

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Seenja mükoosi (MF) või Sézary sündroomi (SS) ravi mogamulizumabiga, 1 viaal
Taotluse number	1534
Kuupäev	22.08.2023

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustus – seenja mükoosi või Sézary sündroomi ravi mogamulizumabiga täiskasvanud patsientidel, kes on saanud vähemalt ühel korral süsteemset ravi - on õige, asjakohane ja igati põhjendatud Eesti oludes, kus nimetatud haiguste ravivõimalused on praegu puudulikud.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Haiguse iseloomustus on esitatud adekvaatselt, asjakohaselt ja põhjalikult. Haiguse levimuse ja Eesti patsientide arvu hindamisel on lähtutud Vähiregistri andmetest. Prognoositav ravi vajavate MF/SS patsientide arv on tõepärane.

Parandus: Järgnevas lauses on jäänud välja sisuliselt oluline sõna „tervistav“: Allogeensete tüvirakkude siirdamine (aSCT) on ainus ravi, mis võib olla seotud pikaajalise remissiooniga või mõnikord isegi tervistava raviga MF/SS-ga patsientidel (Trautinger et al., 2017).

Täiendus: Tõepoolest, ka uute ravimite (mogamulizumab) ajastul on alloSCT ainuke kuratiivse potentsiaaliga ravimeetod. Taotluses on õigesti märgitud, et kõrge toksilisuse tõttu on seda võimalik kasutada vaid vähestel MF/SS patsientide.

Täiendus: Väärtuslikku teavet annab taotluses esitatud PERHis 2017.-2021.a. ravil olnud MF/SS patsientide ravikäsitluse kokkuvõte. Selles tuleb hästi nähtavale süsteemse ravi piiratud valik nii MF kui SS puhul. Kasutatud on suukaudset metotreksaati (MTX), interferoon-alfa ja kombineeritud keemiaravi (CHOP, DHAP, CHOEP), mis on teadaolevalt väheefektiivne. Ei ole üldse kasutatud mitmeid rahvusvahelistes juhistes loetletud ravimeid, kuna need on praktiliselt kättesaamatud: acitretin, bexaroten, vorinostat, romidepsin, pralatreksaat, alemtuzumab, pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin. Praeguseks kuulub siia loetelusse ka interferoon- alfa (Roferon, Pegasys).

Eeltoodu valguses on mogamulizumabi lisandumine ravimite nimekirja väga oodatud.

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

Taotlus põhineb kliinilisel ravimuringul „Open-Label, Multi-Center, Randomized Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 (Mogamulizumab) Versus

Vorinostat in Subjects With Previously Treated Cutaneous T-Cell Lymphoma“, mis viidi läbi 11/2012- 02/2021. Tegemist on 3. faasi uuringuga, mis on seni suurim randomiseeritud uuring primaarsete naha T- rakuliste lümfoomide hulgas. Nimetatud uuring on olnud aluseks mogamulizumabi ravinäidustuse registreerimiseks FDA ja EMA poolt.

Taotluses esitatud andmed on õiged, asjakohased ja ammendavad.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on põhjalikult esitatud MAVORIC uuringus kogutud ohutusandmed.

Täiendus: 2023. aastataks teame mogamulizumabi ohutuse kohta märksa enam. Avaldatud on mitmed ülevaateartiklid ja ka kokkuvõtted päriselu andmetega.

Prantsusmaal tehtud analüüs näitab, et ravimite kõrvaltoimeid (kõik raskusastmed) esines päriselus vähem, kui MAVORIC uuringus: 56,5% vrs 84,8%. Taolist ala- raporteerimist peetakse mitte- sekkuvate uuringute puhul iseloomulikuks. Samas tõsiste kõrvaltoimete (serious adverse events) hulk oli sarnane: 18,5% vrs 20%. (1)

Itaalia uuringus leiti, et III- IV raskusastmega kõrvaltoimeid esineb ligikaudu sama palju võrreldes MAVORIC uuringu andmetega: 47% vrs 41%. Siin tuleb rõhutada, et MAVORIC uuringusse kaasati vaid heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendid, samal ajal päriselu uuringutesse kaasati ka varasemast ravist tulenevate tüsistuste/kõrvaltoimete patsiendid. Itaalia uurijad nendivad, et tõenäoliselt on nende uuringu meetodikast tulenevalt kõrvaltoimete hulk ülehinnatud ja tegelik ravimi ohutusprofiil on pigem soodsam. (2)

