

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	Ägeda promüelotsütaarse leukeemia ravi arseentrioksiidiga
Taotluse number	995

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Esmase raviliini ravi ja refraktaarse või retsidiveeruva haiguse ravi haigetel, kelle diagnoosiks on äge promüelotsütaarne leukeemia.

2. Tõenduspõhisus

Ravimi kinnitatud näidustus **refraktaarse või retsidiveeruva ÄPL puhul** põhineb kahel avatud, mittevõrdleval uuringul 52-l eelneva antratsükliini- ja retinoidiravi läbinud APL patsiendil. Üks neist uuringuist (n=12) oli ühes uuringukeskuses läbi viidud, teine oli multitsentriline, 9 tervishoiuasutust hõlmanud uuring (n=40).

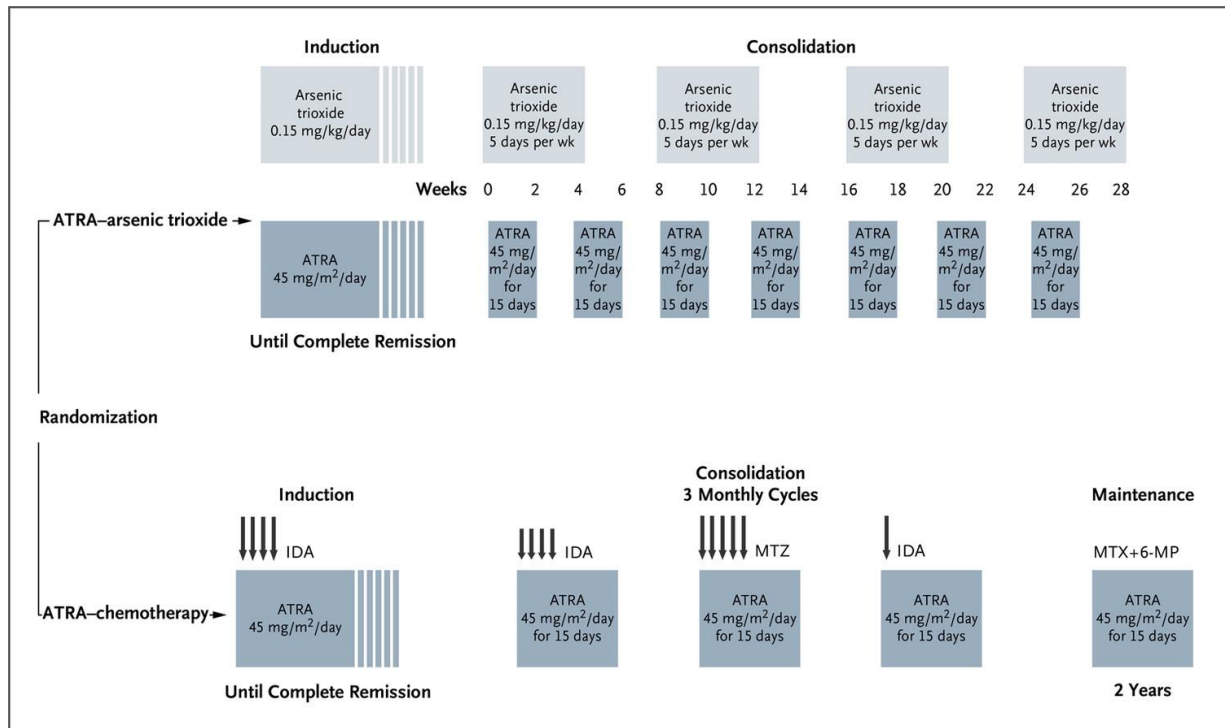
Esimeses uuringus anti patsientidele arseentrioksiidi keskmises annuses 0,16 mg/kg/päevas (annusevahemikuga 0,06...0,20 mg/kg/päevas), multitsentrilises uuringus anti patsientidele püsiv annus 0,15 mg/kg/päevas. Arseentrioksiidi manustati intravenoosselt 1...2 tunni kestel senikaua, kui luuüdi oli leukeemsetest rakkudest vaba, maksimaalselt 60 päeva kestel. Täieliku remissiooniga patsiendid viidi 5 nädala jooksul konsolideerivale ravile 25 täiendava arseentrioksiidi annusega. Konsolideeriv ravi algas ühes keskuses läbiviidud uuringus 6 nädalat (vahemik 3...8 nädalat) ja multitsentrilises uuringus 4 nädalat (vahemik 3...6 nädalat) pärast induktsioonravi. Täielikuks remissiooniks (CR) loeti nähtavate leukeemsete rakkude puudumine luuüdis ja perifeersetes trombotsüütide ja valgete vereliblede hulga normaliseerumine.

