

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	1. Taotletav uus teenus: „PET uuring PSMA-ga“ 2. Olemasoleva teenuse „79451 PET lisauuring FDGga“ nimetuse muutmine, kehtestades uueks nimetuseks „PET lisauuring“
Taotluse number	1393
Kuupäev	21.04.2020.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Hinnatakse, kas teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes. Vajadusel esitatakse omapoolsed täiendused/parandused koos selgituste ja põhjendustega ning viidetega vastavatele allikatele, mille põhjal on soovitusel tehtud.

Positronemissioontomograafia uuring prostataspetsiifilise membraani antigeeniga seonduva ligandiga, mis on märgistatud radioaktiivse 68Ga või 18F-ga (PET uuring PSMA-ga, PSMA-PET).

Taotluses esitatud PSMA-PET osutamise näidustused – **eesnäärmevähi leviku diagnostika kasvaja primaarse staadiumi määramine keskmise ja kõrge progressiooniriskiga patsientidel ning staadiumi määramine kasvaja biokeemilise retsidiivi korral** – on õiged, asjakohased ning põhjendatud. Neil näidustustel PSMA-PET-uuringu kasutamise kohta on olemas tõenduspõhised andmed ja uuring on kinnitunud rahvusvahelistesse ravijuhistesse, millele tuginevad igapäevatoos ka Eesti uroloogid ja onkoloogid.

PSMA-PET näidustusi kajastab näiteks Euroopa Uroloogia Assotsiatsiooni eesnäärmevähi ravijuhise <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#5> peatükis 5.3 primaarse staadiumi määramise kontekstis, peatükis 6.2 persisteriva haiguse (radikaalse prostatektoomia või radioterapia järel püsival kõrge PSA taseme korral), peatükis 6.3 biokeemilise retsidiivi kontekstis ning peatükis 6.5 kastratsiooniresistentse metastaatilise eesnäärmevähi ravivaliku (mh 177-Lu-PSMA radioligandteraapia) kontekstis.

Euroopa Medikamentoosse Onkoloogia Seltsi (ESMO) eesnäärmevähi ravijuhis <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/prostate-cancer> näeb PET/CT kasutamise ette keskmise ja kõrge retsidiiviriskiga patsientidel haiguse leviku täpsustamiseks ja staadiumi määramiseks, kuid et ravijuhis pärineb aastast 2015, on selles soovitatud veel koliin-PET-uuringut, mis on aga pärast PSMA-PET-uuringu heakskiitmist rahvusvahelise ekspertpaneeli (onkoloogid, uroloogid, radioloogid, nuklearmeditsiin) fookusgrupi poolt (Fanti et al: Consensus on molecular imaging and theranostics in prostate cancer. 2018) (6) tänaseks valdavalt kasutuselt kadunud, asendunud PSMA-PET-iga.

22. märtsil 2020 avaldati Hofman MS et al. poolt *The Lancet*'is PSMA-PET-i käsitleva prospektiivse randomiseeritud III faasi uuringu *proPSMA* tulemused. Vaid mõni päev

pärast uuringutulemuste avaldamist *The Lancet*'is, kajastas ESMO uuringut kiitvalt <https://www.esmo.org/oncology-news/psma-pet-ct-is-a-suitable-replacement-for-conventional-imaging-in-high-risk-localised-prostate-cancer> (7).

Analüüsin uuringut tabelis punktis 3.6.

Eesti uroloogide ja onkoloogide rahulolu PSMA-PET-uuringuga, mis on varem teostatud kuvamisuuringutega (peamiselt kogu keha kompuutertomograafia ja luustiku stsintigraafia) võrreldes kõrgema tundlikkuse ja spetsiifilisusega, näitab uuringu intensiivne tellimine: **2018**, niipea kui uuring Eestis kättesaadavaks sai, teostati Eestis **303** PSMA-PET-uuringut, **2019** aga juba **413** uuringut.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud eesnäärmevähi iseloomustus on adekvaatne: haigestumist ja levimust hinnates ning haigete elulemust ja surmapõhjuseid analüüsides on taotluses tuginetud Tervise Arengu Instituudi andmebaasidele ja registritele, sh Eesti Vähiregistri andmetele.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

3.1 Austraalia teadlaste eestvedamisel on viimastel aastatel tehtud mitu hea disainiga kõrge-kvaliteedilist uuringut, milles PSMA-PET kasutamine on leidnud tugevat tõendust.

Taotluses on esimesena kajastatud eesnäärmevähi biokeemilise retsidiivi kontekstis enim-hinnatud ja -tsiteeritud uuringut **Roach PJ et al. *The Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study.*** J Nucl Med January 1, 2018 vol.59;1.

Taotluses ja ka uuringu autorite poolt on uuringu piiranguna välja toodud, et uuriti patsiendi käsitluse muutuse kavatsust (4-5 nädalat pärast PSMA-PET uuringut täitsid raviarstid küsimustiku, mille alusel analüüsiti, kas ja kuidas PSMA-PET muutis patsiendi käsitlust, ning kas PSMA-PET leid kirjeldas varem teadmata lokaalset levikut, lokaalseid või kaugmetastaase), kuid ei kontrollitud, kas käsitlust ka tegelikult muudeti.

