

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	Venooklusiivse haiguse (sinusoidaalse obstruktiivse sündroomi) ravi defibrotiidiga 200 mg (1 viaal)
Taotluse number	982

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Teenuse osutamise meditsiiniliseks näidustuseks on maksa raske venooklusiivse haiguse (sinusoidaalse obstruktiivse sündroomi) ravi vereloome tüvirakkude siirdamisel oleval haigel, nii täiskasvanul kui lapsel.

Nagu ettepanekus kirjeldatud, on venooklusiivne haigus varane vereloome tüvirakkude siirdamise järgne tüsistus, mida esineb kuni 60% patsientidel, neist raske vorm esineb kuni 1/3 VOD juhtudest. Viimase puhul on tegemist eluohtliku seisundiga, mille letaalsus on 75-95% (suremus VOD tõttu 1-3% kõigist vereloome tüvirakkude siirdamistest)(defibrotiidi eelse perioodi andmete põhjal, kus rakendati üksnes toetavat ravi). Seega on defibrotiidi näol tegemist potentsiaalselt elu päästva raviga raske VOD korral.

2. Tõenduspõhisus

2.1. kliiniliste uuringute järgi

2.2. ravijuhiste järgi;

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

Ettepanekus on kirjeldatud raske VOD-ga patsientidel defibrotiidi efekti hindavate uuringute iseärasus – kuna tegemist on eluohtliku seisundi ainsa efektiivse ravimeetodiga, puuduvad kontrollrühmaga randomiseeritud uuringud või on kasutatud ajaloolist kontrolli. Ainuke randomiseeritud kontrollrühmaga uuring võrdleb erinevaid defibrotiidi doose. Olulisemad uuringud ja nende tulemused on ettepanekus tsiteeritud. Varase vereloome tüvirakkude transplantatsioonijärgse perioodi tüsistusi hinnatakse läbi elulemuse 100ndal siirdamisjärgsel päeval (+100.p.). Nn. defibrotiidi-eelsel ajastul oli raske VOD-ga patsientidel +100.p.elulemus 10%, defibrotiidi kasutamisel kirjeldatakse VOD täielikku lahenemist ca 36-55%-l juhtudel kaasuvaid kõrvalnähte lisamata ja +100.p. elulemus on 35- 50 %. Need näitajad demonstreerivad nii defibrotiidi efektiivsust kui ka saavutatud efekti püsimist.

Teine oluline transplantatsioonijärgse perioodi tüsistuste näitaja on transplantatsiooniga seotud suremus (TRM). Seda on uuringutes hinnatud eraldi ka VOD aspektist ning on leitud, et VOD esinemisel on TRM on kuni 2 korda kõrgem kui patsientidel kellel ei tekkinud VOD, ning VOD esinemisel oli TRM ligi 5 korda madalam kui maksa muutused lahenesid (hinnati portaalvoolu normaliseerumist). Need tulemused näitavad omakorda, kui oluline on VOD efektiivne ravi. (*Richardson PG et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2010 Jul;16(7):1005-17. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial; Corbacioglu S et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. Expert Rev Hematol. 2012 (3):291-302.; Corbacioglu S et al. Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive*

disease (VOD): a retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. Bone Marrow Transplant. 2004 Jan;33(2):189-95.; Richardson PG et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. Blood 2002;100:4337-4343.; Chopra R et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. British Journal of Haematology 2000;111(4):1122-1129; Cesaro S. et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica 2005 Oct;90(10):1396-404).

Efektiivne alternatiiv defibriidile puudub. VOD raviks on kasutatud koe plasminogeeni aktivaatorit, kuid selle efekt on jäänud raske VOD korral tagasihoidlikuks ja on seotud suure veritsusriskiga, mistõttu seda preparaati ei soovitata enam VOD ravis kasutada. (*Dignan F et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following hematopoietic stem cell transplantation. British Journal of Haematology, 2013,163,444–457*).

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Defibriidiga tehtud uuringutes esines I-II astme toksilisust iivelduse, kerge süstoolse vererõhu languse, palavik, vasomotoorsete sümptomide näol. Rasket, III-IV astme toksilisust ei esinenud. Ka ei ole kirjeldatud veritsusriski suurenemist, ehkki VOD esinemise ajaperioodi iseloomustab trombotsütopeenia (ja koagulopaatia).

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Teenust rakendatakse vereloome tüvirakkude siirdamise järel tekkinud maksa raske venooklusiooni haiguse korral.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Alternatiivsed raviviisid puuduvad, rakendatakse toetusravi

4. Tõendus põhjus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Defibriidi kasutamine raske VOD korral on tõendus põhiseks ja vajalikuks hinnatud EMBT (Euroopa luuüdi transplantatsiooni assotsiatsiooni) käsiraamatutes ja kohalikes ravijuhistes (nt Briti, mõlema viited on ettepanekus esitatud).

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Defibriidi on maailmas kasutatud 1990ndate teisest poolest, praeguseks peetakse teda ainukeseks tõendatud efektiivsusega meetodiks raske VOD ravis ja on sel eesmärgil kasutusel enamuses vereloome tüvirakkude siirdamisega tegelevates keskustes. Eestis on kasutamiskogemus väike, piirdudes seni paari juhuga.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Defibriidi manustatakse statsionaarsel ravil olevale haigele palatis intravenoosse veeniinfusiooni teel.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Kuna VOD esineb vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt, on teenust vajavad patsiendid kitsalt piiritletud. Ettepanekus on teenust vajavate patsientide arvu

hinnatud realistlikult tulenevalt raske VOD esinemissagedusest ja Eestis aasta jooksul teostatavate vereloome tüvirakkude siirdamiste hulgast.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;
Patsiendi isikupäral ei ole mõju ravi tulemustele.
9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;
 - 9.1. teenuse osutaja;
Teenust osutab vereloome tüvirakkude siirdamisele spetsialiseerunud hematoloogia osakond. Eestis on raviteenuse peamiseks osutajaks hematoloogia osakond SA Tartu Ülikooli Kliinikum (teostab nii autoloogset kui allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist), vähemal määral hematoloogia osakond SA Põhja-Eesti Regionaalhaiglas (teostab autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist)
 - 9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;
Vajalik infrastruktuur teenuse osutamiseks on olemas.
 - 9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;
Vajadust personali täiendavaks väljaõppeks ei ole.
 - 9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;
 - 9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;
Ei ole seost
10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;
Tegemist on uue, loetellu lisanduva teenusega.
11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus
Teenuse osutamiseks vajalikke tegevusi on kirjeldatud asjakohaselt.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Venooklusiivse haiguse (sinusoidaal-se obstruktiivse sündroomi) ravi defibrotiidiga 200 mg (1 vial)	
Ettepaneku esitaja	Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Teenus on tõenduspõhine	
Senine praktika Eestis	Kasutatud üksikjuhtudel	
Vajadus	Olemas	

Muud asjaolud		
Kohaldamise tingimuste lisamine	Teenust osutavad hematoloogia osakonnad SA Tartu Ülikooli Kliinikumis ja SA Põhja-Eesti Regionaalhaiglas	

13. Kasutatud kirjandus

Richardson PG et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2010 Jul;16(7):1005-17. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial
 Corbacioglu S et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. Expert Rev Hematol. 2012 (3):291-302.

Corbacioglu S et al. Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive disease (VOD): a retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. Bone Marrow Transplant. 2004 Jan;33(2):189-95.

Richardson PG et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. Blood 2002;100:4337-4343.

Chopra R et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. British Journal of Haematology 2000;111(4):1122-1129).

Cesaro S. et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica 2005 Oct;90(10):1396-404

Dignan F et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. British Journal of Haematology, 2013,163,444–457).

EBMT Handbook.

http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Documents/EBMT2008_Cap9.pdf

Cant A. Practical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2007 Wiley-Blackwell

Ruutu T, Volin L, Allogeeniste kantasolujensiirrot. Helsinki 2002

Munker R et al. The BMT Data Book. Cambridge University Press 2009