

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	T-rakklümfoomi kemoimmunoteraapia, 1 ravikuur
Taotluse number	1423
Kuupäev	

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Perifeerse nodaalse T-rakklümfoomi esmavaliku ravi brentuksimabvedotiini ja keemiaravi kombinatsiooniga.

Tegemist on Eesti oludes põhjendatud, asjakohase näidustusega. Omapoolseid täiendusi/parandusi ei pea vajalikuks.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud info haiguse bioloogiast, levimusest, klassifikatsioonist, senisest ravikäsitlusest (sh polükemoteraapia antratsükliini sisaldava skeemi järgi, 5-aasta elulemusnäitajad) vastavad tõendus põhisele kirjandusele, on ajakohane.

Küpset T- ja NK-rakku haaravad maliigsed haigused on heterogeenne grupp, moodustades ligikaudu 15% mitte-Hodgkini lümfoomidest. Erinevalt B-rakklümfoomidest puudub enamikul T-rakklümfoomidel haigust defineeriv geneetiline muutus ning nimetatud haiguste klassifikatsioon põhineb morfoloogilistel ja immuunfenotüübilistel omadustel. [1]

Varasemalt ravimata perifeersete T-rakklümfoomide ravitulemused varieeruvad suuresti sõltuvalt haiguse alavormist ning ravikäsitlusest. Vaatamata sellele, et antratsükliinil põhineva polükemoteraapiaga (CHOP, CHOEP) saavutatakse täielik ravivastus (CR) 30-70%-l nodaalse perifeerse T-rakklümfoomi diagnoosiga patsientidel (v.a ALK-positiivne anaplastne suurakk-lümfoom), siis jääb 5-aasta progressioonivaba elulemus (PFS) vahemikku <5-40% ja üldine elulemus (OS) <10%-50%. [2,3,4,5] Konsolideeriv ravi autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise näol parandas 5-aasta PFS-i 21% ja OS-i 22%-33%, saavutades 5-aasta PFS ja OS tasemed vastavalt 38%-61% ja 47%-70%. [2,6]

Andmed, mis on esitatud CD30 ekspressioonitaseme kohta erinevatel perifeerse T-rakklümfoomi alavormidel vastab kirjanduses välja toodud andmetele. CD30 pinnamarker on ekspresseeritud paljude perifeerse T-rakklümfoomi kasvajakudedel, milledest suurimat ekspressioonimustrit on näidanud anaplastne suurakk-lümfoom. CD30-vastane monoklonaalne antikeha brentuksimabvedotiin on enne ECHELON-2 kliinilist uuringut näidanud aktiivsust monoteraapiana relapseerunud/refraktaarse perifeerse T-rakklümfoomi ravis. [7] Veelgi enam on brentuksimabvedotiini kombinatsioon tsüklofosfamidi, doksorubitsiini ja prednisooniga näidanud lootustandvat kasvajakavastast aktiivsust kui mõistlikku ohutusprofiili I faasi uuringus. Eelnevate teadmiste baasilt disainiti ECHELON-2 III faasi uuring, hindamaks efektiivsus- ja ohutusprofiili varasemalt ravimata CD30-positiivse perifeerse T-rakklümfoomi diagnoosiga patsientidel brentuksimabvedotiini kombinatsioonis tsüklofosfamidi, doksorubitsiini, prednisooniga (A-CHP) versus seniseks standardiks olnud tsüklofosfamidi, doksorubitsiini, vinkristiini, prednisooni (CHOP) kombinatsiooniga.

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

Nimetatud taotluses refereeritakse antud näidustuse aluseks olevat ECHELON-2 uuringut, mis on esitatud taotluse kontekstis asjakohane ja tulemused usaldusväärsed. [8]

Lisakommentaariid:

- Tegemist on topeltpimedate randomiseeritud platseebokontrollitud võrdlusgrupiga III faasi uuringuga.
- Uuring haaras 132 erinevat keskust 17 riigist sh Põhja-Ameerikas, Euroopas, Aasia Vaikses ookeanis, Kesk-Aasias. Patsientide kaasamine uuringusse toimus vahemikus 24. jaanuar 2013 – 7. november 2016. Uuringusse haarati ≥ 18 -aastased varasemalt ravimata CD30 positiivsed (immuunhistokeemiliselt patoloogilisel materjalil $\geq 10\%$ rakkudel ekspresseeritud) perifeerse T-rakklümfoomi diagnoosiga patsiendid (WHO 2008 klassifikatsioonile vastavalt). Uuringus esindatud haiguse morfoloogilised alatüübid on taotluses korrektselt kajastatud.
- Ravivastuse hindamiseks kasutati 2007. aasta lümfoomide ravivastuse kriteeriume [9]. Kompuutertomograafia (KT) ja/või positronemissioontomograafia (PET-KT) teostati diagnoosimisel, peale 4. ravikuuri ning ravi lõppedes.
- Esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (PFS), mille numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed kui ka olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised ning taotluses korrektselt välja toodud. Teisesteks tulemusnäitajateks nii taotluses kui uuringus on pregressioonivaba elulemus süsteemse anaplastse morfoloogilise alatüübiga patsientidel, täieliku ravivastuse saavutamise määr (CR), objektiivse ravivastuse saavutamise määr (ORR), üldine elulemus (OS).

Puuduvad võrdlevad randomiseeritud prospektiivsed III faasi uuringud, mis hindaksid mistahes raviskeemi paremust CHOP tüüpi skeemi üle varasemalt ravimata perifeerse T-rakklümfoomi diagnoosiga patsientidel.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses välja toodud kõrvaltoimete spekter ning esinemissagedus on asjakohased. Taotluses esitatud tabel kõrvaltoimete kohta vastab uuringus esitatule ning on asjakohane.

Lisakommentaariid:

Raviga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus kui ka raskusaste olid sarnased mõlemas randomiseerimisgrupis. Mõningane kõrgem esinemissagedus A+CHP harus esines kõhulahtisuse osas (85 patsienti [38%] vs CHOP harus 46 patsienti [20%]). Suurem osa kõhulahtisusest klassifitseerus madalamaks ehk 1. astme kõhulahtisuseks - 58%, 2. aste esines 27%-l ja 15%-l esines 3. astme kõhulahtisus. Kõikide teiste kõrvaltoimete esinemine oli võrreldav CHOP haruga. Enam esindatud kõrvaltoimete hulka kuulusid iiveldus, perifeerne sensoorne neuropaatia, neutropeenia, kõhukinnisus, alopeetsia, oksendamine, väsimus, aneemia. 3. astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli ühtlane mõlema haru vahel. Ravi katkestamist ravist indutseeritud kõrvaltoimete tõttu täheldati A-CHP harus 14-l patsiendil (6%) ning 15-l patsiendil (7%) CHOP harus. Kõrvaltoimega seotud surmajuhte esines A-CHP harus 7-l patsiendil (3%) ning 9-l patsiendil (4%) CHOP harus.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses puudub informatsioon teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas.

Lisakommentaar:

Eelpool välja toodud ECHELON-2 uuring toob tõenduspõhiselt välja ravi tulemuslikkust ja ohutust puudutava.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses on välja toodud üks alternatiiv, mis on praegusel hetkel Eesti Haigekassa poolt rahastatud tervishoiuteenus: 308R (mitte-Hodgkini lümfoomi ravikuur) - CHOP või CHOP analoogi kombinatsioonravi 1. rea raviskeemina kõikide mitte-Hodgkini tüüpi lümfoomide, v.a CD20-positiivse difuusse B-suurerakulise lümfoomi, raviks.

Harva esinemissageduse ja kompleksse haiguse bioloogia tõttu pole teostatud palju uuringuid, mis defineeriks perifeersete T-rakklümfoomide kontekstis standardravi. Senine ravisekkumine on põhinenud agressiivsete B-rakklümfoomide standardis kasutatavate skeemide ülevõtmisega (CHOP, CHOEP). Sellest hoolimata on teada, et nimetatud raviskeemidega saavutatud ravivastus võrreldes B-rakuliste haigustega on selgelt madalam. Retrospektiivsed andmed 1320 perifeerse T-rakklümfoomi diagnoosiga patsiendi kohta näitavad üldistatult, et antratsükliini sisaldavate raviskeemidega on saavutatavad edu vaid süsteemse anaplastse suurrakk-lümfoomi diagnoosiga patsientidel kõikide T-rakuliste lümfoomide kontekstis. [10] On uuritud raviefektiivsuse erisust CHOP ja CHOEP võrdlevates uuringutes, mille tulemused on olnud vastakad. CHOEP raviskeem on näidanud mõningast paremat efektiivsust selekteeritud uuringutes (kahes suures prospektiivses randomiseeritud kliinilises uuringus, mis on läbi viidud The German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group'i poolt) noorematel ≤ 60 -aastastel, normaalse LDH väärtuse ning histoloogiliselt ALK+ süsteemse anaplastse suurrakk-lümfoomiga patsientidel. [11]

Taotluses nimetatud alternatiiv on asjakohane.

Taotletav teenus aitab parandada perifeersete T-rakklümfoomide ravitulemusi. Tõenduspõhisus tuleneb eelnimetatud uuringust.

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

Taotluses on välja toodud, et teenus ei kajastu veel üheski taotlejale kättesaadavas ravijuhises, brentuksimabvedotiini müügiluba taotluse objektiks oleval näidustusel on EL-is oodata 2020. aasta juunis-juulis.

Lisakommentaar puudub, esitatud informatsioon on asjakohane.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses välja toodu hõlmab tegevuste kirjeldamisel brentuksimabvedotiin 1,8 mg/kg lisamist senisele polükemoteraapia kombinatsioonile (CHP, erinevalt varasema CHOP raviskeemi asemel puudub vinkristiini manustamine võimalike polüneuropaatiliste kõrvaltoimete potentsierimise välistamiseks) iga kolme nädala tagant, kokku 6 või 8 ravikuuri. Brentuksimabvedotiin raviskeemis ei tingi uute tegevuste lisandumist, ravikombinatsiooni manustamine ei erine teistest keemiaravi ja/või monoklonaalsete antikehade manustamisest. Brentuksimabvedotiini manustatakse lühikese infusioonina 30 minuti jooksul iga 3 nädala tagant koos eelnimetatud keemiaraviga. Premedikatsioon CD30 vastase monoklonaalse antikeha manustamise eelselt ei ole vajalik. Võimalike infusiooniga seotud kõrvaltoimete tekkimisel tuleb tegutseda sarnaselt teiste

monoklonaalsete antikehadega – lõpetada ajutiselt infusioon, vajadusel manustada lisaks paratsetamool, antihistamiinikum, hormoon.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Täiendavad kommentaarid puuduvad.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja – piirkondlik haigla

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp - tervishoiuteenust saab osutada nii statsionaarselt, päevaravis kui ambulatoorselt, konkreetne teenuse osutamise viis sõltub paljudest meditsiinilistest ja sotsiaalsetest faktoritest ning otsustatakse igal konkreetsel juhul individuaalselt.

9.3. Raviarve eriala – hematoloogia

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks – ei ole asjakohane

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus – personali täiendava väljaõppe vajadus puudub

9.6. Teenuseosutaja valmisolek – piirkondlikel haiglatel on valmisolek nimetatud teenuse osutamiseks

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eestis on teenust alates aastast 2013 osutatud, kuid teistel näidustustel. Brentuksimabvedotiini manustamist rakendatakse käesoleval ajahetkel järgmistel tingimustel: 1) heas üldseisundis Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsiendid, kellel on haigus retsidiiveerunud peale autoloogset siirdamist ning kellel on võimalik teha allogeenset siirdamist ja sobiv doonor on leitud; 2) heas üldseisundis refraktoorse või retsidiiviga CD30-positiivse mitte-Hodgkini lümfoomiga patsiendile.

Teenust osutavate haiglate hulka kuuluvad Põhja-Eesti Regionaalhaigla ning Tartu Ülikooli Kliinikum.

Taotluses esitatud näidustusel ei ole tervishoiuteenust Eestis rakendatud ja seetõttu puudub info ravitulemuste kohta.

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

Taotluses on välja toodud, et aasta lõikes ning 4 aasta jooksul võrdselt on ravi vajavate patsientide hulk Eestis 6 patsienti. Kusjuures ravijuhtude arv 1 patsiendi kohta aastas on 7, mis vastab teenuse osutamisele aastas kokku 42-1 korral.

Püsitatav patsiendi arvu prognoos on tõenäoline, asjakohane.

Lisakommentaar:

Aastatel 2014-2018 diagnoositi Eestis kokku 54 perifeerse nodaalse T-rakk-lümfoomi diagnoosiga patsienti (süsteemse anaplastse suurrakk-lümfoomi diagnoosiga patsientide hulk nimetatud aastatel kokku 11). Nendest 46-l juhul kasutati spetsiifilist ravi. CD30 monoklonaalse antikeha kasutamise eelduseks on

vastava pinnamarkeri olemasolu immuunhistokeemiliselt tõestatud kujul ($\geq 10\%$ rakkudest histoloogilises materjalis). Teadmine, et CD30 on ekspresseeritud kõikidel anaplastse lümfoomi juhtudel ning teiste alatüüpide puhul on pinnamarkeri ekspressioon variaabelne (ca 50-l juhtudest teiste alavormide puhul), tingib prognoosi 6 patsienti aastas.

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

Taotluses esitatud andmed punktides 12.1-12.7 on adekvaatsed, asjakohased. Lisakommentaariid, täiendused puuduvad.

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule – Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või Tervishoiuteenused päevaravis 3075 või Sisehaigused 2065, Keemiaravi planeerimine ja manustamine 7419
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule – Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või Tervishoiuteenused päevaravis 3075 või Sisehaigused 2065, Keemiaravi planeerimine ja manustamine 7419
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? – Uus teenus asendab T-rakklümfoomi esmavaliku ravi osa tervishoiduteenuses 308R
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? – Taotletava teenuse puhul ei lisandu uusi ravijuhte
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. – Ei ole
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. – Ei ole
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele – Taotletava teenuse puhul ei ole otseselt teenuse osutamisest tulenevalt vajadust töövõimetuslehel olemiseks või on see 1 päev, töövõimetuslehe vajadus sõltub pigem haiguse eelnevast kulust ning patsiendi seisundist, millel ei ole otsest seost brentuksimabvedotiini lisamisega keemiaravikuurile.

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

Patsiendi omaosalus ei ole põhjendatud. Nõustun taotluses välja toodud kommentaariga.

Teenuse osutamisega taotletav eesmärk ei ole saavutatav teiste, odavamate meetoditega. Teenus on suunatud raviefektiivsuse, progressioonivaba- ja üldise elulemuse parandamisele.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Nõustun taotluses välja toodud andmetega – puudub võimalus tervishoiuteenuse väär-, ala- või liigkasutamiseks.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Adekvaatse ravisoostumuse juures puudub patsiendi isikupära mõju ravi tulemusele (sh vanus, sugu, eluviisid ei oma rolli).

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Nõustun taotluses välja toodud andmetega. Adekvaatse ravisoostumuse juures puudub patsiendi isikupära mõju ravi tulemusele (sh vanus, sugu, eluviisid ei oma rolli).

17. Kokkuvõte

Taotluse eesmärgiks on lisada uue raviteenusena tervishoiuteenuste loetellu esmaselt diagnoositud perifeerse nodaalse T-rakklümfoomi diagnoosiga patsientidel ravivalikuna CD30 monoklonaalse antikeha brentuksimabvedotiini (A) kombinatsioon keemiaraviga (CHP - tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, prednisoon).

Ravikombinatsiooni efektiivsus on kajastatud rahvusvahelises randomiseeritud prospektiivses III faasi kliinilises uuringus ECHELON-2, mis on näidanud A-CHP paremust senise standardina arvesse tulnud antratsükliini sisaldava polükemoterapia ees nii progressioonivaba elulemuse kui üldise elulemuse kontekstis. Kusjuures ohutusprofiil võrreldes seni kasutusel olnud CHOP (CHOEP) raviskeemiga on sarnased. Teenus ei kajastu veel üheski kättesaadavas ravijuhises. Euroopas võib oodata taotluses esitatud näidustusel brentuksimabvedotiini müügiluba 2020. aasta suveks.

Antud tervishoiuteenust osutatakse piirkondlikes haiglates, mille hulka kuuluvad Põhja-Eesti Regionaalhaigla ning Tartu Ülikooli Kliinikum ning kellel on olemas valmisolek antud teenuse osutamiseks.

18. Kasutatud kirjandus

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-2390.
- 2) Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*. 2014;124(10):1570-1577.
- 3) Niitsu N, Okamoto M, Nakamine H, Aoki S, Motomura S, Hirano M. Clinicopathologic features and outcome of Japanese patients with peripheral T-cell lymphomas. *Hematol Oncol*. 2008;26(3):152-158.
- 4) Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124-4130.
- 5) Abouyabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, Flowers CR, Lechowicz MJ. A systematic review and meta-analysis of front-line anthracycline-based chemotherapy regimens for peripheral T-cell lymphoma. *ISRN Hematol*. 2011;2011:623924.

- 6) d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012;30(25):3093-3099.
- 7) Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2017;130(25):2709-2717.
- 8) Steven Horwitz. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. www.thelancet.com Vol 393 January 19, 2019.
- 9) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 579–86.
- 10) Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124-30.
- 11) Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010;116(18):3418-25.