Kommentaariks: mina seda asjaolu uuringu oluliseks puuduseks ei pea – nagu uuringu pealkiri ja sõnastatud eesmärk ütlevad, sooviti uurida PSMA-PET-uuringu mõju haige edasise käsitluse plaanile (...*on Management Intent* ...), mitte aga tegelikule käsitlusele (*on Management* ...). PSMA-PET-uuringu mõju haige edasisele käsitlusele koos edasise ravitulemuste ning elulemuse analüüs oleks juba hoopis teine, kahtlemata ka oluline ja huvipakkuv, uuring.

PSMA-PET muutis käsitluse plaani 62%-l biokeemilise retsidiiviga patsientidest (seejuures ka väga madala, isegi <0,2 ng/ml, PSA juures).

Primaarse staadiumi hindamise grupis muutus käsitluse plaan 21%-l juhtudest; seejuures ei esinenud erinevust keskmise ja kõrge progressiooniriskiga patsientide grupi vahel (taotluses ekslikult „*Keskmise ja kõrge progressiooni riskiga patsientide grupis käsitlus ei muutunud.*“).

Uuringu teisese tulemusnäitajana hinnati **kasvaja avastamine täiendavates, seni teadmata lokaliseerimistes.** (1)

Kommentaariks: Kasvaja avastamine täiendavates, seni teadmata lokaliseerimistes mõjutab oluliselt patsiendi edasist käsitlust, võib teda säästa tarbetust/valest ravist: näiteks kui selgub, et tegemist on lokaalse retsidiiviga, on võimalik rakendada kuratiivset stereotaktiilist kiiritusravi; oligometastaatilise haiguse korral on võimalik

metastaatiliste lümfisõlmede kirurgiline eemaldamine või üksikute kaugmetastaaside stereotaktiline kiiritusravi; kauglevikuga haiguse korral saab viivitamatult alustada süsteemset ravi, säästes haiget prostatalooži kiiritusravist jm võimalikud kombinatsioonid.

Taotluses kajastatud 2019 avaldatud 2 tugevat, heakvaliteedilist metaanalüüsi (Zhou, et al ja Wu, et al) kinnitavad PSMA-PET-uuringu ülikõrget, võrdlusmeetodite näitajaid oluliselt ületavat sensitiivsust ja spetsiifilisust:

3.2. **Zhou J et al** *Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Skeletal Radiology, 2019* analüüsis 2006 – 2018 a. avaldatud 24 artiklit (uuritavate arv uuringus 16–194), millest 6 hindas **PSMA-PET/KT**, 11 **KoliinPET/KT**, 7 **NaF-PET/KT**, 9 **MRT** ja 16 **luustiku stsintigraafia diagnostilist väärtust eesnäärmevähi luumetastaaside avastamisel**. Arvutati erinevate uuringumeetodite koondatud sensitiivsus ja spetsiifilisus ning 95% usaldusvahemik (CI).

PSMA-PET/CT luumetastaaside avastamise koondatud sensitiivsus (97%), spetsiifilisus (100%) ja AUC (100%) ületasid võrdlusmeetodite vastavad näitajad.

- *per* patsient oli kõige sensitiivsem ja spetsiifilisem meetod PSMA-PET;

- *per* lesioon oli kõige sensitiivsem meetod NaF-PET. (2)

Kommentaariks per patsient/per lesioon analüüsile: see, kas haigel on 7 või 10 luumetastaasi (siin on NaF-PET kindlasti tundlikuim, samas üpris ebaspetsiifiline uuring), ei muuda tema käsitlust. Hoopis olulisem on PSMA-PET võime lisaks luumetastaasidele avastada ka lümfisõlme- ja vistseraalseid metastaase, st eelistatav PSMA-PET-uuring, nn „one-stop-shop“.

3.3. **Wu H et al.** *Diagnostic Performance of 68Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. World J Mens Health. 2019* analüüsis **PSMA-PET ja MRT diagnostilist täpsusest keskmise ja kõrge progressiooniriskiga eesnäärmevähi diagnostikas enne radikaalset prostatektoomiat**. Analüüsitud 13 uuringus, kokku 1597 patsiendiga, olid PSMA-PET koondatud sensitiivsus ja spetsiifilisus paremad kui MRT-uuringul: 65 vs 41 ja 94 vs 92; samuti oli parem AUC: 92 vs 83. (3)

Mõlema, nii Zhou kui Wu metanalüüsi juures pean oluliseks rõhutada/täiendada, et ehkki esimene neist keskendus PSMA-PET luumetastaaside avastamise võimele võrdluses teiste uuringumeetoditega ja teine lümfisõlmede avastamisele võrdluses MRT-uuringul, siis PSMA-PET-uuringul kuvatakse ühe uuringu käigus korraga nii kasvajat prostatas või retsidiivkasvajat prostataloožis, metastaatilisi lümfisõlmi nii vaagnas kui ka mujal kehas, luumetastaase, ja ka vistseraalseid metastaase (metastaase teistes organites). PSMA-PET on unikaalne uuring, mille **oluline lisaväärtus** tuleneb lisaks kõrgele sensitiivsusele ja spetsiifilisusele just **uuringu kompleksusest**.

