

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Amgen Switzerland AG
1.2 Taotleja postiaadress	Lvivo g. 21A, 09313 Vilnius, Lithuania
1.3 Taotleja telefoninumber	+370 6644 1578
1.4 Taotleja e-posti aadress	lstarkie@amgen.com, audriusb@amgen.com
1.5 Kaastaotleja	Eesti Hematoloogide Selts
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	Puusepa 8, Tartu 51014
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Mari Punab
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	7319560
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	mari.punab@kliinikum.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	MRD-positiivse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga, üks ravipäev

2.3. Taotluse eesmärk

- Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu
 Uue ravimiteenuse lisamine loetellu
 Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse
 Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse
 Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)
 Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
 Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)
 Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)
 Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine
 Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine
 Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust
 Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Äge lümfoblastleukeemia (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) on harvaesinev ja kiiresti progresseeruv pahaloomuline vereloomehaigus, mida iseloomustab ebaküpsede ning funktsioonivõimete lümfoblastide kontrollimatu jagunemine ja kuhjumine luuüdisse.

Hetkel on blinatumomab kompenseeritud retsidiiveerunud või refraktaarse ALL-ga täiskasvanutele ja lastele (tervishoiuteenuse koodid vastavalt 395R ja 286R) [1].

Käesoleva taotluse eesmärk on lisada uus blinatumomabi tervishoiuteenus, mis hõlmaks täiskasvanud patsiente, kes on esimeses või teises täielikus remissioonis koos minimaalse residuaalse haigusega (MRD+ populatsioon).

Mitmed suured metaanalüüsid on järjepidevalt näidanud, et MRD esinemine täielikus hematoloogilises remissioonis patsientidel on seotud oluliselt kõrgeks tõusnud retsidiivi ja surma riskiga, kehvemate tüvirakkude siirdamisjärgsete tulemustega ning kehva pikaajalise prognoosiga võrreldes MRD-negatiivsete patsientidega.

Kliiniline uuring BLAST tõendas, et **pärast 1 tsükli blinatumomabi ravi saavutavad enamik (78%) MRD-positiivseid patsiente täieliku MRD-ravivastuse**, millega kaasnes ka oluline pikenemine retsidiivivabas elulemuses ning üldises elulemuses võrreldes ilma MRD-ravivastuseta patsientidega. Sarnaseid tulemusi kinnitas rahvusvaheline retrospektiivne jälgimisuuring NEUF (täielik MRD-ravivastus 71,1%) [2].

Blinatumomabi abiga MRD-negatiivsuse saavutamine annab patsientidele parema võimaluse pikaajalise remissiooni (≥ 3 aastat) saavutamiseks, mille korral on retsidiiv vähetõenäoline ja patsienti saab lugeda tervenenuks.

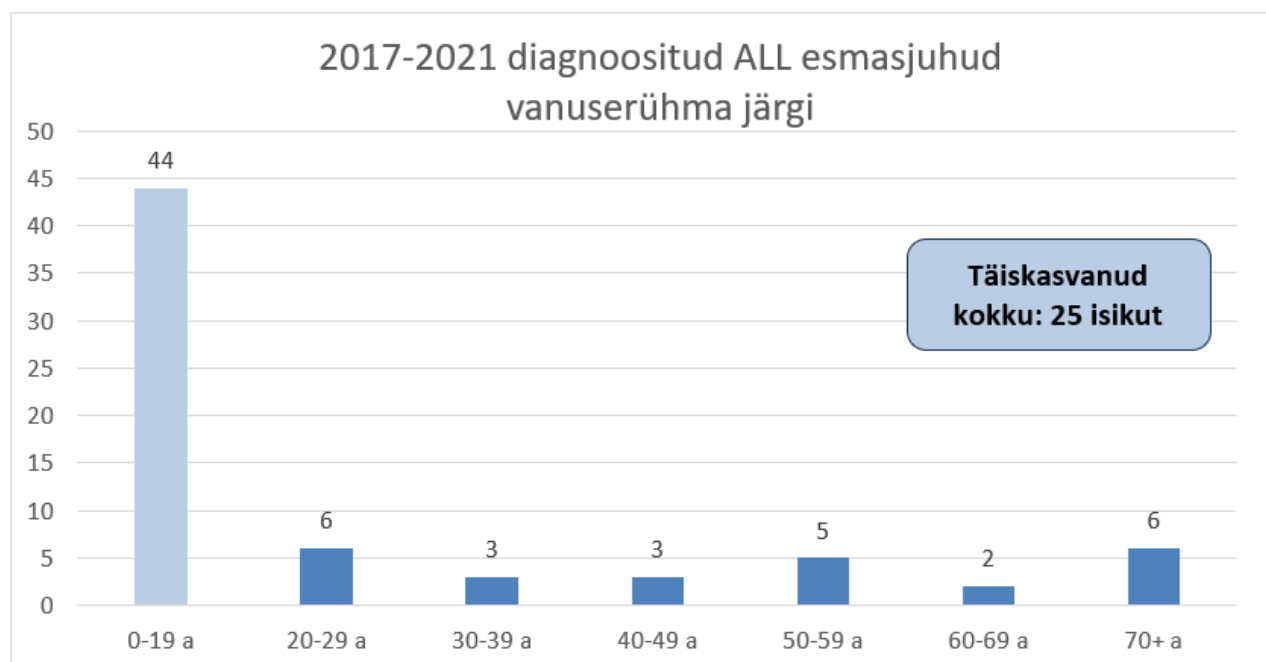
3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Blinatumomabi monoteeraapia on näidustatud täiskasvanute raviks, kellel on Philadelphia kromosoomnegatiivne CD19-positiivne B-eellasrakuline ALL esimeses või teises täielikus remissioonis koos minimaalse residuaalse haigusega (MRD), mis on 0,1% või suurem.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C91.0
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	

Käesolev taotlus käsitleb Philadelphia kromosoomnegatiivse (Ph-) B-eellasrakulise ägeda lümfoblastleukeemia (ALL) ravi täiskasvanud patsientidel, kes on pärast täieliku remissiooni saavutamist minimaalse residuaalhaigusega ehk MRD-positiivsed (MRD+).

Äge lümfoblastleukeemia (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) on kiiresti progresseeruv pahaloormuline vereloomehaigus. ALL on harvaesinev haigus, mida on viimastel aastatel Eestis diagnoositud kuni 19 inimesel aastas [3]. Globaalse haiguskooormuse uuringu kohaselt oli 2017. aastal ALL-i hinnanguline vanuse standarditud esinemissagedus 0,85 juhtu 100 000 inimese kohta [4]. Erinevalt enamikest vähktõbedest, esineb ALL-i rohkem laste kui täiskasvanute hulgas. Vähiregistri viimase viie aasta (2017-2021) andmetel diagnoositi ALL kokku 69 isikul: 44 lapsel ja noorukil ning 25 täiskasvanul (vanuses ≥ 20 aastat). Täiskasvanute hulgas esineb haigust kõikides vanuserühmades suhteliselt võrdselt (Joonis 1). 72%-i ALL diagnoosiga täiskasvanutest on tööealised (20-65 aastat).

Katz jt (2015) uuris ALL-i haiguskoormust, leides et **täiskasvanud ALL-iga patsientide enneaegsest surmast tingitud kaotatud eluaastate (YLL, years of life lost) arv on 28 aastat** [5]. See on rohkem kui mitte-Hodgkin lümfoomi (13 aastat), eesnäärmevähi (6 aastat), kopsuvähi (12 aastat) ja rinnavähi korral (14 aastat) [5].

