

Tervishoiuteenuste loetelu komisjoni koosoleku kokkuvõte

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

15.01.2020

Algus kell 14.00, lõpp kell 15.30

Juhatas: Mikk Jürisson (Tartu Ülikool)

Võtsid osa: Ann Paal (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Gerli Liivet (Eesti Õdede Liit)
Eero Merilind (Eesti Perearstide Selts)
Toomas Sillakivi (Sotsiaalministeeriumi koosseisuväline kirurgiliste erialade nõunik)
Andres Lehtmets (Sotsiaalministeeriumi koosseisuväline psühhiaatria eriala nõunik)
Sergei Nazarenko (Sotsiaalministeeriumi koosseisuväline kliinilis-konsultatiivsete erialade nõunik)
Taavo Seedre (Sotsiaalministeeriumi koosseisuväline hambaarstide erialade nõunik)
Kersti Esnar (Sotsiaalministeerium)
Tiina Sats (Eesti Haigekassa)

Kirjalik arvamus:

Vallo Volke (Sotsiaalministeeriumi koosseisuväline sisemeditsiini erialade nõunik)

Puudusid: Kersti Reinsalu (Eesti Haiglate Liit)

Kaidi Usin (Terviseamet)

Protokollija: Marili Pokrovski (Eesti Haigekassa)

Päevakord:

1. TTL-i järgmiste muutmissettepanekute arutelu:

Taotluse nr	Taotluse nimetus
1392	Peptiidretseptor-radionukleiidravi (1 raviprotseduur)
1394	Radioligandravi ja neuroendokriinkasvaja isotoopravi (1 raviprotseduur)
1391	PET uuring FDG-ga, PET lisauuring FDG-ga
1393	PET uuring PSMA-ga; PET lisauuring FDG-ga nimetuse muutmine
1405	Jäsemete ja lülisamba 3D-röntgenuuring ehk koonuskimp-kompuutertomograafia (KK-KT)
1406	Virtuaalnavigatsioonibronhoskoopia
1430	Ultraheli kasutamine anesteegas ja intensiivravis

2. Muud teemad

Komisjoni liige Sergei Nazarenko deklareeris, et tal on huvide konflikt seoses taotlustega nr 1391, 1392, 1393, 1394 ja 1405. Kuna antud koosolekul ei toimu taotluste osas otsustamist ja komisjoni arvamuse andmist, vaid tegemist on esmase ülevaatusega, otsustasid ülejäänud koosolekul viibinud komisjoni liikmed, et Sergei Nazarenko saab viibida komisjoni koosolekul, vajadusel vastata taotlustega seoses tekkinud lisaküsimustele eeldusel, et ta ei osale eelnimetatud taotlustega seotud aruteludes.

1. TTL-i järgmiste muutmissetepanekute arutelu

Taotlus nr 1392 – Peptiidretseptor-radionukleiidravi (1 raviprotseduur)

Taotluse kokkuvõte

Taotleja: Eesti Radioloogia Ühing, Eesti Endokrinoloogia Selts, Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts, Eesti Nuleaarmeditsiini Selts, Eesti Onkoloogide Selts, Eesti Onkoterapia Ühing

Taotluse sisu: Taotluse eesmärk on uue teenuse loetellu lisamine. Seni on peptiidretseptor radionukleiidteraapiat ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-ga (PRRT) osutatud olemasoleva teenusega „Neuroendokriinkasvaja isotoopravi (1 raviprotseduur)“ (kood 79468), kuid ravimi maksumuse tõusu tõttu ei kata teenuse piirhind tegelikku maksumust. PRRT on näidustatud mitteopereeritavate või metastaatiliste progresseeruvate kõrgelt diferentseerunud (G1 ja G2) somatostatiinireseptor-positiivsete neuroendokriinkasvajate (NET) raviks täiskasvanutel. Need on patsiendid, kellel ei ole kasvaja asukoha või leviku tõttu radikaalne kirurgiline ravi võimalik ja kellel on molekulaarkuvamisuringutel (PET või SPET) tõestatud kasvajakoe piisav somatostatiinireseptorite ekspressioon.

Olemasoleva tõenduse kiirülevaade (komisjoni analüüs)

Uuringud.

1. Strosberg 2017 NEJM rahvusvaheline multitsentriline (41 keskust 8 riigis, 24 Euroopa, 14 US) 3. faasi RCT Lu efektiivsuse ja ohutuse kohta somatostatiin-positiivsete retseptoritega progresseerunud NET ravis (n=229). Lu + octreotiidi kombinatsiooni (n=116) võrreldi oktreotiidiga (n=113), avatud randomiseeritud (1:1) uuring. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus PFS, teisesed üldelulemus OS, ohutus, objektiivne ravivastus, kõrvaltoimed. PFS 20 kuul oli 65% (50-77) vs 11% (4-23), HR 0,21. Ravivastus 18% vs 3% (p<0,001), OS 14 vs 26 surma, HR 0,4 (p=0,004). Kõrvaltoimed eeskätt Lu rühmas (verenäitajad <10%), viiteid neerukahjustusele ei esinenud. Järeldus: oluliselt pikem PFS ja parem ravivastus vs oktreotiid. Väljaarvamise kriteeriumid hästi ära toodud, saab hinnata üldistatavust. Hea kvaliteediga RCT. Näitab, et Lu pikendab oluliselt eluiga. Uuringu alusel ravim registreeriti. Seleksiooni- ja mõõtmisnihe minimaalne. Tõendus tugev, kuid vajalikud on ka teised sarnase tulemusega RCT-d.

2. Strosberg 2018, sama uuringu elukvaliteedi hinnangud. Hinnati taset ja mediaanaega QoL halvenemiseni (time to deterioration, TTD). Selgus, et TTD pikem Lu rühmas, toodud TTD elulemuse Kaplan-Mayeri kõverad ja vastavad HR-d. Tugev tõendatuse tase.

3. Brabander, et al 2017 ühekeskuseline retrospektiivne kohort (n=1214, Erasmus), võrdlus puudub, avatud, erinev arv haigeid erinevates gruppides. Selekteeriti ainult Hollandi patsiendid (nendel väiksem väljalangevus, aga iga selekteerimisega kaasneb nihe). Lõplik valim 610 ohutuse analüüsiks ja 443 efektiivsuse ja elulemuse analüüsiks. Ravivastust hinnati CT ja MRI abil (tundlikkus?). PFS defineeriti ajana ravi algusest kuni progresseerumiseni või surmani. OS oli aeg ravi algusest kuni surmani või väljalangenutel viimase visiidini (võib suurendada nihet, kuna väljalangenud võrdsustati analüüsis surnutega). Kõik tulemused ilma võrdluseta. Ravivastus esines 39%-l, PFS 29 kuud, OS 63 kuud. Järeldati, et Lu-DOTA on kasulik ja ohutu ravimeetod. Kokkuvõte: võimalik seleksiooninihe, mõõtmisnihe, võrdlus puudus, retrospektiivne mugavusvalim. Tõendus mõõdukas-nõrk.

Ravijuhised:

1. NCCN 2019 evidence 5-blocks assessment, mis sisaldab nii tõenduse taseme (elulemus, elukvaliteet) kui kuluefektiivsuse hinnanguid: NET kasvajate ravis Lu-Dotatate võrreldav sunitinibi, everolimuse, octreotidiga.

2. NICE 2018 soovib Lutetium (177Lu) mitteresetseeritavate või metastaseerunud progresseeruvate kõrgelt diferentseerunud somatostatiinretseptor-positiivsete NET ravis täiskasvanutel juhul, kui tootjaga õnnestub sõlmida leping.

3. ENETS consensus guidelines update, Pavel, et al 2016, kõrgelt diferentseerunud SR-positiivse lokoregionaalse või kauglevinud gastrointestinaalse NETi korral määratleb 2. rea ravina võrdsetel alustel everolimusega.

Kulutõhususe hinnangud

NICE 2018: SR-positiivse pankrease NET ravis vastab elulõpu ravimi kriteeriumitele, ICER <£30 000. SR-positiivse GI NETi ravis ICER võrreldav.

Kokkuvõttes on tõendus mõõdukas-tugev, 1 hea kvaliteediga RCT ja mitmed sarnase tulemusega mõõduka kvaliteediga retrospektiivsed kohordid.