3.4. Veel pean väga oluliseks taotluse lisaandmetega esitatud prospektiivset multitsentrilist kliinilist uuringut mis võrdles **PSMA-PET uuringut standarduuringutega:**

McCarthy M et al. *A Multicenter Prospective Clinical Trial of 68Gallium PSMA HBED-CC PET-CT Restaging in Biochemically Relapsed Prostate Carcinoma: Oligometastatic Rate and Distribution Compared With Standard Imaging*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jul 15;104(4):801-808. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.03.014. Epub 2019 Mar 16.

Uuriti 238 varase biokeemilise retsidiiviga eesnäärme vähi patsienti, kellel oli teostatud kas prostatektoomia või kiiritusravi. Kõigile oli tehtud biokeemilise retsidiivi diagnostikaks kõhu-vaagna KT ja luustikustintigraafia. Vastavalt tulemusele jagati haiged 2 rühma:

1. kellel standarduuringud ei leidnud metastaase, ning
2. kellel standarduuringutel oli tegemist oligometastaatilise (kuni 3 metastaasi) haigusega.

1. grupis (KT-l ja luustintigraafial haigust ei avastatud): **avastas PSMA-PET 74% patsientidest metastaasid**. Nendest 57% oli tegemist oligometastaatilise haigusega.

2. grupis (KT-l ja luustintigraafial oligometastaatiline haigus): PSMA-PET kinnitas oligometastaatilise haiguse diagnoos 49% haigetest; **41% patsiendi staadium muutus oligometastaatiliseks multimetastaatiliseks**. 4 patsiendil (10%) PSMA uuringul metastaasi diagnoos ei kinnitunud. (4)

Kommentaariks: Tegemist on leidudega, mis oluliselt muudavad ravistrateegiat. Uuringus toodigi teisese tulemusnäitajana välja ravistrateegia muutus:

1. grupis 57% patsientidest, kellel oli tegemist oligometastaatilise haigusega, saab tõenäoliselt rakendada lokaalset ravi ning süsteemse ravi alustamist saab edasi lükata. Samas 17% selle grupi, KT-l ja luustiku stsintigraafial patoloogilise leiuta haigetest, osutusid kaugmetastaasidega haigeteks, kes vajaksid juba süsteemset ravi;

2. grupis, KT-l ja luustiku stsintigraafial oligometastaasidega haigete grupist 41% avastati PSMA-PET abil tegelikult multimetastaatiline haigus, kellele lokaalse ravi teostamine pole õigustatud, kes vajavad hoopis süsteemset ravi.

3.5 Taotluses kajastatud **Tan, N et al**, *Imaging of Prostate Specific Membrane Antigen Targeted Radiotracers for the Detection of Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Definitive Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *The J of Urology* 2019 avaldatud süstemaatiline ülevaade uuringutest, kus osalesid **biokeemilise retsidiiviga eesnäärmevähi patsiendid, kellel varasemalt oli teostatud radikaalne eesnäärme eemaldamine või kes olid saanud kiiritusravi. Hinnati PSMA-PET eesnäärmevähi avastamismäära võrreldes histoloogiaga.**

Kuigi uuringu puuduseks on analüüsitud 43 uuringu (kokku 5113 patsienti) mõõdukas/nõrk tõendus – esines oluline uuringute heterogeensus ja publikatsioonide nihe, valdavalt oli tegemist ühekeskuseliste retrospektiivste kohortuuringutega – võiks minu arvates seda uuringut vaadelda esimesena kommenteeritud Roach'i uuringu mõningase täiendusena.

Nimelt töid Roach ja kaasautorid välja, et ehkki nende uuringus avastati väga paljudel haigetel uusi kasvajakoldeid, ei kavatsetud neid 94% juhtudest biopteerida. Ühelt poolt näitab see raviarstide kõrget usaldust PSMA-PET leiu suhtes, usutakse, et avastatud kolded on tõeselt positiivsed eesnäärmevähi kolded, ja kindlasti oligi see paljude Roachi uuringu haigete puhul õigustatud käitumine (arvestades, et tegemist oli tõestatud eesnäärmevähiga patsientidega). Kuid, nagu rõhutavad ka Roach kaasautoritega, ei tohi unustada, et PSMA kogunemist võib esineda ka mõningate teiste pahaloomuliste

kasvajate korral, mõnede healoomuliste kasvajate korral ja füsioloogilistes struktuurides (sümpaatilised ganglionid). Seepärast on tervitav Tan et al analüüs, mis kasutas referents-standardina histoloogilist uuringut pärast PSMA-positiivse kolde biopsiat või kirurgilist eemaldamist. Mõnedel juhtudel kasutati referents-standardina ka hilisemat kordusuuringut, kinnitamist alternatiivse kuvamisuurinuga või PSA taseme languse alusel pärast kiiritusravi.