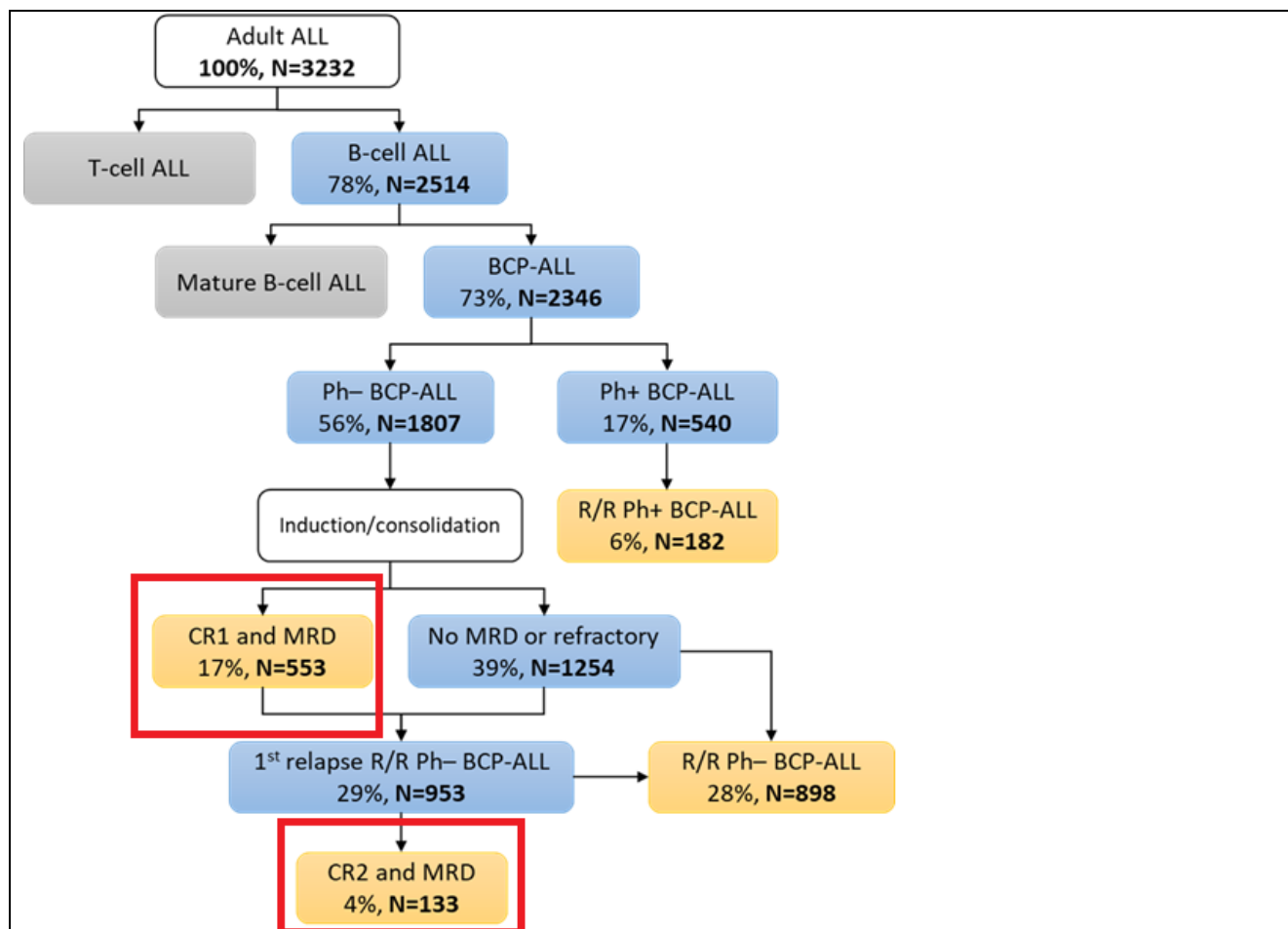


Joonis 1. 2017.-2021. aastatel diagnoositud ALL esmasjuhud vanuserühma järgi

Klassifikatsioon

ALL on mitmete alavormidega heterogeenne haigus, millest kõige sagedasem (>80%) on B-eellasrakuline vorm (*B-cell precursor*) [6]. Tsütogeneetilise alatüübi ja kõige sagedasema geneetilise kõrvalekalde esinemise järgi saab B-eellasrakulist ALL-i jagada ka Philadelphia kromosoom-positiivseks (Ph+) või Ph-negatiivseks (Ph-) vormiks. Ph+ puhul esineb translokatsioon 9. ja 22. kromosoomi vahel ning selle tulemusel moodustub BCR-ABL fusioongen. Ligikaudu 23%-l B-eellasrakulise ALL-ga täiskasvanutest on Ph+ haigus, ülejäänud 77%-il on Ph- haigus [7–10].

Käesoleva taotluse fookuses on B-eellasrakulise Ph- ALL-iga täiskasvanud patsiendid, kes on saavutanud esimese või teise täieliku remissiooni, kuid kellel on tuvastatav minimaalne jääkhaigus.



Joonis 2. ALL-i esinemine täiskasvanud patsientide hulgas Euroopa Liidus (2019)

Punasega märgitud käesoleva taotluse fookuses olevad patsiendid.

Lühendid: ALL, äge lümfoidne leukeemia; BCP-ALL, B-eellasrakuline ALL; CR1, esimene hematoloogiline täielik remissioon (pärast esmast kemoteraapiat); CR2, teine hematoloogiline täielik remissioon (pärast esimest päästvat kemoteraapiat R/R haiguse korral); MRD, minimaalne jääkhaigus; Ph-, Philadelphia kromosoomi suhtes negatiivne; Ph+, Philadelphia kromosoomi suhtes positiivne; R/R, retsidiiveerunud/refraktaarne.

Allikad: [9,11–26]

Ravi

Ph- ALL standardravi on kombineeritud keemiaravi, mida on saadaval mitme erineva raviskeemina. Puuduvad tõendid ühe keemiaravi raviskeemi paremuse kohta teiste ees. Hoolimata edusammudest täiskasvanud patsientide ravis, kellel on esmadiagnostitud Ph- B-eellasrakuline ALL, on üldine elulemus (OS, *overall survival*) endiselt madal. Praegu kättesaadavate ravimeetoditega on 3-aasta OS vahemikus 49% kuni 65% [27–29] ja 5-aasta OS on 47% [27].

Ph- B-eellasrakulise ALL-ga täiskasvanud patsientide kehvad ravitulemused on peamiselt tingitud remissiooni piiratud kestusest pärast esimese rea ravi kombineeritud keemiaravi skeemidega [30–33]. Üks võimalus remissiooni pikendamiseks ja ravitulemuste parandamiseks, on ravida MRD-positiivset haigust.

MRD-ravivastuse saavutamise tähtsus

Suured metaanalüüsid on järjepidevalt näidanud, et **minimaalse jääkhaiguse esinemine täielikus hematoloogilises remissioonis patsientidel on seotud oluliselt kõrgevenenud retsidiivi ja surma riskiga ning kehvaga pikaajalise prognoosiga** [34–43]. Berry jt (2017) metaanalüüs, mis hõlmas 16 uuringut ja üle 2000 patsiendi, leidis, et MRD-positiivsetel patsientidel on 72% võrra lühem

retsidiivivaba elulemus (HR 0,28; 95% CI 0,24-0,33), ning 72% võrra kõrgem surmarisk (HR 0,28; 95% CI 0,20-0,39) kui MRD-negatiivsetel patsientidel [41]. 10-aasta elulemus oli MRD-negatiivsetel 60% ja MRD-positiivsetel vaid 15% [41].

Uuringud on ka järjepidevalt näidanud, et **MRD-positiivsus vereloome tüvirakkude siirdamise (HSCT, hematologic stem cell transplantation) eelselt on seotud kõrgema retsidiivi ja surma riskiga võrreldes MRD-negatiivsete patsientidega** [37,44–48]. Turner jt (2018) 30 uuringut hõlmanud kirjandusülevaade leidis, et OS-i riskisuhted näitasid järjekindlalt, et enne siirdamist MRD+ staatusel patsiendid surid pärast siirdamist tõenäolisemalt kui MRD– patsiendid (HR vahemikus 1,5–2,6) [48]. Bassan jt (2019) metaanalüüs leidis, et MRD-positiivsus HSCT eelselt oli seotud halvema RFS tulemusega (HR 1,73; 95% CI 1,27-2,37) ja trendiga halvema OS tulemuse suunas (HR 1,24; 95% CI 0,86-1,78) [37].

Lisaks elulemuse parandamisele on ALL retsidiivi ennetamine oluline, kuna **retsidiiviga kaasneb täiendav langus terviseiga seotud elukvaliteedis** [49,50], ning oluline ravikoormus patsiendile, kes võib ravi saamiseks vajada pikaajalist hospitaliseerimist [51–53]. Retsidiveerunud ja refraktaarse ALL-i uuringus TOWER oli patsientide elukvaliteedi (EQ-5D) baasväärtus vahemikus 0,64 kuni 0,67, mis on palju madalam üldrahvastiku sama vanuserühma keskmisest elukvaliteedist (USA puhul 0,89) [49,54]. Retsidiivi esmane ravi võib vajada pikaajalist hospitaliseerimist (4-6 nädalat), millele võib järgneda korduvhaiglaravi ja sagedased ambulatoorsed visiidid ravi järgmistes etappides (nt täiendava mitme toimeainega keemiaraviga), patsientide jälgimiseks ja haiguse tüsistuste raviks [53].

Retsidiiviga kaasneb ka oluline ühiskondlik mõju. ALL-iga täiskasvanud on üldiselt tööealised (vt Joonis 1) ja haiguse retsidiiv võib suurendada töölt puudumist (*absenteeism*) ja tööviljakuse langust (*presenteeism*). Leukemia Care UK leidis, et 60% kõigist küsitletud patsientidest teatasid haiguse negatiivsest rahalisest mõjust (suurenenud kulud või sissetuleku vähenemine). Lisaks, 70%-i patsientidest, kes töötasid või õppisid enne ALL diagnoosi, teatasid et diagnoos avaldas negatiivset mõju nende töö- või õppevõimele (sh 31% pidid lühendama tunde; 39% ei saanud enam tööd või haridust jätkata) [55].

Blinatumomab

Parima ravitulemuse jaoks ALL ravis on vaja ära hoida haiguse retsidiveerumist pärast esimese täieliku ravivastuse saavutamist. Blinatumomab on tõendatult efektiivne jääkhaiguse kõrvaldamises ehk täieliku MRD-ravivastuse saavutamises patsientidel, kes on täieliku ravivastusega, kuid MRD-positiivsed. Kliiniline uuring BLAST tõendas, et **pärast 1 tsükli blinatumomabi ravi saavutavad enamik (78%) MRD-positiivseid patsiente täieliku MRD-ravivastuse**, millega kaasnes ka oluline pikenemine retsidiivivabas elulemuses ning üldises elulemuses võrreldes ilma MRD-ravivastuseta patsientidega. Sarnaseid tulemusi kinnitas rahvusvaheline retrospektiivne jälgimisuuring NEUF (täielik MRD-ravivastus 71,1%) [2].

Blinatumomabi abiga MRD-negatiivsuse saavutamine annab patsientidele parema võimaluse pikaajalise remissiooni (≥ 3 aastat) saavutamiseks, mille korral on retsidiiv vähetõenäoline ja patsienti saab lugeda tervenenuks.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Teostati otsing PubMed andmebaasis kasutades märksõnu „*blinatumomab*“, „*acute lymphoblastic leukemia*“, „*adult*“ ja „*MRD-positive*“ ja piirangut „*clinical trial*“.