Diskussioon

Komisjonil tõstatus küsimus, miks ei võiks olla NET ravimitel üks teenusekood. Taotleja ettepanek luua uus teenusekood tuleneb radiofarmatseutiliste ravimite erinevast maksumusest ning kuna erinevaid ravimeid kasutatakse erinevate rakutüüpide ja haigusvormide korral. Komisjon tuleb antud teema juurde tagasi, kui analüüs ja hindamine taotlusele on tehtud.

Kliinilis-konsultatiivsete erialade nõunik selgitas, et ravim on Eestis kasutusel alates 2011. aastast. NET esinevad harva, mistõttu on ravimi kasutamise vajadus madal. Viimase kahe aasta jooksul ei ole PRRT Eesti patsientidele kättesaadav olnud ravimi kõrge maksumuse tõttu, seetõttu on osa patsiente hetkel ilma ravita.

Arutlusel oli, kas ravimid võiks olla eraldi R-koodidena ning ravimite manustamiseks üks eraldi teenuse kood, millele saab sobiva ravimi koodi juurde lisada. Leiti, et ettepanek vajab läbimõtlemit. Pöörati tähelepanu, et radiofarmatseutiliste ravimite manustamise teenuse koostamisel oleks arvestatud vajalike nõuetega ja lisavahenditega. Komisjon tuleb antud teema juurde tagasi, kui analüüs ja hindamine taotlusele on tehtud.

Komisjon tõi esile, et taotlust oleks vajalik vaadelda koostöös ravimikomisjoniga.

Jätkutegevused haigekassale

- Tellida ekspertarvamus.
- Koostada kulutõhususe ja eelarvemõju hinnang.
- Küsida ravimikomisjonilt arvamust, kas antud taotlust peaks arutama kaks komisjoni koos.

Taotlus nr 1394 – Radioligandravi ja neuroendokriinkasvaja isotoopravi (1 raviprotseduur)

Taotluse kokkuvõte

Taotleja: Eesti Radioloogia Ühing, Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts, Eesti Nukleaarmeditsiini Selts, Eesti Onkoloogide Selts, Eesti Uroloogide Selts

Taotluse sisu: Taotluse eesmärgiks on lisada loetelus olemasolevale teenusele „Neuroendokriinkasvaja isotoopravi (1 raviprotseduur)“ (kood 79468) uus ravimikomponent 177Lu-PSMA, kuna mõlemad (nii olemasolev kui uus) isotoopraviprotseduurid teostatakse ühtsel teragnostika printsiibil, mis võimaldab patsiendil saada personaliseeritud märklaud-ravi. 177Lu-PSMA isotoopravi on näidustatud metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähiga patsientidele (toimetuleku staatusega 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.

Uue ravimikomponendi lisamisega soovitakse muuta kehtiva teenuse nimetust – uus nimetus „Radioligandravi ja neuroendokriinkasvaja isotoopravi, 1 raviprotseduur“. Samuti soovitakse teenuse piirhinna korrigeerimist tulenevalt uue ravikomponendi maksumusest.

Olemasoleva tõenduse kiirülevaade (komisjoni analüüs)

Uuringud. Tõendus piiratud, tulemusnäitajaks valdavalt PSA langus.

1. Hofman, et al 2018 1-keskuseline avatud võrdlusrühmata mugavusvalimiga prospektiivne kohort (n=43), tulemusnäitajaid hinnati 3 kuud pärast viimast raviannust. 2 faasi uuring. Prospektiivseid uuringuid varem ei ole läbi viidud. Väike valim: kirjeldav, proof-of-concept uuring. Esmased tulemusnäitajad PSA vastus/response (langus >50%), ravivastus pildil (bone scan, CT, PSMA, and FDG PET/CT), elukvaliteet (EORTC 30) ja valu. Teised tulemusnäitajad elulemus ja progressioonivaba elulemus. 30/40 raviti. 17/30 (95% cCI 37-75) saavutasid PSA languse >50%, 29/30 esines mingi langus. Raviga seotud surmi ei esinenud. Väiksemad kõrvaltoimed suukuivus (87%), iiveldus (50%), kurnatus (50%), trombotsütopeenia 13%. Objektivne ravivastus (täielik või osaline vähenemine) 14/17 (87%) haigest, kusjuures vastava alavalimi moodustamine oli ebaselge. Ga-PSMA ja FDG uuringul haigus ei progresseerunud 40-37% patsientidest. Valu vähenes 1 palli võrra (skaalal 1-10). Elukvaliteet ei muutunud. Elulemusnäitajad: progressioonivaba elulemus 7.6 kuud, mediaanelulemus 13,5 kuud, PSA >50% langusega isikutel elulemus pikem. Võrdlus puudub. Järeldus: ravivastus on hea, vähivastane toime on paljulubav. Võimalik kasutada lisaravimina. RCT võrdlus standardraviga vajalik. Tulemuste alusel alustati uus RCT (2. faas). Sel ja mõõtmisnihe, võrdlus puudub, väike valim, lühike jälgimisperiod. Võib pikendada eluiga. Tõendus nõrk-mõõdukas.

2. Hofman 2019 poster, sarnane 2. faasi uuring 50 patsiendiga (samad haiged + 20 extension cohort). Mugavusvalim, 1 keskus, avatud, võrdlus puudub. Tulemusnäitajad PSA langus ja toksilisus. Lisaks pilt, PFS, OS. 50/76 valiti raviks. PSA >50% langus 32/50 (64%, 95% CI 50-77), 22% haigetel langes >80%. 14/27 oli osaline või täielik ravivastus. Kõrvaltoimed suukuivus, iiveldus, kurnatus pisut väiksemal % kui eelmises uuringus. Mediaan PFS 6,9 (6-8,7) ja OS 13,3 (10,5-18) kuud. Järeldus: kõrge ravivastuse määr, madal toksilisus, alustatakse RCT-ga. Tõendus mõõdukas-nõrk.

3. Heck, et al 2019 retrospektiivne ühekeskuseline mugavusvalimiga compassionate use programmiga ravitud kastratsioonresistentse ENV haigete kohort (n=100). Esmane tulemusnäitaja PSA langus >50% saavutati 38 patsiendil (38%), mediaan-PFS 4,1 kuud (võrdlus puudub), mediaanelulemus 12,9 kuud. Järeldus: efektiivne >1/3 haigetest, hästi talutav. Vistseraalsete metastaaside esinemine oli seotud halvema prognoosiga. Tõendus mõõdukas-nõrk.

4. Calais, et al 2019 konverentsi poster (peer-review?), avatud prospektiivne kahekeskuseline võrdlusrühmata mugavusvalimiga 2. faasi uuring (n=64). Rühm jagati juhuse alusel kaheks (doosileidmise uuring). 3 kuul PSA langus >50% 23% haigetest ja kogu perioodi vältel 38% haigetest (jälgimisperiodi pikkust ei olnud toodud). Hinnati ka kõrvaltoimeid. Tulemus ei sõltunud annusest. Järeldus: Lu ravi on hästi talutav. Sel ja mõõtmisnihe, võrdlus puudub, väike valim, lühike jälgimisperiod. Tõendus nõrk.

5. Rahbar 2017 retrospektiivne mitmekeskuseline (mugavusvalim) kohort Lu-PSMA efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks (12 keskust Saksamaalt, n=145, mediaanvanus 73). Ilmselt võeti kõik sobivad haiged (1,5 aastat, vaid 145 haiget kogu Saksamaalt kokku?). Lu ravi compassionate use alusel. Esmane tulemusnäitaja PSA langus >50%. Analüüsiti 90/145 (68%) uuritava PSA andmed (suur väljalangevus, 19 suri, teiste kohta info puudus). Jälgiti (mediaan) 5 kuud. PSA langus >50% esines 45/99 (45%), mingi langus 60%. Arvestati ka segavate teguritega: vistseraalsete metastaasidega esines PSA langus väiksemal hulgal patsientidest (OR=3,7 (ilma vistser metast patsientidel), p=<0,01). Järeldus: kohort näitab suurt efektiivsust ja sobivat ohutusprofiili. Kokkuvõte: retrospekt mugavusvalim, võrdlus puudus. Hea, et mitmekeskuseline. Autorid möönavad, et Data might be biased by patient selection, loss of follow-up, and undocumented adverse events. Elulemust ja elukvaliteeti ei hinnatud. Tõendus mõõdukas-nõrk.

6. Rahbar 2018 retrospektiivne elulemuse analüüs. Sooviti leida ka prognostilisi tegureid, mis oleks seoses pikema elulemusega. Selleks tehti regressiooni analüüs, kus hinnati PSA taseme, PSA languse,

alkaalse fosfataasi, laktaatdehüdrogenaasi, vistseraalsete metastaaside jne seost elulemusega. PSA langus >50% 33% haigetest. Mediaan OS oli 56 nädalat (95% CI 51-62). Pikema elulemusega olid seotud esialgne PSA langus, alk fosf ja kumulatiivne doos <19 GBq. Järeldus: efektiivne ja võib pikendada eluiga. Kokkuvõte: retrosp ilma võrdlusrühmata. Sel nihe. Tõendus mõõdukas-nõrk.

7. Von Eyben 2018 SÜ Lu-PSMA efektiivsuse ja ohutuse (12 uuringut, n=669) võrdlus tavaraviga metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähi haigetel (16 uuringut, n=1338). Tulemusnäitajad: PSA langes >50% 44% patsientidest Lu ja 22% võrdlusrühmas (p=0,0002). Pildil objektiivne remissioon 29% (IQR 8-36) vs 16% (p=0,004). Ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu 0/469 Lu vs 22/66 kontrollrühmas (p<0,001). Mediaanelulemus (14 vs 12 kuud) ei erinenud (p=0,3). Üldelulemus 14 kuud. Need, kellel Lu raviga PSA langus >50%, elasid kauem (mediaanelulemus 17 vs 10 kuud, p=0,001). Uuringute disaini ei kirjeldatud. Ei hinnatud uuringute kvaliteeti/nihkeid. Segavaid tegureid ei hinnatud. Ei hinnatud pikaajalist efektiivsust ega ohutust, kuna artiklites vastavad andmed puudusid. Jäi selgusetuks võrdlusrühmade tegelik suurus. Selektiooni, mõõtmis- ja publikatsiooninihe. Kokkuvõte: tõendus nõrk-mõõdukas.

8. Kim, et al 2018 metastaatilise kastratsioonresistentse ENV Lu-PSMA isotoopravi tulemuste metaanalüüs (10 retrospektiivset valdavalt ühekeskusealist mugavusvalimiga uuringut, n=455). Hinnati ainult PSA langust. PSA langus esines 68% ja langus >50% 34% ravitustest (võrreldav kabasitakseeliraviga). PSA langusega patsientide suremuse HR oli 0,29, st elulemus pikenes.

9. Yadav, et al 2019 metaanalüüs (17 uuringut (14 prospektiivset, sh Hofman 2018 ja 3 retrospektiivset), n=744). Hinnati PSA langust (HR 0,75), >50% PSA langust (HR 0,46) ja suremust (HR 0,46). Artiklite selektioonil saavutati isegi HR 0,19. Järeldati, et Lu-PSMA on efektiivne ja hästi talutav kastratsioonreistentse metastaseerunud ENV ravis ja efektiivsuse kinnitamiseks ja meetodi rakendamiseks tavapraktikasse on vajalikud RCTd.

10. Alates 2018. aasta maist on käivitatud rahvusvaheline, prospektiivne, multitsentriline randomiseeritud III faasi kliiniline uuring (VISION, NCT03511664, n=750), 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)

Ravijuhised.

1. Kratochwil, et al 2019 Euroopa Nuklearmeditsiini Assotsiatsiooni protseduurijuhis (mitte ravijuhis) Lu-PSMA kohta, mille alusel on ravi juba kliiniliselt aktsepteeritud mitmes Euroopa riigis ja on hetkel kliinilise valideerimise faasis. Retrospektiivsed andmed näitavad head efektiivsus- ja ohutusprofiili. Värske 2. faasi uuring näitab head ravivastust, madalat toksilisust ja head valuvaigistavat toimet. Selliste haigete elulemus on 1,5 aastat. Antud olukorras on osa keskusi alustanud compassionate ravi ilma RCT tulemusteta. Juhis on selgelt suunitletud eesmärgiga aidata nuklearmeditsiini spetsialiste saada rahastus ilma piisava tõenduseta (unproven intervention in clinical practice). Taotleja väitel on juhises toodud tõenduse tase 2, soovitus B (täistekst ei ole saadaval).

2. Fanti, et al 2018 (Lancet Oncology) rahvusvahelise ekspertpaneeli (onkoloogid, uroloogid, radioloogid, nuklearmeditsiin) fookusgrupi soovitus: eksperdid eelistaks, kuid puudub tõenduse ja soovitus tase.

Kokkuvõttes on tõendus nõrk-mõõdukas, võrdlusuuringuid ei ole ja me ei saa kindlalt väita, et pikendab eluiga. Elukvaliteedi paranemist ei ole ka näidatud. Ainuke selge tulemus on PSA langus, mis on proxy elulemusele. Samas on arvukalt kohortuuringuid ja metaanalüüse, mis viitab compassionate use kasutusele. Tegemist on sisuliselt eksperimentaalse raviga 2. faasi uuringute staadiumis, mis on praktikas kasutusel compassionate use programmi toel. Compassionate use ei tähenda, et HK peaks ravi rahastama. Tõendus ei ole täna piisav.

Diskussioon

Kliinilis-konsultatiivsete erialade nõunik selgitas, et hetkel loetelus olemasolev NET ravi teenus on põhiliselt neuroblastoomi ravi noradrenaliini radioaktiivse prekursoriga. Taotletav ravim on maksumuselt samas suurusjärgus kui olemasolev. Lisaks selgitati, et senise kogemuse põhjal on kliiniline kasu saavutatud patsientidel, kellel muud ravivõimalused on ammendunud. Mõned aastad tagasi lisati loetellu raadium, mis on näidustatud skeleti metastaaside korral. Taotletav ravim toimib nii skeleti kui ka pehmekoe metastaasidele.

Komisjon tõi esile, et tõendus on hetkel nõrk ning võimalusel võiks taotleja esitada täiendavaid andmeid. Komisjon pööras tähelepanu, et tegemist on elulõpu ravimiga. Toodi esile, et taotlust oleks vajalik vaadelda koostöös ravimikomisjoniga.

Komisjoni küsimused taotlejale

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

Jätkutegevused haigekassale

- Tellida ekspertarvamus.
- Koostada kulutõhususe ja eelarvemõju hinnang.
- Küsida ravimikomisjonilt arvamust, kas antud taotlust peaks arutama kaks komisjoni koos.

Taotlus nr 1391 – PET uuring FDG-ga, PET lisauuring FDG-ga

Taotluse kokkuvõte

Taotleja: Eesti Radioloogia Ühing, Eesti Kardioloogide Selts, Eesti Nuklearmeditsiini Selts, Eesti Onkoloogide Selts, Eesti Reumatoloogia Selts, L.Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts

Taotluse sisu: Taotluse eesmärk on muuta olemasolevate teenuste „PET uuring FDG-ga“ (kood 79450) ja „PET lisauuring FDG-ga“ (kood 79451) rakendustingimusi onkoloogilistel ja mitteonkoloogilistel näidustustel ilma kohustuseta vormistada onkoloogilise konsiiliumi otsus. Taotluse alusel on FDG-PET uuring paljude vähipaikmete ja mitteonkoloogiliste näidustuste puhul vajalik pildidiagnostika meetod, mille kasutamise näidustused on välja toodud rahvusvahelistes diagnostika- ja ravijuhistes. Soovitakse lisada kõik muud paikmed ja kaotada konsiiliumi vajalikkus. Soovitavad diagnoosid (20): hulgmüeloom, plasmotsütoom, rinnavähk, sarkoomid, pankreasevähk, söögitoruvähk, emakakaelavähk, emakakehavähk, munasarjavähk, luude ja pehmete kudede pahaloomulised kasvaja, histiotsütoos, teadmata algkoldega pahaloomuline kasvaja. Vaskuliidid, sarkoidoos, teadmata algkoldega põletik, endokardit, perikardiit. Dementsus. Sisuliselt kogu keha scan (kasvajad, põletikud, dementsus).

Taotlejate hinnangul ei suurene rakendustingimuse muutmisel FDG-PET uuringu kasutamine, kuna uuringut vajavad patsiendid saavad selle ka täna, kuid saaks oluliselt säästa konsiiliumis osalevate arstide tööaega ja vähendada finantskoormust konsiiliumite eest tasumise osas.

Olemasoleva tõenduse kiirülevaade (komisjoni analüüs)

Uuringud.

Iga paikme/diagnoosi kohta on esitatud 2 uuringut, mis on valdavalt metaanalüüsid. Tõendus üldiselt tugev.

1. Bin Liu 2017 metaanalüüs (n=67 uuringut) emakaelavähi haigete metastaaside diagnoosimisel. See oli ainus metaanalüüs, kus oli hinnatud nihke riski, andis hea ülevaate. PET CT sensitiivsus 76% ja spetsiifilisus 94%, AUC 0,95, mis on ülihea tulemus ja võib vihjata publikatsiooninihkele. Selgus, et PET CT kõige spetsiifilisem meetod (kuigi referentside kirjeldust ei leidnud), MRI kõige sensitiivsem.

Osad uuringud suhteliselt vanad, kvaliteet võib olla üle hinnatud. Samas on üldist nihete riski hinnatud mõõdukaks-madalaks. Tõendus: tugev.

2. Treglia 2014 sarkoidoosi mitteüstemaatiline ülevaade 21 artiklit. Hinnati efektiivsust diagnoosimisel ja ravivastuse hindamisel. Täpsem kui Ga-stsintigraafia. Kirjeldatakse erinevate uuringute tulemusi, keskmisi ei arvutata. Retrosp ja prosp kohordid, Jaapan, Holland, Itaalia, Prantsusmaa, Taani, USA. n=12-122. Uuringute kvaliteeti / nihet ei hinnatud. Sensitiivsus 78-99% (vs histoloogia). Võrreldes CTga sensitiivsem, leiti avastamata koldeid. Järeldus: piisavalt sensitiivne. Hinnati ka täpsust haiguse aktiivsuse hindamisel. Piiranguid möönavad ka autorid. Tõendus: mõõdukas.

3. Liu 2019 osteosarkoom, metaanalüüs 26 retrosp ja prosp uuringut valimiga 5-206 (üldiselt väikesed valimid). Spets ja sensit 90-100% (esmased kolded, metastaasid, kopsu ja luumetastaasid). Referents erines: histoloogia, jälgimine või teised uuringud. Autorid möönavad, et alarühmade analüüs väikeste valimitega, referentsid erinevad, jälgimine erinev, osad andmed puudusid. Sel nihe, mõõtmisnihe. Tõendus: mõõdukas-tugev.

4. Treglia 2019 infektsioonid ja põletikud, metaanalüüside (n=36) süstemaatiline ülevaade. Palavik ebaselge etioloogiaga, suurte soonte vaskuliit, inf endokardiit, soone siiriku infektsioon, südame sarkoidoos, osteomüeliit, sh diabeetiline jalg, proteesiühenduse inf, reumaatilised haigused, põl soolehaigus. Kuna tegemist metaanalüüside hindamisega, oli keeruline leida andmeid referentside kohta ja uuringute kvaliteedi kohta. Autorid mainisid lihtsalt, et oleks vaja rohkem prospektiivseid sh randomiseeritud uuringuid, et positsioneerida PET/CT esimese rea uuringuna (näit FUO). Kõik uuringud: sensit 98-70%, spets 98-52%. Tõendus: tugev.

5. Schönau 2018 FUO ja ebaselge põletik, prospektiivne kohort n=240. Referents oli erinev, eeskätt tavadiagnostika, millele lisati PET/CT. Tulemusnäitaja oli binaarne: informatiivne või mitteinformatiivne leid. Siit tuleneb mõõtmisnihe. Leiti Stilli tõbi, vaskuliit, polümüalgia jne 79% uuritavatest (detection rate). 57% oli PET informatiivne (grupi konsensus). Piirangud: pragmaatiline uuring näitab halvemaid tulemusi, patsientide eelseleksioon kliinikusse suunamisel, referentside heterogeensus. Mainiti, et suurtes keskustes on PET/CT valikmeetodiks. Tõendus: mõõdukas.

6. Dong 2011 FUO metaanalüüs (9 uuringut). Puulitud FDG PET sensitiivsus 83% ja spetsiifilisus 58%, AUC 0,81. FSG PET/CT näitajad paremad: sensitiivsus 0,92 ja spetsiifilisus 0,86, AUC 0,95.

7. Soussan et al 25 suurte soonte vaskuliit metaanalüüs (21 uuringut, n=712). Puulitud sensitiivsus 90% ja spetsiifilisus 98%. Kasutati erinevaid PET tehnoloogiaid, põletiku definitsioonid erinesid, uuringu detaile ei täpsustatud. Tõendus mõõdukas.

8. Burglin et al 2017 kaela piirkonna metastaasid metaanalüüs 20 retrosp uuringut (n=1942). Alkolde avastamismäär 41%, mis näitab meetodi täiendavat kasu lsiaks olemasolevale diagnostikale. Oluliste nihetega. Tõendus mõõdukas.

9. Lee 2015 tuumori alkolde otsimine kaela piirkonna metastaasidega patsientidel, PET CT võrdlus CT ja MRIga (n=56). Kirjeldus taotluses adekvaatne. Referents: kuidas hinnati sensit ja spets? Kas biopsia või teiste meetodite kombinatsioon? 55% leiti alkolle, nendest 69% oli PET positiivne ja 31% negatiivne. Sensit (69%) oli parem kui teistel meetoditel (16% CT ja 41% MRI), spets võrreldav 88%. AUC 0,76. Tõendus mõõdukas.

10. Yuan et al 2012 ovaariumi vähi metastaasid, metaanalüüs 18 uuringut, n=882. PET või PET/CT näitaks paremat valiidsust (sensit 73, spets 97) vs CT või MRT. Publikatsiooninihe. Tõendus mõõdukas. Cunningham et al 2018 pankrease kartsinoom, UK prospektiivne multikeskuseline uuring (n=589). Sensitiivsus 93% ja spetsiifilisus 76%. 45% muutus raviplaani. Kuluefektiivsuse hinnangul lisandus 0,016 QALY ja meetod domineeris CT üle. UK tervishoiusüsteemis kuluefektiivne, kõige kuluefektiivsem meetod pankrease vähiga haigetel, kelle raviplaanis reseksioon.

11. Daamen et al 2018 pankrease kartsinoom, metaanalüüs (7 retrosp uuringut, n=333). Sensit 88, spets 89. Soovitatakse lisauuringuna retsidiivi kahtluse korral.

12. Moreau et al 2017 hulgemüeloom, prospektiivne jälgimisuuring (n=134). PET/KT negatiivne leid korreleerus progressioonivaba, kuid mitte üldise elulemusega. Enne säilitusravi tehtud PET/KT leid korreleerus progressioonivaba ja üldise elulemusega. Normaliseerunud PET/KT leiu puhul oli 2 aasta

elulemus 94,2% (vs 72,9% mittennormaliseerunud leiu puhul). Efektiivsus luulesioonide leidmisel võrreldav MRT-ga. Tõendus mõõdukas.

13. Lu, et al 2012 hulгимüeloom metaanalüüs (14 retrospekt ja prospekt kohortuuringut, n=395). Sensit 96, spets 78. Tõendus mõõdukas.

14. Goense, et al 2015 söögitoru vähk, metaanalüüs (8 uuringut, n=486). Hinnatud ka nihete riski, mis oli mõõdukas. Sensit 96 ja spets 78. Kuna spetsiifilisus alla 80%, vajalik histoloogiline kontroll. Tõendus mõõdukas.

15. Huang, et al 2018 Ewingi sarkoom, metaanalüüs (23 uuringut, n=524). Sensit 86%, spets 80%.

16. Etchebere, et al 2016 pehme koe ja luu maliigsed tuumorid, metaanalüüs (14 uuringut, n=755). Sensit 0,96, spets 0,77, PEV 0,86, NEV 0,91, AUC 0,92. PET/CT täpsem kui PET. Tõendus mõõdukas.

17. Isasi, et al 2005 rinnavähk metaanalüüs (18 uuringut, n=808). Sensit 93, spets 82. Tõendus mõõdukas.

18. Groheux, et al 2. ja 3. astme rinnavähk 2008 prospektiivne kohort (n=39). Raviplaan muutus 13%. Tõendus nõrk.

19. Jessop, et al 2019 Langerhansi rakkude histiotsütoos, retrosp kohort n=33. Sensitiivsus 100%. Valepositiivsus 4% (1/26). Piltide löikes valepositiivsus 2% (2/83). Tõendus mõõdukas.

20. Kim, et al 2019 südame sarkoidoos metaanalüüs FDG PET/CT (17 uuringut, n=891) puulitud sensitiivsus 0,84 ja spetsiifilisus 0,83, AUC 0,9. Nihke riski hinnati üllatavalt madalaks, kuid kõrge heterogeensuse hinnang näitab uuringutulemuste olulist erinevust metaanalüüsis. Diagnostiline täpsus hinnati mõõdukalt heaks. Tõendatuse tase mõõdukas-tugev.

21. Perani 2016 dementsus, 1-keskuseline (Milano mälukliinik) retrosp kohort n=86 erinevate dementsuse vormidega, 35 kognitiivse häirega. Taotluses on põhjalik ülevaade. Referents jäi pisut ebaselgeks. Tõendus mõõdukas.

22. Bohnen et al 2011 dementsus SÜ (11 uuringut). 18F-FDG PET/CT uuringu tulemusi võrreldi pikaajalise üheaastase kliinilise jälgimise alusel püstitatud diagnoosiga ja autopsia tulemustega. Kõigis uuringutes sensitiivsus ja spetsiifilisus >80%.

Ravijuhised.

Ravijuhistes soovitatud diagnostikaks järgmiste paikmete korral: müeloom NCCN 2019 (2A), International Myeloma Working Group 2017 (grade A ja B), rinnavähk NCCN 2019 (2A), ESMO 2019 (5 A ja B), pankreas NCCN 2019 (2A), NICE 2018 (mõõdukas), söögitoruvähk NCCN 2019 (2A), ESMO 2016 (3 B ja C), emakakaelavähk NCCN 2019 (2A), ESGO/ESTRO/ESP 2017 (B), emakakehavähk NCCN 2019 (2A), ESMO/ESGO/ESTRO 2014 (4A), munasarjavähk NCCN 2019 (2A), ESMO/ESGO 2019 (3C), pehme koe ja luu maliigsed tuumorid NCCN 2019 (2A), teadmata algkoldega maliigne tuumor ESMO 2015 (4B), vaskuliit EANM, SNMMI, and the PET Interest Group, and endorsed by the ASNC (2B, 3B ja C), põletik/infektsioon/sarkoidoos EANM/SNMMI (täpsus >85% eksperti hinnang), ESC/EACTS/EANM 2015 (2b/C), ESC 2015 soovitatud perikardi haiguste diagnostikas, SNMMI/ASNC 2017 soovitatud sarkoidoosi diagnostikas. Dementsus: EANM/EAN 2018 ja NICE 2018 soovitatud Alzheimeri ja frontotemporaalse degeneratsiooni diagnostikas. Seega soovitus ravijuhistes kõigi taotletavate haiguste osas olemas.

Kokkuvõte: FDG-PET/CT uuring on leidnud kindla koha kliinilises praktikas morfoloogiliste kuvamismeetodite kõrval, samaväärse metaboolse informatsiooni saamiseks hetkel alternatiivi ei ole. Valdava enamuse paikmete kohta olemas metaanalüüsid suure valimiga kohortuuringutest, ülevaade efektiivsuse osas piisav. Tõendus üldiselt tugev. Ravijuhised soovivad. Tavapraktikas kasutatav meetod, tõendus piisav, mistõttu oleks mõistlik kaotada TTLst rakendussätteid.

Diskussioon

Kliinilis-konsultatiivsete erialade nõunik selgitas, et kui teenus loetellu lisati, tõstus küsimus, kas uuringut osatakse õigetest näidustustel kasutada. Lisaks oli teenuse maksumus tol ajal kõrge. Seetõttu otsustati piirata teenuse kasutamist rakendustingimusega, et vältida ootamatut eelarve suurenemist.

Uuringu kasutamise praktikas on saavutatud stabiilne faas ning näidustused, mille korral uuringut rakendatakse. Leitakse, et onkoloogia konsiiliumi koostamine ka mitteonkoloogiliste näidustuste korral uuringu läbiviimiseks ei ole praktiline, mistõttu on vastava rakendustingimuse kaotamise ettepanek tehtud. Taotleja hinnangul ei suurene rakendustingimuse kaotamisel eelarvemõju.

Komisjon pööras tähelepanu, et tõendus on tugev. Arutlusel oli, et võiks tellida ekspertarvamuse. Komisjon ei leia, et vajalik oleks hinnata kulutõhusust, küll tuleks hinnata eelarvemõju. Pöörati tähelepanu, et üle tuleks vaadata aparatuuri optimaalse mahu numbrid arvestades reaalselt aastast teenuse osutamise mahtu.

Jätkutegevused haigekassale

- Tellida ekspertarvamus.
- Koostada eelarvemõju hinnang.

Taotlus nr 1393 – PET uuring PSMA-ga; PET lisauuring FDG-ga nimetuse muutmine

Taotluse kokkuvõte

Taotleja: Eesti Radioloogia Ühing, Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts, Eesti Nuklearmeditsiini Selts, Eesti Onkoloogide Selts, Eesti Uroloogide Selts

Taotluse sisu: Taotluse eesmärk on lisada loetellu uus teenus. Positronemissioontomograafia uuring prostata-spetsiifise membraani antigeeniga seonduva ligandiga, mis on märgistatud radioaktiivse ⁶⁸Ga või ¹⁸F-ga (PET uuring PSMA-ga, edaspidi – PSMA-PET) on maailmas viimastel aastatel kliinilises praktikas laialdaselt kasutusele võetud eesnäärme vähi diagnostikas. PSMA on II tüüpi transmembraanne glükoproteiin, mille ekspressioon eesnäärmevähi rakkudes on 100-1000 korda kõrgem normaalsetest rakkudest, mis teeb temast ideaalse markeri eesnäärmevähi leviku hindamiseks. Taotluse alusel on meetod sensitiivsem ja spetsiifilisem kui praegu eesnäärmevähi esmase staadiumi määramiseks ja biokeemilise retsidiivi diagnostikas kasutusel olevad diagnostilised uuringud.

Lisaks soovitakse muuta olemasoleva teenuse „PET lisauuring FDG-ga“ (kood 79451), uus nimetus „PET lisauuring“. Nimetuse muutus on tingitud vajadusest teostada täiendav PET-salvestus ilma radiofarmatseutikumi täiendava manustamiseta. Taotluse alusel on uuringu teostus ja selle tegemiseks vajalikud kulud indifferentsed meditsiinilise näidustuse või kasutatava radiofarmatseutikumi suhtes, mistõttu pole võimalikud tõenduspõhisuse või kulutõhususe uuringud ning neid ei ole teostatud.

Olemasoleva tõenduse kiirülevaade (komisjoni analüüs)

Uuringud.

1. Roach, et al 2017 prospektiivne neljakeskuselise kohort (n=431), kus hinnati esmase ja retsidiiveeruva ENV kahtlusega patsientide käsitlemise muutust peale Ga-PSMA PET/CT uuringut. Raviplaan muutus 51% uuritavatest, enam biokeemilise retsidiiviga patsientidel. Uuring näitab meetodi kliinilist olulisust. Meetodi valiidsust ei hinnatud, võimalik selektsiooni- ja mõõtmisnihe. Tõendus mõõdukas-nõrk.

2. Zhou, et al 2019 metaanalüüs (24 uuringut, enamus kohordid, 3 kontrollitud uuringut, 16<n>194), kus hinnati PSMA-PET/CT, koliin-PET/CT, NaF-PET/CT, MRT ja luustsintigraafia valiidsust ENV luumetastaaside diagnoosimisel. Tulemused: PSMA-PET/CT koondatud sensitiivsus (97%), spetsiifilisus (100%) ja AUC (100%) ületasid võrdlusmeetodite vastavad näitajad. Nihete riski hinnati mõõdukaks, kuigi tulemused ülihead. Tõendus mõõdukas-tugev.

3. Wu, et al 2019 metaanalüüs Ga-PSMA-PET/CT ja MRT diagnostilisest täpsusest keskmise ja kõrge progressiooni riskiga ENV diagnostikas enne radikaalset prostatektoomiat (13 uuringut, n=1597). Koondatud sensitiivsus ja spetsiifilisus olid paremad PSMA-PET/CT-l: vastavalt 65 vs 41 ja 94 vs 92. AUC 92 vs 83. Nihete riski loeti madalaks. Tõendus mõõdukas-tugev.

4. Tan, et al 2019 SÜ (43 valdavalt ühekeskuselise retrospektiivset kohortuuringut, n=5113) biokeemilise retsidiiviga ENV patsiendid, kellel varasemalt oli teostatud radikaalne eesnäärme eemaldamine või kes olid saanud kiiritusravi. Hinnati PSMA-PET/CT ENV avastamismäära võrreldes

histoloogiaga. Koondatud kolde avastamismäär 70%, mis kinnitus histoloogial 96% juhtudest. Spetsiifilisust ei hinnatud. Kinnitust leidis oluline heterogeensus ja publikatsiooninihe. Tõendus mõõdukas-nõrk.

5. Emmett, et al 2019 prospektiivne ühekeskuseline mugavusvalimiga kohort (n=18). 14 raviti Lu-PSMA. 10/14 PSA tase langes, keskmiselt 59%. 5 (36%) langes >50%. PSMA-PET SUV (standardized uptake value) esmashindamisel ennustas PSA >30% langust, kusjuures PSMA-FDG seda ei teinud. Järeldati, et PSA-PET ennustab ravitulemust Lu-PSMAga.

Kuluefektiivsuse hinnangud

1. Scholte, et al 2019 PSMA-PET/CT ja nano-MRT kuluefektiivsuse hinnang esmase ENV leviku diagnostikas. Modelleerimisel selgus, et võrreldes laiendatud vaagna lümfisõlmede dissektsiooniga (mille eeldatav sensitiivsus 100%) on mõlemad meetodid odavamad, kuid seotud QALY langusega (st toovad tervisekasu asemel -kahju). Kuluefektiivseks muutuvad meetodid alles lümfisõlmede eemaldamise sensitiivsuse languse korral, mis on vähetõenäoline. Samas ei arvestatud PET/CT võimega avastada ka luude ja vistseraalilundite metastaase.

Ravijuhised

1. EAU 2017 (täiendatud 2019) soovitus kasutada peale radikaalset prostatektoomiat (nõrk) ja biokeemilise retsidiivi korral (2B).
2. Fanti, et al 2018 (Lancet Oncology) rahvusvahelise ekspertpaneeli (onkoloogid, uroloogid, radioloogid, nuklearmeditsiin) fookusgrupi soovitus: kuigi PET/CT ja MRT kvaliteet on paranenud, on nende meetodite kliiniline efektiivsus seni piiratud.

Kokkuvõttes selgub, et võrreldes seni kasutusel olevate kuvamismeetoditega (MRT ja luustiku stsintigraafia) on PSMA-PET uuring ENV metastaaside avastamisel lümfisõlmedes ja luustikus sensitiivsem ning spetsiifilisem ja seda juba madalate PSA tasemete juures. Lokaalse retsidiivi diagnostikas on PSMA-PET samaväärne MRT-ga, kuid eeliseks on, et meetod võimaldab samaaegselt avastada ka lähi- ja kaugmetastaase, mis muudab ravitaktikat. Tõendus üldiselt mõõdukas, leidub arvukalt väikese- ja keskmisemahulisi kohortuuringuid ja nende metaanalüüse. EAU ravijuhised soovivad, ekspertpaneel aastast 2018 on konservatiivsem. 2019 aastal avaldatud 2 metaanalüüsi ja 1 süstemaatiline ülevaade, mis üldiselt positiivsete tulemustega

Vajalik tõenduse täiendamine, MTH, kuluefektiivsuse hinnang võrreldes MRT ja stsintigraafiaga.

Diskussioon

Komisjonil tõstatus küsimus, kas erinevad PET uuringud võiksid olla koondatud ühe teenuse alla. Kliinilis-konsultatiivsete erialade nõunik selgitas, et erinevatel PET uuringutel on erinevad diagnostikumid, ravimi akumulatsiooni ajad, skaneerimise kestused, millest tulenevalt on need erineva hinnaga. Täiendavalt on olemas lisauuringud, mille hinda ei ole arvestatud ravimite maksumust. Sellest tulenevalt ei eristu lisauuringud omavahel ning need võivad olla koondatud ühe teenuse alla.

Komisjon leiab, et tõendus on mõõdukas ning teeb ettepaneku tõendust täiendada. Komisjon pöörab tähelepanu, et võimalusel tuleks kulutõhusust hinnata võrdluses MRT, stsintigraafia ja histoloogiaga.

Komisjoni küsimused taotlejale

- Palutakse täiendada tõenduse ülevaadet.
- Kas erinevateks PET uuringuteks peaks olema mitu eraldi koodi või oleks võimalik neid koondada üheks teenuseks?

Jätkutegevused haigekassale

- Tellida ekspertarvamus.

- Koostada kulutõhususe (sh võrdlus MRT, stsintigraafia ja histoloogiaga) ja eelarvemõju hinnang.

Taotlus nr 1405 – Jäsemete ja lülisamba 3D-röntgenuurinng ehk koonuskimp-kompuutertomograafia (KK-KT)

Taotluse kokkuvõte

Taotleja: Eesti Radioloogide Ühing

Taotluse sisu: Taotluse eesmärk on lisada loetellu uus teenus. Koonuskimp kompuutertomograafia (KK-KT) on uus tehnoloogia jäsemete ja lülisamba haiguste diagnostikas. Taotluse alusel võimaldab KK-KT oluliselt väiksema kiirguskoormusega diagnoosida kiiremini, odavamalt, aga samaväärselt täpsuse ja teatud juhtudel isegi paremini murde, osteomüeliiti, luulisi haigusi, traumajärgseid muutusi, reumatoloogilisi deformatsioone luudes jne. KK-KT võimaldab ka erinevalt teistest 3-mõõtmelistest kuvamismeetoditest (kompuutertomograafia (CT) ja magnetresonantstomograafia (MRT)) teha ka raskust kandvaid ülesvõtteid. Samuti saab teisi jäsme piirkondi uurida jäsme loomulikus asendis. Tänu täpsemale diagnostikale võrreldes tavaröntgenpiltidega väheneb ka murdude ülediagnoosimine ja ebavajalik ravi ning kulu sellele ravile nendel patsientidel, kellel murdu siiski KK-KTs ei ilmestu.

Olemasoleva tõenduse kiirülevaade (komisjoni analüüs)

Uuringud äärmiselt heterogeensed ja tõendus piiratud.

1. Pugmire 2015 retrospektiivne 5 aasta ühekeskuseline haigusjuhtude analüüs (n=34). Hinnati kiirguskoormust võrreldes sobitatud kohordiga ja CT uuringute arvu 18 kuud enne ja 18 kuud pärast CB-CT kasutuselevõttu. Kiirgusdoos vähenes 45% võrra, MDCT arv vähenes oluliselt (3,4 vs 1,9, p=0,03). 56% haigetest avastati tavameetoditega (2D-röntgenuurinng) mittenähtavaks jäänud muutusi, raviplaani muutus 68%. Järeldus: jalalaba ja pahkluu CBCT lastel on kasutatav madalama kiirguskoormusega alternatiiv KT-le. Sel nihe, mõõtmisnihe, puudus võrdlus tavaröntgeniga või CT-ga ja sensit ja spetsiifil ei hinnatud, väike valim, tervisenäitajaid ei hinnatud. Tõendus nõrk.

2. Ricci 2019 retrospektiivne ühekeskuseline mugavusvalimiga (n=198) 1-aasta uuring. Võrreldi standardröntgenit CB CT-ga, viimast kasutati kuldse standardina, st hinnati röntgeni valiidsust selle suhtes ja mitte CB CT valiidsust mõne tundlikuma uuringuga. Tavaröntgeni sensitiivsus 85% ja spetsiifilisus 65%, PEV 87%, NEV madal 63%. Seega 2D-röntgenil leiti 55st murrubast isikust 19-l (34%) valepositiivne murd ja leidmata jäi 21/143 (15%) murde. Seega tavaröntgenile võiks eelistada CB-CT-d. Tervisenäitajaid/raviplaani ei hinnatud. Sel nihe – retrosp. Tõendus- mõõdukas-nõrk.

3. Gibney 2019 prospektiivne CBCT võrdlus röntgeni ja MRIga (ühekeskuseline, radiokarpaalfraktuuri kahtlusega haiged, n=117). Kliinilise murru pildiga haiged, kellel tavaröntgenil murdu ei leitud, uuriti CBCT ja MRI-ga (kuldne standard). 50% patsientidest leiti CBCT abil murd (st valenegatiivsed). MRI leidis vaid 1 lisamurru, mida CBCT ei visualiseerinud. Seega CBCT sensitiivsus MRI suhtes 98% ja spetsiifilisus 100% (ilmselt kinnitas MRI ka kõiki CBCT poolt leitud murde, nii et valepositiivseid ei esinenud). Nihke võimalust ei saa välistada. Tõendus mõõdukas –nõrk.

4. Huang 2015 prospektiivne 1-keskuseline (n=50) uuring doosi ja meetodi sobivuse hindamiseks erin murrulokatsioonidega haigetel. Esmalt tehti röntgen (samal päeval) ja mõnede hiljem ka CT. Võrreldi uuringu kestust, doosi ja pildi kvaliteeti. Võrreldes rönt oli CBCT uuring lühem 4,5 min vs 6.5 min (51 uuringut), CT sama 7,6 vs 10,9 (7 uuringut) (stat olulised erinevused), CBCT doos väiksem (stat oluline). CB CT uuringutel oli rohkem diagnostilist infot kui rönt (27/51) või CT-l (1/7). Sensitiivsust ei hinnatud.

5. Edlund 2016 prospektiivne ühekeskuseline uuring CB CT tundlikkuse hindamiseks võrreldes MRIga skafoidfraktuuri kahtlusega haigetel (n=95). Ilmselt järjestikused haiged EMOs. Esmalt tehti CB CT. Ainult negatiivsed saadeti uuesti kontrolli MRIga. MRI avastas lisanduvad fraktuurid: 2D röntgeni sensitiivsus CBCT suhtes 44%, CBCT sensitiivsus MRI suhtes 69%. Seega hoidis CBCT ära 69%

juhtudest ära kallima MRI uuringu, kuid 31% oleks lodiluu murd ilma MRTta diagnoosimata jäänud. Kuna positiivsed üle ei testitud, ei hinnatud ka spetsiifilisust. Sel nihe võimalik. Tõendus mõõdukas.

6. Dubreuil, et al 2019, prospektiivne 1-keskuseline mugavusvalimiga kohort (n=36) jäsemete distaalfraktuuri kahtlusega patsientide CBCT ja CT järjestikused uuringud (samal päeval). Hinnati uurijatevahelist hindamist (inter-rater reliability) täpsust (Coheni kapp). K=0,94, st hinnangud ühtisid 94% juhtudest. Kahjuks abstraktist ei selgunud hinnangute sisu. CBCT kiirgusdoos oli 2-15 korda väiksem kui KT. Tõendus nõrk ja tundub olevate tegemist raporteerimise nihkega.

7. Hagemeyer, et al 2019 1-keskuseline mugavusvalimiga läbilõikeline võrdlusuuring (n=12 ebastabiilsusega sündesmoosi + 24 kontrolli). Sündesmoosi vigastustega patsientidel oli oluline erinevus neljal mõõtmistulemusel seitsmest (mõõtmiste sisu jäi abstraktist ebaselgeks). Raskustkandev KK-KT-uuring võimaldab diagnoosida sündesmoosi vigastust, mis tavaröntgenuuringul või KT ja MRT uuringul nähtavale ei tule. Tavapraktikas on diagnostikaks operatsioon, kus sündesmoosi stabiilsust hinnatakse. Tõendus nõrk.

Ravijuhiseid ei olnud taotluses välja toodud.

Kokkuvõttes: tõendus efektiivsuse osas mõõdukas, uuringuid vähe. Tavaröntgenist sensitiivsem/spetsiifilisem. Võrdlus kuldstandardiga: MRI suhtes sensitiivsus 69%-98%, spetsiifilisus 100% (?), st võrreldava või madalama efektiivsusega kui MRT. CT suhtes väiksema kiirguskoormusega ja odavam, väheneb CT kasutus/kulu. Sensitiivsus vs CT ei leidnud, ilmselt selliseid uuringuid ei ole kiirguskoormuse tõttu läbi viidud. Võimalik teha raskustkandvaid uuringuid. Hambaarstidel oluliselt rohkem uuritud ja ka ravijuhised olemas.

Diskussioon

Toodi esile, et hambaravis on KK-KT Eestis kasutusel üle 10 aasta. Hambaravi kogemuse põhjal toodi KK-KT eelistena välja, et koonuskiire vokslid on väiksem, kiirguskoormus on väiksem, on informatiivsem ning maksumus on odavam kui CT. Arutlusel oli, et kuna tehnoloogia on arenenud, siis on meetod võetud kasutusele ka teistel erialadel lisaks hambaravile. Arutlusel oli, et tegemist on pigem suurhaiglate tehnoloogiaga.

Komisjon tõi esile, et tõendus on piiratud. Samas pöörati tähelepanu, et kuna tegemist on kasutusel oleva meetodiga, siis täiendavaid uuringuid seetõttu väga ei tehta. Komisjon teeb ettepaneku tõendust täiendada, sh võrreldes CT-ga. Komisjon pöörab tähelepanu, et võimalusel tuleks kulutõhusust hinnata võrdluses CT ja MRT-ga.

Komisjoni küsimused taotlejale

- Palutakse täiendada tõenduse ülevaadet teenuse kohta, sh sensitiivsus vs CT.

Jätkutegevused haigekassale

- Tellida ekspertarvamus.
- Koostada kulutõhususe (sh võrdlus CT ja MRT-ga) ja eelarvemõju hinnang.

Taotlus nr 1406 – Virtuaalnavigatsioonibronhoskoopia

Taotluse kokkuvõte

Taotleja: Eesti Kopsuarstide Selts

Taotluse sisu: Taotluse eesmärk on uue teenuse lisamine. Navigatsioonibronhoskoopia üldine eesmärk on bronhoskoobi ja bronhoskoopial kasutatavate instrumentide navigeerimine kopsus oleva perifeerse kolde juurde (morfoloogilise) diagnoosi saamiseks/ täpsustamiseks või ravitehnoloogiate rakendamiseks. Virtuaalnavigatsioonibronhoskoopia (VNB) on meetod, mille puhul bronhoskoop juhatakse bronhiaalpuud pidi perifeersele koldele (sihtmärgile) võimalikult lähedale kasutades

virtuaalbronhoskoopilist kujutist. Teenust osutatakse, kui piltidiagnostilisel meetodil on avastatud kolle, infiltraat vm tihenemine perifeerses kopsukoos, millest tuleb saada morfoloogiline diagnoos või diagnoosi lokaalne täpsustus muudes aspektides või mille puhul on näidustatud lokaalne terapeutiline interventsioon ning muud diagnostilised või terapeutilised juurdepääsuvõtted on kolde lokaliseerimise, haiguse eeldatava olemuse, patsiendi seisundi või tervisenäitajate poolest ebasobivad või vastunäidustatud.

Olemasoleva tõenduse kiirülevaade (komisjoni analüüs)

Uuringud näitavad tõenduse piiratust. Kahe meetodi, VNB ja ENB eristamine uuringutes ja ravijuhistes on raskendatud.

1. Herth, et al 2014 prospektiivne mugavusvalimiga kontrollrühmata kohort KT-1 visualiseeritud solitaarsõlmega kopsuvähi kahtlusega patsientidel (n=12). Esmane tulemusnäitaja sõlmele ligipääsu ja biopsia võimalikkus, jälgmisperiood 6 kuud. Biopsia teostati 10 patsiendil (83%), verifitseeriti histoloogiliselt. Tüsistusi ei esinenud. Väidetavalt esimene antud tehnoloogia kliiniline uuring. Tõendus nõrk.

2. Herth, et al 2018 prospektiivne mugavusvalimiga kontrollrühmata 5-keskuseline kohort KT-1 visualiseeritud solitaarsõlmega patsiendil (n=16), kes vajasis transparenthümaalset ligipääsu sõlmele. Tulemusnäitaks diagnostic diagnostiline saagikus ehk yield (DY) ehk tõenäosus, et protseduur võimaldab diagnoosi kinnitamist (positiivne biopsiavastuse tõenäosus). DY oli 75% ehk parem kui eelnevate meetoditega. Tõendus nõrk.

3. Harzheim, et al 2016 prospektiivne mugavusvalimiga kontrollrühmata kohort (n=6) KT-1 avastatud solitaarsõlme transparenthümaalse biopsia efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks. Hinnati meetodi sobivust 72 tunni ehk haiglas viibitud aja jooksul. Biopsia õnnestus 5 patsiendil, 2 juhul tekkis pneumotooraks. Järeldati, et bronhoskoopiline transparenthümaalne lähenemine sõlmele on sobiv meetod. Tõendus nõrk.

4. Khan, et al 2016 ülevaateartikkel uute arenevate meetodite piltjuhitud navigatsioonbronhoskoopia (sh nii ENB kui VNB) kasutusest. Ülevaateartikkel ei ole originaaluuring.

5. Xu, et al 2019 avatud kontrollitud sekkumisuuring (n=115), kus võrreldi VBN ja endobronhiaalse ultraheli (EBUS) kombinatsiooni efektiivsust EBUSEga transbronhiaalse kopsubiopsia kasulikkuse hindamisel solitaarsõlmega patsientidel. DY mõlemas rühmas oli võrreldav (84% vs 67%, p=0,4), <20 mm lesioonide korral oli EBUS+VBN efektiivsem (80% vs 54%, p=0,04). Lesioonide positsioneerimise aeg oli VBN+EBUS rühmas lühem, 6 min vs 9 min), protseduuri aeg ja tüsistuste määr ei erinenud. Järeldati, et VBN aitab lühendada positsioneerimise aega ja on efektiivne ja ohutu. Tõendus nõrk-mõõdukas.

6. Memoli, et al 2012 metaanalüüs (39 uuringut, 3052 lesiooni) erinevate piltjuhitud bronhoskoopia tehnoloogiate (sh ENB, VNB, EBUS) efektiivsuse võrdlus transtorakaalse nõelbiopsiaga (TTNA). Puulitud DY oli 70%, mis on madalam kui TTNA puhul (92%). Pneumotooraksi määr 1,5% ehk samuti madalam. Järeldati, et meetodid sobivad TTNA alternatiiviks kui ohutumad. ENB ja VNB DY eraldiseisvalt ei hinnatud. Originaaluuringute metoodikat täisteksti puudumisel hinnata ei saanud. Peab arveatama erinevate nihete mõjuga tulemustele, sh ei eristatud VBN-i teistest. Tõendus nõrk.

7. Asano, et al 2014 ülevaateartikkel (mittesüsteemne ülevaade) VBN efektiivsuse kohta. DY 65-82% sõltuvalt kaasuvatest meetoditest (EBUS, fluoroskoopia) ja lesiooni suuruselt. DY on kõrge, lisaks väheneb protseduuri kestus.

Käsitlusjuhistes käsitletakse üldjuhul navigatsioonbronhoskoopiat ja VNB ja ENB ei eristata.

1. NCCN 2019 väikeserakulise kopsuvähi juhistes soovitatud kui väheinvasiivne meetod perifeerse kolde biopsiaks koos EBUSE ja transtorakaalse biopsiaga, 2A. Täistekst ei ole leitav.

2. Iirima kopsuvähi käsitlusjuhise 2017 soovitatav transtorakaalne biopsia ja VNB/ENB perifeerse kolde biopsial (C, nõrk tõendus, põhineb Memoli 2012 metaanalüüsil). Kuigi transtorakaalne biopsia on täpsem, võib piltjuhitud navigatsioonbronhoskoopiast abi olla perifeersete kollete diagnostikas (B).

3. Pastis et al 2013 Am Coll Chest Physicians guidelines osutus CHESTi toimetaja arvamuseks käsitusjuhiste kohta. Taotleja väitel on vastavates juhistes navigatsioonbronhoskoopia soovitatud perifeerse lesiooni korral (1C). Ei selgu, kas tegemist ENB või VNBga.

4. Du Rand, et al 2011 British Thoracic Society guideline soovib navigatsioonbronhoskoopiat kui fleksiibelse bronhoskoopia kiiresti arenevat meetodit perifeerse lesiooni diagnostikaks (D, madal tõendus). Antud soovitus katab ainult ENB ja mitte VNB.

5. NICE 2019 tehnoloogia ülevaade käsitleb ainult ENB võrrelduna tavapraktikaga, milleks on KT-juhitud transtorakaalne nõelbiopsia. Vastavat ülevaadet vms VNB-le ei õnnestunud leida.

Kokkuvõttes vaadeldud uuringutes väikesed mugavusvalimid, valdavalt puudus kontrollrühm ja tulemusi võrreldi eelnevate uuringutega, hindamine avatud, selektsiooni- ja mõõtmisnihke võimalus suur, osal juhtudest ei olnud selge, kas kasutati VNBd või ENBd (meetodit nimetati navigatsioonibronhoskoopiaks), suurel osal puudusid statistilised analüüsid, seega tegemist uue meetodiga, mille tõendus piiratud. Enamus olemasolevaid uuringuid on tehtud ENBga. Ravijuhistes käsitletakse valdavalt navigatsioonibronhoskoopiat ja ei eristata selle alaliike (VNB ja ENB). Jääb selgusetuks, kas seetõttu, et meetodi all mõistetakse eeskätt rohkem uuritud ENB või ongi meetodid võrreldavad.

Lisaks selgub, et maailmas on hetkel kokku kasutusel vaid 47 VNB süsteemi, neist enamik Aasia riikides, USA-s 5, UK-s 2, Saksamaal 5, Shveitsis, Hispaanias ja Hollandis igas 1.

Tõendus ja kogemus piiratud.

Diskussioon

Komisjon tõi esile, et tõendus ja kogemus on piiratud ning kasutus tagasihoidlik. VNB efektiivsust ja ohutust tuleb hinnata VNB uuringute alusel ja ENB tulemuste üldistamine VNBle nn klassiefektina ei ole asjakohane. Komisjon teeb ettepaneku tõendust täiendada taotletud VBN meetodi osas, sh uuringute tulemused, täpsed väljavõtted ravijuhistest. Kui tõendus täieneb, siis koostada kulutõhususe hinnang.

Komisjoni küsimused taotlejale

- Palutakse täiendada tõenduse ülevaadet VBN kohta, sh uuringute tulemused, täpsed väljavõtted ravijuhistest.
- Kas VBN kasutamise kogemus on Eestis olemas ja millisel määral? Kuidas on planeeritud VBN kasutamise koolitus?

Jätkutegevused haigekassale

- Tellida ekspertarvamus.
- Koostada eelarvemõju hinnang. Kulutõhususe hinnang koostada, kui tõendus täieneb. Võrdluse osas peaks arvestama, et NICE andmetel on tavapraktikaks transtorakaalne nõelbiopsia (TTNA) ja mitte ENB.

Taotlus nr 1430 – Ultraheli kasutamine anesteegas ja intensiivravivis

Taotluse kokkuvõte

Taotleja: Eesti Anestesioloogide Selts

Taotluse sisu: Taotluse eesmärk on kasutada ultraheli (UH) anesteegas ja intensiivravivis. UH kasutamine on vajalik tsentraalveeni punktsioonil, närvipõimikute- ja fastsiablokaadidel, 20% juhtudel arteri kanüülimise protseduuridest, 10-20% juhtudel trahhea visualiseerimise punktsioontrahheostoomia läbiviimisel ning diagnostilistel protseduuridel (ehhokardiograafiline ja õõnesveeni uuring). UH kasutamine invasiivsete protseduuride läbiviimisel tõstab protseduuri efektiivsust ja ohutust.

Diskussioon

Arutlusel oli, et vastavat teenust anestezioloogide poolt juba osutatakse ning hetkel kodeeritakse olemasolevate koodidega. Arutlusel oli, kas vajalik on teha eraldi kood või UH kasutamine võiks kajastuda olemasolevate teenuste hindades. Komisjon leiab, et UH kasutamine peaks kajastuma protseduuri hinna sees vastavalt UH kasutamise osakaalule.

Komisjon pööras tähelepanu, et vajalik on erialaseltside (radioloogid, kardioloogid) vahelised kokkulepped, mis tagab protseduuri läbiviiva anestezioloogi pädevuse litsentseerimise ja kvaliteedi tagamise. Selgitati, et anestezioloogia-intensiivravi residentuuris on spetsiaalne radioloogia tsükkel ning varasemalt residentuuri läbinud anestezioloogidele korraldatakse radioloogia alaseid täiendõppeid. Komisjon pööras tähelepanu, et ehokardiograafia osas peaks täpsustama, milline on kardioloogide arvamus.

Arutlusel oli, et kui antud protseduuride juures ei kasutata UH, siis tehakse seda nõ pimesi.

Komisjoni küsimused taotlejale

- Palutakse anestezioloogidel koostöös kardioloogidega esitada selgitus, kuidas tagatakse ehokardiograafia protseduuri läbiviimiseks pädevuse litsentseerimise ja kvaliteedi tagamine.

Jätkutegevused haigekassale

- Arvutada teenuste hinnad ja koostada eelarvemõju hinnang.

3. Tervisetehnoloogia hindamise raportid

Haigekassa esindaja selgitas, et jaanuari lõpuks kogutakse tervisetehnoloogia hindamise (TTH) raportite teemasid. Haigekassa ootab ka komisjonilt ettepanekuid. Komisjonil ei ole hetkel TTH raporti tellimiseks ettepanekuid.