Referents-standard kinnitas PSMA-PET leiu 95,6% juhtudest. (5)

3.6 Järgnevalt esitan värskeima (avaldatud 22.03.2020) PSMA-PET-i käsitleva uuringu, mis on ühtlasi esimene prospektiivne randomiseeritud uuring PSMA-PET-i rollist eesnäärmevähi esmase staadiumi määramisel.

Hofman MS, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multi-centre study. Lancet; Published online 22 March 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7) (7)

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringurühmade lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringurühmi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Prospektiivses randomiseeritud multitsentrilises (10 Austraalia haiglat) III faasi uuringus osales 302 histoloogiliselt tõendatud, kõrge progressiooniriskiga (st PSA \geq 20 ng/ml, ISUP Grade 3–5 või \geqT3 kasvaja) eesnäärmevähi patsienti blokk-randomiseeriti I grupp (e kontrollgrupp; 152 pt.; 50%): kellele teostati esmalt konventsionaalsed kuvamisuurinud (kõhukoopa ja vaagna diagnostiline kompuutertomograafia ning luustiku stsintigraafia koos SPET/KT-uuringuga rindkerest vaagnani); II grupp (e uuringurühm; 150 pt.; 50%): kellele teostati esmalt PSMA-PET/KT-uuring.</p> <p>Kui esimeses voorus ei avastatud vähemalt 3 kindlat kaugmetastaasi, teostati 14 päeva jooksul teise voorus <i>cross-over</i> uuringud.</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>PSMA on II tüüpi transmembraanne glükoproteiin, mille ekspressioon eesnäärmevähi rakkudes on kuni 1000 korda kõrgem kui tavalistes eesnäärmerakkudes. PSMA-PET on mitteinvasiivne molekulaarkuvamismeetod, mille käigus kuvatakse PSMA-ga seonduva radioaktiivse märgistusega molekuli biodistributsiooni organismis.</p>
<p>Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Kõhukoopa ja vaagna kompuutertomograafia kontrastainega - Luustiku stsintigraafia koos SPET/KT-ga rindkerest vaagnani – märkaineks luukoe sünteesis osalev fosforiühend, lokaliseerib reparatiivse luukoe formeerumise

	destruktsioonikolde (edaspidi – LSG)
Uuringu pikkus	Märts 2017 kuni november 2018
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Uuringu täpsus vaagna lümfisõlme- metastaasidega või kaugmetastaasidega haiguse tuvastamisel, defineerituna ROC analüüsi abil. Referents-standardina kasutati histopatoloogilist uuringut või kuvamis- ja biokeemilisi uuringuid jälgimisvisiidil 6 kuud hiljem.
Esmase tulemusnäitaja tulemus	PSMA-PET-uuring oli 27% (95% CI 23 – 31) täpsem kui konventsionaalsed uuringud: 92% [88–95] vs 65% [60–69]; $p < 0.0001$. Konventsionaalsete uuringute sensitiivsus ja spetsiifilisus olid PSMA PET-uuringu omadest madalamad: sensitiivsus 38% [24–52] vs 85% [74–96]) spetsiifilisus 91% [85–97] vs 98% [95–100]). Subgruppide analüüsil selgus samuti PSMA-PET paremus konventsionaalsete uuringute ees – AUC (ROC-kõvera alune pindala) <u>vaagnametaasidega</u> patsientidel oli vastavalt 91% vs 59% ja <u>kaugmetastaasidega</u> haigetel 95% vs 74% .
Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Mõju haige edasise kliinilise käsitluse plaanile. Patsiendi kiirguskoormus.
Teiste tulemusnäitajate tulemused	<u>Esimeses järjekorras teostatud konventsionaalsed uuringud</u> mõjutasid patsiendi käsitlusplaani muutumist 15% patsientidest , samas kui <u>esimeses järjekorras teostatud PSMA-PET- uuring</u> mõjutas patsiendi käsitlusplaani muutumist 28% patsientidest ($p = 0.008$). Konventsionaalsete uuringute korral esines rohkem ebaselgeid leide kui PSMA-PET korral (23% vs 7%). PSMA-PET-uuringute puhul leiti interpreteerijate ja tsentraalse kuvamiskeskuse sõltumatute ekspertide vaheline kõrge nõusolek/arvamuste kokkulangevus (<i>agreement</i> ; hinnatuna Cohen's kaalutud κ abil) ($\kappa=0.87$ lümfisõlme- ka $\kappa=0.88$ kaugmetastaaside korral). <u>Teises järjekorras teostatud konventsionaalsed uuringud</u> mõjutasid patsiendi käsitlusplaani muutumist 5% patsientidest , samas kui <u>teises järjekorras teostatud PSMA-PET</u> mõjutas

	<p>patsiendi käsitusplaani muutumist 27%.</p> <p>Kiirguskoormus oli PSMA-PET-uuringu korral 10.9 mSv (95% CI 9.8–12.0) madalam kui konventsionaalsete uuringute puhul (8.4 mSv vs 19.2 mSv; $p < 0.001$).</p>
--	--

Kiirguskoormuse osas tuleb märkida, et tulemused sõltuvad konkreetsetes tervishoiuasutuses kasutatavast aparatuurist. Et meditsiiniseadmeid, sh nii kompuutertomograafia aparate, gammakaameraid kui ka positronemissioontomograafe pidevalt täiustatakse, võib iga järgmise põlvkonna aparatuuri kasutamise korral neis näitajates tulla muutusi.