Kokku leiti 5 kliiniliste uuringute publikatsiooni. Otsingu tulemustest eemaldati kolm publikatsiooni (1 MRD-negatiivsetel patsientidel läbiviidud uuring, 2 mitte blinatumomabi sisaldanud uuringut).

Järgnevates publikatsioonides on uuritud blinatumomabi efektiivsust Ph-negatiivsetel patsientidel, kellel esineb minimaalne jääkhaigus pärast esimest või teist remissiooni:

- *Gökbuget et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2018 Apr 5;131(14):1522-1531. doi: 10.1182/blood-2017-08-798322.*
- *Topp et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. J Clin Oncol. 2011 Jun 20;29(18):2493-8. doi: 10.1200/JCO.2010.32.7270.*

Käesolevas taotluses on kirjeldatud Gökbuget jt. 2018 faas 2 uuringu tulemused. Topp jt faas 2 uuring on väikese valimi (n=21) tõttu jäetud välja. Lisaks on kirjeldatud retrospektiivse reaalelu uuringu NEUF tulemused [2].

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

BLAST (Gökbuget et al, 2018) [56] oli avatud ühe rühmaga 2. faasi uuring, mis kaasas kokku 116 Ph- B-eellasrakulise ALL-ga täiskasvanud patsienti, kellele polnud varem tehtud HSCT-d, kes olid saanud vähemalt 3 plokki standardset ALL-i induktsioonravi, kellel oli toimunud täielik hematoloogiline remissioon (määratletud kui <5% blaste luuüdis, neutrofiilide absoluutarv ≥ 1000 /mikroliitris, trombotsüüte $\geq 50\ 000$ /mikroliitris ja hemoglobiinisisaldus ≥ 9 g/dl) ja kellel esines järjepidev või korduv minimaalne residuaalhaigus (määratletud kui MRD $\geq 10^{-3}$).

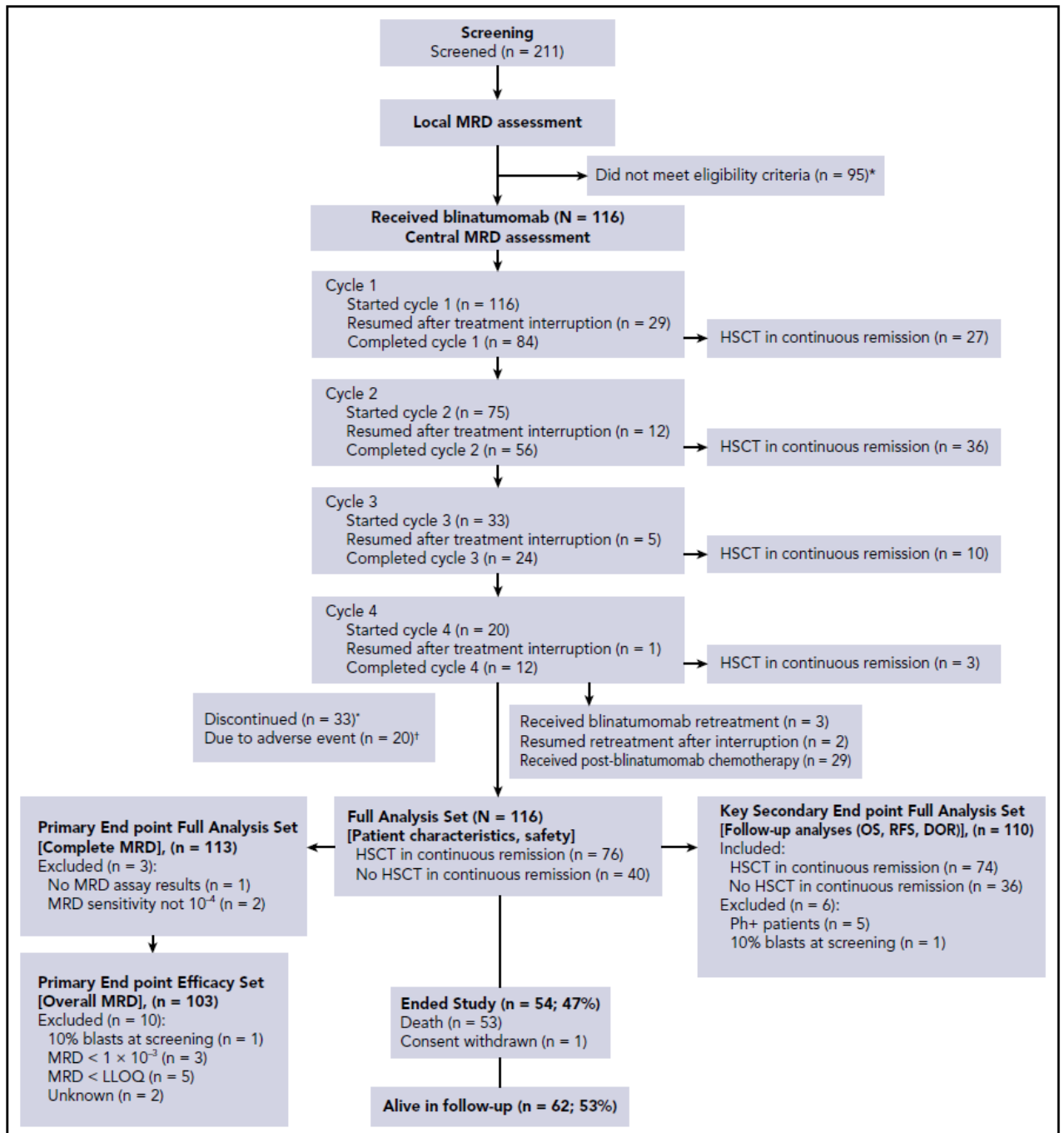
Tabel 1 esitab patsientide omadused uuringu alguses.

Tabel 1. Patsientide omadused uuringu alguses

	Blinatumomab (n=116)
Mediaanvanus, aastat	45,0
18-34 a	31%
35-54 a	35%
55-64 a	21%
≥ 65 a	13%
Meessoost	59%
Retsidiivide ajalugu	
Esimene CR	65%
Teine CR	34%
Kolmas CR	2%
Mediaanaeg (vahemik) eelnevast ravist, kuudes	2,0 (0-55)
MRD tase	
$\geq 10^{-1}$ kuni <1 ($\geq 10\%$ kuni <1%)	8%
$\geq 10^{-2}$ kuni < 10^{-1} ($\geq 1\%$ kuni <10%)	39%
$\geq 10^{-3}$ kuni < 10^{-2} ($\geq 0,1\%$ kuni <1%)	45%
< 10^{-3} (<0,1%)	3%
Alla LLOQ	4%
Teadmata	2%

LLOQ, kvantifitseerimise alumine piir.

Kõik uuringusse kaasatud 116 patsienti said vähemalt ühe blinatumomabi annuse (Joonis 3). 76 (65,5%) patsienti said 1-4 blinatumomabi tsükli järgselt HSCT.

