

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

<b>1. Taotluse algataja</b>	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Nuklearmeditsiini Selts</i>
Postiaadress	<i>Sütiste tee 19, 13419 Tallinn</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>Telefoninumber: 5015558</i>
E-posti aadress	<i>sergei.nazarenko@regionaalhaigla.ee peeter.padrik@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Kontaktisik: dr. Sergei Nazarenko e-post: sergei.nazarenko@regionaalhaigla.ee Kontakttelefon: 5015558</i>

<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Luumetastaaside ravi 223-raadiumiga</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>Pole kohaldatav</i>
2.3. Kohaldamise tingimus	<i>Ravi määratakse kaastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga täiskasvanutele, kelle üldseisund on ECOG kriteeriumide järgi 0 – 2 ja kellel on sümptomitega (kasutavad valuvaigisteid) luumetastaasid ning visualiseerimisuuringul on metastaaside arv <math>\geq 2</math> (välja arvatud superskaneering) ning patsiendil puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid.</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmise <sup>6</sup> <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)

<sup>1</sup> Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>2</sup> Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1-3 ning 10.1.

<sup>3</sup> Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>4</sup> Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

<sup>5</sup> Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

<sup>6</sup> Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
---	--

<p><b>3. Tõendus põhisis ja näidustused</b></p> <p>3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks; <b>Käesolevaga taotletakse Eesti Haigekasse Tervishoiuteenuste loetellu uue teenuse lisamist - Luumetastaaside ravi 223-raadiumiga. Teenust kasutatakse kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanutel, kelle üldseisund on ECOG kriteeriumide järgi 0 – 2 ja kellel on sümptomitega luumetastaasid (kasutavad valuvaigisteid) ning visualiseerimisuuringul on metastaaside arv <math>\geq 2</math> (välja arvatud superskaneering) ning patsiendil puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid.</b></p> <p>Ravimpreparaat, mida kasutatakse selles teenuses on Xofigo 1000 kBq/ml süstelahus. Xofigo on terapeutiline alfaosakesi kiirgav ravim, mille toimeaine on 223-raadium (223-Ra).</p> <p>Üks milliliiter (ml) Xofigo lahust sisaldab 1000 kBq raadium Ra-223 dikloriidi, mis vastab referentskuupäeval 0,53 ng 223-raadiumile. Raadium on lahuses vaba ioonina. Üks vial sisaldab 6 ml lahust (6,0 MBq raadium 223 dikloriidi referentskuupäeval).</p> <p>223-raadium kiirgab alfaosakesi ning tema poolestusaeg on 11,4 päeva ning eriaktiivsus on 1,9 MBq/ng.</p> <p>223-raadium käitub sarnaselt kaltsiumiga ja toimib valikuliselt luudele, eriti luumetastaasidega piirkondadele, moodustades komplekse luumineraali hüdroksüapatiidiga. Alfakiirgajate suur lineaarne energiasüre (80 keV/mikromeetris) tekitab DNA kaksikahela purunemise kasvajakudetes, mille tulemuseks on tugev tsütotoksiline toime. 223-raadiumi alfaosakeste leviulatus on väiksem kui 100 mikromeetrit (so. vähem kui 10 raku diameetrit), mis on oluline ümbritseva koe säästmiseks.</p> <p>Xofigo't tohivad manustada ainult radiofarmatseutiliste preparaatide käsitsemiseks volitatud isikud selleks ette nähtud kliinilistes asutustes pärast seda, kui patsiendi tervislikku seisundit on hinnanud vastava kvalifikatsiooniga arst. Üksikasjalik kirjeldus ravi teostavale osakonnale esitavatest nõuetest on toodud Nuklearmeditsiini Seltsi spetsifikaadi punktis 11, mis on vastuvõetud 12. Novembri 2013 üldkoosolekul. Spetsifikaat on lisatud taotlusele.</p> <p><b>Vajadus teenuse osutamiseks.</b></p> <p>Eesnäärmevähk on kõige sagedasem pahaloomuline kasvaja meestel ja on kolmandal kohal vähisurmade põhjusena kogu maailmas ning Euroopas. Eesti vähiregistri andmetel oli 2000. aastal 374 eesnäärmevähi esmasjuhtu, 2009 aastal aga juba 925 juhtu aastas (tabel 1). Seega lisandub Eestis iga aasta ligikaudu 1000 uut eesnäärmevähi haigusjuhtu ja tegemist on kasvajaaliigiga, millesse mehed enim haigestuvad ning haigestumine suureneb aasta-aastalt.</p>
---

**Tabel 1.** Eesnäärmevähi (C61) esmasjuhud ja haigestumise vanuskordajad aastatel 2005-2009 (TAI andmebaas).

Aasta	Esmasjuhud	Haigestumuse vanuskordaja 100 000 elaniku kohta
2005	624	100,7
2006	862	139,3
2007	880	142,4
2008	891	144,3
2009	925	149,8

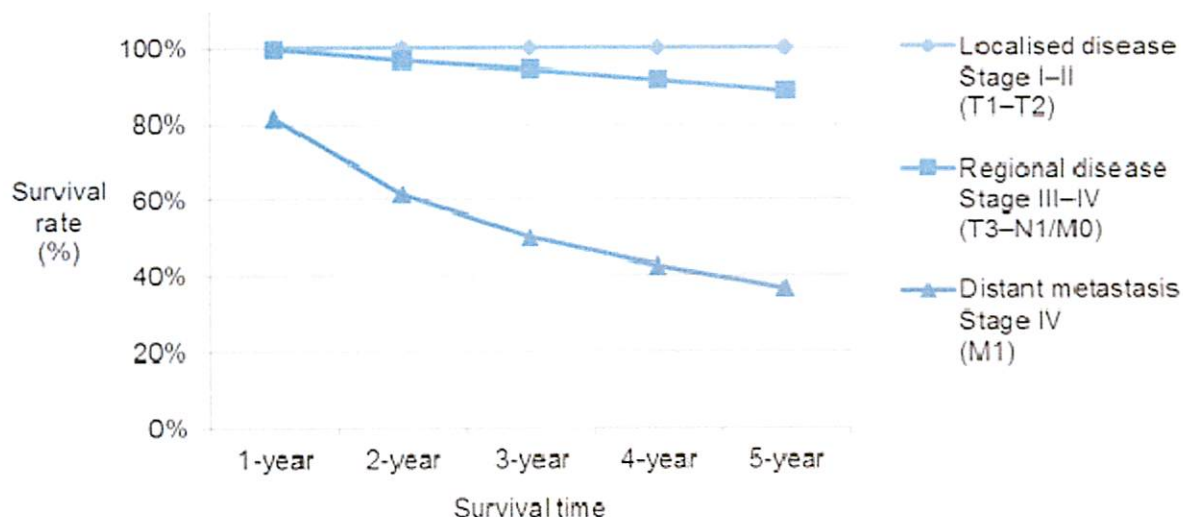
Märkus: 1.10.2013 parandati aastate 2000-2008 andmeid. Uuendatud: 2013-10-01

Allikas: Eesti Vähiregister; Mõõtühik: Juhtude arv 100 000 elaniku kohta; Andmebaas: Tervise Arengu Instituut; Tabeli kood: PK30

#### *Eesnäärme vähi elulemus.*

Kastreerimise suhtes resistentne eesnäärmevähk on kauglearenenud seni ravimatu haigus, mille elulemus on madal võrreldes varases staadiumis kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga (21, 24). Sellest tulenevalt on haiguse ravi eesmärgiks elulemuse pikendamine, sümptomite ravi ja elukvaliteedi parandamine. Järgneval joonisel 1 on viie-aasta elulemus erinevates kastreerimise suhtes resistentne eesnäärmevähi staadiumites.

**Joonis 1.** Viie-aasta elulemus erinevates kastreerimise suhtes resistentne eesnäärmevähi staadiumites (20).



#### **Suremus.**

Järgnevas tabelis 2 on näitlikustamiseks toodud hinnanguline suremuse vanuskordaja valitud Euroopa riikides 2012. aastal. Euroopa Liidus on eesnäärmevähi suremus 19 inimest 100 000 elaniku kohta. Eestis surma põhjuste registri andmetel on vastav näitaja ligikaudu 37 inimest 100 000 elaniku kohta (tabel 3) ja meeste vähisurmuse põhjusena on ta teisel kohal (256 surmajuhtu 2012 aastal). Eesnäärmevähki suremuse näitajalt on Eesti Euroopa riikide seas halvimate hulgas ning seega on Eestis vaja ravi, mis pikendaks eesnäärme vähi patsientide elulemust.