Kokkuvõttes leidsid uuringu autorid, et PSMA-PET sobib asendama kombineeritud konventsionaalseid uuringuid (KT ja luustsintigraafia), pakkudes paremat täpsust.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

On taotluses esitatud – publitseeritud andmeid märkaine kõrvaltoimete kohta ei ole.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses on esitatud tõenduspõhised ja korrektsed andmed uuringu täpsuse ja ohutuse kohta – on esitatud olulisemad avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside kokkuvõtted, samuti on esitatud andmed kajastamisest rahvusvahelistes ravijuhistes.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses on esitatud tõenduspõhised andmed PSMA-PET-uuringu täpsuse ja ohutuse kohta võrdluses alternatiivsete uuringumeetoditega. Taotluse täienduses on väga õigesti esile toodud, et tegemist on täppismeditsiini ja personaliseeritud meditsiini meetodiga, mille ülesandeks on eristada eesnäärmevähi haigete rühmas isikud, kellel on konkreetse molekulaarse markeri ekspressioon, millel puudub samaväärne kuldstandardi staatuses uuring – olgu siis invasiivne või mitteinvasiivne või *ex vivo* uuring.

Lisan: PSMA ekspressiooni visualiseerimiseks puuduvad alternatiivsed meetodid. Eesnäärmevähi kollete konventsionaalsed visualiseerimise meetodid on kaudsed: anatoomiliselt muutusteta koes (näiteks mõõtmel normaalses lümfisõlmedes) ei ole võimalik kahtlustada vähirakkude olemasolu ilma molekulaarkuvamismeetodil (eesnäärmevähi puhul PSMA-PET-uuringul) saadud informatsioonita. Ükski teine olemasolev uuring ei võimalda üheaegselt ja kogu kehas hinnata eesnäärmevähi levikut luukoes ja pehmetes kudedes.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses on korrektselt esitatud PSMA-PET-uuringu sisaldumine Euroopa Uroloogia Assotsiatsiooni (EAU) ravijuhises.

Täpsustuseks mainin, et tegemist on koostöö-ravijuhisega, mille koostamisel juhtivas rollis EAU kõrval osalesid Euroopa Nuklearmeditsiini Assotsiatsioon (EANM), Euroopa Radioterapia ja Onkoloogia Ühing (ESTRO), Euroopa Urogenitaalradioloogia Ühing (ESUR) ja Rahvusvaheline Geriaatrilise Onkoloogia Ühing (SIOG).

Lisan, et PSMA-PET-uuringu roll eesnäärmevähi käsitluses on ära toodud ka Ühendkuningriigi PET-KT tõenduspõhiste näidustuste hulgas:

Evidence-based indications for the use of PET-CT in United Kingdom 2016. The Royal College of Radiologists; Royal College of Physicians. (8, lk.11). Näidustatud on PSMA-PET uuringu teostamine

- kõrge progressiooniriskiga haigetel enne kuratiivset ravi või
- konventsionaalsete uuringute ebaselgete või vasturääkivate leidude täpsustamiseks, juhul kui kaugmetastaasidega haiguse selgumine võib otseselt mõjutada patsiendi käsitlust
- retsidiivi kahtlusel, kui esineb kiire PSA tõus, kuid konventsionaalsete uuringute tulemused on negatiivsed või vasturääkivad; juhul kui PSMA-PET tulemus võib otseselt mõjutada patsiendi käsitlust.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta on asjakohased ja õiged, esitatud ressursid, nende mahud ja optimaalne kasutusaeg on usutavad.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

9.3. Raviarve eriala

Pean vajalikuks taotluses esitatud raviarvete erialade loetellu (onkoloogia) **lisada veel uroloogia ning onkoloogia eriala täpsustusega radioloogia/nuklearmeditsiin.** Uroloogia eriala lisamine on vajalik, sest just **uroloogid** hindavad haiguse levikut primaarse ravi plaani koostamiseks ja jälgivad patsienti edaspidigi ning haiguse retsidiivi avastamisel täpsustavad selle asukohta ja levikut. Onkoloogia eriala täpsustusega radioloogia/nuklearmeditsiin lisamine on vajalik, kuna nuklearmeditsiinikeskuses ravi saanud/saavatele ja ravijärgselt nuklearmeditsiinarstide juures jälgimisel olevatele patsientidele võib samuti näidustatuks osutada PSMA-PET uuring, näiteks ravi efektiivsuse hindamiseks.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Täiendan taotluses esitatud andmeid 2019 aastal teostatud uuringute arvu osas:

	PERH	ITK	TÜK	KOKKU
2018	174	55	74	303
2019	167	106	140	413

Esitatud arvudest on näha, et Eesti uroloogid ja onkoloogid võtsid 2018 jaanuaris kättesaadavaks muutunud PSMA-PET-uuringu kohe omaks ning on jätkuvalt uuringuga rahul, kuna see on varem teostatud kuvamisuuringutega (peamiselt kogu keha kompuutertomograafia ja luustiku stsintigraafia) võrreldes kõrgema tundlikkuse ja spetsiifilisusega.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses esitatud prognoos ja selgitused on adekvaatsed ja ammendavad.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule. Puuduvad.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule. Puuduvad.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Taotluses on prognoositud, et PSMA võiks asendada u 50% luustiku stsintigraafia juhtudest. Minu ülal-refereeritud Hofman et al 2020 uuringu valguses asendab PSMA-PET lähiaastatel tõenäoliselt enamgi.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? On adekvaatselt märgitud, et ei ole.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Puuduvad.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Puuduvad.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele. Puudub.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Taotluses on õigesti märgitud, et omaosaluse kohaldamine ei ole põhjendatud.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Esitatud andmed on õiged, esitatud viide tervise- ja tööministri määrusele on asjakohane.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Mõju puudub.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ei ole vajalik.

17. Kokkuvõte

Taotletakse PSMA-PET-uuringu hüvitamist eesnäärmevähi leviku diagnostikas kasvaja primaarse staadiumi määramiseks keskmise ja kõrge progressiooniriskiga patsientidel ning staadiumi määramiseks kasvaja biokeemilise retsidiivi korral.

Milline on teenuse tulemuslikkus ja ohutus võrreldes alternatiivsete raviviisidega.

- PSMA-PET eeliseks alternatiivsete kuvamisuuringute ees on **ülihea sensitiivsus, spetsiifilisus ja täpsus:**

Zhou et al. metanalüüsis ületas PSMA-PET luumetastaaside avastamisel kõiki võrdlusmeetodite (luustiku stsintigraafia, MRT, koliin-PET ja NaF-PET) vastavaid näitajaid – PSMA-PET koondatud sensitiivsus 97%, spetsiifilisus 100% ja ROC-kõvera alune pindala (AUC) 100%.

Wu et al. metanalüüsis võrreldi PSMA-PET ja MRT diagnostilist täpsust **keskmise ja kõrge progressiooniriskiga eesnäärmevähi diagnostikas enne radikaalset prostatektoomiat**. PSMA-PET koondatud sensitiivsus ja spetsiifilisus paremad kui MRT-uuringul: 65 vs 41 ja 94 vs 92; samuti oli parem AUC: 92 vs 83. (3)

McCarthy et al multitsentrilises prospektiivses uuringus võrreldi PSMA-PET ja standarduuringute – KT ja luustikustsintigraafia – võimet tuvastada biokeemilise retsidiiviga eesnäärmevähi patsientidel haiguse levikut, erilise fookusega oligometastaatilisele haigusele. Patsientidel, kellel KT-l ja luustsintigraafial haigust ei olnud avastatud, **74%-l PSMA-PET avastas metastaasid**. Neist 57% oli tegemist oligometastaatilise haigusega (kuni 3 metastaasi).

Patsientidest, kellel KT-l ja luustsintigraafial oli diagnoositud oligometastaatiline haigus, PSMA-PET seda kinnitas 49% haigetest; **41% patsiendi staadium muutus oligometastaatiliseks multimetastaatiliseks**. (4)

Hofman et al multitsentrilises prospektiivses randomiseeritud uuringus võrdles kõrge progressiooniriskiga eesnäärmevähi patsientidel standarduuringute (kõhukoopa KT ja luustiku stsintigraafia) ning PSMA-PET võimet tuvastada lümfisõlme-metastaase vaagnas või kaugmetastaase. PSMA-PET-uuring osutus **27%** (95% CI 23 – 31) **täpsemaks** kui konventsionaalsed uuringud:

92% vs 65%; $p < 0.0001$. PSMA-PET sensitiivsus ja spetsiifilisus olid konventsionaalsete uuringute uuringu omadest paremad: sensitiivsus **85% vs 38%** ning spetsiifilisus **98% vs 91%**

Subgruppide analüüsil selgus samuti PSMA-PET paremus konventsionaalsete uuringute ees – **AUC (ROC-kõvera alune pindala) vaagnametastaasidega** patsientidel oli vastavalt **91% vs 59%** ja **kaugmetastaasidega** haigetel **95% vs 74%**.

Konventsionaalsete uuringute korral esines rohkem **ebaselgeid leide** kui PSMA-PET korral (**23% vs 7%**).

