aasta	Esmasjuhud	Haigestumuse vanuskordaja 100 000 elaniku kohta
2010	1095	176,5
2011	1166	188,4
2012	1111	180,0
2016	1164	188,6

Allikas: Eesti Vähiregister; Mõõtühik: Juhtude arv 100 000 elaniku kohta; Andmebaas: Tervise Arengu Instituut

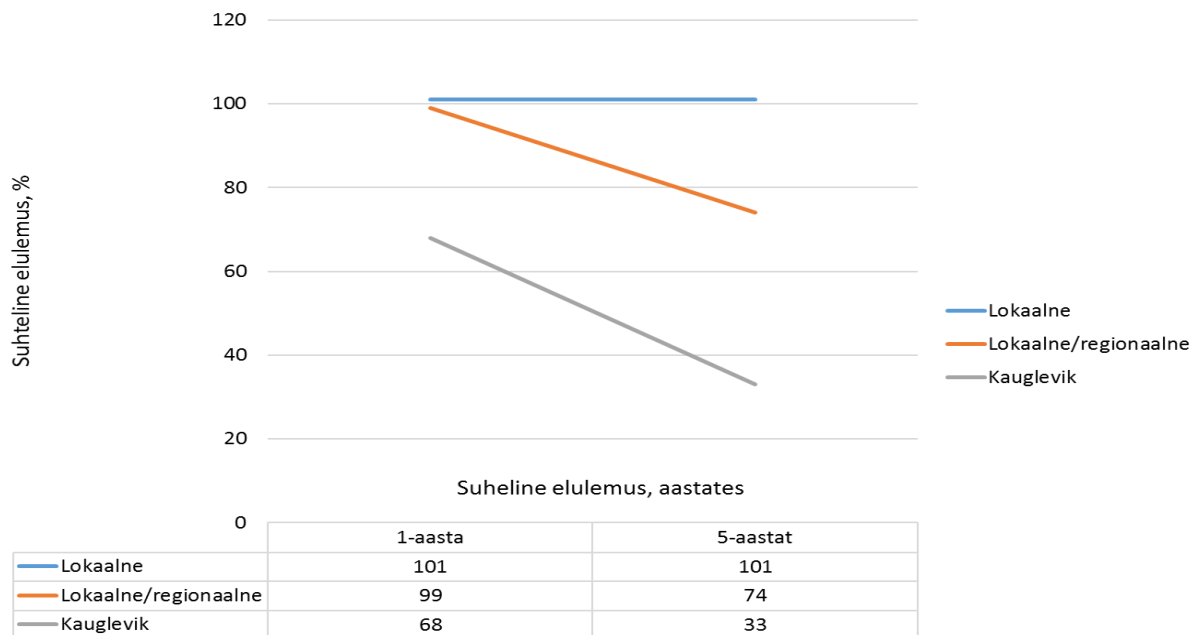
2015.a. avaldatud epidemioloogilise uuringu andmetel oli Eestis 15%-l eesnäärmevähi esmasjuhtudest tegemist kaugmetastaatilise ning 14%-l lokoregionaalselt levinud kasvajaga.

Eesnäärme vähi elulemus.

Kastratsioonresistentne eesnäärmevähk on kauglearenenult seni ravimatu haigus, mille keskmine

elulemus on 1-2 aastat, ehk siis äärmiselt madal võrreldes varases staadiumis kastratsioonitundliku eesnäärmevähiga (*ESMO guidelines, NCCN guidelines*). Sellest tulenevalt on haiguse ravi eesmärgiks elulemuse pikendamine (nii üldine kui progressioonivaba), sümptomite ravi ja elukvaliteedi parandamine. Järgneval joonisel 1 on näidatud ühe- ja viie-aasta elulemus erinevates eesnäärmevähki staadiumites leviku järgi diagnoosimisel.

Joonis 1. Eesnäärmevähki ühe ja viie aasta vanusele standarditud suhteline elulemus leviku järgi diagnoosimisel, Eesti 2010–2014 (esmasjuhud diagnoositud 2005–2014, elulemusanalüüsi periood 2010–2014)



Allikas: Eesti Vähiregister. Andmebaas: Tervise Arengu Instituut.

Suremus.

Euroopa Liidus on eesnäärmevähki suremus 19 inimest 100 000 elaniku kohta. Eesti surmapõhjuste registri andmetel on vastav näitaja ligikaudu 46 inimest 100 000 elaniku kohta (tabel 2) ja meeste vähisuremuse põhjusena on eesnäärmevähk teisel kohal (289 surmajuhtu 2018 aastal). Eesnäärmevähki suremuse näitajalt on Eesti Euroopa riikide seas halvimate hulgas ning seega on Eestis vaja ravi, mis pikendaks eesnäärme vähki patsientide elulemust.

Tabel 2. Eesnäärmevähki surmade arv ja suremuse üldkordaja 100 000 elaniku kohta Eestis aastatel 2014–2018 (*Surma põhjuste register*).

Aasta	SD21: Surmade arv	SD22: Surmad 100 000 elaniku kohta
2014	271	44,09
2015	295	47,92
2016	271	43,91
2017	277	44,73
2018	289	46,36

Kaugelearenenud eesnäärmevähi uuringutes on leitud, et paljud patsiendid ei saa aktiivset ravi, vaid ainult parimat toetavat ravi. Samas on kastratsioonresistentse luumetastaasidega eesnäärmevähi reaalaaja andmetes (*real-time data*) osutatud, et 30% patsientidest saab 3-rea ravi ning 16% 4-rea ravi. Eeltoodu viitab otseselt asjaolule, et vähemalt 1/5 patsientidest võiksid jätkata kasvajaravi ning saada sellest kasu. Seega on suur vajadus pakkuda kaugelearenenud luumetastaasidega eesnäärmevähi patsientidele efektiivset ja ohutut ravi.

Kaugelearenenud kasvajaigete ravis tuleb alati arvestada ka asjaoluga, et ravi eesmärk ei saa olla üksnes elulemuse pikendamine, vaid kaugelearenenud kasvajaigete ravis on esmatähtis elukvaliteedi parandamine, mis tähendab sageli patsiendi üldseisundi paranemist viisil, kus patsient on ravi tulemusena võimeline oma igapäevaste toimingutega iseseisvalt hakkama saama vajades selleks vähem kõrvalabi, sealhulgas ka vähem toetus- ning valuravi.

Kastratsioonresistentse eesnäärmevähi raviks kasutatavate ravimite kasutamiskiiranguks kolmandas ning neljandas ravireas on Eesti Haigekassa rahastuse puudumine või ravimite eeldatavad tõsised kõrvaltoimed, mis on ühest küljest patsiendi elukvaliteeti halvendavad, kuid teisest küljest suurendavad ka ravijuhu kulusid. 177Lu-PSMA ravist tingitud kõrvaltoimete esinemine (s.h. 3-4 astme kõrvaltoimed) on harv ning patsientide ravi siiani publitseeritud uuringutes ei ole katkestatud kõrvaltoimete tõttu.

Et tegemist on isotoopraviga, mille ajal on patsient teatud perioodil isoleeritud spetsiaalsesse varjestatud raviruumi, peab ta olema võimeline enesehoolduseks ehk patsiendi ECOG staatus peab olema ≤ 2 . See omakorda on üheks oluliseks ravi piiravaks teguriks ning loob eelduse patsientide rangeks ravieelseks selektsiooniks.

177Lu-PSMA isotoopravile suunamine toimub üksnes multidistsiplinaarse onkoloogilise konsiiliumi otsusega, mis tagab ravile suunamisel kaalutletud otsuse.

Raviprotseduurile kohaldatakse tervise- ja tööministri 19.12.2018 määruse nr 71 „Meditsiini kiirituse protseduuride kiirgusohutusnõuded, meditsiini kiirituse protseduuride kliinilise auditi nõuded ning diagnostilised referentsväärtused ja nende määramise nõuded“ paragrahvide 4 ja 8 sätteid.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

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

Uue ravimikomponendi 177Lu-PSMA tõendus põhisisusega seotud uuringuid otsiti TÜ Medinfo keskuse abiga, portaalide PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) ja Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) kaudu.

Otsingu märksõnad:

a) 177Lu PSMA RLT; 177Lu-PSMA; 177Lu-PSMA-617; PSMA-617; 177Lu-PSMA-I&T; PSMA-I&T; RLT; radioligand therapy

b) prostate cancer; prostate cancers; cancer, prostate; cancer, prostatic; metastatic castration resistant; castration-resistant
c) efficacy; side effects, overall survival; PSA; prostate specific antigen; quality of life; pain; progression free survival
d) clinical trial

Otsingu filtrid:

Prospective controlled randomized trial
Systematic review
Meta-analysis
Guidelines, Practice Guideline
Cost-effectiveness
Overview

Uuringuid sorteeriti publikatsiooni kuupäeva järgi alates viimasest publikatsiooni kuupäevast. Valikusse kaasati täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates **1. jaanuarist 2017.**

Otsingu tulemusel leiti **üle 80 uuringu**, millest on kajastatud taotluses **6 olulisema uuringu** tulemused ning nendele tulemustele on viidatud ka teistes uuringuartiklites.

Vaatluse alla ei võetud uuringuid, kus oli tegemist väikese valimimahuga (**vähem kui 30 isikut**), artikli täistekst ei olnud kättesaadav, artikkel ei olnud inglisekeelne või ei olnud uuringud temaga otseselt seotud.

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

Hofman MS et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study.