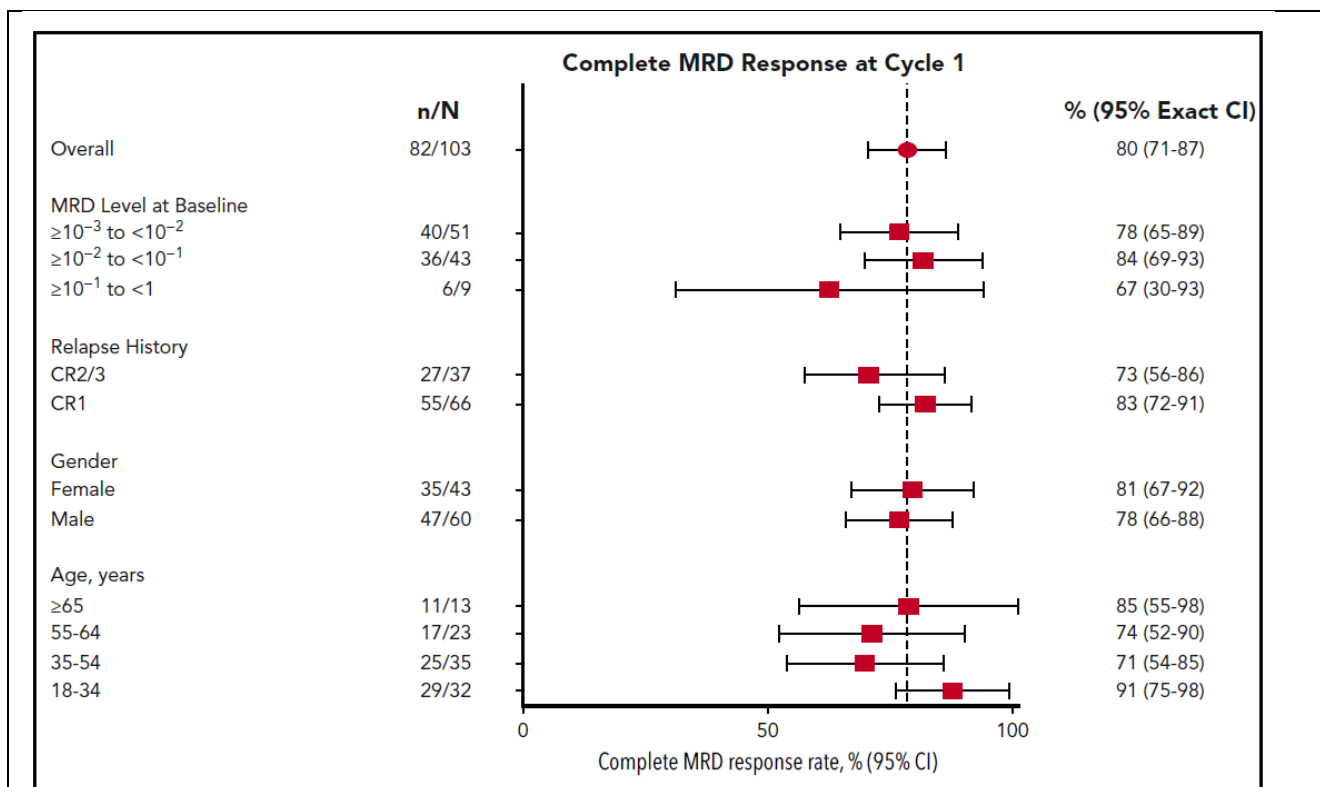


Joonis 3. Patsientide liikumine BLAST uuringus

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

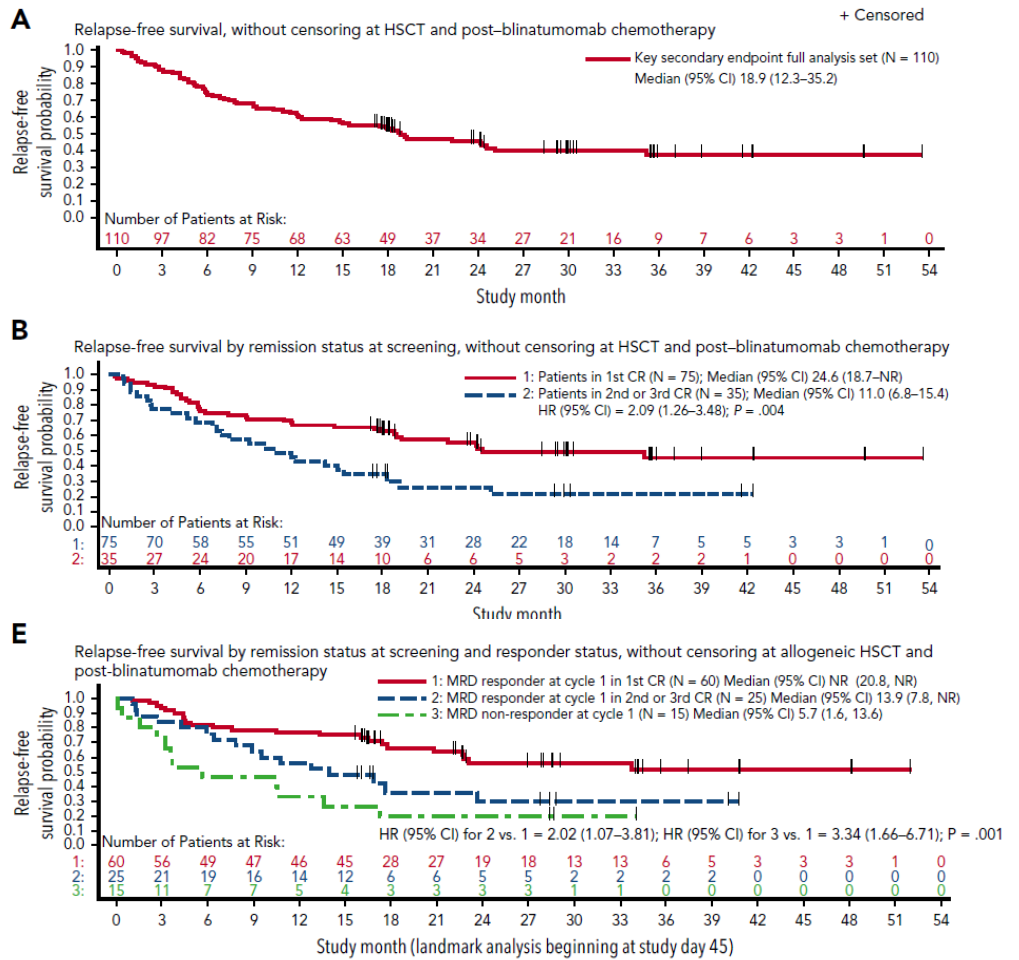
Patsiendid said blinatumomabi intravenoosse püsiinfusioonina annuses 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ööpäevas kuni 4 tsükli jooksul. Üks tsükkel koosnes 4-nädalasest blinatumomabi infusioonist ja 2-nädalasest ravivabast perioodist. Patsiendid

	võisid uurija soovitusel läbida vereloome tüvirakkude siirdamise (HSCT) ükskõik mis ajahetkel pärast esimest tsüklit.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	-
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuringu lõppanalüüs teostati, kui kõikide patsientide jälgimisaeg oli vähemalt 18 kuud.
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	Ühe blinatumomabi ravitsükli jooksul täieliku MRD ravivastuse saavutanud patsientide osakaal. Esmast tulemusnäitajat hinnati patsientidel, kellel oli MRD tulemus saadaval (n=113).
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>78% patsientidest (88/113) saavutasid täieliku MRD-ravivastuse pärast esimest tsüklit.</p> <p>Kaks täiendavat patsienti saavutasid MRD-ravivastuse pärast teist tsüklit, rohkem MRD-ravivastuseid 3. ja 4. tsüklis ei saavutatud.</p> <p>Alarühmade analüüs näitas, et MRD-ravivastuse saavutamine ei sõltunud algtaseme MRD väärtusest, eelnevate retsidiivide arvust (esimene remissioon vs teine või hilisem remissioon), patsiendi soost ega vanusest (Joonis 4).</p> <p>Patsiendid (n=45), kes vajasisid blinatumomabi esimese tsükli ajal ravi ajutist katkestamist (<i>treatment interruption</i>), saavutasid 38 (82%) siiski täieliku MRD-ravivastuse.</p>



Joonis 4. Täielik MRD ravivastus pärast ühte blinatumomabi tsüklit – kogupopulatsioon (n=103) ja alarühmad

<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Retsidiivi-vaba elulemus (RFS) ja üldine elulemus (OS) Ph-patsientidel, kelle blastide tase uuringu alguses oli $< 5\%$ (n=110). • Ohutus (n=116)
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Retsidiivi-vaba elulemus Mediaan RFS oli 18,9 kuud (95% CI 12,3-35,2), sealjuures MRD-ravivastusega patsientide mediaan RFS oli 23,6 kuud (95% CI 17,4 – saavutamata).</p> <p>Mediaan RFS oli kaks korda pikem esimeses remissioonis patsientidel võrreldes teises või hilisemas remissioonis olevate patsientidega (vastavalt 24,6 vs 11,0 kuud; HR 2,09; 95% CI 1,26-3,48; p=0,004), rõhutades varajase efektiivse ravi tähtsust.</p>

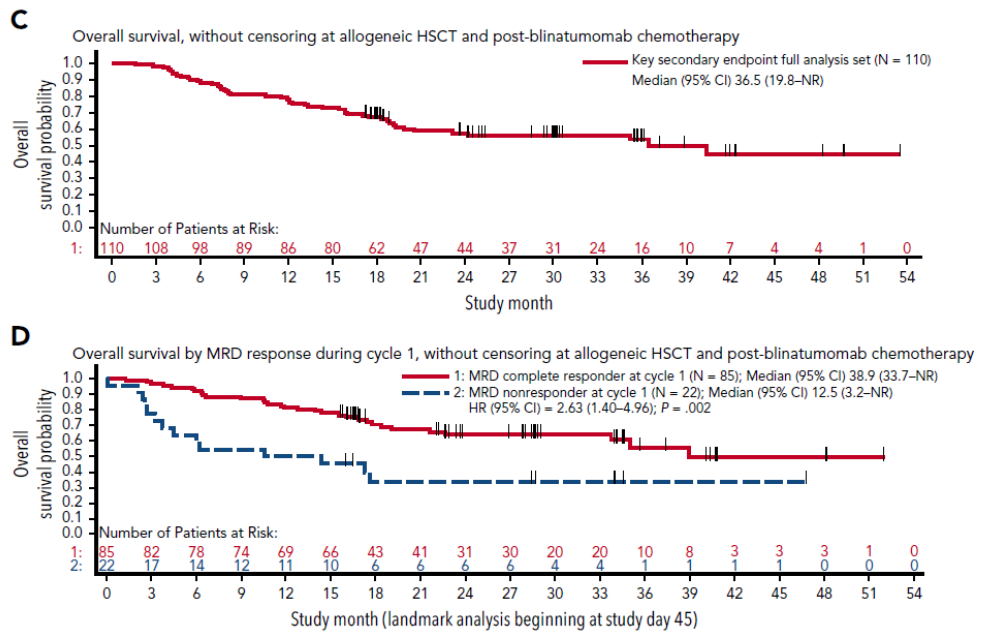


Joonis 5. (A) Retsidiivi-vaba elulemus (RFS) kogupopulatsioonis, (B) RFS vastavalt remissiooni staatusele skriiningul, (E) RFS vastavalt MRD-ravivastuse staatusele

Üldine elulemus

Mediaan OS oli **36,5 kuud** (95% CI 19,8 – saavutamata), kusjuures MRD-ravivastusega patsientide mediaan OS oli 38,9 kuud (95% CI 33,7 – saavutamata).