Ühes keskuses läbiviidud uuringus oli patsientidel ilmnenud retsidiiv pärast 1...6 varasemat ravikuuri, kahel oli retsidiiv ilmnenud pärast tüvirakkude siirdamist. Multitsentrilises uuringus oli patsientidel ilmnenud retsidiiv pärast 1...4 varasemat ravikuuri, viiel oli retsidiiv ilmnenud pärast tüvirakkude siirdamist. Ühes keskuses läbiviidud uuringus oli patsientide keskmine vanus 33 aastat (vanusevahemikuga 9...75 aastat). Multitsentrilises uuringus oli patsientide keskmine vanus 40 aastat (vanusevahemikuga 5...73 aastat).

	Uuring ühes keskuses N=12	Multitsentriline uuring N=40
Täielik remissioon	11 (92%)	34 (85%)
Aeg luuüdi remissioonini (keskmine)	32 päeva	35 päeva
Aeg täieliku remissioonini (keskmine)	54 päeva	59 päeva
18-kuuline elulemus	67%	66%

Esimese liini ravi kohta on avaldatud üks oluline III faasi uuring. Uuring kaasas 18 kuni 71 aastaseid patsiente, kelle haigus oli madala või keskmise riskiga. Taotleja on uuringut refereerinud.

Uuring toimus 40 keskuses peamiselt Euroopas. Uuring oli randomiseeritud, avatud, *non-inferiority* hüpoteesiga ja võrdles ATRA + arseentrioksiidi ja ATRA+idarubitsiini toimet induktsioonravis. Täpne uuringu skeem on joonisel.



Esmane tulemusnäitaja oli 2 aasta *event-free* elulemus. Sekundaarsed tulemusnäitajad olid hematoloogiline remissioon, üldelulemus, retsidiveerumise määr, samuti kõrvalnähtude esinemine. Efektiivsus analüüsid tehti vastavalt algele randomiseerimisele (*ITT*), täpsemalt jäi 6 patsienti analüüsist kõrvale. *Non-inferiority* piiriks oli -5%.

Kaasati 162 patsienti. Rühmad vahel ei olnud olulisi erinevusi uuringu alguses. Esmane analüüs 156 patsiendil tehti, kui jälgimisaja mediaan oli 34,4 kuud.

Kokku oli 77 patsienti ATRA-arseeni rühmas ning 79 ATRA-kemoterapia rühmas. Täielik hematoloogiline remissioon saavutati 100% arseeni rühmas ja 95% kemoterapia rühmas ($p=0,12$).