Lancet Oncol. 2018; 19: 825-33 doi: [10.1016/s1470-2045\(18\)30198-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30198-0)

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)*, **esimene prospektiivne 2. faasi kliiniline uuring** – 177Lu-PSMA-617 radionukliidravi metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähi korral.

Uuringugrupp: **30 patsienti**

Sihtgrupp:

≥18 aastased meespatsiendid 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).

ECOG ≤2.

Oodatav eluiga üle 12 nädala.

Puudub kliiniliselt märkimisväärne lüüsihädakajutus, maksa- ja neerupuudulikkus.

	<p>PSMA-PET uuringul on täheldatav haiguskolletes PSMA-ekspressioon ning võrreldes FDG-PET uuringuga ei esine mitte kokkulangevaid haiguskoldeid.</p> <p>26 pt (87%) olid saanud eelnevalt keemiaravi, 14 pt (47%) olid saanud II rea ravi kabazitakseeliga, 25 pt (83%) olid eelnevalt saanud ravi enzalutamiidi või abiraterooniga.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>8 nädalat enne ravi teostati: PSMA-PET uuring, FDF-PET uuring, skeleti stsintigraafia, rindkete-kõhuvaagna KT uuring kontrastainega, neerude stsintigraafia, kilpnäärme funktsiooni uuring ning testosterooni analüüs.</p> <p>2 nädalat enne ravi teostati: kliinilise vere analüüs, uurea, elektrolüütide, maksa näitajate analüüsid, LDH, kaltsiumi ja PSA analüüs.</p> <p>Ravimit ¹⁷⁷Lu-PSMA'd manustati keskmise aktiivsusega 7,5 (4,4-8,7) GBq 6,1-nädalaste (5,3-12,1) intervallidega aeglase intravenoosse infusioonina 2-10 min jooksul kuni 4 korda ühele patsiendile. Hüdratatsiooniks 1,5 l vedelikku suu kaudu. Suukuivuse minimeerimiseks erilisi ettevaatusabinõusid ei kasutatud. SPET/KT kvantitatiivsed salvestused tehti 4, 24 ja 96 h peale ravimi manustamist.</p> <p>Ohutuse hindamiseks korrati vereanalüüse (kliiniline veri, uurea, elektrolüüdid, maksa funktsiooni näitajad ja PSA) 2 ja 4 nädala pärast peale igat ravitsükli.</p> <p>12-nädalasel jälgimisvisiidil lisaks vereanalüüside teostamisele fikseeriti kõrvaltoimed ja korrati radioloogilised uuringud.</p> <p><u>Piirangud:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Puudub kontrollgrupp - Patsientide selektsioon toimus radioloogiliste uuringute fenotüübi alusel, mis välistab ebasoodsa prognoosiga patsientide sattumise uuringugruppi
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Võrdlusgruppi ei olnud.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Patsientide uuringusse skriinimine toimus alates 26.08.2015 kuni 08.12.2016. Skriiniti 43 patsienti, kellest vastas uuringu tingimustele 30 patsienti, kes said ravi. Esimene ravi tehti 22.10.2015, viimane ravi</p>

	<p>18.05.2017. Jälgimise <i>cutoff</i> kuupäev oli 09.11.2017. Patsiente jälgiti kuni 25 kuud (IQR 12,7-25,2) peale viimase raviannuse manustamist.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>1 – Efektiivsus: PSA langus $\geq 50\%$ algväärtusest vastavalt <prostata Cancer Clinical Trials Workong Group 2 (PCWG) kriteeriumitele</p> <p>2 – Toksilisus vastavalt CTCAE 4.03 kriteeriumitele</p> <p>3 – Radioloogilise vastuse hindamine (12 nädala/3 kuu möödudes): CT (mRECIST 1.1), skeleti stsintigraafia, PSMA ja FDG PET/CT</p> <p>4 – Elukvaliteedi hindamine</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>1 – Kokkuvõttes 29 pt-l (97%) esines PSA langus. PSA langust $\geq 50\%$ täheldati 17 patsientidest (57%). Võrdluseks, ravimuringus kabasitakseeliga (<i>de Bono et al. 2010</i>) (8) esines $\geq 50\%$ PSA langust 39% patsientidest. PSA langust $\geq 30\%$ täheldati 76% patsientidest, kuid sama näitaja Ra-223 ALSYMPCA uuringus oli 16% (<i>Parker C et al. 2013</i>) (10)</p> <p>2 – Lu-PSMA ravi oli hästi talutav; varaseid ravimi ülekandega seotud kõrvaltoimeid ja raviga seotud surmasid ei esinenud. Kõige sagedamini esines I astme suukuivust – 26 patsiendil (87%). 3-4 astme trombotsütopeeniat esines 8 patsiendil (27%), kellest 4-l (13%) võis see olla seotud antud raviga. 3 astme aneemia esines 4-l (13%) patsiendil ja neutropeenia 2-l (7%) patsiendil. 1-2 astme iiveldust täheldati 24-48 h peale ravimi manustamist ning see möödus peale iiveldusevastase ravi rakendamist. 3 astme luuvalude tugevnemist esines ühel patsiendil, mis lahenes deksametasooniga.</p> <p>3 – kolme kuu möödudes olid progressioonivabad PSMA-PET ja FDG-PET uuringu ning skeleti stsintigraafia alusel: CR – 40%, PR – 37%, SD – 37%. CT-l oli baasuuringul vistseraalne lesioon 17 pt-l (57%); neist 14-l pt-l täheldati 3 kuu möödudes CR 29%-l ja PR 53%-l ja 7-l pt-l oli PSA progressioon ulatusliku luu ja luudi haaratusega PSMA-PET uuringul.</p>

	<p>4 – 27 pt 30 st (90%) kaebasid enne ravi valudele, mis leevendusid ravi käigus kõigil patsientidel, sealjuures peale esimest ravitsükli vähenesid valud 37% patsientidest. See on parem näitaja võrreldes kabasitakseeli TROPIC uuringu tulemusega, kus vaid 9% patsientidest tundsid valude leevendust. (<i>de Bono et al.</i> 2010) (8)</p> <p>Võrreldes ravieelse seisuga patsientide kognitiivne funktsioon, insomnia, ja valusümptomid paranesid ravi käigus.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Üldine elulemus (OS) Progressioonivaba elulemus (PFS) – aeg PSA uue tõusuni vastavalt PCWG2 kriteeriumitele Dosimeetria (tuumorikolletele ja normaalsetele kudede) - tulemused publitseeritakse eraldi artiklis.</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>OS mediaan oli 13,5 kuud (95% CI 10,4-22,7) OS oli oluliselt pikem grupis, kus esines PSA langus $\geq 50\%$: 17,0 kuud (95% CI 13,5-NA) vrs 9,9 kuud (95% CI 6,8-NA)</p> <p>PSA-PFS mediaan oli 7,6 kuud (95% CI 6,3-9,0) PFS oli oluliselt pikem grupis, kus esines PSA langus $\geq 50\%$: 9,9 kuud (95% CI 7,4-NA) vrs 4,1 kuud (95% CI 3,6-NA)</p> <p>KOKKUVÕTE: uuring kinnitab ravi kõrget efektiivsust, madalat toksilisust ning elukvaliteedi paranemist just valudega mCRPC patsientidel, kelle haigus on progresseerunud peale konventsionaalset kasvavastast ravi.</p>

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

Heck MM et al. Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for radioligand Therapy with 177Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. European Urology, 2018; <https://doi.org/10.1016/j.eur-uro.2018.11.016>

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Ravi tulemus, toksilisus ja prognoosifaktorid 177Lu-PSMA-I&T RLT korral metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähi puhul – kliinilise kogemuse raport</p> <p>Uuringugrupp: 100 patsienti <u>Sihtgrupp:</u> metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga (metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, mCRPC) patsiendid, kes olid enne saanud ravi abiraterooniga või enzalutamiidiga, saanud taksaani-põhist keemiaravi (dotsetakseeli ja/või kabasitakseeliga) või oli keemiaravi vastunäidustatud ning esines PSMA-ekspressioon PET-uuringul.</p> <p>Enamusel haigetest (96%) esinesid luumetastaasid, 87%-l metastaasid lümfisõlmedes ja 35%-l vistseraalsed metastaasid. 57 pt 100-st (57%) olid saanud eelnevalt kolme või enam erinevat raviliiki mCRPC tõttu (mediaan 3; vahemik 1-6). Eluspatsientide jälgimisaja mediaan oli 9,5 kuud (7,0-16,3).</p> <p><u>Piirangud:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ühe keskuse põhine - Kliinilise kogemuse retrospektiivne analüüs - Puudus võrdlusgrupp, kuigi uuringusiseselt võrreldi eraldi vistseraalsete metastaasidega ja vistseraalsete metastaasideta alagruppe
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>177Lu-PSMA-I&T manustati ühe tsükli jaoks doosis 7,4 GBq. Ravimit manustati 6-8-nädalaste intervallidega. Ravitsükli arvu mediaan ühe patsiendi kohta oli 2 (vahemik 1-6). 2, 4 ja 6 ravitsükli oli tehtud vastavalt 85-le, 44-le ja 20-le patsiendile.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Võrdlusgruppi ei olnud. Võrreldi ühe kohordi erinevaid alagruppe.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Detsember 2014 kuni august 2017</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Ravi tulemuse hindamine</p> <ul style="list-style-type: none"> - PSA langus - Kliiniline progressioonivaba elulemus (cPFS) - Üldine elulemus (OS)