Kõige sagedasemad mogamulizumabi kõrvaltoimed on lümfopeenia, nahalööve, asteenia ja infusioonireaktsioonid. Lümfopeeniat (3. raskusastmes) esineb kuni pooltel patsientidel ja see võib vallandada erinevaid infektsioone. Nahalööve on kõrvaltoime, mis põhjustas kõige sagedamini ravi katkestamist. Mogamulizumabist tingitud nahalöövet võib olla keeruline eristada haiguse progressioonist. Kuna ravimitekkene nahalööve on pigem hea ravivastuse tunnus, siis soovitatakse teha nahabiopsia, et hoida ära põhjendamatud ravikatkestused. Asteenia on küll sage (18%) kõrvaltoime, kuid mitte raskekujuline. Infusioonireaktsioonid tekivad peamiselt esmakordsel ravimi manustamisel, kuid harva (~2%) kulgevad raskelt. Üksikutel juhtudel on kirjeldatud tuumori lüüsi sündroomi esinemist, mis võib olla fataalne. Premedikatsiooni kasutamine ja hoolikas meditsiiniline jälgimine on ravis mogamulizumabiga vajalik. (4)

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud MAVORIC uuringu ja Ühendkuningriigi HES patsientide ravi võrdlus on asjakohane.

Täiendus: MAVORIC uuringu üldelumuse andmeid on hiljuti veel kord analüüsitud spetsiifiliste statistiliste meetoditega. Analüüs kinnitab, et võrreldes vorinostadiga annab ravi mogamulizumabiga parema üldelumuse, HR 0,42 (95% CI: 0.18, 0.98). (5)

Ka eespool (punktis 4) mainitud päriselu uuringud ja meta- analüüs kinnitavad, et mogamulizumab on efektiivne ravim. Mogamulizumab annab eriti head tulemused just leukeemilise haiguse (SS) ja nahaleiu osas.

Prantsusmaal tehti uuring, mis kaasas 6 ülikoolihaigla patsientide andmed (n= 24). Leiti MF/SS patsientide PFS 22 kuud, mis on oluliselt pikem varasemalt publitseeritud andmetest. (3)

6. **Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Täiendusi pole.

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

Täiendusi pole

8. **Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotluses esitatud tegevuste kirjeldus on õige.

Täiendus: Ravi teostab õde päevaravi osakonnas (ravitoolis või voodis) või statsionaari voodis.

Mogamulizumabi manustatakse intravenoosse infusioonina vähemalt 60 minuti jooksul, seda ei tohi manustada subkutaanselt ega intramuskulaarselt, kiire intravenoosse manustamise teel ega intravenoosse boolusena.

Enne esimest infusiooni on soovitatav manustada eelraviks palavikuvastaseid ja antihistamiinseid aineid. Infusioonireaktsiooni tekkimisel tuleb manustada eelravi ka edasistel infusioonidel.

Patsiente tuleb infusiooni ajal ja pärast infusiooni hoolikalt jälgida. Anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb mogamulizumabi manustamine kohe ja alatiseks lõpetada ning manustada sobivat ravi.

Mogamulizumabi tuleb manustada 2 päeva jooksul enne või pärast ettenähtud päeva. Kui annusega hilinetakse rohkem kui 2 päeva, tuleb järgmine annus manustada niipea kui võimalik ning seejärel jätkata annustamise ajakavaga, milles manustatakse annused uutel ettenähtud päevadel.

9. **Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Täiendusi pole

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Täiendus: Nimetatud tervishoiuteenust võib osutada nii ambulatoorse, päevaravi kui ka statsionaarse teenusena.

9.3. Raviarve eriala

Täiendusi pole

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Täiendus: Minimaalset raviteenuse osutamise kordade arvu ei ole võimalik öelda, aga kasulik on teada, et ravi efektiivsus ilmneb suhteliselt kiiresti. Ravivastuse (PR,

CR) mediaan on 3,1 kuud nii SS kui ka MF patsientidel (vastavalt 0,1–25,0 kuud ja 0,3–44,3 kuud).

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Täiendus: Eraldi koolitust ei ole tõesti vaja, kuid uue ravimi kasutusele võtmine eeldab siiski personali informeerimist ravimi eripäradest, mis on ka tegelikult tavapraktika osa.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Täiendusi pole

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Täiendusi pole.

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

Esitatud prognoosi võib pidada parimaks, mida olemasolevaid lähteandmeid omades võib teha.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Täiendus: Ambulatoorne/ päevaravi teenus või (harva) statsionaarne ravipäev ja ravimi manustamise teenus.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Täiendus: Ambulatoorne/ päevaravi teenus või (harva) statsionaarne ravipäev ja ravimi manustamise teenus.

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

Täiendusi pole

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

Täiendusi pole

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

Täiendusi pole

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

Täiendusi pole

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Täiendus: Mogamulizumab on hästi talutav ravim, mille ravitulemused, s.h. elukvaliteedi paranemine on kõikide alternatiividega võrreldes oluliselt paremad. Seega võib eeldada, et mogamulizumabiga ravi saavate patsientide töövõimetus väheneb/töövõime paraneb.

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

Täiendusi pole.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Esitatud andmed on asjakohased.

Vt lisaks tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Esitatud andmed on asjakohased.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Täiendus: Ravimi omaduste kokkuvõttes on öeldud, et ravi peab alustama ja jälgima vähiravis kogenud arst ning seda võivad manustada ainult tervishoiutöötajad keskkonnas, kus on kättesaadavad elustamisvahendid.

Ravikvaliteedi tagamiseks peab harvikaiguste, s.h. MF/SS, raviotsuste tegemine ja ravi koonduma keskustesse, Eesti oludes regionaalsetesse haiglatesse (TÜK, PERH), raviotsus tehakse hematoloogide konsiiliumis.

17. Kokkuvõte

Käesolev hinnang käsitleb taotlust lisada tervishoiuteenuste nimekirja uus teenus: seenja mükoosi või Sézary sündroomi ravi mogamulizumabiga täiskasvanud patsientidel, kes on saanud vähemalt ühel korral süsteemset ravi.

Ravim mogamulizumab on maailmas kasutusel juba 2014. aastast. Praeguseks on ravimi efektiivsus ja ohutus hästi uuritud nii kliinilistes ravimuuringutes kui ka tavapraktikas. Mogamulizumab annab paremad tulemused nii progressioonivaba kui üldelumuse osas võrreldes võrdlusravimiga. Ravimi ohtusprofiili hinnatakse heaks.

Taotletav teenus puudutab valdkonda, kus on väga teravalt esil ravivõimaluste vähesus. Ravim tuleks nõ tühjale kohale, sest tõsiselt arvestatavad alternatiivid Eestis praegu puuduvad.

Kuna tegemist on ultra- harvikaiguste raviga, siis on oluline, et ravi koondub regionaalsetesse haiglatesse (PERH, TÜK), kus on olemas diagnostiline ja kliiniline kompetents.

18. Kasutatud kirjandus

- 1) Beylot-Barry M. et al. Effectiveness of mogamulizumab in patients with Mycosis Fungoides or Sézary syndrome: A multicentre, retrospective, real-world French study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;00:1–8. <https://doi.org/10.1111/jdv.19134>
- 2) Caruso L. Italian Real-Life Experience on the Use of Mogamulizumab in Patients with Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Management and Research* 2022;14. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S377015>
- 3) Jouandet M. et al. Impact of Mogamulizumab in Real-Life Advanced Cutaneous T-Cell Lymphomas: A Multicentric Retrospective Cohort Study. *Cancers* 2022, 14, 1659. <https://doi.org/10.3390/cancers14071659>
- 4) Zhang T. et al Safety and efficacy profile of mogamulizumab (Poteligeo) in the treatment of cancers: an update evidence from 14 studies. *BMC Cancer* (2021) 21:618. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08363-w>
- 5) Hawkins N. et al. Adjusting for treatment crossover in the MAVORIC trial: survival in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J. Comp. Eff. Res.* (2022) 11(11), 803–811