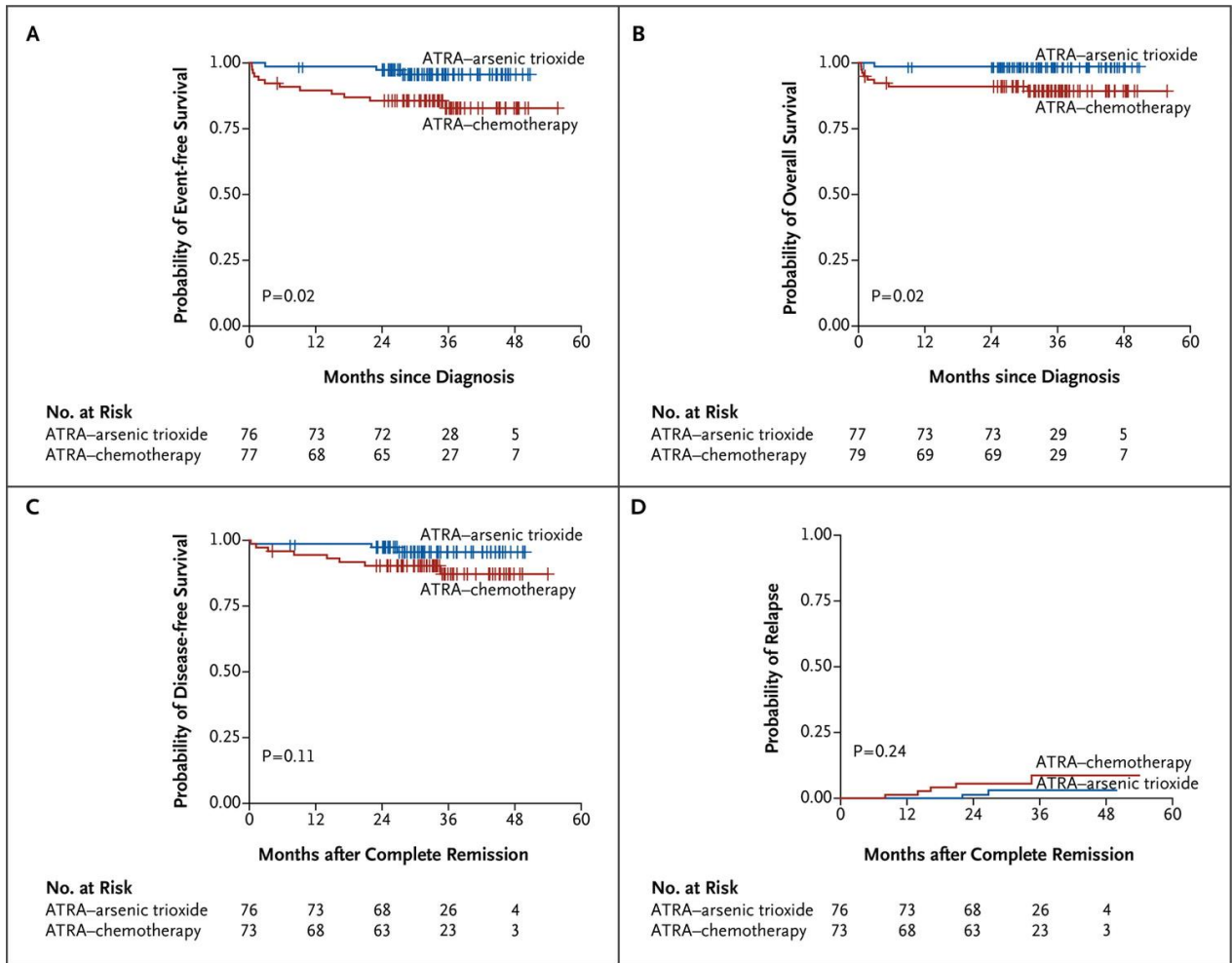
Kemoterapia rühmas suri induktsioonravi ajal 4 patsienti, arseeni rühmas katkestati kahe patsiendi ravi enneaegselt (uuringuplaani rikkumine ja QT aja oluline pikenedamine).

Leukotsütoos üle 10 000/mcL tekkis 47% patsientidest arseeni rühmas ning 24% kemoterapia rühmas ($p=0,007$). Kõik raviti edukalt hüdroksüureaga. 146 patsienti jätkas konsolidatsioonraviga, mille jooksul suri 3 kemoterapia rühma ja 1 arseeni rühma patsient.