<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>1. PSA langus</p> <ul style="list-style-type: none"> - $\geq 30\%$ esines 47 pt-1 (47%) - $\geq 50\%$ esines 38 pt-1 (38%) - $\geq 90\%$ esines 11 pt-1 (11%) <p>Eraldi hinnati ravivastust alagruppides vistseraalsete metastaasidega patsientidel ja vistseraalsete metastaasideta patsientidel – vistseraalsete metastaasidega patsientide PSA langus oli kesisem: maksimaalne PSA langus $\geq 50\%$ vists. met-ga alagrupis oli 26% patsientidest ning vists. met-ta alagrupis 45% patsientidest.</p> <p>Leiti, et PSA vastus RLT-le on tihedalt seotud OS-ga. <i>Landmark</i> analüüsis hinnati ravivastust PSA languse alusel 12 nädalat peale ravi - maksimaalne PSA langus $\geq 50\%$ oli seotud</p> <ul style="list-style-type: none"> - pikema cPFS-ga – mediaan 8,1 kuud vrs 0,4 kuud, $p=0,001$; vahe 7,4 kuud (95% CI 5,8-9,0) - pikema OS-ga - mediaan 16,7 kuud vrs 6,2 kuud, $p=0,007$; vahe 10,5 kuud (95% CI 1,4-19,6) <p>2. cPFS mediaan 4,1 kuud (95% CI 2,4-5,7); <u>vistseraalsete metastaasidega</u> pt-1 oli cPFS mediaan 3,1 kuud ja ilma <u>vistseraalsete metastaasideta</u> - 5,9 kuud (vahe 2,8 kuud (95% CI 0,8-6,4))</p> <p>3. OS mediaan 12,9 kuud (95%CI 9,9-15,9); vistseraalsete metastaasidega pt-1 oli OS mediaan 7,6 kuud ja ilma vistseraalsete metastaasideta 14 kuud (vahe 6,6 kuud (95% CI 3,0-10,2)).</p> <p><u>Mitmemõõtmelise Cox regressiooni mudeli</u> alusel leiti, et madala OS prognoosifaktoriteks on vistseraalsete metastaaside olemasolu ($p=0,006$) ja kõrge LDH (laktaat-dehüdrogenaas) väärtus ($p<0,001$).</p> <p>Vistseraalsete metastaasidega patsientide ravitulemused (PSA langus $\geq 50\%$ - 38% patsientidest, cPFS mediaan 4,1 kuud, OS mediaan 12,9 kuud) on võrreldavad <i>Rahbar et al.</i> (2017) (3) saadud tulemustega sama alagrupi patsientidel - PSA langus $\geq 50\%$ - 33% patsientidest ja OS mediaan 56 nädalat.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Ravi toksilisuse/ohutuse hindamine</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>G1-2 mitte-hematoloogilised kõrvaltoimed:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mööduv kserostoomia esimesel 2 nädalal peale

	<p>ravi - 24 pt-l; - nõrkus/jõuetus - 20 pt-l; - isu kaotus - 10 pt-l; - kõhulahtisus - 7 pt-l.</p> <p>G3-4 mitte-hematoloogilisi kõrvaltoimeid ei esinenud. G3-4 hematoloogilised kõrvaltoimed: - aneemia - 9 pt-l; - neutropeenia - 6 pt-l; - trombotsütopeenia - 4 pt-l.</p> <p>Ühelgi patsiendil ei katkestatud ravi kõrvaltoimete tõttu.</p> <p>KOKKUVÕTE: hilisstaadiumis mCRPC patsientidel on ravi seotud kergete toksiliste kõrvaltoimetega ning kõrge kasvajakvastase aktiivsusega (hea raviefektiivsusega). PSA langus $\geq 50\%$ 12 nädalat peale RLT on otseses seoses pikema cPFS-ga ja OS-ga ning ravitulemust mõjutavad vistseraalsete metastaaside olemasolu ning LDH väärtus.</p>
--	--

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

Rahbar K et al. PSMA targeted radioligandtherapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival.

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2018, 45: 12-19

<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3848-4>

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

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

PSMA märkalud-radioligandteraapia metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähi korral peale keemiaravi, abiraterooni ja/või enzalutamiidi – üldise elulemuse (**OS**) **retrospektiivne analüüs.**

Uuringugrupp: 104 patsienti

Sihtgrupp: metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähiga patsiendid, kes olid enne saanud vähemalt ühe rea keemiaravi (docetakseeli ja/või kabazitakseeliga) ja hormoonravi vähemalt ühe järgmise generatsiooni ravimiga (enzalutamiidiga ja/või abiraterooniga).

Enamusel haigetest (97%) esinesid luumetastaasid, 77% lümfisõlmedes metastaasid ja 32% vistseraalsed metastaasid.

	<p>Kõik pt olid saanud eelnevalt vähemalt ühe rea keemiaravi ning hormoonravi abiraterooni (80%) või enzalutamiidiga (82%); mõlemat hormoonravi olid saanud 61% patsientidest.</p> <p>177Lu-PSMA-617 ravi otsus oli tehtud interdistsiplinaarse konsiiliumi käigus: ravi määrati patsientidele, kellel muud ravivõimalused vastavalt mCRPC ravijuhistele olid ammendunud ja esines haiguse progressioon.</p> <p>PSMA-PET/CT või PET/MRT abil kinnitati PSMA ekspressioon tuumorikolletes. Neerude stsitnigraafia oli tehtud enne ravi alustamist ülemiste kuseteede obstruktsiooni välistamiseks. Täiendavate vereanalüüside abil välistati neeru-, maksapuudulikkus ja luuüdi supressioon.</p> <p>Mõõdeti mitmeid verenäitajaid enne ravi alustamist ning vaadati nende korrelatsiooni OS-ga. Patsientide <u>alagruppide diferentseerimiseks</u> valiti kolm <i>cut-off</i> näitajat: ravieelne PSA mediaan 360 ng/ml; alkaalne fosfataas (ALP) 220 U/L; LDH 225 U/L.</p> <p><u>Piirangud:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - retrospektiivne analüüs - patsiendid said erineva arvu ravitsükleid (pikema OS-ga patsiendid said rohkem ravitsükleid) <p>Erinevate parameetrite mõju hindamisel OS-le analüüsiti mitmeid ravieelseid ja jälgimisajal saadud tulemusi kasutades Kaplan-Meieri kalkulaatorit, logaritmilise astaku (<i>log-rank</i>) teste ja Coxi võrdeliste riskide regressiooni mudeleid (<i>Cox proportional hazards regression models</i>). Regressiooni analüüsi tulemused näidati riskitihedusena (<i>hazard ratio</i>, HR) vastavuses 95% usaldusvahemikuga (<i>confidence intervall</i>, 95% CI).</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>177Lu-PSMA'd manustati keskmiselt 6,1 GBq (IQR 5,9-6,3) aeglase intravenoosse boolusena (30-60 sekundi jooksul), millele järgnes 1000,0 ml füsioloogilise lahuse manustamine. Ravimit manustati 8-nädalaste intervallidega kuni haiguse progressioonini, patsiendi surmani või kuni patsiendi keeldumiseni edasisest ravist.</p> <p>Patsientide ravitsüklike arvu mediaan oli 3 (vahemik 1-8).</p>

	<p>Suukuivuse minimeerimiseks jahutati süljenäärmeid külmakottidega alates 30 min enne ravimi manustamist kuni 4 h peale manustamist.</p> <p>SPET/KT salvestused tehti vähemalt üks kord 48 h pärast ravimi manustamist.</p> <p>Patsiendid hospitaliseeriti ja peale raviprotseduuri lubati koju kui nendest lähtuv kiirgusfoon oli alla 3.5 mSv/h mõõdetuna 2 m kauguselt patsiendist.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusgruppi ei olnud. Võrreldi ühe kohordi erinevaid alagruppe.
4.2.4 Uuringu pikkus	Detsember 2014 kuni detsember 2016
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Üldine elulemus (OS) = aeg alates ravi esimese tsükli saamisest kuni surmani, ükskõik mis põhjusel.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>OS mediaan oli 56 nädalat (95% CI: 50,5-61,5).</p> <p>Ühemõõtmeline nalüüs näitas, et OS oli pikem – 62,9 nädalat (95% CI: 51,5-74,3) patsientidel, kellel esines mistahes PSA langus võrreldes nendega, kellel täheldati PSA progressiooni – neil oli OS 47 nädalat (95% CI: 39,5-54,6); HR 0.38 (95% CI 0,19-0,67).</p> <p>OS ja PSA languse määrade (>50% või <50%) vahel olulist diferentseerumist ei leitud (log-rank P=0,1).</p> <p>Siiski toodi välja astmelise analüüsi tulemused, kus leiti, et PSA languse määr on OS prognoosifaktor – PSA langus peale esimest ravi tsükli ≥20.87% oli hinnatud parimaks cutpoint'iks OS mediaaniga 68 nädalat (95% CI 57,9-78,1) vrd 44 nädalat (95% CI 38,5-49,5) nendel, kellel PSA languse määr oli madalam; HR 0,28 (95% CI 0,15-0,51).</p> <p>Erinevate parameetrite ühemõõtmelises analüüsis leiti, et <u>algsed PSA ja LDH väärtused, vistseraalsete metastaaside olemasolu, II rea keemiaravi ja eelnev ravi 223-Ra-ga</u> ei oma olulist mõju OS-le.</p> <p>Parameetrite mitmemõõtmelises, patsiendi vanusele ja vistseraalsete metastaaside olemasolule kohandatud analüüsi tulemusel kinnitati, et PSA languse määr ≥20.87% peale esimest ravitsükli on tugevas seoses OS prognoosiga.</p> <p>Vistseraalsete metastaaside puudumine võib samuti pikendada OS, kuid antud populatsioonis ei ole see statistiliselt oluline.</p>

<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Ravi efektiivsuse hindamine (<i>response rate, RR</i>)– biokeemilise vastuse kujunemine, mida hinnati PSA $\geq 50\%$ langusega (<i>According to the Prostate Cancer Work group 3 Criteria, a PSA decline $\geq 50\%$ was considered as a response</i>).</p> <p>Kuna ravitsüklite arv erinevatel patsientidel oli erinev, siis hinnati <u>PSA maksimaalset langust peale esimest ravitsükli/vahetult enne teist ja võrreldi seda näitajat üldise elulemusega.</u></p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>PSA langust mistahes ulatuses täheldati 70 pt-l (67%) ja PSA langust $\geq 50\%$ täheldati 34 pt-l (33%) peale esimest ravitsükli vahetult järgmise ravitsükli eel.</p> <p>KOKKUVÕTE: uuring kinnitas, et tegemist on efektiivse ravimeetodiga, mis pikendab OS kaugele arenenud mCRPC patsientidel, kes on eelnevalt saanud nii keemia- kui hormoonravi abiraterooni ja/või ezalutamiidiga. Mõju elulemuse pikendamisele on veelgi tugevam kui peale esimest ravitsükli esineb $\geq 20.87\%$ PSA langust.</p>

<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p> <p><i>von Eyben FE et al. Third-line treatment and (177)Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2018, 45: 496-508. https://doi.org/10.1007/s00259-017-3895-x</i></p>	
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Kolmanda rea ravi ja 177Lu-PSMA RLT metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähi korral: süstemaatiline ülevaade – ravi efektiivsuse ja kõrvaltoimete võrdlus</p> <p>Süstemaatiline ülevaade hõlmab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>ravi 177Lu-PSMA-ga</u> – 12 artiklit/uuringut – 669 patsienti (keskmine vanus 70 a, IQR 69-71); - <u>kolmanda rea ravi</u> – 16 artiklit/uuringut – 1338 patsienti (keskmine vanus 70 a, IQR 69-71). <p>Artiklites võeti aluseks iga uuringu patsiendi-põhine hindamine kasutades parameetrilist ja mitte-parameetrilist statistikat. Ravivastuse sagedus kalkuleeriti proportsionaalselt ravile reageerinud</p>

	<p>patsientide suhtarvuna kõigisse patsientidesse. Artiklites, kus oli rohkem kui üks ravivastuse hindamise parameeter, valiti kõrgema (parima) näitajaga parameeter. Tõsiste kõrvaltoimete sagedus kalkuleeriti proportsionaalselt 3-4 astme kõrvaltoimete esinemise sageduse suhtarvuna kõigisse patsientidesse. Meta-analüüsis kasutati juhusliku efekti mudelit (<i>random-effects model</i>) kuna nii patsientide kui ravide seas oli varjatud heterogeensust.</p> <p>Publikatsioonide nihete hindamiseks kasutati mõlema raviviisi artiklite lehter-diagrammi (<i>funnel plots</i>). Nii Lu-PSMA artiklite kui kabazitakseeliga artiklite osas ei täheldatud publikatsiooninihkeid.</p> <p>Meta-analüüsi tulemusel genereeriti artiklite blobogramm (<i>forest plot</i>) PSA $\geq 50\%$ languse sageduse summeerimiseks.</p> <p>Üldise elulemuse (OS) hindamiseks arvutati uuringutes väljatoodud OS mediaani mediaan ja kvartiilide vahe (<i>interquartile range, IQR</i>).</p> <p>Antud süstemaatiline ülevaade sisaldab rohkem teemakohaseid artikleid kui varasem ülevaade (<i>Calopedos et al, 2017</i>) (15) ning siit olid välja arvatud ainult abstraktidena publitseeritud andmed.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>177Lu-PSMA-617 või 177Lu-PSMA-I&T manustamine mCRPC patsientidele – 1/3 patsientidest said I ravitsükli, teine/3 II ravitsükli, kolmas/3 III või rohkem ravitsükleid.</p> <p>Ravimi manustatav aktiivsus oli ligikaudu 6,0 GBq iga ravitsükli kohta.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Kolmanda rea ravi saavad mCRPC patsiendid. Esimeseks süsteemse ravi ravimiks oli kõigil juhtudel dotsetakseel. Ravivastuse puudumisel mindi üle kolmanda rea süsteemsele ravile – abiraterooni (21% patsientidest), enzalutamiidi (45% patsientidest), kabazitakseeliga (34% patsientidest).</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Otsiti teemakohaseid artikleid Pubmed'ist, mis olid publitseeritud kuni September 2017</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>1 – Raviefektiivsus 2 – Kõrvaltoimed</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>1 – Raviefektiivsus - <u>RLT grupis (177Lu-PSMA-617 ja 177Lu-PSMA I&T)</u> 51%-I (95% CI 43-60%) esines PSA langus $\geq 50\%$. 29%-I (IQR 8-36%) patsientidest esines objektiivne</p>

	<p>remissioon, kusjuures ravitsüklike suurem arv oli otseses seoses suurema objektiivse remissiooniga.</p> <p>OS mediaan oli 14 kuud. Kusjuures patsiendid PSA langusega $\geq 50\%$ peale III ravitsükli elavad oluliselt pikemalt võrreldes nendega, kelle PSA langes vähem.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Kolmanda rea ravi grupis</u> <p>21%-l (95% CI 16-27%) esines PSA langus $\geq 50\%$.</p> <p>Objektiivse remissiooni sageduse mediaan oli 15% (IQR 13-20%).</p> <p>OS mediaani mediaan oli 11 kuud (7-20). OS mõjutavad ECOG staatus, hemoglobiini ja alkaalse fosfataasi tase veres.</p> <p>2 – Kõrvaltoimed</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>RLT grupis</u> <p>G3-4 trombotsütopeenia 2%-l patsiendil. Kserostoomia 8%-l patsiendil. Ühtegi ravi kõrvaltoimete tõttu pole katkestatud.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Kolmanda rea ravi grupis</u> <p>10%-l juhtudest lõpetati ravi enzalutamiidiga kõrvaltoimete tõttu. 23%-l juhtudest lõpetati ravi kabazitakseeliga kõrvaltoimete tõttu.</p> <p>KOKKUVÕTE: mCRPC ravis on 177Lu-PSMA parema ravitulemusega ning omab vähem kõrvaltoimeid võrreldes kolmanda rea süsteemse raviga.</p> <p>Antud süstemaatiline ülevaade on korrelatsioonis kaugele arenenud eesnäärmevähi konsensus-konverentsi 2017a raportiga (Advanced Prostate cancer Consensus Conference, APCCC) (16). Süstemaatilise ülevaate autorid leiavad, et APCCC 2017 poolt on ebaotstarbekas nõuda 177Lu-PSMA raviefektiivsuse tõendamist randomiseeritud ravimuuringus kui samas, kolmanda rea ravi soovitatakse ilma sarnast tõendust nõudmata.</p> <p>Tõendus põhine meditsiin eelistab toetuda ravi otsuste tegemisel pigem süstemaatilisele ülevaatele kui ekspert-arvamuse alternatiivile.</p> <p>Juhul kui randomiseeritud uuringud puuduvad, peaksid raviarstid valima 177Lu-PSMA ja kolmanda rea ravi vahel toetudes raviefektiivsuse tulemustele ja kõrvaltoimete esinemise tugevusele ning sagedusele.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	
---	--

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

Kim YJ et al. Therapeutic Responses and Survival Effects of 177Lu-PSMA-617Radioligand Therapy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Meta-analysis

Clinical Nuclear Medicine 2018; 43: 728-734 DOI: 10.1097/RLU.00000000000002210

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>177Lu-PSMA radioligandravi terapeutiline vastus ja mõju elulemusele metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähi korral: meta-analüüs</p> <p>Meta-analüüs hõlmab 10 <u>retrospektiivset</u> uuringut (sh 2 multitsentrilist uuringut), kokku 455 patsienti. Patsientide arv ja vanus ei olnud piiratud.</p> <p>Artikleid skooriti Newcastle-Ottawa skaala järgi mitte-randomiseeritud uuringute kvaliteedi hindamiseks meta-analüüsis. Kvaliteediskaala oli grupeeritud 3 kategooriasse: valimi valik (selection), võrreldavus (comparability), tulemus (outcome) – kõikidel uuringutel oli kvaliteediskoor ≥ 7.</p> <p>Publikatsioonide nihete hindamiseks kasutati lehterdiagrammi (<i>funnel plots</i>) ning Egger testi diagrammide asümmeetria hindamiseks: diagrammide visuaalsel vaatlusel ei leitud tõendeid publikatsioonide nihkes ravivastuse ja elulemuse hindamisel; Eggeri testi alusel ei esinenud ka diagrammi asümmeetriat.</p> <p><u>Piirangud:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) kõikide artiklite näol oli tegemist retrospektiivsete uuringutega, enamus neis ühekeskuse põhised ning suhteliselt väikeste uuringurühmadega; 2) raviannus ja läbiviidud ravikordade arv oli mõnevõrra erinev; 3) keskenduti ainult terapeutilisele efektile läbi PSA languse.
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Meta-analüüsi arvati sellised artiklid/uuringud, mis sisaldasid ravivastuse tulemust (ravi efektiivsust) ja/või elulemuse näitajaid 177Lu-PSMA ravi korral metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähi patsientidel.</p>

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusgruppi ei olnud.
4.2.4 Uuringu pikkus	Teemakohaste artiklite otsing portaalidest: Medline, Embase, Cochrane Library, mis olid publitseeritud seisuga Jaauar 2018 .
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Terapeutiline vastus ehk raviefektiivsuse hindamine peale esimest ravitsükli . Hinnati PSA langust üldiselt ja PSA langust üle 50%.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Üldist <u>PSA langust</u> peale esimest ravitsükli täheldati 68% (95% CI, 36,55%-72,22%) – I^2 statistika alusel esines minimaalne heterogeensus tulemuste vahel. <u>PSA langust üle 50%</u> esines 34,45% (95% CI, 30,14%-38,97%) - I^2 statistika alusel esines minimaalne heterogeensus tulemuste vahel.</p> <p>Antud tulemused on võrreldavad kabasitakseeli raviefektiivsuse tulemustega - <u>PSA langus üle 50%</u> esines 39,2% (95% CI, 33,9%-44,5%). (8) <i>De Bono JS et al. Lancet. 2010; 376: 1147-1154.</i></p> <p>KOKKUVÕTE: 177Lu-PSMA radioligandravi esimese ravitsükli järgselt esineb PSA langust ca 2/3 patsientidest ning ca 1/3 esineb PSA langust üle 50% ulatuses – tegemist on efektiivse ravimeetodiga metastaatilise kastatratsioon-resistentse eesnäärmevähi korral.</p>
(8)4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Elulemuse (OS) hindamine. Elulemuse hinnati kui <i>hazard ratio</i> (HR) üldisest elulemusest vastavalt üldisele PSA langusele ja üle 50%-le PSA langusele peale esimest ravitsükli .
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Elulemuse hinnati <u>üldise PSA languse</u> korral 3 uuringu alusel - koondatud (<i>pooled</i>) HR oli 0,29 (95% CI, 0,21-0,40; I^2 statistika alusel heterogeensus tulemuste vahel ei esinenud).</p> <p>Elulemuse hinnati <u>üle 50% PSA languse</u> korral 2 uuringu alusel - koondatud (<i>pooled</i>) HR oli 0,82 (95% CI, 0,21-0,40; I^2 statistika alusel esines minimaalne heterogeensus tulemuste vahel).</p> <p>KOKKUVÕTE: igasuguse PSA langusega peale esimest 177Lu-PSMA ravitsükli kaasneb elulemuse pikenemine; PSA näitaja üle 50%-lise langusega ei kaasne märkimisväärset elulemuse pikenemist.</p>

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

Yadav MP et al. Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.

American Journal of Roentgenology. 2019; 213: 275-285.

<https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.18.20845>

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.

Radioligandravi 177Lu-PSMA-ga metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähi korral: **süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs**

Süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs hõlmab 17 ravi efektiivsuse ja ohutuse uuringut, kokku 744 patsienti – 14 prospektiivset ja 3 retrospektiivset uuringut; ühes artiklis olid esitatud II faasi kliinilise uuringu tulemused (*Hofman M. et al, Lancet Oncol 2018*).(1)

Mediaani ja keskmise patsiendi vanuse mediaan kõikidest uuringutest 72 aastat (IQR, 71-73 aastat).

Kõik 744 patsienti olid **metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähi haiged** ning enne 177Lu-PSMA ravi olid saanud **mitmeid erinevaid raviseid** (mediaan, 3 erinevat raviliini; 1-7).

Artiklite kvaliteedi hindamine viidi läbi Newcastle-Ottawa skaala järgi mitte-randomiseeritud kohort-uuringute jaoks. Kõikidel uuringutel oli kvaliteediskoor 7-9, mida hinnati heaks.

Piirangud:

- 1) tulemuste heterogeensus – väike patsientide arv igas eraldi võetud uuringus, erinevus haiguse staadiumis, erinevad eelnevalt saadud raviread, ravimi dooside mõningane erinevus, kaasnev vähivastane ravi, ravi ja jälgimise kestvuse erinevus;
- 2) kõik uuringud olid võrdlusgrupita (*single-arm*);
- 3) kõigis 17 artiklis oli äratoodud PSA langus, kuid vaid 8-s hinnati objektiivset ja molekulaarsest vastust ning üldist elulemust; 5-s artiklis hinnati progressioonivaba elulemust.

<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Süsteematilise ülevaate teostamisel jälgiti Cochrane Collaboration juhiseid.</p> <p>Varasemad publitseeritud 177Lu-PSMA ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta tehtud süstemaatilisi ülevaateid ja meta-analüüse kasutati ainult rist-kontrollimiseks.</p> <p><u>Artiklite/uuringute sissearvamiskriteeriumid:</u> PSMA radionukliidravi uuring; originaal artikkel (kliiniline uuring või <i>trial</i>); <i>single arm</i> (võrdlusgrupita); patsientide arv 10 või rohkem; käimasolevate ravimuuringute piloot-tulemused; biokeemiline PSA vastus; objektiivne vastus; üldine elulemus (OS); progressioonivaba elulemus (PFS); toksilisus.</p> <p><u>Artiklite/uuringute väljaarvamiskriteeriumid:</u> mitte inglise keelsed; lühiülevaated; abstraktid; kirjad toimetajale; ravijuhud; ülevaateartiklid; meta-analüüsid; artiklid radiokeemia, prekliiniliste uuringute, biodistributsiooni ja dosimeetria kohta.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Meta-analüüsil saadud tulemusi võrreldi ajalooliste kontroll-uuringutega.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Teemakohaste artiklite otsing portaalidest: Medline, Embase, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, mis olid publitseeritud seisuga August 2018.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>PSA vastus 177Lu-PSMA RLT-le (radioligandteraapia). Analüüsiti PSA langust üldiselt ja PSA langust üle 50%.</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Üldise PSA languse sagedusest tekitatud lehter-diagrammi (<i>funnel plot</i>) alusel ei leitud publikatsiooni nihkeid.</p> <p>Üldist PSA langust täheldati 75% (95% CI, 70%-79%) patsientidest – I^2 statistika alusel esines heterogeensus publikatsioonide vahel.</p> <p>PSA üle 50% languse sagedusest tekitatud lehter-diagrammi (<i>funnel plot</i>) alusel ei leitud publikatsiooni nihkeid.</p> <p>PSA langust üle 50% esines 46% (95% CI, 40%-53%) patsientidest - I^2 statistika alusel esines heterogeensus publikatsioonide vahel.</p> <p>Eelis: uuringus saadud kõrged raviefektiivsuse koondatud näitajad (PSA languse suhtes) on saadud suure patsientide populatsiooni hindamisel (744</p>

	<p>patsienti). Selleline patsientide kohort on sarnane kabasitakseeli III faasi kliinilise uuringu rühmaga TROPIC (XRP6258) (9) – üle 50% PSA langus oli täheldatud 39,2% patsientidest kabasitakseeli grupis võrreldes käesolevas uuringus saadud 46%-ga.</p> <p>KOKKUVÕTE: vaatamata uuringute/publikatsioonide heterogeensusele ja piirangutele omab 177Lu-PSMA radioligandravi efektiivset kasvavastast toimet ja on ohutu metastaatilise kastatratsioon-resistentse eesnäärmevähi korral.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Objektiivne ravivastus vastavalt RECIST kriteeriumitele; 2) Molekulaarne ravivastus vastavalt PERCIST kriteeriumitele; 3) Üldine elulemus (OS); 4) Progressioonivaba elulemus (PFS); 5) Ravi ohutus.
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Objektiivne ravivastus</u> vastavalt koondatud tulemustele (175 patsienti) – osaline remissioon 37,2%-l; stabiilne haigus 38,3%-l; haiguse progressioon 24,5%-l. 2) <u>Molekulaarne ravivastus</u> vastavalt koondatud tulemustele (167 patsienti) – osaline vastus 74 patsiendil; stabiilne haigus 39 patsiendil; haiguse progressioon 54 patsiendil. 3) <u>Üldine elulemus (OS)</u> – mediaani-keskmise mediaan oli 13,7 kuud (IQR, 8-14 kuud). Antud meta-aanalüüsis 177Lu-PSMA ravi korral OS mediaan oli 13,7 kuud, mis on võrreldav platseebo grupiga Alpharadin uuringust (Symptomatic Prostate Cancer Patients trial, 10), kus OS näitaja oli 11,2 kuud – 177Lu-PSMA grupis oli OS 2,5 kuud pikem kui Alpharadini platseebo-grupis. <p>Lisaks, on OS pikkus võrreldav ka teise-rea hormoonraviga (abiraterooniga) – antud meta-analüüsis saadud OS 177Lu-PSMA ravi korral 13,7 kuud versus 14,8 kuud abiraterooniga (11).</p> <p>Samas, on antud meta-analüüsis saadud OS 177Lu-PSMA ravi korral madalam kui dotsetakseeli kasutamisel iga 3 nädala tagant - 13,7 kuud versus 18,7 kuud dotsetakseeliga (12). Kuid vaatamata dotsetakseeli paremale ravitulemusele,</p>

	<p>saadavad keemiaravi alati väljendunud kõrvaltoimed nagu müelosupressioon, gastrointestinaalne toksilisus, neuropaatia, alopeetsia, kardiaalset toksilisust (13). 177Lu-PSMA ravi korral on kõrvaltoimed väga minimaalsed.</p> <p>4) <u>Progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan oli 11 kuud (IQR, 7,6-13,7 kuud).</u> Dotsetakseeli kasutamisel iga 3 nädala möödudes on PFS 3,8 kuud ning kui lisada dotsetakseelile prednisooni, siis pikeneb PFS kuni 38 kuuni (12). Ilmselt siin ongi see aeg, millal kaaluda 177Lu-PSMA ravi.</p> <p>5) <u>Toksilisus</u> – enamus uuringuid publitseerisid madala astme toksilisust: - hemoglobiini langus 23% patsientidest (IQR, 7-35%) - leukopeenia mediaan 14,2% patsientidest (IQR, 8-25%) - trombotsütopeenia mediaan 15% patsientidest (IQR, 6-24%) - nefrotoksilisus 9,5 % patsientidest (IQR, 0-20%) - süljenäärmete toksilisus 14,5% patsientidest (IQR, 5,5-33,5%)</p> <p>KOKKUVÕTE: Kuna 177Lu-PSMA toksilisus on väga madal (võrreldes keemiaraviga) on see ideaalne ravivõimalus nendele patsientidele, kes ei talu dotsetakseelravi või kellel on ulatuslik luuüdi haigus.</p>
--	---

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Iiveldus - kuni 20% Nõrkus - kuni 25% Suukuivus - kuni 20%
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Müelotoksilisus (raske, G3-G4) - alla 10%
Rasket kõrvaltoimet	Raske astme kõrvaltoimet esineb harva. Müelotoksilisus (raske, G3-G4) - alla 10% – ebaselge, kas tegemist on kasvaja tingitud, eelnevate ravidega seotud või isotoopraviga seotud kõrvaltoimega
Võimalikud tüsistused	Ei esine.
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 apomorfinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.

Kõrvaltoimeid (**iiveldus, oksendamine**) saab kontrolli all hoida iiveldusevastase raviga (ondansetroon või granisetron maksimaalselt 1–2 päeva jooksul).

Raske müelotoksilisuse korral (leukopeenia ja trombotsütopeenia) 177Lu-PSMA-ravi katkestatakse; **aneemia** korral on näidustatud erütrotsüütide massi ülekanne vahetult enne isotoopravi protseduuri või aneemia kujunemisel.

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.

Tuginedes publitseeritud teadusartiklitele on 177Lu-PSMA isotoopravi ehk radioligandteraapia PSMA-ga (PSMA-RLT) laialt kasutuses Euroopas (enamuse teadusartikleid on ilmunud Saksamaa keskustelt) alates 2015 aastast, mil seda esmakordselt teostati Heidelbergi Ülikoolihaiglas Saksamaal ja Austraalias.

Saksamaal on PSMA-RLT olnud kasutusel osaliselt *compassionate use programm* alusel, Austraalias aga peamiselt kliiniliste ravimuringute raames.

Lisaks on võimalik saada 177Lu-PSMA ravi USA mitmetes keskustes nii kliinilistes uuringutes kui erahaiglates. Samuti on võimalik saada 177-Lu PSMA ravi mõnedes Norra, Austria, UK, Türgi, Iisraeli haiglates. Lätis on 177Lu-PSMA ravi võimalik erahaiglas.

Meie naaberriikides **Soomes ja Rootsis** on käesolev ravi kompenseeritud riiklikul tasandil sotsiaalkindlustusabi vahenditest.

Käesolevaks hetkeks puuduvad publitseeritud 3 faasi randomiseeritud kliinilised uuringud 177Lu-PSMA-RLT kohta ning antud raviviis ei ole veel jõudnud rahvusvahelistesse onkoloogia ravijuhistesse. Seda osaliselt põhjusel, et tegemist on EL-st alguse saanud ravimetoodikaga, mistõttu USA-s baseeruvatel maailma juhtivatel ravimtööstusetel puudub oluline huvi ravimetoodika kiiret kasutuselevõttu soodustada. Selle asemel on alustatud uuringuid põhimõtteliselt analoogse, kuid beetakiirguse asemel alfakiirgust emiteeriva isotoobiga märgistatud PSMA-ravi väljatöötamiseks.

2018 aastal *Lancet Oncology* avaldas esimese prospektiivse, II faasi kliinilise uuringu tulemused (Lu-PSMA trial, *Hofman, M et al*), kus leidis tõendust **ravimi kõrge efektiivsus, vähene toksilisus ning elukvaliteedi paranemine** metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähiga patsientidel.

Arvuliselt erineva patsiendihõlmatusena, ühe- või mitmekeskuselisi teadusuuringuid PSMA-RLT kohta on publitseeritud hulgaliselt ning nende süstemaatiliste ülevaadete ja meta-analüüside alusel on tegemist ravimeetodiga, mis **lisaks kõrgele efektiivsusele ja vähesele toksilisusele parandab patsiendi toimetulekut ja elukvaliteeti, pikendab progressioonivaba elulemust (PFS) ja osaliste andmete põhjal ka üldist elulemust (OS).**

Kuna arvesse tuleb võtta, et **tegemist on ravisobivuselt piiratud patsientide grupiga ning ravimetoodika on teostatav ainult spetsialiseeritud keskustes**, siis suuremahuliste kliiniliste uuringute korraldamine sellisele grupile on tehniliselt keerukas ja majanduslikult ebaefektiivne. Sellistele limiteeritud ja sisuliselt heterogeensete ravigruppidega patsientidele rakendatakse onkoloogias tõenduspõhisuse hindamisel eelkõige väiksemahulisi keskusepõhiste uuringute andmete hindamist. Võrreldavad andmed koondatakse vastavalt võimalusele meta-analüüsidesse või ülevaate artiklitesse.

Alates 2018. aasta maist on käivitatud rahvusvaheline, prospektiivne, multitsentriline randomiseeritud **III faasi kliiniline uuring** (VISION, NCT03511664), kus hinnatakse 177Lu-PSMA ravi progresseeruva PSMA-positiivse metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähi patsientidel võrdluses parimat toetavat ravi saavate patsientidega. Kliinilise uuringu esmaseks tulemusnäitajaks on üldine elulemus (OS); teisteks näitajaks on radioloogiline progressioonivaba elulemus (rPFS) ning lisaks hinnatakse ravi ohutust, elukvaliteedi näitajaid ja tervishoiuökonomilisi aspekte. Kliinilisse uuringusse on plaanitud kaasata 750 patsienti, oodatav uuringusse värbamise lõpukuupäev on mai 2021 a. Uuringut sponsoreerib ravimifirma Endocyte.

2019. aasta augustis avaldati **Euroopa Nukleaarmeditsiini Assotsiatsiooni ravijuhis** 177Lu-PSMA radionukliidteraapia kohta (177Lu-PSMA-RLT). Ravijuhises on muuhulgas äratoodud ka **eetiline aspekt** - vaatamata ravimi EMA/FDA registreerimise ja III faasi kliinilise uuringu tulemuste puudumisele on siiski käesolev ravimeetod kooskõlas **Helsingi deklaratsiooniga** – kui puuduvad tõestatud tõhususega sekkumised, võib arst eksperdilt saadud soovitude ja patsiendilt saadud informeeritud nõusoleku järel kasutada mitte-tõestatud tõhususega sekkumist, kui see annab lootust päästa elu, taastada tervist või leevendada kannatusi.

Ühtlasi juhime tähelepanu asjaolule, et antud patsientide **grupp ei ole suur**, kuna hõlmab vaid neid kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsiente, kelle objektiivsed ja subjektiivsed tervisenäitajad lubavad kaaluda kasvajavastase ravi jätkamist (hinnanguliselt **16% kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsientidest**, kes on eelnevalt kõik Eestis võimaldatavad kompenseeritavad raviread läbinud).

Oleme sarnases olukorras, nagu mõned aastad tagasi **177Lu-Dotatate isotoopraviga neuroendokriinsete kasvajate (NET)** korral. Ka siis oli isotoopravi efektiivsus ja ohutus tõendatud mitmete maailma suurimate neuroendokriinkasvajate keskuste kliiniliste uuringutega ning 177Lu-Dotatate ravi oli laialdaselt kasutuses hästi varustatud ja kompetentsetes nukleaarmeditsiinikeskustes üle maailma enne randomiseeritud III faasi kliiniliste uuringute tulemuste (NETTER-1 Trial) publitseerimist 2017. aastal. **Alates 2011 aastast oli NET isotoopravi kättesaadav ka Eestis ning EHK poolt kantud tervishoiuteenuste nimekirja alates 2012 aastast.**

Kaugelearenenud eesnäärmevähi uuringutes on leitud, et paljud patsiendid ei saa aktiivset ravi, vaid ainult parimat toetavat ravi. Seega **on suur vajadus pakkuda kaugelearenenud metastaasidega kastratsioon-resistentse eesnäärmevähi patsientidele efektiivset ja ohutut ravi**, milleks on tänapäeval radioliganteraapia 177Lu-PSMA-ga.

177Lu-PSMA isotoopravi näol ei ole tegemist alternatiivse ravimeetodiga – see on **ainuvõimalik ravimeetod** metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähiga patsientidele, kellel haigus progresseerub kättesaadava standardravi foonil või on standardravi ammendunud või esineb talumatus standardravi suhtes.

Nimetatud asjaolusid arvestades loodame, et EHK leiab vahendid ka nende levinud eesnäärmevähiga patsientide raviks, kellel muud raviviisid on ammendunud/pole võimalikud, sarnaselt NET isotoopravile aastatel 2011/2012.

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.

Alternatiivse kasvajavastase ravi võimalused puuduvad.

Kõik eelnevad raviread on patsiendi jaoks ammendatud, osutunud ebatõhusaks (esineb haiguse progressioon ravi foonil) või on patsiendile talumatud ja patsient on olenemata üldseisundist suunatud parimale toetavale ravile.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>	
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	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷ Lu-labelled PSMA-ligands (177Lu-PSMA-RLT)	2019	Metastaatilise, kastratsioon-resistentse eesnäärmevähi korral patsientidele, kellel alternatiivsed (standardsed) ravimeetodid on ammendunud või patsiendile talumatud ning ravieelsel uuringul esineb adekvaatne PSMA-ligandide kogunemine haiguskolletes PET-uuringul.	Ravijuhis ei kasuta määratlemisel tõendus põhise klassifikatsiooni. Toetudes üldiselt kasutatavale diagnostika ja ravi tõendus põhise klassifikatsioonile saab antud ravi klassifitseerida tõendus põhise tasemele II ehk vähemalt üks hästi läbiviidud kuid väike ja piiratud tõendus põhiseuga randomiseeritud kliiniline uuring. Soovituse tugevus vastavalt eeltoodule on B . (Bellomo R et al. 2006) (14)
		Alternatiivset kasvjavastast ravi ei ole, alternatiiviks on parim toetav ravi.	

<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
<p>Taotletavale teenusele ei ole alternatiivset kasvavastase suunitlusega ravi, mistõttu ei ole võimalik otsesid tulemusnäitajaid esile tuua. Sellest hoolimata saab, arvestades taotletava teenuse madalat toksilisust ning patsientide hoolikat ravieelset selektsiooni, eeldada lühiajalist mõju patsiendi tervisele, eelkõige elukvaliteedi paranemist ja toetusravi vajaduse vähenemist.</p> <p>Eeltoodust olenemata tooksime esile National Institute for Health and Care Excellence (NICE) tõendus põhise otsingust kaks suuremahulist süstemaatilist ülevaadet, mis puudutavad 177Lu-PSMA RLT-d (mõlemad süstemaatilised ülevaadet on kajastatud tõendus põhise kirjeldavas pk 4.2 ja märgitud kirjanduse loetelus nr 4 ja nr 6).</p> <p>Esimeses süstemaatilises ülevaates (<i>von Eyben et al, 2018</i>) on võrreldud 177Lu-PSMA ravi kolmanda rea süsteemse raviga (abirateroon, ensalutamiid, kabasitakseel), kus isotoopravi 177Lu-PSMA-ga on osutunud tõhusamaks (PSA väärtuse langus $\geq 50\%$ esines 51%-l patsientidest isotoopravi grupis ja 21% kolmanda rea süsteemse ravi grupis) ning vähem kõrvaltoimeid esile kutsuvaks. Ensulutamiidi kasutamisel 10%-l patsientidest ja kabasitakseeli kasutamisel 23%-l patsientidest ravi katkestatakse kõrvaltoimete tõttu, samas isotoopravi korral ühelgi patsiendil ei katkestatud ravi kõrvaltoimete tõttu.</p> <p>Teises süstemaatilises ülevaates ja meta-analüüsis (<i>Yadav et al, 2019</i>) leiti, et 177Lu-PSMA ravi järgselt esines PSA väärtuse langus $\geq 50\%$ ca 46%-l patsientidest. Antud tulemust võrreldi varasemalt läbiviidud kabasitakseeli III faasi kliinilise uuringu (TROPIC, XRP6258) tulemusega, kus ravijärgselt PSA väärtuse langust $\geq 50\%$ täheldati 39,2%-l patsientidest. Lisaks võrreldi antud süstemaatilises ülevaates ka üldise elulemuse (OS) näitajaid, mis olid paremad 177Lu-PSMA ravi korral võrreldes platseebogrupiga Alpharadin Sümptomaatilise Prostata vähi patsientide uuringust (13,7 kuud vrs 11,2 kuud) ning jäid samaväärseks varasemate uuringute tulemustel teise rea hormoonravi abiraterooniga võrreldes (13,7 kuud vrs 14,8 kuud). Täiendavalt märgitakse, et hormoon- ja keemiaravi tekitavad ravi käigus tõsiseid kõrvaltoimeid: nt dotsetakseeli kasutajatest 67%-l patsientidest esinevad toksilised kõrvaltoimed (<i>Schweizer et al, Med Oncol 2016</i>), mida ei ole täheldatud 177Lu-PSMA ravide korral.</p> <p>Nagu eespool juba sai märgitud, 177Lu-PSMA RLT puhul ei ole tegemist alternatiivse raviviisiga, vaid selle rakendamine on eeskätt mõeldud uroloogilise multidistsiplinaarse onkokonsiiliumi otsusel ja nendel juhtudel, kus haigus progresseerub tõendus põhise standardse ravi foonil või on kättesaadav ravi patsiendile talumatu ehk teisisõnu – standardravi on ammendunud ja patsiendile on jäänud valikusse vaid parim toetav ravi.</p>			
<p>6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus</p>			

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.

1. Patsiendi registreerimine haigla infosüsteemi: patsient vormistatakse registratuuris statsionaarsele ravile – isikuandmete kontroll, elektroonse haigusloo avamine, haigusloo väljatrükk
radioloogia registratuur – registraator, 5 min

2. Radiofarmatseutikumi valmistamine:

- ravimi vastuvõtmine, dokumentide kontrollimine, ravimi pakendi radioaktiivse saastatuse kontrollimine, dokumentide allkirjastamine, ravimi arvele võtmine;
- viaalis saabuva ravimi aktiivsuse kontrollimine dooskalibraatoris, ravimi doseerimine süstlasse, süstla markeerimine ning transportimine ravimi manustamise ruumi –

radiofarmaatsiaruum – kokku 2 radioloogiaõde/tehnikut; kokku 30 min

3. Patsiendi ettevalmistamine s.h. radiofarmatseutikumi manustamine:

- vereanalüüside võtmine, veenikanüüli paigaldamine/markeerimine,
- 0,9% NaCl lahuse tilkinfusioonisüsteemi töökorda seadmine ja ülekande läbiviimine,
- külmakottide paigaldamine süljenäärmete piirkonda,
- perfuusori töökorda seadmine: ravimiga süstla paigaldamine perfuusoris, intravenoosse ülekandesüsteemi loputamine 0,9% NaCl lahusega,
- kaitsevahendiga varjestatud ravimi intravenoosne ülekanne perfuusori abil –

SPET-seadme ruum – 1 radioloog, 2 radioloogiaõde/tehnikut, 100 min

4. Seadme kalibreerimine: seadme töökorda seadmine –

SPET seadme ruum ja tehniku (õe) tööjaama ruum – 2 radioloogia füüsikut/inseneri/meditsiinifüüsikut, 10 min

5. Uuringu ettevalmistamine: patsiendi andmete sisestamine SPET seadme andmebaasi, salvestusprogrammide ettevalmistamine, –

SPET seadme ruum, tehniku (õe) tööjaama ruum – 1 radioloogiaõde/tehnik, 1 radioloog, 10 min

6. Haige positsioneerimine ja uuringu salvestamine: ravimi manustamise järgselt patsiendi positsioneerimine SPET seadmel, salvestuste tegemine (ühe raviprotseduuri raames toimub 4 salvestust) –

SPET seadme ruum ja tehniku (õe) tööjaama ruum – 2 radioloogiaõde/tehnikut, 2 arsti-radioloogi, kokku 270 min

7. Uuringu järeltöötlus: salvestatud uuringute sumbuuskorrektsiooni tegemine ja saatmine haigla pildipanka ning radioloogi tööjaama –

SPET seadme ruum, tehniku (õe) tööjaama ruum – 1 radioloogiaõde/tehnik, 1 radioloog, 10 min

8. Digitaalse NM pildi kirjeldamine: salvestatud uuringupiltide rekonstruktsioonide tegemine ja kvantitatiivne analüüs; dosimeetiline analüüs; uuringutulemuste interpreteerimine, uuringuvastuse kirjutamine elektroonilisse infosüsteemi –

radioloogi tööjaama ruum – 1 radioloogia füüsikut/inseneri/meditsiinifüüsikut, 1 radioloog, 100 min

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla nuklearmeditsiini osakond AS Ida-Tallinna Keskhaigla nuklearmeditsiini keskus SA Tartu Ülikooli Kiinikumi nuklearmeditsiini osakond</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>Statsionaarselt</p>
<p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Onkoloogia</p>
<p>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></p>	<p>Ei ole määratud</p>
<p>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></p>	
<p>Nuklearmeditsiini arst/radioloog; nuklearmeditsiini osakonnas töötav radioloogiatehnik, kes on saanud väljaõppe isotoopravide teostamiseks; meditsiinifüüsik, kes on saanud väljaõppe isotoopravi dosimeetria alal. Koolitused on korraldatud/rahastatud teenuse osutaja või sõltumatu organisatsiooni poolt – näit. Rahvusvaheline aatomienergia agentuur (IAEA), Ülemaailme radionukliid- ja molekulaarteraapia assotsiatsioon (WARMTH), Euroopa nuklearmeditsiini assotsiatsioon (EANM). Koolitusekulu ei kuulu teenuse hinna arvestusse.</p>	
<p>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></p>	
<p>Teenuse läbiviimiseks vajalik personal: 2 radioloogi/nuklearmeditsiini arsti;/ 2 nuklearmeditsiini teraapia alal väljaõppe saanud radioloogiaõde/tehnikut; 2 radioloogia füüsikut/inseneri/meditsiinifüüsikut; 2 osakonna abilist/hooldajat ja 1 registraator/sekretär/klienditeenindaja. Vajalikud meditsiiniseadmed: gammakaamera (SPET), radiofarmatseutikumide kättesaadavus, dooskalibraator, perfuusor ravimi manustamiseks. Vajalikud ruumid: protseduuriruum, raviruum/palat, radiofarmaatsiaruum, arsti tööjaamaruum, SPET-seadme ruum, tehnikute tööjaamaruum, jäätmeruum.</p>	