PSMA-PET-uuringute puhul leiti interpreteerijate ja tsentraalse kuvamiskeskuse sõltumatute ekspertide vaheline kõrge nõusolek/arvamuste kokkulangevus (*agreement*; hinnatuna Cohen's kaalutud κ abil) ($\kappa=0.87$ lümfisõlme- ka $\kappa=0.88$ kaugmetastaaside korral). (7)

Nii Tan et al oma süstemaatilises ülevaates (5) kui Hofman et al randomiseeritud III faasi uuringus (7) kasutasid PSMA-PET-uuringu referents-standardina histoloogilist uuringut pärast PSMA-positiivse kolde biopsiat või kirurgilist eemaldamist. Mõnedel juhtudel kasutati referents-standardina ka hilisemat kordusuuringut, kinnitamist alternatiivse kuvamisuuringuga või PSA taseme languse alusel pärast kiiritusravi. Tan et al ülevaates kinnitas **referents-standard PSMA-PET leiu 95,6% juhtudest**. (5)

Nende erinevate uuringute ja metanalüüside juures pean oluliseks rõhutada/täiendada, et ehkki mõni neist keskendus PSMA-PET luumetastaaside avastamisele, mõni aga lümfisõlmede avastamisele võrdluses teiste uuringumeetoditega, siis PSMA-PET-uuringul kuvatakse ühe uuringu käigus korraga nii kasvajat eesnäärmes või retsidiivkasvajad eesnäärmeloožis, metastaatilisi lümfisõlmi nii vaagnas kui ka mujal kehas, luumetastaase, ja ka vistseraalseid metastaase (metastaase teistes organites). PSMA-PET on unikaalne uuring, mille **oluline lisaväärtus** tuleneb lisaks kõrgele sensitiivsusele ja spetsiifilisusele just **uuringu kompleksusest**.

- **Kiirguskoormus**

Hofman et al uurijad leidsid, et kiirguskoormus oli PSMA-PET-uuringu korral 10.9 mSv (95% CI 9.8–12.0) madalam kui konventsionaalsete uuringute puhul (**8.4 mSv vs 19.2 mSv; $p < 0.001$**). (7) Kiirguskoormuse osas tuleb märkida, et tulemused sõltuvad konkreetsetes tervishoiuasutuses kasutatavast aparatuurist. Et meditsiiniseadmeid, sh nii kompuutertomograafia aparate, gammakaameraid kui ka positronemissioon-tomograafe pidevalt täiustatakse, võib iga järgmise põlvkonna aparatuuri kasutamise korral neis näitajates tulla muutusi.

- **Käsitlusplaani muutus**

Kokkuvõttes demonstreerivad kõik analüüsitud uuringud ilmekalt, et PSMA-PET-uuringu kõrge diagnostiline täpsus, võimekus leida rohkem metastaase kui võrdlusmeetodite abil, viib väga sageli ravistrateegia muutumisele.

Kuvamisuuringuid teostatakse selleks, et nende alusel õigeid raviotsuseid teha. Seetõttu pean kõige olulisemaks uuringutes demonstreeritud patsiendi käsitluse plaani muutumist.

Roach et al uuring näitas, et **biokeemilise retsidiiviga patsientidest 62% muutis PSMA-PET käsitluse plaani** (seejuures ka väga madala, isegi $<0,2$ ng/ml, PSA juures).

Primaarse staadiumi hindamise grupis, võrdselt nii keskmise kui kõrge progressiooniriskiga patsientidel, **muutis PSMA-PET käsitluse plaani 21% juhtudest**.

McCarthy uuringu biokeemilise retsidiiviga patsientide hulgast, kellel KT ja stsintigraafia ei olnud haiguse levikut avastanud, kuid PSMA-PET selle 74%-l siiski tuvastas selgus 57% oligometastaatilise haigus. Neile patsientidele saab rakendada lokaalset ravi ning süsteemse ravi alustamist edasi lükata. Samas 17% selle grupi, KT-l ja luustiku stsintigraafial patoloogilise leiuta haigetest, osutusid PSMA-PET-uuringul kaugmetastaasidega haigeteks, kes vajavad juba süsteemset ravi. Haigetest, kellel KT ja luustiku stsintigraafia põhjal oli diagnoositud oligometastaatilist haigust, 41% avastati PSMA-PET abil tegelikult multimetastaatilise haigus, kellele lokaalse ravi teostamine pole õigustatud, kes vajavad hoopis süsteemset ravi.

Hofman et al uuringus mõjutasid esimeses järjekorras teostatud konventsionaalsed uuringud patsiendi käsitlusplaani muutumist **15% patsientidest**, samas kui esimeses järjekorras teostatud PSMA-PET-uuring mõjutas patsiendi käsitlusplaani muutumist **28% patsientidest** ($p = 0.008$).

Teises järjekorras teostatud konventsionaalsed uuringud mõjutasid patsiendi käsitlusplaani muutumist **5% patsientidest**, samas kui teises järjekorras teostatud PSMA-PET mõjutas patsiendi käsitlusplaani muutumist **27%**.