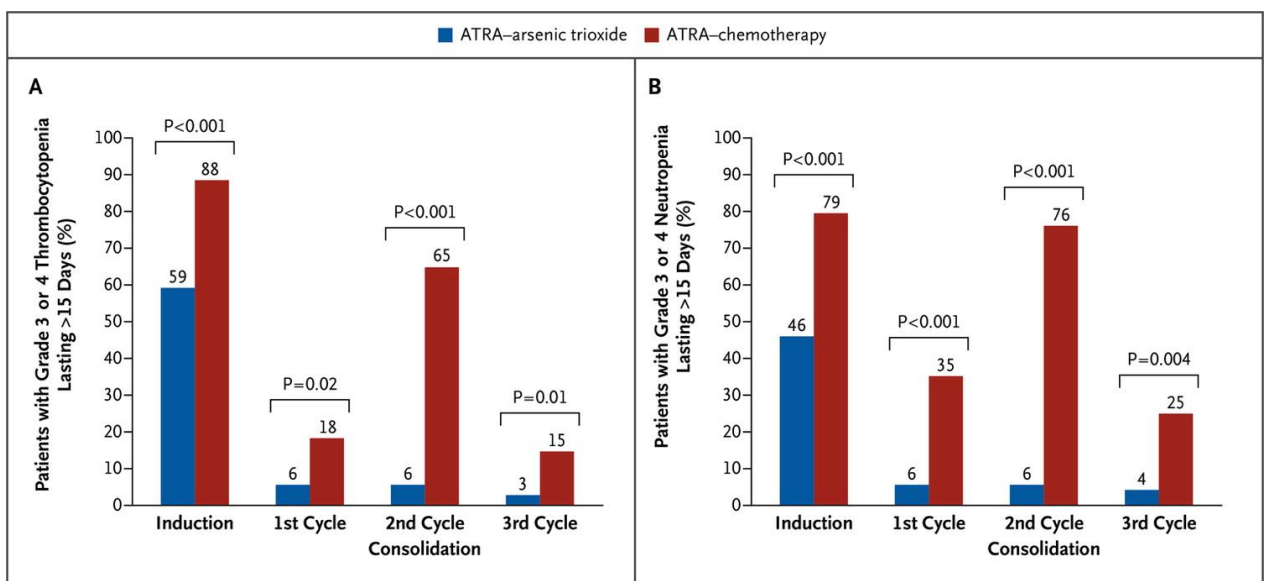
Tulemused:

97% arseeni rühma patsientidest ja 86% kemoterapia rühma patsientidest olid elus ja „event free“ 24 kuuse jälgimisaja möödudes. Erinevus oli seega 11%, 95% UV 2 kuni 22 ning arseen loeti vähemalt samaväärseks kemoterapiaga.

2 aasta üldelulemus oli arseeni rühmas 99% ja kemoterapia rühmas 91% ($p=0,02$).



3 või 4 astme neutropeeniat ja trombotsütoopeeniat, mis kestnuks üle 15 päeva, oli sagedamini kemoterapia rühmas. 63% arseeni rühma patsientidest ja 6% kemoterapia patsientidest said 3. või 4. astme maksakahjustuse, mis möödus ravi ajutisel katkestamisel. Arseeni rühma patsientidest 16% tekkis QT intervalli pikenemine, seda ei nähtud kemoterapia rühmas. Palaviku ja infektsiooni sagedus oli arseeniga u poole väiksem (26 versus 59 juhtu).



3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Tegemist on uue raviviisiga. Kehtivas teenuste loetelus on ÄPL ravi hõlmatud ägeda müeloidse leukeemia keskmise hinnaga (kood 305R), mille hulka on arvestatud kemoteraapia ja *all-trans* retionoidhape (ATRA). See on usutavasti ravi, mida patsiendid praegu saavad ning mis oli võrdluseks keskses III faasi uuringus, millele taotlus suuresti toetub.