Vajalik on ööpäevaringne valmisolek vähemalt 1 ööpäevaks.
Kõikides eelpool mainitud osakondades (PERH, ITK, TÜK) on nõutud valmisolek tagatud.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2018
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	2018 a – 1 patsient, 1 raviprotseduur 2019 a – 9 patsienti (s.h. 2018 a ravi alustanud pt), 25 raviprotseduuri
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	AS Ida-Tallinna Keskhaigla nuklearmeditsiini keskus
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	79468
8.6 Ravi tulemused Eestis	<p><u>Seisuga 29.11.2019 on ravi saanud kokku 9 patsienti:</u> 2 patsienti on saanud 1-ravitsükli 3 patsienti – 2-ravitsükli 1 patsient – 3-ravitsükli 1 patsient – 4-ravitsükli 1 patsient – 5-ravitsükli 1 patsient – 6-ravitsükli</p> <p>Kahel patsiendil on ravi katkestatud: ühel peale II ravitsükli põhahaiguse progressiooni tõttu ja teisel peale I ravitsükli kaasuva haiguse progressiooni tõttu.</p> <p>Arvestades väikest patsientide gruppi ning asjaolu, et enamusel patsientidel on ravi veel pooleli, ei ole olemasolevad andmed representatiivsed. Sellest hoolimata võib esmase ravikogemuse andmeid lugeda positiivseteks.</p> <p>Subjektiivne enesetunde paranemine ehk elukvaliteedi paranemine on täheldatud kõigil 7-l patsiendil, enamusel juba peale esimest ravitsükli.</p> <p>Biokeemiline vastus PSA languse näol esineb kõigil patsientide, neist kahel on PSA langus >50%.</p> <p>Hetkel on ühel patsiendil saavutatud haiguse stabiliseerumine (<i>stable disease</i>), ühel osaline ravivastus (<i>partial response</i>) ja ühel täielik</p>

	<p>ravivastus (<i>complete response</i>). Teistel patsientidel on ravivastust veel vara hinnata.</p> <p>Kõik patsiendid talusid ravi hästi; vaid ühel patsiendil tekkis ühe ravitsükli ajal iiveldus ning ta vajab ühekordselt iiveldusevastast ravimit.</p>
--	--

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 arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	10	4	40
2. aasta	15	4	60
3. aasta	20	4	80
4. aasta	20	4	80
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>			
<p>Esimese aasta jooksul (2019) on ühes keskusel ravitud 9 patsienti üle Eesti (5 patsienti TÜK-st ja 4 patsienti ITK-st). Kui lisanduvad Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja sellega võrgustunud haiglate patsiendid, on oodata ravi vajavate patsientide mõningast tõusu.</p>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel			
<i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviastutused.</i>			
9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Onkoloogia	30	
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Onkoloogia	25	
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Onkoloogia	25	

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Analüüsid.
<i>Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	EHK tervishoiuteenuse kood 79400 (Nuklearmeditsiinilise protseduuri planeerimine). Statsionaarne voodipäev.

<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Alternatiivselt on kasutatav parim toetav ravi, mis ei ole tervishoiuteenusena kodeeritav.</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <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>Uus teenus ei asenda olemasolevaid teenuseid. Teenuseks kvalifitseeruvatel patsientidel on kogu seni võimalik standardravi ammendatud/ei ole patsiendile talutav. Kirjeldatud teenus on patsiendile ainus kasvajakavastane ravivõimalus.</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>Patsiendid ei ole raviasutuse ega EHK jaoks uued, vaid on juba varasemalt saanud erinevat kasvajakavastast ravi.</p>
<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>. <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. 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>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Iivelduse korral granisetron või ondansetron – vajadusel maksimaalselt 1-2 päeva. 2) Valude korral jätkub eelnevalt määratud ravi. 3) PSMA-stsintigraafia või PSMA-PET uuring, mis teostatakse ravi määramise käigus haiguse leviku täpsustamiseks ja RLT sobivuse otsustamiseks. 4) PSMA-stsintigraafia või PSMA-PET uuring korraldatakse ravi lõppedes ja vajadusel haiguse progressiooni hindamiseks ravi ajal, et hinnata ravi jätkamise otstarbekust.
<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>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Alternatiivseks raviks on parim toetav ravi.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud</i></p>	<p>Võrdlused parima toetava raviga töövõimetuse kestusele puuduvad. Töövõimetuse kestvust hindavaid teaduspublikatsioone ei ole.</p>

<i>andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehnikoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Ravimi lõplik hind haigla apteegile: ■■■■■ eur + 9% km

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Kulutõhususe teaduspublikatsioone ei ole.

Vastavalt eelinfolde koostab kulutõhususe Eesti Haigekassa.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
		Kulutõhususe teaduspublikatsioone ei ole.

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

⁹ Kätesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>		
<p>Isiku omaosalust ei rakendata.</p>		

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>	<p>Tervishoiuteenuse väärkasutamise ei ole tõenäoline. Teenust osutatakse ainult multidistsiplinaarse onkoloogilise konsiiliumi otsusel mis garanteerib patsientide eelneva hoolika selektsiooni ning ravi viiakse läbi spetsialiseerunud nuklearmeditsiini osakondades.</p> <p>Raviprotseduurile kohaldatakse tervise- ja tööministri 19.12.2018 määruse nr 71 „Meditsiini kiirituse protseduuride kiirgusohutusnõuded, meditsiini kiirituse protseduuride kliinilise auditi nõuded ning diagnostilised referentsväärtused ja nende määramise nõuded“ paragrahvide 4 ja 8 sätteid.</p>
<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>	<p>Tervishoiuteenuse liigkasutamise ei ole tõenäoline. Teenus määratakse üksnes kogu eelneva EVs kompenseeritava tõenduspõhise ravi ammendumisel, patsiendi objektiivsed ja subjektiivsed tervisenäitajad peavad olema sobilikud ravi läbiviimiseks, multidistsiplinaarne onkoloogiline konsiilium peab olema raviotsuses heaks kiitnud ning haiguse progressiooni korral ravi lõpetatakse.</p>
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p> <p><i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>	<p>Patsiendi isikupära ega eluviis ravi tulemust ei mõjuta.</p>

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>	
Teenust osutatakse ainult spetsialiseerunud nuklearmeditsiinikeskustes.	

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 paberikandjal koopiad.

Järgnevate viidatud allikate elektroonsete või paberoriginaalide kättesaamisel abistab vajadusel dr Anne Poksi – anne.poksi@itk.ee

1. Hofman MS et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncology* 2018; 19: 825-33 doi: [10.1016/s1470-2045\(18\)30198-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30198-0)
2. Heck MM et al. Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for radioligand Therapy with 177Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *European Urology*, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.eur-uro.2018.11.016>
3. Rahbar K et al. PSMA targeted radioligandtherapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018, 45: 12-19 <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3848-4>
4. von Eyben FE et al. Third-line treatment and (177)Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018, 45: 496-508. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3895-x>
5. Kim YJ et al. Therapeutic Responses and Survival Effects of 177Lu-PSMA-617Radioligand Therapy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Clinical Nuclear Medicine* 2018; 43: 728-734
DOI: 10.1097/RLU.0000000000002210
6. Yadav MP et al. Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Roentgenology*. 2019; 213: 275-285. <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.18.20845>

7. Kratochwil C et al. **EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with 177Lu-labelled PSMA-ligands (177Lu-PSMA-RLT).** *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04458-3>
8. de Bono JS et al. **Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial.** *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X
9. Oudard S **TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer.** *Future Oncology* 2011 Apr;7(4):497-506. doi: 10.2217/fo.11.23
10. Parker C et al. **Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer.** *The New England Journal of Medicine* 2013; 369:213-223 DOI: 10.1056/NEJMoa1213755
11. de Bono JS et al. **Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer.** *The New England Journal of Medicine* 2011; 364:1995-2005 DOI: 10.1056/NEJMoa1014618
12. Tannock IF et al. **Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer.** *The New England Journal of Medicine* 2004; 351:1502-1512 DOI: 10.1056/NEJMoa040720
13. Shelly M et al. **Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer.** *Cochrane Database Systematic Review* 2006 Oct 18;(4):CD005247. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005247.pub2>
14. Bellomo R et al. **Evidence-based medicine: Classifying the evidence from clinical trials – the need to consider other dimensions.** *Critical Care* 2006, 10:232 doi:10.1186/cc5045
15. Calopedos RJS et al. **Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis.** *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20, 352–360. doi:10.1038/pcan.2017.23
16. Gillessen S et al. **Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017.** *European Urology* 2018; Volume 73, Issue 2, Pages 178–211. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.002>

Taotluse esitamise kuupäev	vt digiallkiri
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	vt digiallkiri

Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri

Kui taotlus esitatakse mitme erialatühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".

vt digiallkiri

Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts – Marju Kase, marju.kase@kliinikum.ee

Eesti Nuklearmeditsiini Selts – Sergei Nazarenko, sergei.nazarenko@gmail.com

Eesti Onkoloogide Selts – Margit Valgma, margit.valgma@regionaalhaigla.ee

Eesti Uroloogide Selts – Martin Kivi, martin.kivi@itk.ee

28.november 2019.a.

Anne Poksi
Taotluse koostanud tiimi juht
Anne.Poksi@itk.ee