Nagu juba punktis 6. selgitatud, ei ole PSMA ekspresiooni kehas võimalik hinnata ühegi teise meetodiga. Olemasolevate teiste eesnäärmevähi diagnostikas kasutatavate kuvamismeetodite puuduseks on PSMA-PET-uuringuga võrreldes madalam tundlikkus, spetsiifilisus ja täpsus. PSMA-PET-uuringut tegemata on oht, et haiguse tõelist ulatust ei avastata õigeaegselt, mis võib kaasa tuua ebaõige ravi määramise. Sellega, et patsienti säästetakse asjatust ravist ja määratakse talle hetkel sobivaim ravi, saavutatakse parem ravivastus, sh ka parem elukvaliteet, ja välditakse asjatuid kulusid tervishoiusüsteemile.

Kuidas on ravijuhendites teenust kajastatud?

Taotluses on korrektselt esitatud PSMA-PET-uuringu sisaldumine Euroopa Uroloogia Assotsiatsiooni (EAU koostöös EANM, ESTRO, ESUR ja SIOG) ravijuhises.

PSMA-PET-uuringu kasutamine eesnäärmevähi käsitluses on esindatud ka Ühendkuningriigi PET-KT tõendus põhiste näidustuste hulgas: Evidence-based indications for the use of PET-CT in United Kingdom 2016. The Royal College of Radiologists; Royal College of Physicians. (8, lk.11).

Teenuse kohaldamise tingimusi ei ole vajalik sätestada, teenuse ohutu ja optimaalne kasutus on tagatud.

Lisaks on taotluses 2. punkt, kus palutakse, et **EHK teenuse PET-lisauuring FDG-ga koodiga 79451 nimetusest kaotataks teenuse nimetuses ära täpsustus „FDG-ga“**.

Taotluses on õigesti täheldatud, et uuringu teostus ja selle tegemiseks vajalikud kulud on indifferentsed meditsiinilise näidustuse või kasutatava radiofarmatseutikumi suhtes; mistõttu pole võimalikud tõendus põhise või kulutõhususe uuringud ning neid ei ole teostatud.

Lisan selgituseks, et tõepoolest, PET-lisauuringu teostamine võib osutada vajalikuks ka teiste märkainete, sh PSMA-PET korral. Vajalikuks võib osutada täiendava kehapiirkonna skäneerimine. Tavapäraselt salvestatakse PET-uuring koljulaest reite ülaosani, kuid vajalikuks võib osutada alajäsemete kuvamine ka ülejäänud osas. Näiteks ravi tulemuslikkuse hindamisel luudesse metastaseerunud eesnäärmevähi korral võib haiguse progressiooni märgiks olla metastaaside tekkimine varasemast distaalsemale – lisaks varasemale vaagna- ja reieluude haaratusele ka sääreluudesse. Progressiooni korral ei ole patsiendi senise ravi jätkamine näidustatud. Teiseks võib tekkida vajadus salvestada PET-uuring erineva aja, näiteks 1 ja 2 tunni möödudes radioligandi manustamisest, nn dünaamiline PET-uuring. Uuringut salvestatakse 2 korda, st uuringuks kulunud aeg pikeneb 2 korda, kuid PSMA-märkainet täiendavalt ei manustata (nii on EHK teenus 79451 ka hetkel kirjeldatud). Dünaamiline uuring võib anda täiendavat informatsiooni kasvaja „molekulaarsest käitumisest“, aidates mõnikord näiteks diferentsida erineva agressiivsusega kasvajaid vms.

18. Kasutatud kirjandus

1. Paul J. Roach et al. The Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med* 2018; 59:82–88 <http://jnm.snmjournals.org/content/59/1/82.long>
2. Zhou J et al. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiology*, 2019 Dec;48(12):1915-1924. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00256-019-03230-z>
3. Wu H et al. Diagnostic Performance of 68Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Mens Health*. 2019;37:e19 <https://wjmh.org/DOIx.php?id=10.5534/wjmh.180124>
4. McCarthy M et al. A Multicenter Prospective Clinical Trial of 68Gallium PSMA HBED-CC PET-CT Restaging in Biochemically Relapsed Prostate Carcinoma: Oligometastatic Rate and Distribution Compared With Standard Imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jul 15;104(4):801-808. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.03.014. Epub 2019 Mar 16.
5. Nelly Tan et al. Imaging of Prostate Specific Membrane Antigen Targeted Radiotracers for the Detection of Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Definitive Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The J of Urology* <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.000000000000198>
6. Fanti S et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in prostate cancer. *The Lancet Oncology* Vol 19, Issue 12, December 2018, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204518306041?via%3Dihub>
7. Hofman MS *et al.* Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multi-centre study. *Lancet*; Published online 22 March 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7)

8. Evidence-based indications for the use of PET-CT in United Kingdom 2016. The Royal College of Radiologists; Royal College of Physicians. https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/bfcr163_pet-ct.pdf