4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

ÄPL *European LeukemiaNet* ravijuhend ürgneb 2007. aastast, viimased muutused 2009. aastast, seega ei kajasta see LoCoco F jt uuringu tulemusi, ent refraktaarse või retsidiveeruva haiguse puhul on ravim vastavalt kinnitatud näidustusele standardravi osa.

ESMO juhend 2013 aastast toob arseentrioksiidi ära paljutöötava induktsioonravimina koos ATRA-ga (IIC), ent viitab pikaajaliste andmete puudumisele.

NCCN 2014 ÄPL ravijuhend sisaldab taotletud raviskeemi esimeses liinis patsientidele, kelle haigus on madala/keskmise riskiga või kelle haigus on kõrge riskiga (leukotsütoos üle 10000/mcL), ent kes ei talu antratsükliini.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Eestis ei ole arseentrioksiidi kasutatud. Maailmas on see laialdasemalt kasutusel ÄPL ravis, eelkõige patsientidel, kes eeldatavasti agressiivset kemoteraapiat ei talu, 1990-ndate aastate lõpust, juba enne seda oli ravim kasutusel ja uuringus Hiinas.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Ravimit manustatakse i/v. Olemas ja uuritud (Zhu HH jt 2013) on ka suukaudne preparaat, selle kättesaadavus rutiinkasutuseks ei ole selge.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Haigus on harv ning taotluses toodud prognoos tõenäoline.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

On geenimutatsioone, mis arvatavalt põhjustavad resistentsust arseeni toimele (mõned mutatsioonid *promyelocytic leukemia protein (PML) B2* domeenis ja *retinoic acid receptor alpha (RARA)* mutatsioonid).

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

Teenuse osutamiseks on vajalik ning selle kvaliteedi tagab tavaline hematoloogia-osakonna pädevus ja infrastruktuur.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Tegemist oleks uue teenusega, senine standardravi kajastub ägeda müeloidse leukeemia keskmises hinnas (kood 305R).

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Asjakohane ja õige.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
--	--------	------------

Teenuse nimetus	Ägeda promüelotsütaarse leukeemia ravi arseentrioksiidiga	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Tõenduspõhisus on hea, peamiselt toetudes ühele publitseeritud hea kvaliteediga randomiseeritud uuringule esimese liini ravi osas ning ravimi näidustuse aluseks olnud väikestele uuringutele refreaktaarse/retsidiiveeruva haiguse puhul.	
Senine praktika Eestis	Kemoteraapia+ ATRA	
Vajadus	Ravi standardskeemiga ei taga kõikidel patsientidel ravivastust ja edukat induktsiooni ning põhjustab märkimisväärseid kõrvaltoimeid, seega on uus ravi vajalik.	
Muud asjaolud	-	
Kohaldamise tingimuste lisamine	Ravi on hematoloogide pädevuses.	

13. Kasutatud kirjandus

1. Larson RA. Initial treatment of acute promyelocytic leukemia in adults. UpToDate, Apr 29, 2014 <http://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-acute-promyelocytic-leukemia-in-adults>
2. Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. Blood 2011; 117:4716.
3. Powell BL, Moser B, Stock W, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. Blood 2010; 116:3751.
4. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013; 369:111.
5. Ravandi F, Estey E, Jones D, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with All-Trans-Retinoic Acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. J Clin Oncol 2009; 27:504.
6. Zhu HH, Wu DP, Jin J, et al. Oral tetra-arsenic tetra-sulfide formula versus intravenous arsenic trioxide as first-line treatment of acute promyelocytic leukemia: a multicenter randomized controlled trial. J Clin Oncol 2013;31:4215-4221

7. Acute Promyelocytic Leukemia. NCCN Guidelines Version 2.2014
8. M. F. Fey MF et al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2013) 24 (suppl 6): vi138-vi143 first published online August 22, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt320