

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

| | |
|--|---|
| Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i> | Radioligandravi ja neuroendokriinkasvaja isotoopravi (1 raviprotseduur) |
| Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i> | 1394 |
| Kuupäev | Vt.digiallkiri |

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotlusega soovitakse lisada olemasolevale EHK tervishoiuteenusele 79468 (Neuroendokriinkasvaja isotoopravi, 1 raviprotseduur) uus ravimikomponent, sellega seondult muuta tervishoiuteenuse nimetust (Radioligandravi ja neuroendokriinkasvaja isotoopravi, 1 raviprotseduur) ning korrigeerida piirhinda.

Praegu kehtiv EHK tervishoiuteenus 79468 on EHK tervishoiuteenuste hinnakirjas alates aastast 2011 ning sisaldab isotoopravi 131I-ga märgistatud metajodobensüülguanidiiniga (131I-MIBG). Kuna selle ravimikomponenti osas muudatusi ei taotleta, keskendun oma hinnangu andmisel vaid uuele taotletavale ravimikomponentidele 177Lu-ga märgistatud prostata spetsiifilisele membraaniantigeenile (177Lu-PSMA). Nimetatud ravimikomponente seob asjaolu, et isotoopravi teostatakse sarnasel printsiibil, mille puhul nii diagnostikaks kui raviks kasutatakse sama ligandi.

177Lu-PSMA-RLT (radioligandteraapia) on näidustatud kaugele arenenud kastratsiooniresistentse eesnäärmevähiga patsientidele, kellel tänapäeval kättesaadavad standardravi võimalused on ammendunud. Nagu taotluses märgitud, on tegemist tänapäeval ravimatu haigusega ning nende patsientide ravi olulisim eesmärk peab olema üldseisundi ja elukvaliteedi paranemine. Nõustun ka reaalse andmete tugineva väitega, et ligi 20% kaugele arenenud eesnäärmevähi patsientidest võiksid jätkata kasvajaravi parima toetava ravi asemel. Seejuures on muidugi eelistatud patsiendile võimalikult hästi talutavad madala toksilisusega raviviisid.

177Lu-PSMA seostub kasvajakudede kogu kehas, mistõttu saab seda kasutada ka juba laialdaselt levinud haiguse puhul. Tegemist on kõrge spetsiifilisusega märklauadraviga, kus radioaktiivne ravipreparaat seostub märklauaks olevate PSMA-positiivsete kasvajakudede ning seeläbi pidurdab kasvaja progressiooni.

Olemasolevad uuringud näitavad, et 177Lu-PSMA ravi on patsientidele hästi talutav väheste kõrvaltoimetega ravimeetod, mis sarnaselt Soome, Rootsi ning teiste arenenud riikidega ka Eesti oludes end õigustab.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Eesnäärmevähk (C61) on kõige sagedasem pahaloomuline kasvaja meestel ning meeste vähisurmade põhjustajana kogu maailmas kolmandal kohal. Epidemioloogilised uuringud näitavad, et eesnäärmevähki haigestumine pidevalt kasvab, ligi 30% esmaselt avastatud juhtudest on tegemist juba regionaalselt metastaseerunud või kauglevinud kasvajaga. Kaugele levinud eesnäärmevähk annab tavaliselt siirdeid luudesse ja lümfisõlmedesse, aga ka kopsu ja maksa.

Kauglevinud kastratsioonresistentne eesnäärmevähk on tänasel päeval madala elulemusega ravimatu haigus.

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

Taotluses ja lisaandmetes on toodud esinduslik nimekiri viimastest kliinilistest uuringutest. Need andmed on asjakohased ning konteksti arvestades piisavalt usaldusväärsed. Nuklearmeditsiiniliste isotoopravide juures peab arvestama, et ravimuuringute kohordid on väikesed, sest isotoopravidele spetsialiseerunud keskusi ei ole palju ja patsiendid on väga täpselt selekteeritud, kuna tegemist on teragnostika printsiibil põhineva personaliseeritud märkalud-raviga.

Kauglevinud eesnäärmevähiga patsientide ravi efektiivsuse hindamisel on PSA langus $\geq 50\%$ peamine objektiivne näitaja. Seda ongi hinnatud kõikides taotluses refereeritud uuringutes ning kõikides uuringutes esines PSA langus üle 50% märkimisväärsel hulgal patsientidest (1).

Mitmed uuringud on lisaks ravieffektiivsusele näidanud ka soodsat tulemust üldises ja progressioonivabas elulemuses (2). On leitud, et üldise elulemuse pikenedamine on korrelatsioonis PSA langusega.

Mitmes refereeritud uuringus on veel hinnatud ¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT toksilisust ja patsientide elukvaliteeti. Kõikide uuringutulemuste põhjal on tegemist madala toksilisusega elukvaliteeti parandava raviviisiga (1,2,3).

| | |
|---|--|
| Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringu gruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i> | |
| Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus | |
| Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i> | |
| Uuringu pikkus | |

| | |
|--|--|
| Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i> | |
| 4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus | |
| 4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i> | |
| 4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused | |

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud tõele vastavad (teadusartiklite põhjal) andmed ravi ohutuse ja võimalike kõrvaltoimete ja nende ravi kohta. Seniste uuringute andmetel on 177Lu-PSMA ravi patsientidele hästi talutav, kõrvaltoimeid esineb suhteliselt harva ning need ei ole rasked.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses on esitatud korrektsed andmed 177Lu-PSMA-RLT kasutamise kohta teistes riikides.

Kuigi hetkel puuduvad III faasi kliiniliste uuringute tulemused, pakuvad paljud Euroopa riigid 177Lu-PSMA ravi oma patsientidele, see meetod on kasutusel just nendes riikides, kus nuklearmeditsiin on kõrgelt arenenud ning personali teadmised ja oskused võimaldavad uusimaid protseduure läbi viia. Sealjuures on Soomes ja Rootsis 177Lu-PSMA-RLT kompenseeritud sotsiaalkindlustuse vahenditest.

2019.aastal avaldatud 177Lu-PSMA-RLT protseduurijuhises toetab Euroopa Nuklearmeditsiini Assotsiatsioon (EANM) seisukohta, et vaatamata ravimi EMA/FDA registreerimise ja III faasi kliinilise uuringu tulemuste puudumisele on käesolev ravimeetod kooskõlas Helsingi deklaratsiooniga. EANM protseduurijuhis koostatigi eesmärgiga toetada olemasolevate teadmiste alusel nuklearmeditsiini spetsialiste 177Lu-PSMA-RLT teostamisel (4).

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Alternatiivsed kasvajakavastused raviviisid puuduvad, alternatiiv oleks vaid parim toetav ravi, kuna 177Lu-PSMA ravi rakendatakse juhtudel, mil standardravi võimalused on ammendunud.

Siiski väärib tähelepanu taotluses välja toodud võrdlus tõenduspõhiste raviviisidega PSA languses ja ravi toksilisuses (1), kus 177Lu-PSMA-RLT näitab suuremat PSA langust ning madalamat toksilisust.

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

Euroopa ravijuhistes taotletav teenus hetkel puudub. Selle põhjuseks on asjaolu, et tegemist on väga uue raviviisiga, esimene 177Lu-PSMA-RLT protseduur teostati

2013.aastal Saksamaal. Küll aga on kõne all olevat ravimeetodit viimasel kümnendil palju uuritud, praegu on kogu maailmas käimas üle 15 kliinilise uuringu, kus võrreldakse 177Lu-PSMA-RLT nii keemia- kui immuunraviga. Käimas on prospektiivne multitsentriline ligi 70 keskust hõlmav III faasi kliiniline uuring, mille esmaseks tulemusnäitajaks on üldine elulemus 177Lu-PSMA-RLT saavatel patsientidel võrreldes parimat toetavat ravi saavate patsientidega. Esmaseid uuringutulemusi on oodata 2021.aastal (7).

Tänapäeval olemas olevate uuringutulemuste alusel võime juba öelda, et 177Lu-PSMA-RLT-st saadav kasu kaalub üles raviga kaasnevad riskid, samuti omab see ravimeetod soodsat mõju elulemusele. Siinkohal tahan esile tõsta 2017.aasta kauglevinud eesnäärmevähi konsensuskonverentsi seisukoha: randomiseeritud uuringute puudumise korral peaksid arstid valima 177Lu-PSMA-RLT ja kolmanda rea ravi vahel, toetudes raviefektiivsuse tulemustele ning kõrvaltoimete tugevusele ja esinemisagedusele (5,6).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on detailselt ja korrektselt toodud teenuse tegevuste kirjeldus ning selleks kasutatavad seadmed ja tarvikud.

Taotluses märgitud teenuse osutamiseks vajalik aja- ja personali ressurss vastavad minu hinnangul tegelikkusele.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: taotluses esitatud andmed on korrektsed ja ammendavad.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: taotluses esitatud andmed on korrektsed ja ammendavad.

9.3. Raviarve eriala: onkoloogia (nuklearmeditsiin/radioloogia).

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: taotluses esitatud andmed on korrektsed ja ammendavad.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: taotluses esitatud andmed on korrektsed ja ammendavad.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek: taotluses esitatud andmed on korrektsed ja ammendavad.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud andmed teenuse osutamise kogemusest Eestis vastavad tegelikkusele.

177Lu-PSMA-raviga Eestis on alustanud Ida-Tallinna Keskhaigla. Alates 2018-st aastast on seal 177Lu-PSMA-RLT saanud 9 kauglevinud kastratsioonresistentse

prostatavähiga patsienti, kokku on tehtud neile 28 ravitsükli (seisuga 20.04.2020). Kõik patsiendid suunati 177Lu-PSMA ravile multidistsiplinaarse onkoloogilise konsiiliumi poolt.

2 patsiendi puhul ravi katkestati, kuid selle põhjuseks ei olnud 177Lu-PSMA-RLT kõrvaltoimed.

Subjektiivne enesetunde paranemine st elukvaliteedi paranemine saavutati kõigil 7 patsiendil, enamasti juba pärast esimest ravitsükli. Kõigi 7 ravi jätkanud patsiendi puhul saavutati osaline haiguse remissioon või stabiliseerumine, mis on väga hea tulemus, arvestades asjaolu, et eelnenud ravi foonil haigus progresseerus. Mainimist väärib ka patsientide rahulolu 177Lu-PSMA-raviga, kuna see oli eelneva 3.rea raviga võrreldes oluliselt paremini talutav.

Teistes Eesti raviasutustes seni 177Lu-PSMA-RLT teostatud ei ole.

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

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu prognoosi kohta on minu hinnangul adekvaatsed. Nagu taotluses näidatud, peaks patsientide arv 3-4 aastaga stabiliseeruma ning edaspidi mitte oluliselt suurenema, kuna tegemist on äärmiselt selekteeritud patsientide grupiga (taotletavat ravi saaksid vaid need metastaatilise kastratsioonresistentse prostatavähiga patsiendid, kellel on eelnevalt teised Eestis kompenseeritavad raviread läbitud, kelle üldseisund võimaldab tal isolatsioonipalatis iseseisvalt toime tulla ning kelle ravi osas on multidistsiplinaarne onkoloogiline konsiilium langetanud positiivse otsuse).

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

Taotluses toodud andmed samale raviarvele lisanduvate teenuste kohta on õiged. Uus teenus ei asenda otseselt ühtegi praegu haigekassa hinnakirjas olevat teenust, hetkel kodeeritavaid alternatiive taotletavale teenusele ei ole.

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule. Taotluses esitatud andmed on ammendavad.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule. Taotluses esitatud väide on korrektne, alternatiiviks on parim toetav ravi.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Taotluses toodud väide on korrektne, uus teenus ei asenda olemasolevaid teenuseid.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Taotluses on esitatud korrektne väide, uusi ravijuhte ei lisandu.

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

Taotluses on toodud ammendav nimekiri lisanduvatest teenustest.

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

Taotluses toodud väide on korrektne, alternatiiviks on parim toetav ravi.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele. Taotluses on märgitud korrektselt, et võrdlusandmed mõjust töövõimetusele puuduvad.

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

Omaosalus rakendamine ei ole põhjendatud.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotletava teenuse kompenseerimise eelduseks on multidistsiplinaarse onkoloogilise konsiiliumi otsus kõne all oleva ravi rakendamise kohta, teenust osutatakse vaid spetsialiseerunud nuklearmeditsiini osakondades, millega on minu hinnangul teenuse väär-ja liigkasutamise risk maandatud.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotletavale teenusele on põhjendatud lisada kohaldamise tingimusena raviprotseduuri läbiviimine vaid spetsialiseerunud nuklearmeditsiini keskustes.

17. Kokkuvõte

Käesolevalt taotletakse uue ravimikomponendi ¹⁷⁷Lu-PSMA lisamist olemasolevale EHK tervishoiuteenusele 79468 (Neuroendokriinkasvaja isotoopravi, 1 raviprotseduur), sellega seonduvalt tervishoiuteenuse nimetuse muutmist (Radioligandravi ja neuroendokriinkasvaja isotoopravi, 1 raviprotseduur) ning tervishoiuteenuse 79468 piirhinna korrigeerimist.

¹⁷⁷Lu-PSMA radioligandravi on näidustatud kauglevinud kastratsioon-resistentse prostatahvähiga patsientidele (toimetuleku staatusega ECOG 0-2), kellel haigus progresseerub kättesaadava standardravi järgselt või esineb talumatus standardravi suhtes ning kellel esineb isotoopravi eelsetel kuvamisuuringutel piisav prostatapsiifilise membraani-antigeeni ekspressioon PSMA-PET uuringul.

Senised uuringud on tõestanud ¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT kõrget efektiivsust, madalat toksilisust ning patsientide elukvaliteedi paranemist. Tänapäeval olemas olevate uuringutulemuste alusel võime juba öelda, et ¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT-st saadav kasu kaalub üles raviga kaasnevad riskid, samuti omab see ravimeetod soodsat mõju elulemusele.

Alternatiivset raviviisi hetkel selle patsientide grupi jaoks ei ole, alternatiiv on parim toetav ravi.

Täna sel päeval 177Lu-PSMA-RLT rahvusvahelistes ravijuhistes kajastatud ei ole, kuid seniste soodsate uuringutulemuste tõttu on see meetod paljudes Euroopa keskustes juba kasutusel. III faasi kliiniline uuring on käimas, kuid lõplikud uuringutulemused, nende publitseerimine ning seejärel ravijuhistesse sisseviimine on aeganõudev protsess, samas on andmed 177Lu-PSMA-RLT efektiivsuse ja ohutuse kohta juba olemas. Ka kaugele arenenud eesnäärmevähi 2017 a konsensuskonverents soovitas oma raportis valida 177Lu-PSMA-RLT ja kolmanda rea ravi vahel, lähtudes raviefektiivsusest ja kõrveltoimete esinemisest (6).

Pean vajalikuks rakendada taotletava tervishoiuteenuse ohutuks ja optimaalseks kasutamiseks kohaldamistingimused, nõuet, et teenust võib osutada vaid spetsialiseerunud nuklearmeditsiini keskustes.

18. Kasutatud kirjandus

1. Rahbar K et al. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *Journal of Nuclear Medicine* 2017; 58:85-90. DOI:10.2967/jnumed.116.183194
2. Rasul S et al. Clinical outcome of standardized 177Lu-PSMA-617 therapy in metastatic prostate cancer patients receiving 7400 MBq every 4 weeks. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47, 713-720 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04584-1>
3. Violet J et al. Long term follow-up and outcomes of re-treatment in an expanded 50 patient single-center phase II prospective trial of Lutetium-177 (177Lu) PSMA-617 theranostics in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, published on November 15, 2019. Doi:10.2967/jnumed.119.236414
4. 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/s00259-019-04458-5>
5. 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>
6. Gillessen S et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *European Urology* February 2018 Volume 73, Issue 2, p.178-211. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.002>

7. Study of ^{177}Lu -PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (VISION). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511664>

