

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Hodgkini lümfoomi keemiaravikuur Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, 1 viaal
Taotluse number	1566
Kuupäev	28.04.2023

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Näidustus – Hodgkini lümfoom (HL) – on õige.

Täiendus:

Asjakohane oleks täpsustada, et taotletav ravimikomponendi lisamine olemasolevasse raviteenusesse puudutab just 1. rea ravi kombinatsioonis doksorubitsiin + vinblastiin + dakarbasiin (AVD) keemiaraviga ja seda vaid kaugelearenenud (III- IV staadium) ning vaid klassikalise HL alatüüpide korral vanuses 18 - 60 a.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses ja selle lisana p3.3 täienduses on rahuldavalt antud üldine info haiguse kohta.

Esitatud on mõned epidemioloogilised andmed HL kohta Eestis: esmashaigestumus täiskasvanutel 2010- 2019, jaotuvus vanusgruppide kaupa, staadium diagnoosimisel. Eeldatavasti on need pärit Eesti Vähiregistrist, kuigi viide puudub. Andmed on asjakohased ja õiged. Ülejäänud osas – klassikalise HL alatüüpide osakaal, vanuseline haigestumiskõver ja kliiniline leid – vastab teave meditsiiniõpikutes esitatule ja on sellisena usaldusväärne.

Täiendus:

HL ravitulemused on üldiselt väga head. American Cancer Society andmetel ulatub kõikide staadiumide osas 5- aasta suhteline elumus 89%-ni. Seega tuleb rõhutada, et ka ulatusliku leviku korral on esmaliini ravi eesmärgiks tervistumine.

HL ravi kaasaegse ravi efektiivsus on hea, aga murekohaks on ravist põhjustatud varased ja hilistüsistused. Nende hulgas bleomütsiinist (ravim sisaldub nii ABVD kui ka eskalBEACOPP raviskeemis) tingitud kopsukahjustus on üks sagedasemaid. Erinevatele allikatele tuginedes saab väita, et 5%- 28% HL patsientidest kannatavad ravist tingitud kopsukahjustuse tõttu (düspnoe, kopsufibroos, pneumoniit, äge respiratoorne distressi sündroom) (4). Seetõttu on uute ravimite väljatöötamisel eesmärgiks vähendada toksilisust säilitades samas kõrge efektiivsus (5).

Eesti Hematoloogide Seltsis on kokku lepitud, et Eestis järgime HL ravis ESMO ravijuhist.

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

Taotluse aluseks on asjakohaselt ECHELON- 1 uuringu tulemused (3).

Täiendus:

Tuleb märgata, et antud uuringus PET- KT vaheuuring (interim PET) küll tehti pärast 2. ravikuuri, kuid selle tulemust ei kasutatud ravitaktika ümberhindamiseks (eskaleerida või deeskaleerida), mis on ABVD ja eskalBEACOPP skeemide kasutamisel praegu standard, vaid kõikidele osalejatele oli ette nähtud läbida kuus ravikuuri.

Statistiliselt oluliselt parem üldelumus A + AVD grupis on märkimisväärselt hea tulemus.

Arvatakse, et see pole mitte tingitud ABVD grupi patsientide suboptimaalsest ravist, vaid tekib tänu BV toimemehhanismidele, mida on varasemates uuringutes täheldatud ja kirjeldatud: antikeha- sõltuv rakuline fagotsütoos, kasvaja mikrokeskkonna aktiivsus (seotud monometüül auristiin E vabanemisega), immunogeense rakusurma indutseerimine ja CD30 ekspresseerivate T-regulatoorsete rakkude depletsioon.

Brentuximabvedotiin (BV) on publikatsioonis kajastatud A (Adcetris) tähega.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	<u>Parandan ja täpsustan</u> taotluses esitatud uuritavate arvu: ECHELON- 1 uuringusse kaasati 1334 patsienti, kellest 664 isikut randomiseeriti A+ AVD ja 670 isikut ABVD uuringugruppi.
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	On õigesti esitatud
Võrdlusravi	On õigesti esitatud
Uuringu pikkus	<u>Täiendus:</u> 2022.a. avaldati 6- aasta jälgimisperioodi kokkuvõte. Uuringu jälgimisfaas kestab.
Esmane tulemusnäitaja	On õigesti esitatud
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	On õigesti esitatud
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	On õigesti esitatud

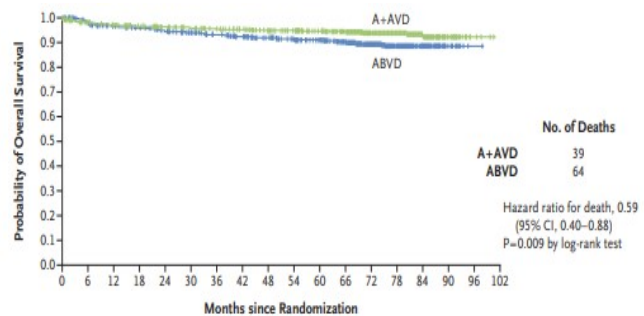
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

On õigesti esitatud

Täiendus:

73- kuu pikkune jälgimisperiood näitas statistiliselt olulist üldelumuse paremust A+ AVD grupis ($p=0,009$)

Alagruppide analüüsis oli A + AVD eelis oluline kõikides gruppides v.a. vanus >60 a., naised ja madala riskiga grupp (IPS < 4).



Subgroup	A+AVD no. of deaths/total no. of patients (%)	ABVD no. of deaths/total no. of patients (%)	Hazard Ratio for Death (95% CI)
Overall	39/664 (5.9)	64/670 (9.6)	0.59 (0.40-0.88)
Age			
<60 yr	19/580 (3.3)	35/568 (6.2)	0.51 (0.29-0.89)
≥60 yr	20/84 (24)	29/102 (28.4)	0.83 (0.47-1.47)
<45 yr	9/451 (2.0)	18/423 (4.3)	0.44 (0.20-0.99)
≥45 yr	30/213 (14.1)	46/247 (18.6)	0.75 (0.47-1.18)
Geographic region			
Americas	11/261 (4.2)	27/262 (10.3)	0.40 (0.20-0.80)
North America	9/250 (3.6)	26/247 (10.5)	0.33 (0.15-0.70)
Europe	26/333 (7.8)	32/336 (9.5)	0.78 (0.47-1.32)
Asia	2/70 (3)	5/72 (7)	0.37 (0.07-1.91)
No. of IPS risk factors			
0 or 1	7/142 (4.9)	7/141 (5.0)	0.97 (0.34-2.77)
2 or 3	17/355 (4.8)	26/357 (7.3)	0.62 (0.33-1.14)
4-7	15/167 (9.0)	31/172 (18.0)	0.48 (0.26-0.88)
Cancer stage at baseline			
III	17/237 (7.2)	20/246 (8.1)	0.86 (0.45-1.65)
IV	22/425 (5.2)	43/421 (10.2)	0.48 (0.29-0.80)
B symptoms at baseline			
Present	30/400 (7.5)	39/381 (10.2)	0.71 (0.44-1.14)
Absent	9/264 (3.4)	25/289 (8.7)	0.37 (0.17-0.80)
Extranodal site at baseline			
0	22/217 (10.1)	19/228 (8.3)	1.18 (0.64-2.19)
1	9/217 (4.1)	17/223 (7.6)	0.51 (0.23-1.14)
>1	8/194 (4.1)	25/193 (13.0)	0.30 (0.14-0.67)
ECOG performance-status score at baseline			
0	15/376 (4.0)	21/378 (5.6)	0.70 (0.36-1.37)
1	19/260 (7.3)	34/263 (12.9)	0.54 (0.31-0.94)
2	5/28 (18)	9/27 (33)	0.41 (0.14-1.23)
Sex			
Male	19/378 (5.0)	45/398 (11.3)	0.43 (0.25-0.73)
Female	20/286 (7.0)	19/272 (7.0)	0.96 (0.51-1.80)

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Esitatud andmed neuropaatia ja neutroopenia kohta on asjakohased.

Täiendus:

ECHELON- 1 uuringu andmetel enamuse patsiente (89,3% A+ AVD grupis ja 90,7% ABVD grupis) läbisid kõik kuus ettenähtud ravikuuri. Raviga seotud surmasid oli A+ AVD grupis 8 ja ABVD grupis 7. Sekundaarseid kasvaja oli rohkem ABVD grupis (4% vrs 3%).

Neutropeenia, mis vajab granulotsüütide kasvufaktori (G-CSF) lisamist ja perifeerne neuropaatia esinesid sagedamini A + AVD grupis, samal ajal kopsukahjustust esines rohkem ABVD grupis.

Toetav ravi G-CSFga, mis on harva vajalik ABVD skeemi kasutamisel, on obligatoorne A+ AVD ja eskalBEACOPP ravi korral.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Täiendus:

Publitseeritud andmed BV kasutuse kohta maailmapraktikas pärinevad praegusel hetkel peamiselt ravist retsidiveerunud/refraktaarsetel HL juhtudel.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Täiendus:

Alternatiivse raviviisina peab lisaks ABVD skeemile ära märkima ka eskaleeritud BEACOPP ravikuuri. Valik nende vahel sõltub patsiendi vanusest ja riskifaktoritest.

ABVD ja eskalBEACOPP raviskeemid on kasutuses juba ~30 aastat. Neid skeeme on paljudes ravimuuringutes võrreldud teiste ravikombinatsioonidega ja ka omavahel. Otseses võrdluses on eskalBEACOPP ravi osutunud efektiivsemaks pgressioonivaba elumuse osas, kuid ka oluliselt toksilisemaks. Meta- analüüs näitab siiski ka paremaid üldelumuse tulemusi võrreldes ABVD skeemiga (5).

BV kui uue ravimi kohta on andmeid mõistagi vähem. Praeguseks on olemas randomiseeritud 3. faasi uuringu tulemused, kus võrdluses standarddravis kasutatava ABVD skeemiga saavutati BV + AVD skeemiga oluliselt paremad tulemused nii progressioonivaba elumuse kui üldelumuse osas.

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

Täiendus:

ESMO HL 2018.a. publitseeritud ravijuhistes BV+ AVD skeemi veel ei ole (1), aga 2020.a. avaldatud täiendustes on BV + AVD skeemi nimetatud kolmandaks võimaluseks senise standarddravi ABVD ja eskalBEACOPP skeemi kõrval. BV + AVD paigutub toime ja toksilisuse poolest nende kahe vahele (2).

Väljaspool Euroopat: NCCN ravijuhises (versioon 2.2023) on samuti kõik kolm raviskeemi III- IV staadiumi 1. rea ravivalikus nimetatud. EskalBEACOPP skeem on soovitatud ainult kõrge riskiga (IPS \geq 4) juhtudel.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Selgitus taotluses on asjakohane.

Täiendus: HL lümfoomi ravi toimub reeglina päevaravi osakonnas. Bleomütsiini asendamine BV-ga ei lisa manustamisele keerukust, kuid on ajaliselt ~15 min pikem (mis ei ole oluline muutus).

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Täiendan: teenust osutab piirkondlik haigla

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: Vastus on ammendav

9.3. Raviarve eriala: Vastus on ammendav

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: Vastus on ammendav

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: Vastus on ammendav

9.6. Teenuseosutaja valmisolek: Vastus on ammendav

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Vastus on ammendav

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

Täiendus:

Hinnanguliselt võiks need numbrid olla suuremad, kui taotluses esitatud. Osaliselt asendaks BV+ AVD ravikuur ka senist eskalBEACOPP ravi.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule: vastus on ammendav

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule: vastus on ammendav

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Osaliselt 307R

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Vastus on ammendav

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

Vastus on ammendav

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

Vastus on ammendav

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Vastus on ammendav

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

Vastus on ammendav

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Täiendus:

Teenuse väär- ja liigkasutamist aitab ära hoida onkoloogiliste raviotsuste tegemine hematoloogide konsiiliumi otsusel.

Täpsustamist ja kokkulepet Eesti praktikas vajab küsimus, et missugused kriteeriumid võetakse riski hindamisel aluseks. Eestis on peamiselt järgitud German Hodgkin Study Group soovitusi (ESMO ravijuhistes esitatud), kuid pole kasutatud International Prognostic Score (IPS) in Hodgkin's Lymphoma, mille järgi jaotati riskigrupid ECHELON- 1 uuringus. Seetõttu võib tekkida erisusi riskide hindamisel ja sellest tulenevalt raviskeemi valikul.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Vastus on ammendav

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Olen eriarvamusel.

Täiendus:

Tuginedes ESMO juhistelevõiks ravi – 6 kuuri BV + AVD skeemi järgi – piiritleda järgmiste tunnustega: klassikaline HL, esmavaliku ravi, vanus ≤ 60 aastat, III- IV staadium, kõrge riskiga haigus (IPS ≥ 4).

Eakamatel patsientidel on BV + AVD kombinatsioon osutunud liiga toksiliseks. Vanuses >60 aastat ning heas/rahuldavas üldseisundis patsientidel on praegu standardraviks kaks kuuri ABVD + neli kuuri AVD.

17. Kokkuvõte

HL 1. rea ravitulemused on kaasaegse raviga väga head. Olemasolevad keemia- ja kiiritusravi võimalused on maksimaalselt ära kasutatud. Viimasel paaril kümnendil

on fookuses olnud ravi toksiliste kõrvaltoimete vähendamine, säilitades siiski ravi efektiivsuse. Praegu juba toimubki HL raviskeemide ja ravistrateegia valik riskigruppidest lähtuvalt ja ravivastusest sõltuvalt, kuid ruumi paranemiseks on veel.

Uued ravimid, mille hulka kuulub ka BV, on näidanud häid tulemusi retsidiveerunud/refraktaarsetel haigusjuhtudel, praeguseks aga juba ka 1. rea ravis. Randomiseeritud 3. faasi uuring tõestas, et kopsukahjustust tekitava bleomütsiini saab edukalt asendada BV-ga. Enamgi veel BV + AVD kombinatsiooniga saavutatakse nii progressioonivaba elumuse kui ka üldelumuse paranemine võrreldes standardraviga ABVD.

Võib prognoosida, et BV + AVD kasutuselevõtt muudab senist praktikat mitte ainult ABVD vaid ka eskalBEACOPP ravi kasutamises (s.t. asendab osaliselt), mis on toksiline ja raskemini teostatav.

18. Kasutatud kirjandus

- 1) Eichenauer D.A. et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4), 2018
- 2) Aurer I. et al. Hodgkin lymphoma: Comments on ESMO Clinical Practice Guidelines. *HemaSphere*, 2020
- 3) Ansell S. et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2022;387:310-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2206125
- 4) Fox P. et al The assessment and management of chemotherapy related toxicities in patients with breast cancer, colorectal cancer and Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas: A scoping review. *Eur J Oncol Nurs*. 2017;26: 63- 82
- 5) Follows A. et al. Review: Minimizing of First Line Hodgkin Lymphoma Treatment in Modern Era. *Cancers*, 2022, 14(21) <https://doi.org/10.3390/cancers14215390>