**Tabel 2.** Hinnanguline haigestumus ja suremus 100,000 elaniku kohta valitud EU riikides 2012 (19, 20).

Riik	Haigestumuse vanuskordaja 100 000 elaniku kohta	Suremuse vanuskordaja 100 000 elaniku kohta
EU	96,0	19,3
EU - 27	110,8	18,9
Eesti	145,4	32,8
Soome	145,2	21,1
Prantsusmaa	187,5	17,7
Saksamaa	114,1	17,8
Itaalia	100,9	14,1
Läti	127,2	30,2
Leedu	93,8	36,0
Ühendkuningriik	111,1	22,8

**Tabel 3.** C61 surmade arv ja suremuskordaja Eestis aastatel 2008-2012 (Surma põhjuste register).

Aasta	SD21: Surmade arv	SD22: Surmad 100 000 elaniku kohta
2008	250	37,6
2009	243	36,6
2010	256	38,4
2011	223	32,1
2012	256	36,6

Märkus: 04.01.2013 parandatud 2011.a andmeid: Vere- ja vereloomeelundite haigused (D50-D89), ..aneemiad (D50-D64), Sisesekreetsiooni-, toitumis- ja ainevahetushaigused (E00-E90) ja ..suhkurtõbi (E10-E14).; Uuendatud: 2013-06-20; Allikas: Surma põhjuste register; Mõõtühik: Arv; Andmebaas:Tervise Arengu Instituut.

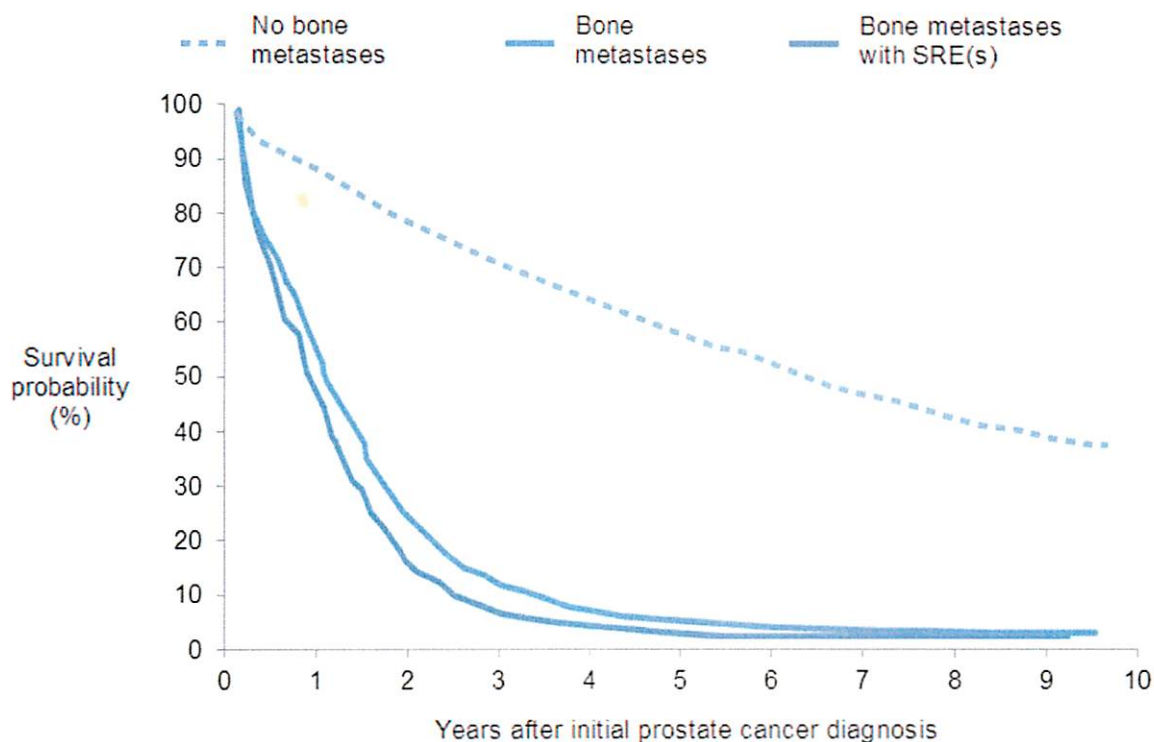
### Luumetastaasid

Üheks sagedamaks eesnäärmevähi tüsistuseks on metastaasid, mis tekivad põhiliselt luudesse, sh vaagnasse, lülisambasse, roietesse ja mujale. 10% patsientidel on metastaasid diagnoosimisel ja ligikaudu 80%-90% tekivad need haiguse ajal. Lahangul esinevad metastaasid 90% eesnäärmevähi patsientidest (16, 17, 18).

Luumetastaasid muudavad luu struktuuri ja selle tõttu tekivad luustikuga seotud sümptomaatilised tüsistused nagu tugev luuvalu, patoloogilised luumurrud ja seljaaju kompressioon. Eesti Vähivalu ravijuhendi kohaselt esineb valu 66 % CRPC patsientidest. Eesnäärmevähi metastaasid on peamine elulemuse vähenemise ja elukvaliteeti halvenemise põhjus.

1999–2007 aastatel viidi läbi kohortuuring Taanis, kus analüüsiti 23 087 patsiendi andmeid ja leiti, et elulemus oli oluliselt mõjutatud luumetastaaside olemasolust (13). 5-aasta elulemus

oli 56% meestel, kellel ei olnud luumetastaase, 3% luumetastaaside esinemisel ja alla 1% kui esinesid luumetastaasidega seotud sümptomaatilised tüsistused (joonis 2).



**Joonis 2.** Eesnäärmevähi elulemus sõltuvalt luumetastaaside esinemisest (*Norgaard M. J Urol 2010;184:162-7*).

Siiani olid luumetastaaside ravivõimalused piiratud palliatiivse raviga ja ei olnud ravimeetodit, mis pikendaks nende patsientide eluiga.

Kaugelearenenud eesnäärmevähi uuringutes on leitud, et paljud patsiendid ei saa aktiivset ravi, vaid ainult parimat toetavat ravi. Seega on suur vajadus pakkuda kaugelearenenud luumetastaasidega eesnäärmevähi patsientidele efektiivset ja ohutut ravi.

223-raadiumi on esimene luumetastaasidele mõjuv ravim, mis pikendab üldist elulemust ning pikendab aega luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste tekkeni, samuti aega ALP ja PSA progressioonini. Toime ei sõltu eelnevast dotsetakseeli ravist ega ka metastaaside arvust.

Tervisega seotud elukvaliteeti (HRQOL) hinnati samuti 223-raadiumi registreerimise aluseks olnud uuringus ning leiti, et elukvaliteedi halvenemine raviperioodi vältel oli aeglasem 223-raadiumi rühmas. Piiratud andmete kohaselt pidurdub tervisega seotud elukvaliteedi halvenemine ka ravijärgses perioodis. Samuti viitasid uuringu tulemused positiivsele toimele luuvalu leevendamisele.

Kuna siiani kasutusel olnud ravimite kasutamispiranguks on sageli tõsised kõrvaltoimed, siis 223-raadiumi kõrvaltoimete esinemine oli samas suurusjärgus kui platseebogrupil ja 3-4 astme kõrvaltoimeid esines vähem kui võrdlusgrupil.

3.2. teenuse tõendus põhisis avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes; Tabelis 4 on ära toodud registreerimise aluseks olnud II ja III faasi uuringud, mis on kirjanduse loetelus uuringud 1-5.

Samuti otsiti uuringuid PubMed'ist. Otsingu märksõnadeks olid „*radium-223 prostate cancer*“. Otsingukriteeriumiteks oli täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis olid avaldatud vähem kui 5 aastat tagasi. Otsingu tulemusel leiti 6 artiklit, mis on leitavad kasutatud kirjanduse loetelus numbrite all 6-11.

**Tabel 4.** 223-raadiumi registreerimise aluseks olnud II ja III faasi uuringud.

Jrk nr	Uuringu autori(t)e nimed	Uuringu kvaliteet <sup>7</sup>	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostumus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(e)d, mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Parker C, Nilsson S Et al	B	809 CRPC patsienti: - keskmine vanus 70 aastat (vahemik 49-90a.) - 87% ECOG 0 – 1 - 16% patsientidest < 6 luumetastaasi 44% 6...20, 40% oli rohkem kui 20 luumetastaasi või „superskanneering“	50 kBq/kg intravenooselt kuue tsükliks iga nelja nädala järel koos primaarstandardse raviga	Üldine elulemus	Aeg luustikuga seotud sümptomati-liste muutuste tekkeni, ALP ja PSA progressioon	Platseebo	36 kuud
2.	Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al.	B	64 CRPC patsienti: - luumetastaasid või üks sümptomaatilise luu metastaas, - ECOG 0 – 2 - vajadusel valu leevendamiseks välist kiiritusravi	50 kBq/kg intravenooselt nelja tsükliks iga nelja nädala järel koos välise kiiritusraviga	Luu aluselise fosfataasi (ALP) progressioon ja aeg ravi algusest kuni luustikuga seotud sümptomati-liste muutuste tekkeni	PSA progressioon, üldine elulemus	Platseebo	30 kuud
3	Nilsson	B	19 CRPC	Eelmise	24-kuu		Platseebo	24 kuud

<sup>7</sup> Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaltel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul);

C – kaheldav või nõrgalt tõendus põhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõendus põhine on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

	S, Franzen L, Parker C, et al.		patsienti	uuringu elulemuse jätku- uuring	üldine elulemus, ohutus 12- 24 kuulise perioodil peale esimest ravi			
4	Nilsson S, Strang P et al	B	100 CRPC patsienti, kellel on luuvalu	5, 25, 50 või 100kBq/kg	Valu intensiivsus visuaalsel analoogska aall (VAS) ja valuvaigistit e vajadus		Nelja erineva raadium- 223 annuse võrdlus	24 kuud
5.	Parker CC, Pascoe S, Chodac ki A, et al	B	122 CRPC patsienti: -multifokaalsed luumetastaasid - ECOG 0 – 2	25, 50 või 80kBq/kg kolme tsüklina iga kuue nädala järel	PSA progressioon	Luu aluselise fosfataasi progressioon, aeg ravi algusest kuni luustikuga seotud sümptoma atiliste muutuste tekkeni; ohutus, taluvus, üldine elulemus	Kolme erineva raadium- 223 annuse võrdlus	24 nädalat

Eeltoodud tabelis uuringu nr. 1. lühikokkuvõtte (väljavõtte ravimi omaduste kokkuvõttest):

III faasi mitmekeskulises topeltpimedas randomiseeritud korduvannustega uuringus ALSYMPCA hinnati Xofigo kliinilist ohutust ja efektiivsust sümptomaatiliste luumetastaasidega kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidel. Vistseraalsete metastaasidega ja üle 3 cm suuruse pahaloomulise lümfadenopaatiaga patsiente uuringusse ei kaasatud.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Teised tulemusnäitajad olid aeg ravi algusest kuni luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste tekkeni (ing *symptomatic skeletal events* - SSE), ALP ja PSA progressioon.

Kindlal kuupäeval toimunud vaheanalüüsi (kinnitav analüüs) kaasati 809 patsienti, kes olid randomiseeritud suhtes 2:1 saama Xofigo't 50 kBq/kg intravenoosselt kuue tsüklina iga nelja nädala järel (N = 541) koos parima standardse raviga või vastavat platseebot koos parima standardse raviga (N = 268). Parima standardse ravi hulka kuulusid nt paikne väline kiiritusravi, bisfosfonaadid, kortikosteroidid, antiandrogeenid, östrogeenid, estramustiin või ketokonasool.

Enne üleminekupunkti (st pakkudes platseeborühma patsientidele Xofigo-ravi saamise võimalust) rakendamist viidi 921-l randomiseeritud patsiendil läbi ohutuse ja üldise elulemuse täiendatud kirjeldav analüüs.

Patsientide andmed ja haiguse algnäitajad (vaheanalüüsi populatsioon) olid Xofigo- ja platseeborühmas sarnased. Xofigo osas olid need järgmised:

- patsientide keskmine vanus oli 70 eluaastat (vahemikus 49 kuni 90 eluaastat);
- 87% uuringusse kaasatud patsientidest oli üldseisundi näitaja ECOG

- kriteeriumide järgi 0 kuni 1;
- 41% said bifosfonaate;
  - 42% patsientidest ei olnud saanud eelnevalt dotsetakseeli, sest neid peeti dotsetakseel-raviks mittesobivateks või keeldusid patsiendid sellest ravist;
  - 46%-l patsientidest ei olnud valu või oli valu intensiivsus WHO skaala järgi 1 (asümptomaatiline või kergelt sümptomaatiline); 54%-l oli valu intensiivsus WHO skaala järgi 2...3;
  - 16%-l patsientidest oli < 6 luumetastaasi, 44%-l patsientidest oli 6...20 luumetastaasi, 40%-l patsientidest oli rohkem kui 20 luumetastaasi või „superskanneering“.

Raviperioodi ajal said 83% patsientidest samaaegselt luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (LHRH) agoniste, 26% patsientidest said samaaegselt antiandrogeene.

Nii vaheanalüüsi kui ka täiendatud analüüsi tulemused näitasid, et üldine elulemus oli Xofigo't koos parima standardraviga saanud patsientidel märkimisväärselt parem kui platseebot koos parima standardraviga saanud patsientidel. Platseeborühmas täheldati rohkem eesnäärmevähiga mitte-seotud surmajuhte (4,8% Xofigo rühmas (26/541) võrrelduna 8,6% platseeborühmas (23/268)).

Vaheanalüüsi ja täiendatud analüüsi tulemused näitasid võrreldes platseeborühmaga Xofigo-rühmas märkimisväärset paranemist ka kõigis peamistes teistes tulemusnäitajates. ALP progressiooni andmeid toetasid 12. nädala andmed, kus ilmnis statistiliselt märkimisväärne ülekaal ALP normaliseerumise ja ALP ravivastuste suhtes.

*Alarühma elulemuse analüüs.* Alarühma elulemuse analüüs näitas Xofigo-ravi püsivat positiivset tulemust elulemusele, mis ei sõltunud üldisest aluselise fosfataasi tasemest (ALP), bisfosfonaatide kasutamisest ravi alguses ega dotsetakseeli eelnevast kasutamisest.

*Elukvaliteet.* Tervisega seotud elukvaliteeti (HRQOL) hinnati III faasi ALSYMPCA-uuringus eri küsimustikega: EQ-5D (üldine vahend) ja FACT-P (eesnäärmevähispetsiifiline vahend). Mõlemas rühmas kogesid patsiendid elukvaliteedi langust. Platseeboga võrreldes oli elukvaliteedi langus raviperioodi vältel aeglasem Xofigo-rühmas, mõõdetuna EQ-5D küsimustiku väärtusskoori (-0,040 versus -0,109; p = 0,001), EQ-5D ise teada antud tervise visuaalse analoogskaala (VAS) skooride (-2,661 versus -5,860; p = 0,018) ja FACT-P koguskoori (-3,880 versus -7,651; p=0,006) järgi, kuid siiski ei ole need erinevused statistiliselt olulised. Piiratud andmete kohaselt kestab tervisega seotud elukvaliteedi languse edasilükkumine ka ravijärgses perioodis.

*Valu leevendamine.* III faasi ALSYPMCA uuringu andmed (aeg valu leevendamiseks kasutatud välise kiiritusravi teostamiseni ning luuvähi kõrvaltoimena märkinud patsientide väiksem arv Xofigo-rühmas) viitasid Xofigo positiivsele toimele luuvähi leevendamisel.

*Järgnev ravi tsütotoksiliste ainetega.* 2:1 suhtega randomiseeritud ALSYMPCA uuringus said 93 (17%) Xofigo-rühma patsienti ja 54 (16,8%) platseeborühma patsienti pärast viimast ravi erinevatel aegadel tsütotoksilist keemiaravi. Kahe rühma hematoloogiliste laboratoorsete näitajate vahel erinevusi ei täheldatud.



Eeltoodud tabelis uuringu nr. 2. lühikokkuvõtte.

II faasi randomiseeritud uuringus leiti platseeboga võrreldes Xofigo puhul märkimisväärne paremus kõigi viie luu remodelleerimist näitava seerumi biomarkeri osas (luutekke markerid: luu aluseline fosfataas [ALP], üldine ALP ja I tüübi prokollageeni N terminaalne propeptiid [PINP], luuresorptsiooni markerid: I tüübi kollageeni C terminaalne ristsidemega telopeptiid [S CTX I] ja I tüübi kollageeni ristsidemega C telopeptiid [ICTP]).

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Eestis lähtuvad vähiravi spetsialistid kasvajate ravis Euroopa Onkoteraapia Ühing ESMO (*European Society for Medical Oncology*) ja Ameerika Ühendriikide juhtivate vähikeskuste ühisest NCCN (*National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology*) ravijuhistest.

Uroloogiliste kasvajate korral on kasutusel ka Euroopa Uroloogide Seltsi EAU (*European Association of Urology*) ravijuhis.

Euroopa Liidus registreeriti ravim 15. novembril 2013, kuid vaatamata sellele on ta nimetatud nii ESMO kui EAU ravijuhistes.

**Euroopa Onkoteraapia Ühingu ESMO** poolt kajastame siin kahte publitseeritud ravijuhist:

**1. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012.**

A. Horwich1, J. Hugosson et al. *Annals of Oncology* 00: 1–22, 2013doi:10.1093/annonc/mds624

<http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2013/01/08/annonc.mds624.full.pdf+html>

Antud konsensusdokumendis on leheküljel 15 punktis 20 ära toodud järgnev soovitus 20a, mis soovitab võimalusel kasutada 223-raadiumi heas üldseisundis patsientidele. Järgnevalt väljavõte ravijuhisest:

*Recommendation 20a: Patients with good performance status should have discussion about further anticancer treatment if one of the following is available: cabazitaxel, abiraterone, MDV3100 (enzalutamide), radium-223.*

*Level of evidence: I*

*Strength of recommendation: A*

**2. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** A. Horwich1, C. Parker et al *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi106-vi114.

[http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl\\_6/vi106.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi106.full.pdf+html)

Antud 2013. aasta suvel publitseeritud ravijuhises on leheküljel 5 ära toodud järgnev lõik, mis käsitleb 223-raadium kasutamist ja leiab, et peale ravimi registreerimist Euroopa Liidus võib sellest saada uus ravivõimalus sümptomaatilistele patsientidele. Järgnevalt väljavõte ravijuhisest:

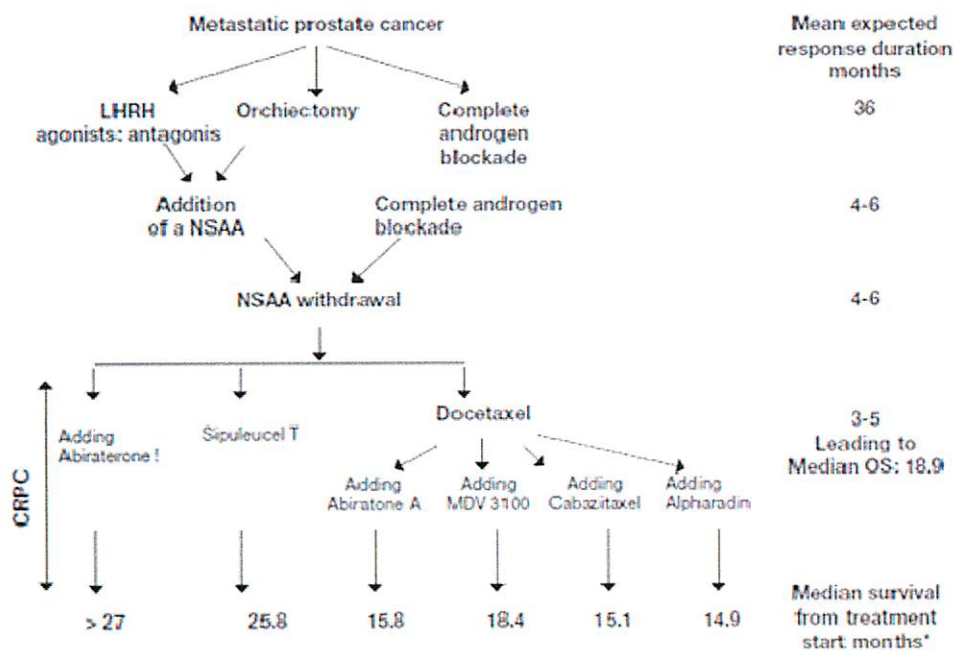
*The ALSYMPCA trial studied radium-223 versus placebo in 921 men with bone metastatic CRPC. It showed an OS benefit for radium-223 (median 14.9 months versus 11.3 months; HR 0.695; 95% CI:0.581–0.832; P = 0.00007), a delay in time to first skeletal-related event (SRE) (median 15.6 months versus 9.8 months; HR 0.658; 95%*

CI, 0.522–0.830;  $P < 0.001$ ) and a favourable toxicity profile [52], and subject to regulatory approval this may become a new treatment option for symptomatic patients.

**Euroopa Uroloogide Seltsi EAU 2013 aastal kaasajastatud ravijuhis *Guidelines on prostate cancer - European Association of Urology* on leitav järgneval lingil:**  
[http://www.uroweb.org/gls/pdf/09\\_Prostate\\_Cancer\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf)

2013. aasta kaasajastatud EAU ravijuhises on käsitletud 223-raadium kasutamist kuigi ravim ei olnud siis veel Euroopa Liidus registreeritud. Ravijuhise leheküljel 135 joonisel 1 toodud skeem näitab erinevate ravimite kasutamisel keskmist elulemust alates ravi algusest (joonis 3). Alpharadini ehk 223-raadium lisandumisel raviskeemi on keskmine elulemus alates ravi algusest 14,9 kuud, mis on samas suurusjärgus kui teistel ravimitel, mis pikendavad prostatavähi elulemust.

**Joonis 3.** Flowsheet of the potential therapeutic options after PSA progression following initial hormonal therapy.



LHRH = luteinising hormone releasing hormone; Abiraterone A: abiraterone acetate

\* keskmist elulemust ei saa otseslt võrralda kuna patsientide valikukriteeriumid uuringutes olid erinevad

EAU ravijuhise kohaselt on 223-raadium samas ravireas kui kabasitakseel ja abirateroon, kuigi nende näidustus on erinev raadium-223 näidustusest ja toimemehhanismist. See erinevus on nähtav ka järgnevalt äratoodavas NCCN ravijuhises (joonis 4), kus 223-raadium on samas ravireas kui kabasitakseel ja abirateroon, kuid eristub nendest, sest kasutatakse ainult sümptomaatiliste luumetastaaside esinemise korral.

Ravijuhise lehekülgedel 138 punktis 20.9.3 ja 140 punktis 20.12.1 on käsitletud 223-raadiumi uuringut ALSYMPCA ja nimetatud, et 223-raadium pikendas üldist elulemust koos minimaalsete kõrvaltoimetega ning leevendas valu luumetastaaside korral. Kuna uuring polnud sel ajal veel publitseeritud, siis kirjutab ravijuhis, et uuringu lõplikud tulemused on väga oodatud.

Leheküljel 141 punktis 20.14 toodud juhistes on 223-raadium nimetatud kui elulemust pikendavat ravivõimalus sümptomaatilise kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi raviks neile meestele, kes ei saa kasutada dotsetakseeli või progresseeruvad peale seda.

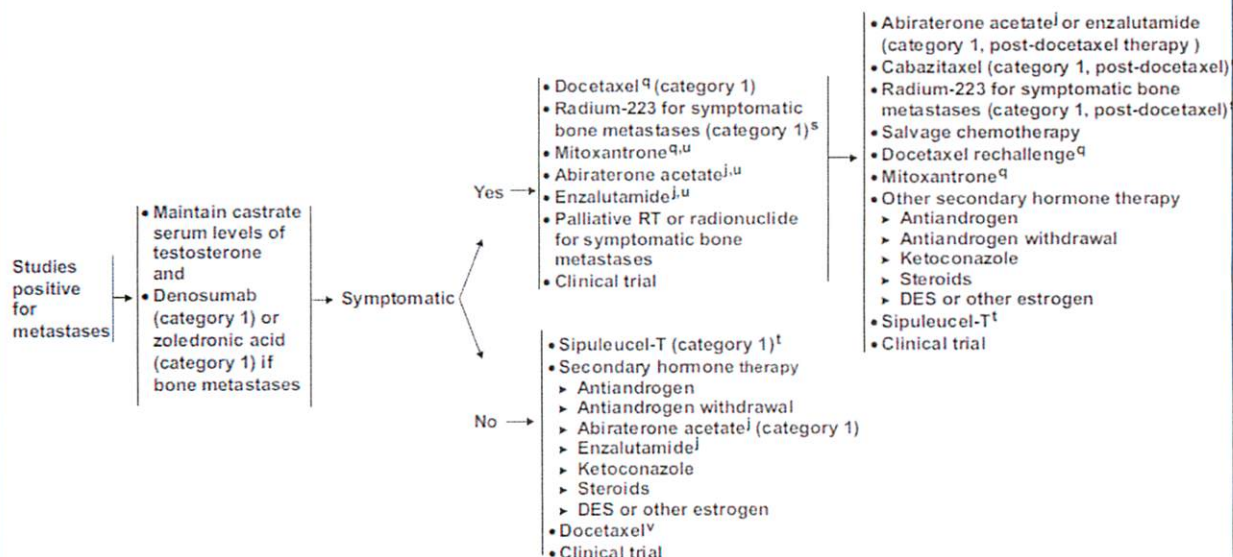
**Ameerika Ühendriikide juhtivate vähikeskuste NCCN ravijuhis nr 4. 2013** on leitav järgneval lingil: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)

Ameerika Ühendriikides on 223-raadium registreeritud 15. mail 2013 ja seega on ta lülitatud ka 2013 aasta suvel kaasajastatud NCCN ravijuhisesse kategooria 1 tõendus põhiseuga. NCCN annab kategooria 1 juhul kui see tugineb kõrge tõendus põhiseuga andmetel ja NCCN poolt on konsensuslikult leitud, et tegu on vajaliku ravimeetodiga.

Kuna tegu on uue ravivõimalusega, mis on lisatud 2013. aastal NCCN ravijuhisesse, siis on 223-raadiumi põhjalik ülevaade toodud ravijuhise leheküljel 4. Ravijuhise leheküljel 17 on kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi raviskeem, kus sümptomaatiliste metastaside raviskeemis on kategooria 1 tõendus põhiseuga 223-raadium. Järgneval joonisel 4 on väljavõte NCCN ravijuhise metastaseerunud kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi raviskeemist.

#### Joonis 4. Väljavõte NCCN ravijuhisest (lk. 17).

##### ADVANCED DISEASE: ADDITIONAL SYSTEMIC THERAPY FOR CASTRATION-RECURRENT PROSTATE CANCER



Leheküljel 21 ja 40 on samuti pikem ülevaade raadium-223 kasutamisest. Leheküljel 46 on nimetatud, et prostatavähi korral on kasutusel kuus üldist elulemust pikendavat ravi, sh ka 223-raadium.

NCCN ravijuhises sisalduv raviskeem on sobiv kasutamiseks ka Eestis.

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Teenuses kasutatav ravim Xofigo on Ameerika Ühendriikides registreeritud 15. mail 2013.

Ameerika Ühendriikides on registreeritud järgnev näidustus - sümptomaatiliste luumetastaasidega kastreerimise suhtes resistentse eesnäärme vähiga patsientide ravi, kellel ei ole teada vistseraalset metastaatilist haigust. 2013. aasta septembri alguseks oli Ameerika

Ühendriikides 223-raadiumiga ravi saanud kokku 862 patsienti.

Euroopa Liidus, sh. Eestis on ravim registreeritud 15. novembril 2013. Ravimit Eestis varem kasutatud ei ole.

3.5. meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm.;

223-raadium on unikaalne radiofarmatseutiline preparaat unikaalse ATC koodiga V10XX03. 223-raadiumil ei ole alternatiivi - ta on esimene elulemust pikendav luumetastaasidele mõjuv ravim. Teised luudele toimivad ravimid on palliatiivsed ega paranda üldist elulemust.

Kuigi kastratsioonrefraktaarse eesnäärme vähiga patsientidel on luumetastaasid üheks peamiseks haiguse süvenemise ja surma põhjuseks, on praeguseni puudnud luumetastaase mõjutav elupikendav ravim ning seetõttu on kasutatud sellistel patsientidel tavapärasest hormonaalset või keemiaravi.

Punktis 3.3 käsitletud NCCN ravijuhistes on leheküljel 46 on nimetatud, et metastaatilise eesnäärmevähi ravis on kasutusel kuus üldist elulemust pikendavat ravimit. Nendeks toimeaineteks on dotsetakseel, sipuleucel-T (Provenge), kabasitakseel (Jevtana), ensalutamiid (Xtandi), abirateroon (Zytiga) ja raadium-223 (Xofigo) ja need ravimid on registreeritud ka Eestis.

223-raadiumiga samas ravireas on kabasitakseel, mille maksumus ühes ravikuuris on ligikaudu 4150 eurot (60mg) ja maksimaalne ravikuuride arv on 10. (**Error! Reference source not found.**)

Samas ravireas oleva abiraterooni maksimaalne jaehind on 3600 eurot (250mg N120) ja keskmine kasutusaeg 7,4 kuud (**Error! Reference source not found.**). Siin äratoodud ainult ravimite maksumused arvestamata nende manustamiseks lisanduvaid teenuseid.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga;

Seos seni kehtiva loeteluga puudub, sest ravi 223-raadiumi ei ole Eestis kasutatud ning tegu on unikaalse radiofarmatseutilise preparaadiga, mille käitlemine eeldab spetsiifilisi protseduure. Sellest tulenevalt on vajalik, et teenus on eraldi kodeeritav.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Kuna tegu on radiofarmatseutilise preparaadiga, siis tohivad neid vastu võtta, kasutada ja manustada ainult volitatud isikud, selleks ette nähtud kliinilistes asutustes.

Teenust võib osutada ainult nuklearmeditsiini osakonnas, millel on olemas kiirgustegevusluba raadium-223 säilitamiseks ja kasutamiseks.

#### 4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1. teenuse oodatavad tulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Eesnäärme vähi metastaseerumine luudesse on tõsine kliiniline probleem, sest see on seotud tugeva valusündroomiga ja teiste tüsistustega, milleks on patoloogilised luumurrud ning närvisüsteemi kompressiooni sündroomid. Eesnäärmevähi luumetastaasid halvendavad oluliselt inimeste elukvaliteeti ning on peamine elulemuse lühenemise põhjus. Siiani on ravivõimalused olnud piiratud lühiajalise palliatiivse raviga, millel on mitmeid kõrvaltoimeid ja mis ei pikenda elulemust.

223-raadium on uus ravim, mis pidurdab eesnäärmevähi tüsistuste teket, pikendab haigete elulemust ja parandab patsiendi elukvaliteeti.

223-raadiumi ravi eesmärgiks on luumetastaasidega kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientide elulemuse pikendamine ja luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste tekke edasilükkamine. NCCN ravijuhistes on 223-raadium nii esimeses kui teises ravireas patsientidele, kellel on sümptomaatilised luu metastaasid kuid puuduvad vistseraalsed metastaasid. Sama märgivad ka Euroopa ravijuhised: 223-raadium pikendas üldist elulemust koos minimaalsete kõrvaltoimetega ning leevendas valu luumetastaaside korral ja on nii saamaks uueks ravivõimaluseks neile patsientidele.

NCCN ravijuhis rõhutab, et 223-raadium on terapeutiline alfaosakesi kiirgav ravim, mis pikendab prostatavähi üldist elulemust ning eristub nii seni kasutusel olnud beetaosakesi kiirgavatest ravimitest nagu samaarium-153 ja strinontsium-89, mille toime on selle haiguse puhul palliatiivne valu leevendamine kuid puudub toime üldise elulemuse pikenemisele.

- **Uuringu 1** esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus, mis oli defineeritud kui päevade arv randomiseerimisest kuni surmani, mis tahes põhjusel. 921 randomiseeritud patsiendist 528 suri uuringu ajal, vastavalt 54,2% 223-raadiumi grupis ja 63,5% platseebo grupis. Keskmine elulemus oli oluliselt pikem 223-raadiumi grupis vs platseebogrupiga, vastavalt 14,9 vs 11,3 kuud.

**Tabel 5** .III faasi ALSYMPCA-uuringu tulemused elulemuse kohta.

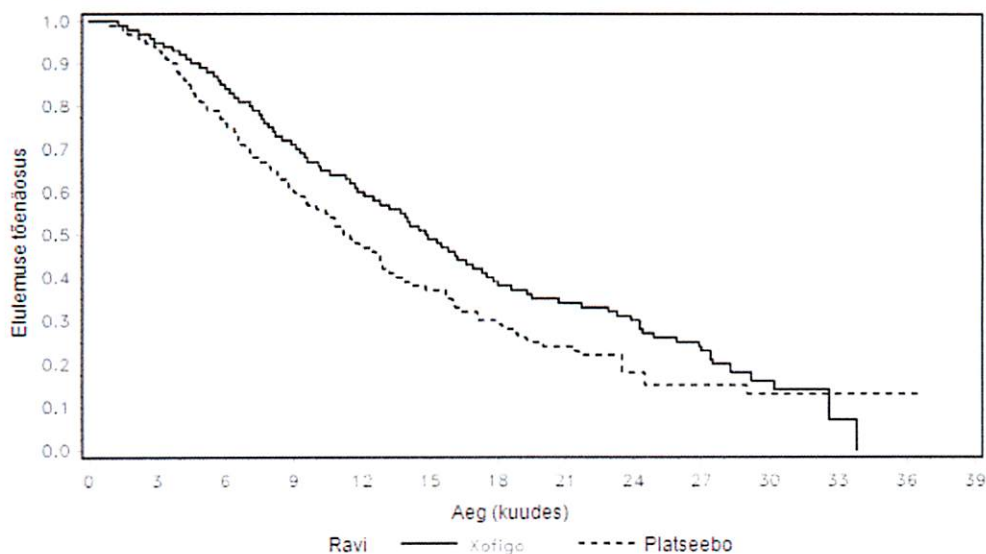
	<b>Xofigo</b>	<b>Platseebo</b>
<b>Vaheanalüüs</b>	N = 541	N = 268
Surmajuhtude arv (%)	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Üldise elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	14,0 (12,1...15,8)	11,2 (9,0...13,2)
Riskisuhe <sup>b</sup> (95% CI)	0,695 (0,552...0,875)	
p-väärtus <sup>a</sup> (2-poolne)	0,00185	
<b>Täiendatud analüüs</b>	N = 614	N = 307
Surmajuhtude arv (%)	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Üldise elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	14,9 (13,9...16,1)	11,3 (10,4...12,8)
Riskisuhe <sup>b</sup> (95% CI)	0,695 (0,581...0,832)	

CI = usaldusintervall

<sup>a</sup> III faasi ALSYMPCA-uuring peatati pärast vaheanalüüsi seoses uuringuravimi efektiivsusega. Kuna täiendatud analüüs on ainult kirjeldava eesmärgiga, ei ole p-väärtust antud.

<sup>b</sup> Riskisuhe (Xofigo vs platseebo) < 1 Xofigo kasuks.

**Joonis 5.** Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõverad (täiendatud analüüs).



Riskiga patsientide arv

	614	578	504	369	277	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Xofigo	614	578	504	369	277	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Platseebo	307	288	228	157	104	67	39	24	14	7	4	2	1	0

- Uuringu 2** esmased tulemusnäitajad olid luu aluselise fosfataasi (luuline ALP) progressioon ja aeg ravi algusest kuni luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste tekkeni. Uuringus leiti platseeboga võrreldes Xofigo puhul märkimisväärne paremus kõigi viie luu remodelleerimist näitava seerumi biomarkeri osas (luutekke markerid: luu aluseline fosfataas [ALP], üldine ALP ja I tüüpi prokollageeni N terminaalne propeptiid [PINP], luuresorptsiooni markerid: I tüüpi kollageeni C terminaalne ristsidemega telopeptiid [S CTX I] ja I tüüpi kollageeni ristsidemega C telopeptiid [ICTP]).
- Uuringu 3** esmased tulemusnäitajad olid 24-kuu üldine elulemus ja ohutus 12- 24 kuulise perioodil peale esimest ravikuuri. Üldine elulemus oli raadium-223 grupis (patsient oli saanud vähemalt 1 ravikuuri) 65 nädalat vs 46 nädalat platseebo grupis (logaritmiline astak  $p$  0,056). Üldise elulemuse riskitihedus (*hazard ratio*) oli 0,476 (CI 95%; Coxi võrdeliste riskide mudelis  $p$  0,017). Raviga seotud kõrvaltoimeid ja hilist hematoloogilist toksilisust ei leitud.
- Uuringu 4** esmane tulemusnäitaja oli valu intensiivsus visuaalsel analoogskaalal (VAS) ja valuvaigistite vajadus. Järgnevas tabelis 6 on äratoodud valu indeks sõltuvalt valu intensiivsusest ja valuvaigistite kasutusest.

**Tabel 6.** Valu intensiivsuse indeks uuringus 4.

Classification of pain index based on diary pain rating and analgesic intake.

Pain response	Pain index	Diary pain rating change from baseline	Analgesic intake compared with baseline
Complete	1	Decrease $\geq 90\%$	Stable or reduced
Marked	2	Decrease $\geq 50\%$ to $<90\%$	Stable or reduced
Moderate	3	Decrease $\geq 33\%$ to $<50\%$	Stable or reduced
Minimal	4	Decrease $\geq 20\%$ to $<33\%$	Stable or reduced
None	5	Decrease $<20\%$ or increase $<20\%$	Stable
Pain progression	6	Increase $\geq 20\%$	Stable or increased
		Decrease $<20\%$ or increase $<20\%$	Increased

*Post hoc* analüüsil jaotati patsiendid valu intensiivsuse muutuse järgi: valu vähenes (valu indeks 1-4), muutuseta (valu indeks 5) või valu tugevnes (valu indeks 6). 8. nädalal vähenes valu 56% ja 71% patsientidest vastavalt 50 või 100 kBq/kg uuringugrupis.

VAS skaalal vähenes keskmiselt valu 30mm (grupp valu indeksiga 1-4), ei muutunud väärtus neil, kel oli valu indeks 5 ja vähenes samuti 12 mm patsientidel, kelle valu indeks oli 6. Toime valu vähenemisele kestis 50 või 100 kBq/kg uuringugrupis 44 päeva.

- **Uuring nr 5** esmane tulemusnäitaja oli PSA progressioon. Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja ja kinnitas selle statistiliselt olulise seose annusega: 50-kBq/kg grupis vähenes PSA 2 patsiendil (6%) ja 5 patsiendil (13%) 80-kBq/kg grupis ( $p = 0.0297$ ).

Järgnevas tabelis 7 on esitatud eelpool kirjeldatud uuringute tulemuste numbrilised väärtused. Annuse määramise uuringutel (nr 4 ja 5) on alternatiiviks võetud tugevuselt järgmine annus (võrdlusannus).

**Tabel 7.** Uuringute tulemused.

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus Raadium-223	Alternatiiv
1	2	3	4
1	Üldine elulemus	14,9 kuud	Platseebo 11,3 kuud
2	Luu aluselise fosfataasi muutus % algväärtusest kuni 4nädalat peale viimast uuringuravimi manustamist	-65,6% (vahemik -92,2 kuni 124,9)	Platseebo: 9,3% (-77,4 kuni 384,1)
3	• 24-kuu üldine elulemus: ITT populatsioon (log-rank $p$ 0,056) • ohutus 12- 24 kuulise perioodil peale esimest raviannust	65,3 nädalat  Raviga seotud kõrvaltoimeid ja hilist hematoloogilist toksilisust ei leitud.	Platseebo 46.4 nädalat
4	Valu intensiivsus (vt. uuringu kirjeldus) 8.nädalal (per protocol andmed)  • valu vähenes • muutuseta • valu tugevnes • pole andmeid	50 kBq/kg Ra-22, $N= 18$  • 10 (56%) • 2 (11%) • 6 (33%) • 2	100 kBq/kg Ra-223, $N=21$  • 15 (71%) • 3 (14%) • 3 (14%) • 2
5	PSA progressioon pt arv $N$ ja % • >50% PSA muutus • >30% PSA muutus ( <i>Post hoc</i> analüüs)	50 kBq/kg Ra-223, $N$ (%) • 2 (6) • 6 (17)	80 kBq/kg Ra-223, $N$ (%) • 5 (13) • 10 (26)

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Kliinilistes uuringutes ilmnenud kõrvaltoimed on klassifitseeritud nende esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ). Järgnevas tabelis 8 on kõrvaltoimed, mis on kas sagedad või väga sagedased (üle 10%). Annuse määramise uuringul on alternatiiviks võetud tugevuselt järgmine annus (võrdlusannus).

**Tabel 8.** Uuringute kõrvaltoimed.

Punktis 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus Kordade arv (sagedus %)	Alternatiiv- platseebo või võrdlusannus Kordade arv (sagedus %)
1.	Aneemia Trombotsütopeenia Kõhukinnisus Kõhulahtisus Iiveldus Oksendamine Väsimus Tursed Kaalulangus Isutus Luuvalu Kasvaja progressioon	N= 600 187 (31) 69 (12) 108 (18) 151 (25) 111 (18) 111 (18) 154 (26) 76 (13) 69 (12) 102 (17) 300 (50) 77 (13)	N= 301 (platseebo) 92 (31) 17 (6) 64 (21) 45 (15) 104 (35) 41 (14) 77 (26) 30 (10) 44 (15) 55 (18) 187 (62) 44 (15)
2.	Kõhulahtisus Kõhukinnisus Oksendamine Iiveldus Väsimus Luuvalu Lihasvalu Aneemia Kasvaja progressioon	N= 33 9 12 8 9 8 10 5 5 6	N=31 (platseebo) 10 2 6 10 7 16 4 7 7
3.	Uuring hõlmas alates esimest ravikuurist 12- 24 kuulise jälgimisperioodi ja selle aja jooksul ei esinenud raviga seotud kõrvaltoimeid. Samuti ei esinenud erinevusi uuringu ja platseebogrupi hematoloogiliste näitajate osas. Samuti ei esinenud kummaski grupis leukeemiat, müelodüsplastilist sündroomi ega aplastilist aneemiat.		
4.	Iiveldus Oksendamine Kõhulahtisus Kõhukinnisus Väsimus	N=25 (50 kBq/kg) 9 (36) 4 (16) 6 (24) 7 (28) 4 (16)	N=24 (100 kBq/kg) 12 (50,0) 5 (20,8) 5 (20,8) 2 (8,3) 8 (33,3)
5.	Seedetrakti vaevused Üldnähud/Süstekoha reaktsioonid Vere/lümfisüsteemi muutus	N= 39 (50kBq/Kg) 18 15 7	N = 42 (80 kBq/kg) 23 7 9



<p>4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));</p> <p>Xofigo (223-raadiumi) üldine ohutusprofiil põhineb III faasi uuringus Xofigo'ga ravitud 600 patsiendilt saadud andmetel. Xofigo't saanud patsientidel kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed (<math>\geq 10\%</math>) olid kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja trombotsütopeenia. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid trombotsütopeenia ja neutropeenia.</p> <p><b>Trombotsütopeeniat</b> (kõik astmed) esines 11,5% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 5,6% platseebot saanud patsientidest. 3. ja 4. astme trombotsütopeeniat täheldati 6,3% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 2% platseebot saanud patsientidest. Kokkuvõttes esines 3. ja 4. astme trombotsütopeeniat harvemini nendel patsientidel, kes ei olnud saanud eelnevalt dotsetakseeli (2,8% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 0,8% platseebot saanud patsientidest), võrreldes patsientidega, kes olid eelnevalt saanud dotsetakseeli (8,9% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 2,9% platseebot saanud patsientidest). EOD4 („superskanneering“) patsientidel täheldati trombotsütopeeniat (kõik astmed) 19,6% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 6,7% platseebot saanud patsientidest. 3. ja 4. astme trombotsütopeeniat täheldati 5,9% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 6,7% platseebot saanud patsientidest.</p> <p><b>Neutropeeniat</b> (kõik astmed) esines 5% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 1% platseebot saanud patsientidest. 3. ja 4. astme neutropeeniat täheldati 2,2% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 0,7% platseebot saanud patsientidest. Kokkuvõttes esines 3. ja 4. astme neutropeeniat harvemini nendel patsientidel, kes ei olnud saanud eelnevalt dotsetakseeli (0,8% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 0,8% platseebot saanud patsientidest), võrreldes patsientidega, kes olid eelnevalt saanud dotsetakseeli (3,2% Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 0,6% platseebot saanud patsientidest).</p> <p><b>Süstekoha reaktsioonid.</b> Süstekoha 1. ja 2. astme reaktsioone, nt erüteemi, valu ja turset, esines 1,2% l Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 0% l platseebot saanud patsientidest.</p> <p>Kuna kõrvaltoimete esinemine III faasi uuringus oli sarnane platseeboga ja 3-4. astme kõrvaltoimete esinemine on madal, siis olulist kulu ei lisandu.</p>			
<p>4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;</p> <p>Ravi alustamise aluseks on onkoloogilise konsiiliumi otsus. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus vastavalt: <b><i>Pahaloomulise kasvaja esmase raviplaani koostamine või muutmise paikmepõhise multidistsiplinaarse ekspertkomisjoni poolt, teenuse kood 3042.</i></b></p> <p>Teenusega osutamisega kaasnevad järgnevad Eesti Haigekassa tervishoiuteenused vastavate koodidega:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ravi alustamisel üks kord: <i>Eriarsti esmane vastuvõtt</i> (kood 3002) ja <i>Nuklearmeditsiinilise uuringu planeerimine</i> (kood 79400).</li> <li>• iga ravikuuriga kaasneb, maksimaalselt 6 korda: <i>Eriarsti korduv vastuvõtt</i>, kood 3004 koos <i>hemogrammiga</i> kood 66201.</li> </ul>			

4.5. teenuse võimalik vää-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;  
Teenuse vää-, ala- ja liigkasutamine pole tõenäoline.

Teenust osutatakse onkoloogilise konsiiliumi otsuse alusel ja registreeritud näidustusel: *Xofigo on näidustatud kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanutel, kellel on sümptomitega luumetastaasid ja puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid.*

Teenust osutatakse vaid regionaal- või keskhaiglas, kus on olemas nukleaarmeditsiini osakond, millel on kiirgustegevusluba 223-raadiumi käitlemiseks.

Teenust osutatakse kuus (6) korda. Xofigo't manustatakse aktiivsusega 50 kBq kehakaalu kilogrammi kohta 4 nädalaste vahedega kuue süstina. Xofigo ohutust ja efektiivsust manustatuna enam kui kuue süstina ei ole uuritud.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;  
Tulenevalt näidustusest osutatakse tervishoiuteenust ainult meessoost patsientidele.

Annuse kohandamine eakatel, maksa- või neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Ravimit ei ole asjakohane kasutada lastel eesnäärmevähi näidustusel.

Registreerimise aluseks olnud ALSYMPCA uuringu alarühma elulemuse analüüs näitas Xofigo-ravi püsivat positiivset tulemust elulemusele, mis ei sõltunud üldisest aluselise fosfataasi tasemest (ALP), bisfosfonaatide kasutamisest ravi alguses ega dotsetakseeli eelnevast kasutamisest.

## 5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal 2015	Patsientide arv aastal 2016	Patsientide arv aastal 2017	Patsientide arv aastal 2018
1	2	3	4	5
C61	30	40	50	60

Patsientide arvu hinnang põhineb erialaekspertide arvamusel (dr. Pokker, dr. Marjamägi, dr. Ojamaa).

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse mahu prognoosi aluseks on punktis 5.1 toodud hinnanguline patsientide arv ja tulenevalt raviskeemist on igale patsiendile arvestatud 6 ravikuuri.

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal 2015	Teenuse maht aastal 2016	Teenuse maht aastal 2017	Teenuse maht aastal 2018
1	2	3	4	5
C61	180	240	300	360

## 6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm); Ruumid peavad võimaldama ohutut töötamist 223-raadiumiga. 223-raadiumi käitlemiseks vajalik ruum on olemas kõigil nuklearmeditsiini osakondadel, kellel on olemas kiirgustegevusluba 223-raadiumi käitlemiseks.

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Iga kord enne ravi on vajalik koguda anamnees, teostada läbivaatus ning kaalumine ning teha hemogramm.

Vajalik on patsiendi nõustamine ja nõusoleku vormi allkirjastamine.

Ravimi manustamiseks on vajalik asetada intravenoosne kanüül.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

A. Ruumide, personali ja patsiendi ettevalmistamine.

B. Tegevused patsiendiga:

1. Esimese sammuna tuleb arvutada patsiendile manustatav ravimi lahuse maht. Xofigo't manustatakse aktiivsusega 50 kBq kehakaalu kilogrammi kohta. Konkreetsele patsiendile manustatava mahu arvutamisel tuleb kasutada järgmisi andmeid:

a. patsiendi kehakaal (kg);

b. annus (50 kBq kehakaalu kilogrammi kohta);

c. ravimi eriaktiivsus (1000 kBq/ml) referentskuupäeval.

d. lagunemise paranduskoefitsient füüsikalise lagunemise korrigeerimiseks.

2. Patsiendile manustatav kogumaht tuleb arvutada vastavalt järgmisele valemile ja märgitakse üles:

$$\text{Manustatav maht (ml)} = \frac{\text{kehakaal (kg)} \times \text{aktiivsus (50 kBq kehakaalu kg kohta)}}{\text{Füüsikalise lagunemise paranduskoefitsient} \times 1000 \text{ kBq/ml}}$$

3. Peale manustatava koguse arvutamist tuleb vajalik kogus ravimit viaalist süstlasse tõmmata.

4. Patsiendile manustatava ravimiannuse radioaktiivsust tuleb kontrollida asjakohaselt kalibreeritud ja 223-raadiumile häälestatud dooskalibraatoriga ja seejärel tulemus dokumenteerida.

5. Ravimi patsiendile manustamine.

a. Patsiendile tuleb panna intravenoosne kanüül ja selle külge ühendada kolmikkraan.

b. Enne ravimi manustamist tuleb veenduda, et kanüül on veenis ja selleks tuleb manustada isotoonilist naatriumkloriidi 0,9% süstelahust.

c. Manustatava ravimiga süstal tuleb otse ühendada kolmikkraani külge.

d. Ravimit tuleb manustada aeglase süstena (tavaliselt kuni 1 minuti jooksul).

e. Pärast Xofigo süstimist tuleb intravenoosset kanüüli loputada isotoonilise naatriumkloriidi 0,9% süstelahusega, et tagada kogu vajalik koguse manustamine patsiendile.

6. Patsiendi nõustamine peale radiofarmatseutilise preparaadi manustamist.

C. Ruumi korrastamine, dekontamineerimine e. saasteärastus.

## D. Jäätmekäitlus.

### 7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);  
Teenust osutatakse vaid regionaal- või keskhaiglas, kus on olemas nuklearmeditsiini osakond, millel on kiirgustegevus luba raadium-223 käitlemiseks. Luba on olemas Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikumi ja Ida-Tallinna Keskhaigla nuklearmeditsiini osakondadel.

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;  
Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas.

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;  
Teenust osutab personal, kes on volitatud ja tohib vastu võtta, kasutada ning manustada radiofarmatseutilisi preparaate:

- nuklearmeditsiini arst,
- nuklearmeditsiini tehnik,
- biomeditsiini tehnika ja meditsiinifüüsika spetsilist,
- nuklearmeditsiinalase täiendõppe läbinud sekretär, registraator ja abiline

Protseduuri eelnevalt toimub 223-raadiumi-alane täiendõpe.

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;  
Minimaalne maht kvaliteetse teenuse osutamiseks on 15 isotoopravi protseduuri aastas.

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.  
Kui paikmepõhise multidistsiplinaarse ekspertkomisjoni poolt on tehtud vastav raviotsus, siis teenuse osutaja peab olema valmis osutama teenust mõistliku aja jooksul ja seejärel kindlustama, et ravi viiakse läbi vastavalt raviskeemile - 4 nädalaste vahedega kokku kuus (6) süsti.

### 8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Teenuse hinnaks on 5020 eurot.

Enamuse hinnast moodustab manustatav ravim Xofigo, mille hulгимүүги sisseostuhind koos käibemaksuga on 4796 eurot. Sellele lisanduvad kulud tulenevad radiofarmatseutilise preparaadi käitlemise nõuetest (tabel 9).

**Tabel 9.** Teenuse hinna komponendid.

ressursi kood	ressursi nimi	kogus	Ühiku hind	ühik	Maksumus
OST4405	Jäätmekäitlus	0.1	1.2780	kilogramm	0.1278
PER0140	Radioloog	120	0.3421	minut	41.0494
PER0404	Registraator	5	0.1606	minut	0.8030
PER0511	Radioloogiaõde	130	0.1610	minut	20.9300
PIN253014	Radioloogia ja/või endoskoopia registratuur	5	0.0301	minut	0.1505
PIN253022	SPET seadme ruum	50	1.7096	minut	85.4795

PIN253024	Radiofarmaatsia ruum	50	0.2399	minut	11.9965
PIN253025	Patsiendi ettevalmistamise ja radiofarmatseutikum	20	0.0787	minut	1.5741
PIN253026	Õe tööjaama ruum	50	0.0213	minut	1.0642
PIN253029	Arsti tööjaam NM pildi kirjeldamiseks	50	0.0106	minut	0.5318
PIN253023	Radiomeetri ruum	15	0.2369	minut	3.5532
PIN253028	Patsientide ooteruum diagnostikumi manustamise jär el	50	0.0427	minut	2.1331
YKM*	EDTA lahus	1	50.6400	liiter	50.6400
YKM*	Raadium-223 Chloride	1	4,796.0000	tükk	4,796.0000
YKM25KO05	Intravenoosse süstimise/tilkinfusiooni komplekt	1	4.3990	tükk	4.3990

8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

Ravi kestus on maksimaalselt 6 kuud. Alternatiivne teenus puudub.

Teenuse osutamisega kaasnevate teenuste nimetused, koodid, piirhind ja vajalik kordade arv on esitatud järgnevas tabelis 10.

**Tabel 10.** Teenuse osutamisega kaasnevate teenused.

Teenuse nimetus	Kood	Piirhind eurodes	Keskmine kogus
Pahaloomulise kasvaja esmase raviplaani koostamine või muutmine paikmepõhise multidistsiplinaarse ekspertkomisjoni poolt	3042		1
Nuklearmeditsiinilise uuringu planeerimine	79400	115,24	1
Eriarsti esmane vastuvõtt	3002	15,32	1
Eriarsti korduv vastuvõtt, kood	3004	9,98	6
Hemogramm	66201	2,4	6

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhistele uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Pole kohaldatav.

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega  
Patsiendi kulutused ei erine teistest antud diagnoosi korral patsiendi poolt tehtud kulutustest.

## 9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult  
Kuna onkoloogiliste patsientide ravi on kallid, siis võimalus ise tasuda puudub.

10. Esitamise kuupäev	27. detsember 2013
11. Esitaja nimi ja allkiri	SERGEI NAZARENKO



## 12. Kasutatud kirjandus

1. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al ALSYMPCA Investigators. **Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer.** N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):213-23.
2. Nilsson S, Franzen L, Parker C, et al. **Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study** Lancet Oncol 2007;8:587-94.
3. Nilsson S, Franzen L, Parker C, et al. **Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases.** Clin Genitourin Cancer 2013;11:20-6.
4. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, et al. **A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer.** Eur J Cancer. 2012 Mar;48(5):678-86.
5. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, et al. **A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer.** Eur Urol. 2013;63(2):189-197.
6. Petrányi Á. **The treatment of castration-resistant prostate cancer.** Magy Onkol. 2012 Dec;56(4):219-28. Review. Hungarian.
7. Pinto A, Cruz P. **Radium-223 chloride: a new treatment option for metastatic castration-resistant prostate carcinoma.** Drugs R D. 2012 Dec 1;12(4):227-33. Review.
8. Autio KA, Scher HI, Morris MJ. **Therapeutic strategies for bone metastases and their clinical sequelae in prostate cancer.** Curr Treat Options Oncol. 2012 Jun;13(2):174-88. Review.
9. Armstrong AJ, Eisenberger MA et al. **Biomarkers in the management and treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer.** Eur Urol. 2012 Mar;61(3):549-59 Review.
10. Saylor PJ, Lee RJ, Smith MR **Emerging therapies to prevent skeletal morbidity in men with prostate cancer.** J Clin Oncol. 2011 Sep 20;29(27):3705-14. Review.
11. Harada M, Iida M, Yamaguchi M, et al. **Analysis of bone metastasis of prostatic adenocarcinoma in 137 autopsy cases.** Adv Exp Med Biol 1992;324:173-82
12. M. Žarkovski, G. Timberg. **Eesnäärmevähi luumetastaasid: patofüsioloogia ja ravi.** Eesti Arst 2007; 86 (11): 824-830
13. Norgaard M. **Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007),** J Urol 2010;184:162-7.
14. Coleman R. **Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity.** Clin Cancer Res 2006;12(6):243-9
15. Inoue T. **Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan.** Urology 2009;73:1104-9
16. Ibrahim T. **Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer.**

Cancer 2010;116(6):1406-18

17. Coleman R. **Metastatic bone disease : clinical features, pathophysiology and treatment strategies.** Cancer Treat Rev 2001;27:165-76
18. McArthur C. Br **Changing the referral criteria for bone scan in newly diagnosed prostate cancer patients.** J Radiol 2012;85(1012):390-4
19. Ferlay J, Steliarova-Foucher E et al. **Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012.** Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.;
20. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. **Int Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008.** J Cancer. 2013 Mar 1;132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26
21. Ries L. **SEER survival monograph: cancer survival among adults, US SEER program, 1988-2001. National Cancer Institute - SEER program 2007.**  
[http://seer.cancer.gov/archive/publications/survival/seer\\_survival\\_mono\\_lowres.pdf](http://seer.cancer.gov/archive/publications/survival/seer_survival_mono_lowres.pdf)
22. Horwich A, Hugosson, J. et al. **Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012.** Annals of Oncology 00: 1–22, 2.
23. A. Horwich<sup>1</sup>, C.Parker et al. **Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi106-vi114
24. **Guidelines on prostate cancer** - European Association of Urology,  
[http://www.uroweb.org/gls/pdf/09\\_Prostate\\_Cancer\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf)
25. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology**, versioon 4.2013.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
26. Berruti A. **Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease.** J Cancer 2005;93:633-8
27. **Xofigo – raadium 223 dikloriid. Ravimi omaduste kokkuvõte.**  
[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131113126978/anx\\_126978\\_et.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131113126978/anx_126978_et.pdf)
28. **Tervisestatistika ja terviseuringute andmebaas.** Tervise Arengu Instituut.  
<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/dialog/statfile2.asp>