Mediaan OS oli oluliselt pikem esimeses remissioonis patsientidel võrreldes teises või hilisemas remissioonis olevate patsientidega (vastavalt 36,5 vs 23,1 kuud; HR 1,37; 95% CI 0,76-2,46; p<0,30), rõhutades varajase efektiivse ravi tähtsust.



Joonis 6. (C) Üldine elulemus (OS), (D) OS vastavalt MRD-ravivastusele esimese tsükli ajal

HSCT tulemused

74/110 (67%) patsiendist läbisid blinatumomabi järgselt HSCT. Neist 55 olid esimeses täielikus remissioonis ja 19 teises täielikus remissioonis. HSCT läbinud patsientide mediaanvanus oli 42,5 aastat (vahemik 18-67 aastat). 65% patsientidest olid >35-aastased. HSCT-järgselt säilis remissioon 49%-il (36/74).

36 patsiendist, kes ei saanud blinatumomabi järgselt ei HSCT-d ega keemiaravi, püsisid üheksa (25%) jätkuvalt täielikus remissioonis (mediaanse jälgimisajaga 24,0 kuud).

Ohutus

Üldiselt oli blinatumomab hästi talutav ja ohutusandmed on kooskõlas blinatumomabi teadaoleva ohutusprofiiliga B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidel. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid palavik (89%), peavalu (30%) ja treemorid (30%). 3.ja 4. raskusastme kõrvaltoimeid esines vastavalt 33% ja 27% patsientidel, sealhulgas 1. tsükli ajal vastavalt 20% ja 18%, ning 2. tsükli ajal vastavalt 11% ja 11%.

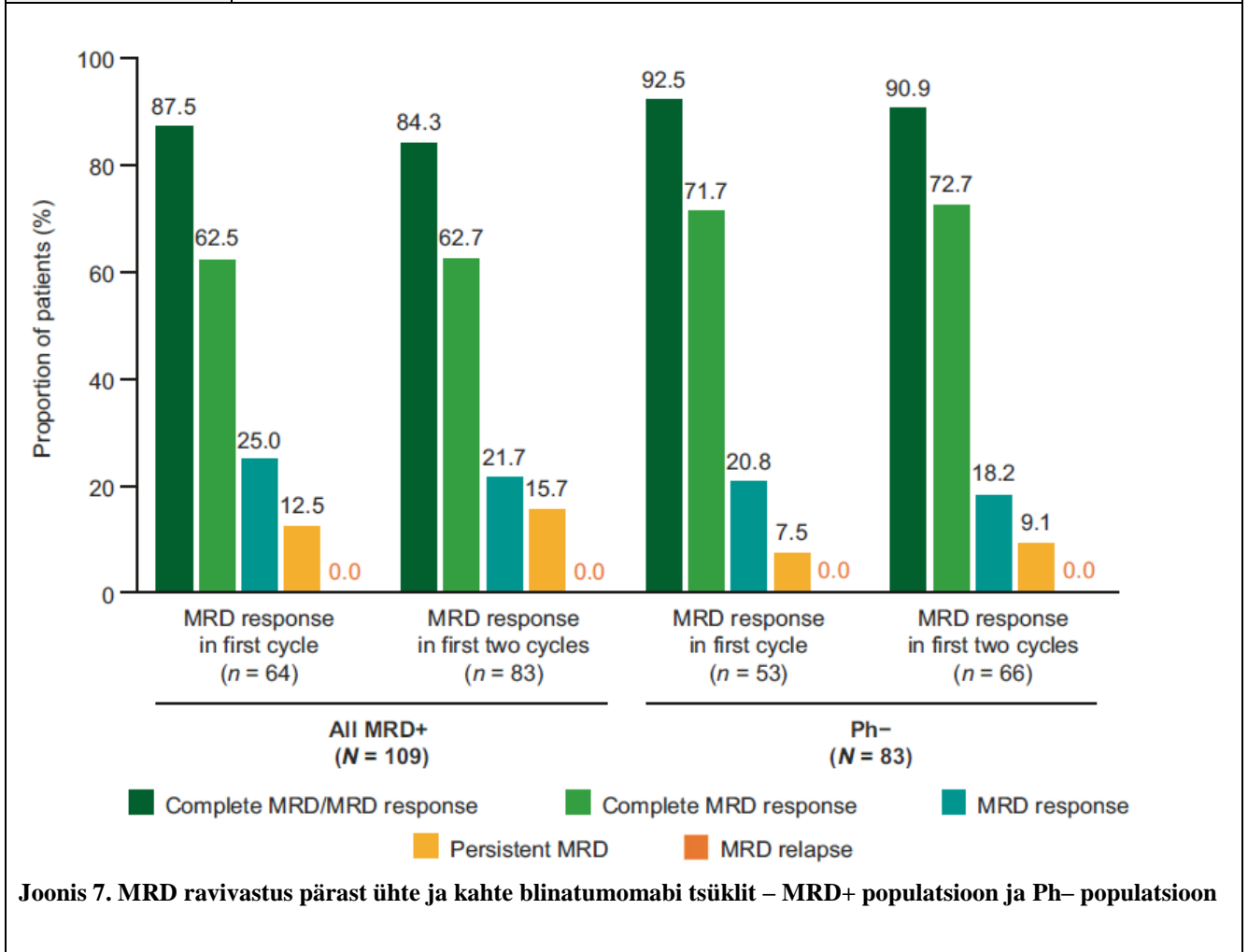
Tsütokiinide vabanemissündroomi esines ainult esimese blinatumomabi tsükli ajal, seda neljal patsiendil (3%), millest kaks juhtu olid 1. raskusastmega ja kaks juhtu 3. raskusastmega. Raviperioodi jooksul (mõlemad 1. tsükli) teatati kahest surmaga lõppenud kõrvalnähust: atüüpiline pneumoniit koos H1N1 gripiga (uurija hinnangul raviga seotud) ja subduraalne hemorraagia (uurija hinnangul raviga mitteseotud).

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	<p>NEUF (Boissel et al, 2023) [2] oli rahvusvaheline (Hispaania, Itaalia, Prantsusmaa, Venemaa, Ühendkuningriik) retrospektiivne jälgimisuuring täiskasvanud patsientidest, kellel oli B-eellasrakuline ALL ja kes said blinatumomabi MRD-positiivse (MRD+) või retsidiveerunud ja refraktaarse haiguse raviks. Tegemist on blinatumomabi kõige suurema dokumenteeritud Euroopa patsientide reaalelu kohordi uuringuga.</p> <p>Uuringusse kaasati 249 patsienti, kellest 109 olid MRD+ ja neist omakorda n=83 olid Ph- ja n=26 olid Ph+. Järgnevalt on esitatud MRD+ ja Ph- patsientide tulemused.</p> <p>Tabel 2 esitab patsientide omadused uuringu alguses.</p> <p>Tabel 2. Patsientide omadused uuringu alguses</p> <table border="1" data-bbox="448 689 1501 1220"> <thead> <tr> <th></th> <th>Kogu MRD+ (n=109)</th> <th>MRD+, Ph- (n=83)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vanus blinatumomabi alustamisel, aastat, mediaan</td> <td>43</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Naissoost</td> <td>41%</td> <td>47%</td> </tr> <tr> <td>Haiguse staatus ravi alustamisel</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Püsiv MRD</td> <td>71%</td> <td>69%</td> </tr> <tr> <td> MRD-retsidiiv</td> <td>29%</td> <td>31%</td> </tr> <tr> <td>Eelnev HSCT</td> <td>16%</td> <td>11%</td> </tr> <tr> <td>Aeg HSCT ja blinatumomabi alustamise vahel, kuud, mediaan</td> <td>10,2</td> <td>9,5</td> </tr> <tr> <td>Blastide arv luuüdis</td> <td>(n=94)</td> <td>(n=71)</td> </tr> <tr> <td> ≤5</td> <td>92%</td> <td>92%</td> </tr> <tr> <td> >5 ja <10</td> <td>2%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td> >10 ja <50</td> <td>2%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td> ≥50</td> <td>4%</td> <td>3%</td> </tr> </tbody> </table>		Kogu MRD+ (n=109)	MRD+, Ph- (n=83)	Vanus blinatumomabi alustamisel, aastat, mediaan	43	35	Naissoost	41%	47%	Haiguse staatus ravi alustamisel			Püsiv MRD	71%	69%	MRD-retsidiiv	29%	31%	Eelnev HSCT	16%	11%	Aeg HSCT ja blinatumomabi alustamise vahel, kuud, mediaan	10,2	9,5	Blastide arv luuüdis	(n=94)	(n=71)	≤5	92%	92%	>5 ja <10	2%	3%	>10 ja <50	2%	3%	≥50	4%	3%
	Kogu MRD+ (n=109)	MRD+, Ph- (n=83)																																						
Vanus blinatumomabi alustamisel, aastat, mediaan	43	35																																						
Naissoost	41%	47%																																						
Haiguse staatus ravi alustamisel																																								
Püsiv MRD	71%	69%																																						
MRD-retsidiiv	29%	31%																																						
Eelnev HSCT	16%	11%																																						
Aeg HSCT ja blinatumomabi alustamise vahel, kuud, mediaan	10,2	9,5																																						
Blastide arv luuüdis	(n=94)	(n=71)																																						
≤5	92%	92%																																						
>5 ja <10	2%	3%																																						
>10 ja <50	2%	3%																																						
≥50	4%	3%																																						
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Patsiendid said blinatumomabi laiendatud juurdepääsu programmi raames. Mediaanselt saadi 2 tsüklit blinatumomabi.																																							
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	-																																							
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuring kestis jaanuar 2014 kuni detsember 2017. Mediaan jälgimisaeg oli 18,5 kuud.																																							
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	MRD ravivastus																																							
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	MRD oli hinnatav 64 patsiendil, sealhulgas 53-l Ph- patsiendil.																																							

Ph- patsientidest 92,5%-i saavutasid MRD-ravivastuse pärast esimest tsüklit. Pärast teist tsüklit oli täieliku MRD-ravivastuse määr 90,9%. Täieliku MRD-ravivastuse saavutasid esimese ja teise tsükli ajal vastavalt 71,7% ja 72,7% patsientidest.

Kogu MRD+ populatsioonis (Ph- ja Ph+) oli MRD-ravivastuse määr pärast esimest tsüklit 87,5% ja pärast teist tsüklit 84,3% ning täieliku MRD-ravivastuse määr vastavalt 62,5% ja 62,7%.

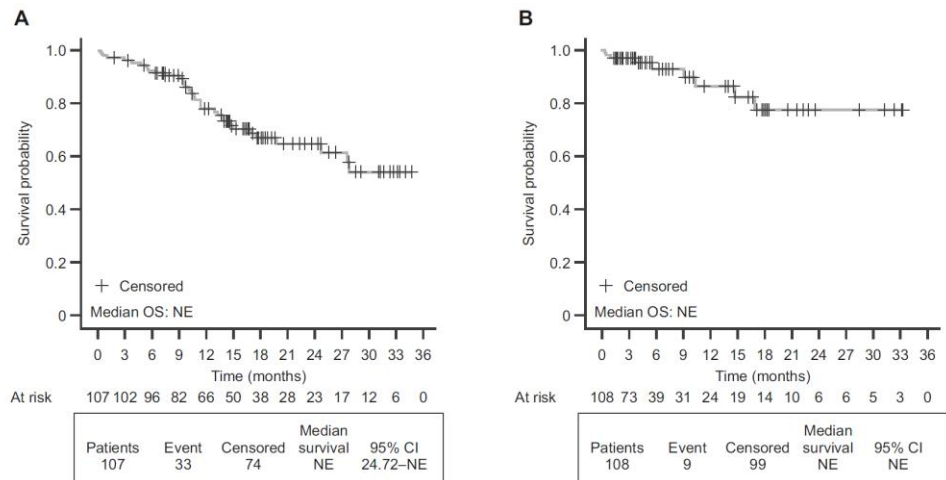
MRD-ravivastuse määr ei sõltunud eelnevate retsidiivide arvust (Ph- populatsioonis: esimene remissioon: 88% vs teine või hilisem remissioon: 91%).



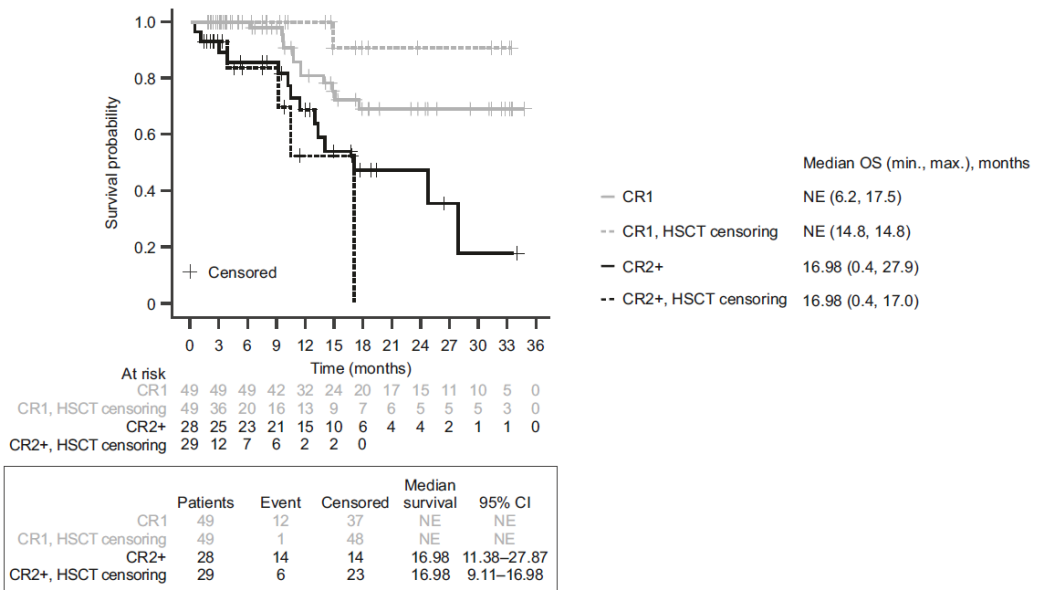
Joonis 7. MRD ravivastus pärast ühte ja kahte blinatumomabi tsüklit – MRD+ populatsioon ja Ph- populatsioon

<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Üldine elulemus (OS) • Haigus-vaba elulemus (DFS, <i>disease-free survival</i>) • HSCT tulemused
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Üldine elulemus Mediaan jälgimisajaga 18,5 kuud jäi mediaan OS MRD+ patsientide hulgas saavutamata (Joonis 8). Ph- alarühmas oli 24-kuu OS määr 62,4%.</p>

Ph– populatsiooni 24-kuu OS oli parem MRD-ravivastusega patsientidel (62,8%) kui ilma ravivastusega patsientidel (47,6%). Samuti oli ravivastus parem esimeses remissioonis patsientidel kui teises või hilisemas remissioonis patsientidel (mediaan OS: saavutamata versus 16,98 kuud).



Joonis 8. (A) OS MRD+ populatsioonis (OS), (B) OS tsenseeritud HSCT ajal.



Joonis 9. OS vastavalt remissiooni staatusele: esimene remissioon (CR1) versus teine või hilisem remissioon (CR2+).

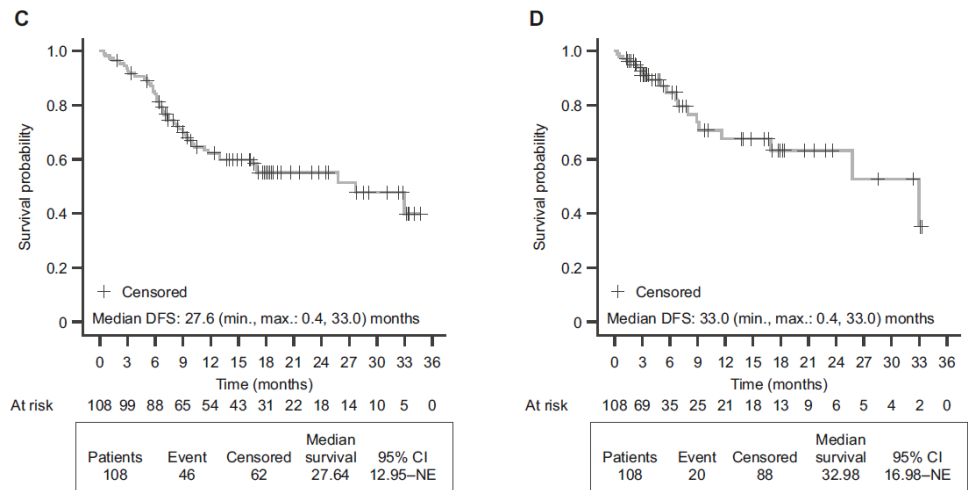
Haigusvaba elulemus

Mediaan DFS oli MRD+ kogupopulatsioonis 27,6 kuud (95% CI 13,0 – saavutamata) (Joonis 10). Pärast tsenseerimist HSCT ajal oli mediaan DFS 33,0 kuud (95% CI 17,0 – saavutamata).

Ph– alarühmas oli mediaan DFS 25,7 kuud (95% CI 11,70 – saavutamata).

24-kuu DFS oli parem MRD-ravivastusega patsientidel (61,2%) kui ilma ravivastusega patsientidel (36,9%).

Ph– alarühmas oli ravivastus parem esimeses remissioonis patsientidel kui teises või hilisemas remissioonis patsientidel (mediaan DFS: 32,98 versus 11,34 kuud).



Joonis 10. (C) DFS MRD+ populatsioonis (OS), (D) DFS tsenseeritud HSCT ajal.

HSCT tulemused

MRD+ grupis said 74 patsienti (68%) blinatumomabi järgselt HSCT. Neist 49 (66%) olid saavutanud MRD-ravivastuse enne siirdamist. HSCT järgne suremus oli hinnatav 56 patsiendil. Mitte-retsidiiviga seotud 12-kuu suremus oli MRD+ grupis 10,1% (95% CI 4,3-23,8) ja Ph– alarühmas 9,0% (95% CI 3,3-24,4).

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ esinemissagedus	tüsistuse	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)		Bakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid, määratlemata patogeene põhjustatud infektsioonid, febrilne neutropeenia, aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, tsütokiinide vabanemise sündroom, unetus, peavalu, värisemine, tahhükardia, hüpotensioon, hüpertensioon, köha, iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu, lööve, seljavalu, jäsemete valulikkus, palavik, külmavärinad, turse, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, immunoglobuliinide sisalduse langus, infusiooniga seotud reaktsioonid
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)		Sepsis, kopsupõletik, seeninfektsioonid, leukotsütoos, lümfopeenia, ülitundlikkus, tuumorilüüsisündroom, segasusseisund, desorientatsioon, entsefalopaatia, kõnehälvatus, paresteesia, krambihood, kognitiivsed häired, mäluhäired, peeringlus, unisus, hüpoesteesia, kraniaalnärvi kahjustus, ataksia, õhetus, düspnoe, köha rögaeritusega, hingamispuudulikkus, vilistav hingamine,

	hüperbilirubineemia, luuvalu, rindkere valu, valu, kehakaalu suurenemine, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres
Rasked kõrvaltoimed	Sagedasemad ≥ 3 . astme kõrvaltoimed: Neutropeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia, febrilne neutropeenia, trombotsütopeenia, lümfopeenia
Võimalikud tüsistused	Neuroloogilised kõrvalnähud, infektsioonid, tsütokiinide vabanemise sündroom ja infusioonireaktsioonid, tuumorilüüsisündroom, neutropeenia ja febrilne neutropeenia, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, pankreatiit, leukoentsefalopaatia, CD19-negatiivne retsidiiv, liini vahetumine ALL-ilt ägedale müeloidsele leukeemiale (AML)

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Neuroloogilised kõrvalnähud: Enne ravi alustamist BLINCYTO'ga tuleb teha neuroloogiline läbivaatus ning ravi ajal tuleb patsiente kliiniliselt **jälgida neuroloogiliste nähtude ja sümptomite suhtes** (nt kirjutuskatse). Nende nähtude ja sümptomite käsitus kuni taandumiseni võib tingida vajaduse katkestada või lõpetada ravi BLINCYTO'ga. Krambihoogude korral on näidustatud sekundaarne profülaktika sobivate antikongvulsantidega (nt levetirasetam).

Infektsioonid: BLINCYTO'ga ravitavaid patsiente peab kliiniliselt **jälgima infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes** ja asjakohaselt ravima. Infektsiooni ravi võib tingida vajaduse katkestada või lõpetada ravi BLINCYTO'ga.

Tsütokiini vabanemise sündroom ja infusioonireaktsioonid: Püreeksia, asteenia, peavalu, hüpotensioon, üldbilirubiini tõus, ja iiveldus võivad tingida vajaduse katkestada või lõpetada ravi BLINCYTO'ga. Nende haigustunnuste või sümptomite suhtes tuleb patsiente väga tähelepanelikult jälgida. Kapillaaride lekke sündroomiga patsiendid vajavad kohest ravi.

Patsiente peab hoolikalt **jälgima ka infusioonireaktsioonide suhtes**, eriti esimese ja teise ravitsükli alguses, **ning asjakohaselt ravima**. Iga ravitsükli esimese 48 tunni jooksul on palaviku alandamiseks soovitatav kasutada antipüreetikumi (nt paratsetamooli). CRS-i riski vähendamiseks on oluline alustada ravi BLINCYTO'ga (1. ravitsükli 1...7. päev) ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatud alustusannusega.

Kasvaja lahustussündroom: Kasvaja lahustussündroomi ennetamiseks ja raviks peab BLINCYTO'ga ravimise ajal rakendama asjakohaseid **profülaktilisi meetmeid** nagu tõhus hüdratsioon ja anti-hüperurikeemiline ravi (nt allopurinooli või rasburikaasiga), eriti kõrgema leukotsütoosi või kõrge kasvajakoomusega patsientidel. Esimese 48 tunni jooksul pärast esimest infusiooni tuleb patsiente tähelepanelikult jälgida kasvaja lahustussündroomi kliiniliste ja laboratoorsete tunnuste suhtes. Nende juhtude käsitus võib tingida vajaduse katkestada või lõpetada ravi BLINCYTO'ga.

Neutropeenia ja febrilne neutropeenia: BLINCYTO infusiooni ajal tuleb **rutiinselt jälgida laboratoorseid näitajaid** (k.a, kuid mitte ainult, valgete vereliblede arvu ja neutrofiilide absoluutarvu), eriti esimese ravitsükli esimese 9 päeva jooksul, ning asjakohaselt ravida.

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine: Enne ravi alustamist BLINCYTO'ga ja ravi ajal, eriti kahe esimese ravitsükli esimese 48 tunni jooksul tuleb **jälgidaalaniini aminotransferaasi (ALAT), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT), gammaglutamüültransferaasi (GGT) ja vere üldbilirubiini taset**. Nende juhtude käsitus võib tingida vajaduse katkestada või lõpetada ravi BLINCYTO'ga.

Pankreatiit: Patsiente peab hoolikalt **jälgima pankreatiidi nähtude ja sümptomite suhtes**. Patsiendi seisundi hindamine võib muuhulgas hõlmata arstlikku läbivaatust, laboriuuringuid amülaasi ja lipaasi aktiivsuse määramiseks seerumis, kõhupiirkonna visualiseerivaid uuringuid, nt ultraheli, ning muid asjakohaseid diagnostilisi meetmeid. Pankreatiidi ravi võib tingida vajaduse ravi katkestamiseks või lõpetamiseks BLINCYTO'ga.

Leukoentsefalopaatia, k.a. progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia: Progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) võimaliku tekke tõttu tuleb patsiente **jälgida PML nähtude ja sümptomite suhtes**. Kahtluse korral tuleb **kaaluda neuroloogilist konsultatsiooni, aju magnetresonantstomograafiat ja tserebrospinaalvedeliku uuringut**.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

-

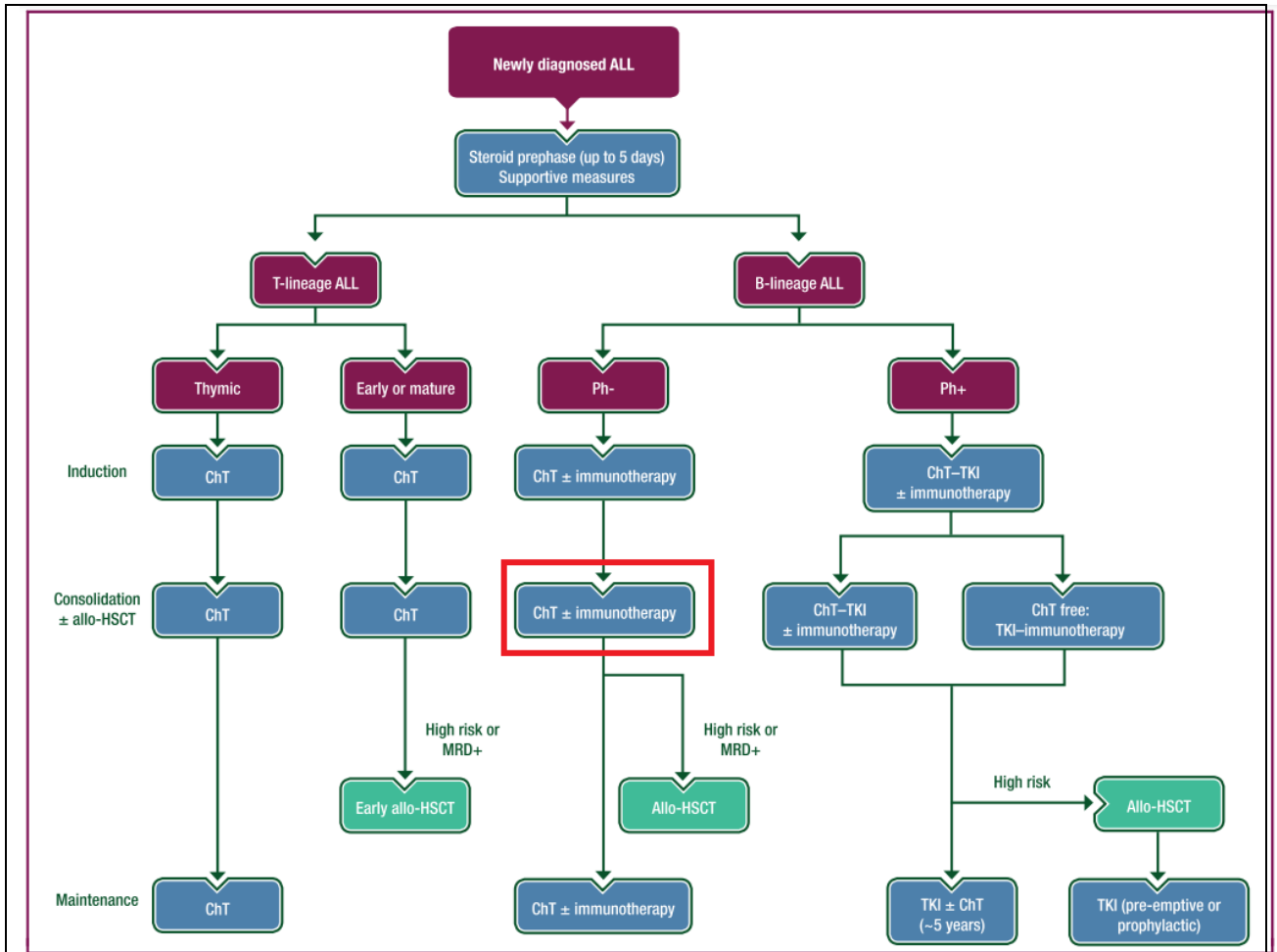
5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
1. Tervishoiuteenused	Ägeda lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur (kood 306R)	Sisaldab NOPHO-ALL 2008 raviprotokoll järgseid raviskeeme
2. Tervishoiuteenused	Allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamine (kood 8102)	

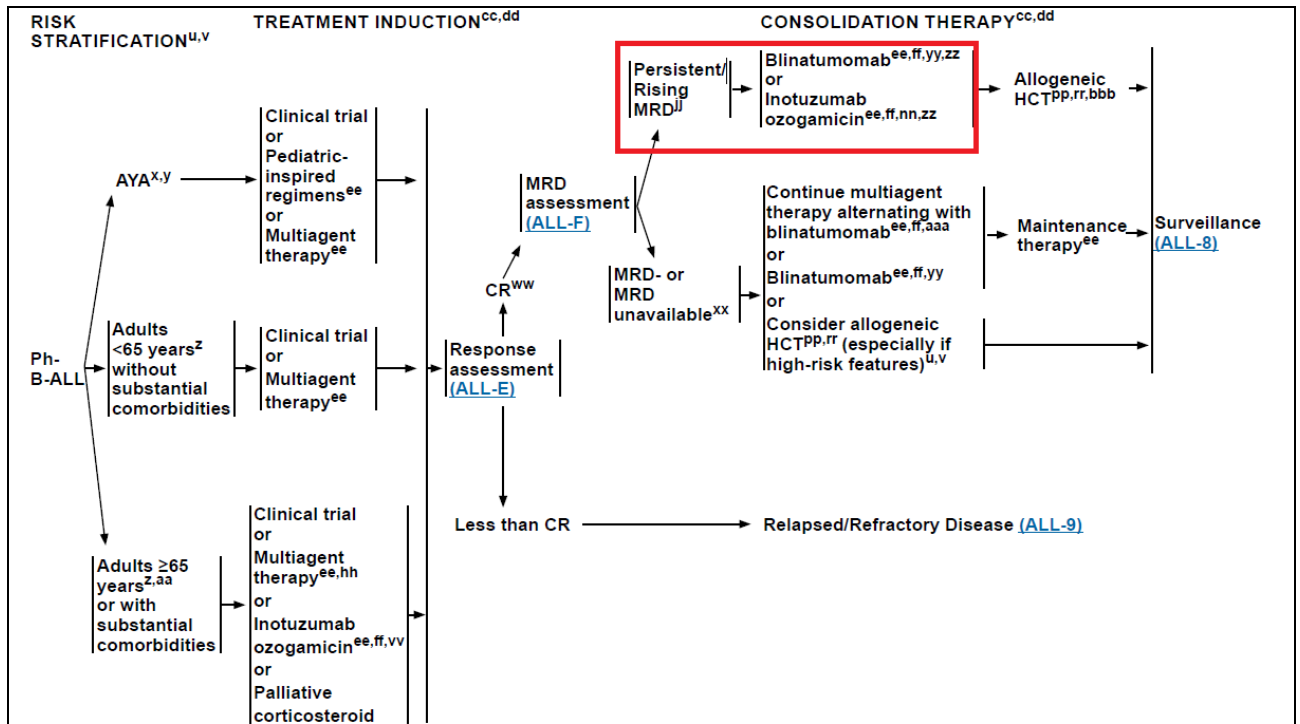
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituselise aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>		
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>		
1. ESMO [57]	2024	<ul style="list-style-type: none"> Blinatumomab konsolideeriv ravi parandab MRD-vastust ja ravitulemusi patsientidel, kellel püsib minimaalne jääkhaigus pärast induktsioon- ja konsolidatsioonravi. 		I,A
		MRD-positiivsuse korral rohkem spetsiifilisi soovitusi ei ole antud.		



Joonis 11. ESMO ravi algoritm esmadiagnoositud ALL patsientidel [57]

2. NCCN [58]	2024	Ph- B-cellasrakulise ALL-ga patsientidel MRD+ korral:	
		▪ Blinatumomab monoravi	Kategooria 2A
		Ph- B-cellasrakulise ALL-ga patsientidel MRD+ korral:	
		▪ Inotuzumabosogamitsiin	Kategooria 2A



Joonis 12. NCCN ravi algoritm esmadiagnostitud Ph- B-ellasarakulise ALL patsientidel [58]

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Blinatumomab (BLINCYTO[®]) on uuenduslik bioloogiline ravi, mis põhineb BiTE[®] (*bispecific T-cell engager*) tehnoloogial, mis rakendab vähi vastu võitlemiseks keha enda immuunsüsteemi ja mida on edukalt kasutatud mitu aastat retsidi veerunud/refraktaarse MRD+ ALL ravis.

Blinatumomab on esimene ravi, mis on näidustatud spetsiifiliselt patsientidele, kes on MRD-positiivsed pärast täieliku ravivastuse saavutamist esimese või hilisema rea keemiaravile.

Avatud, üherühmaline 2. faasi kliiniline uuring **BLAST** tõendas, et pärast ühte blinatumomabi tsüklit saavutasid 78% patsientidest täieliku MRD-ravivastuse [56]. RFS ja OS olid MRD-ravivastusega patsientidel pikemad kui ilma ravivastuseta patsientidel (RFS: 23,6 vs 5,7 kuud; p=0,002; OS: 38,9 vs 12,5 kuud; p=0,002).

Sarnaseid tulemusi kinnitas rahvusvaheline retrospektiivne jälgimisuuring **NEUF** [2], kus MRD-positiivsete Ph- patsientide hulgas saavutasid kahe blinatumomabi tsükli järgselt MRD-ravivastuse 91%-i. Ravivastusega patsientide 2-aasta OS määr oli 71,5% võrreldes 57,1%-ga ilma ravivastuseta patsientidel, demonstreerides MRD-ravivastusega seotud elulemuskasu.

MRD-ravivastuse saavutamise tähtsus

Suured metaanalüüsid on järjepidevalt näidanud, et **minimaalse jääkhaiguse esinemine täielikus hematoloogilises remissioonis patsientidel on seotud oluliselt kõrgenenud retsidiivi ja surma riskiga ning kehva pikaajalise prognoosiga** [34–43]. Berry jt (2017) metaanalüüs, mis hõlmas 16 uuringut ja üle 2000 patsiendi, leidis, et MRD-positiivsetel patsientidel on 72% võrra lühem retsidiivivaba elulemus (HR 0,28; 95% CI 0,24-0,33), ning 72% võrra kõrgem surmarisk (HR 0,28; 95% CI 0,20-0,39) kui MRD-negatiivsetel patsientidel [41]. 10-aasta elulemus oli MRD-negatiivsetel 60% ja MRD-positiivsetel vaid 15% [41].

Uuringud on ka järjepidevalt näidanud, et **MRD-positiivsus vereloome tüvirakkude siirdamise eelselt on seotud kõrgema retsidiivi ja surma riskiga võrreldes MRD-negatiivsete patsientidega** [37,44–48]. Turner jt (2018) 30 uuringut hõlmanud kirjandusülevaade leidis, et OS-i riskisuhted näitasid järjekindlalt, et enne siirdamist MRD+ staatusega patsiendid surid pärast siirdamist tõenäolisemalt kui MRD– patsiendid (HR vahemikus 1,5–2,6) [48]. Bassan jt (2019) metaanalüüs leidis, et MRD-positiivsus HSCT eelselt oli seotud halvema RFS tulemusega (HR 1,73; 95% CI 1,27-2,37) ja trendiga halvema OS tulemuse suunas (HR 1,24; 95% CI 0,86-1,78) [37].

Lisaks elulemuse parandamisele on ALL retsidiivi ennetamine oluline, kuna **retsidiiviga kaasneb täiendav langus tervise ja elukvaliteedis** [49,50], ning oluline ravikoormus patsiendile, kes võib ravi saamiseks vajada pikaajalist hospitaliseerimist [51–53]. Retsidiveerunud ja refraktaarse ALL-i uuringus TOWER oli patsientide elukvaliteedi (EQ-5D) baasväärtus vahemikus 0,64 kuni 0,67, mis on palju madalam üldrahvastiku sama vanuserühma keskmisest elukvaliteedist (USA puhul 0,89) [49,54]. Retsidiivi esmane ravi võib vajada pikaajalist hospitaliseerimist (4-6 nädalat), millele võib järgneda korduvhaiglaravi ja sagedased ambulatoorsed visiidid ravi järgmistes etappides (nt täiendava mitme toimeainega keemiaraviga), patsientide jälgimiseks ja haiguse tüsistuste raviks [53].

Retsidiiviga kaasneb ka oluline ühiskondlik mõju. ALL-iga täiskasvanud on üldiselt tööealised ja haiguse retsidiiv võib suurendada töölt puudumist (*absenteeism*) ja tööviljakuse langust (*presenteeism*). Leukemia Care UK leidis, et 60% kõigist küsitletud patsientidest teatasid haiguse negatiivsest rahalisest mõjust (suurenenud kulud või sissetuleku vähenemine). Lisaks, 70%-i patsientidest, kes töötasid või õppisid enne ALL diagnoosi, teatasid et diagnoos avaldas negatiivset mõju nende töö- või õppevõimele (sh 31% pidid lühendama tunde; 39% ei saanud enam tööd või haridust jätkata) (NICE, 2019b). Katz jt (2015) uuringu alusel on **täiskasvanud ALL-iga patsientide enneaegselt surmast tingitud kaotatud eluaastate (YLL, years of life lost) arv 28 aastat**, mis on rohkem kui mitte-Hodgkin lümfoomi (13 aastat), eesnäärmevähi (6 aastat), kopsuvähi (12 aastat) ja rinnavähi korral (14 aastat) [5].

Kokkuvõte

Blinatumomabi hüvitamise laiendamine patsientidele, kes on MRD-positiivsed ja täielikus remissioonis, parandab nende patsientide ravitulemusi, võimaldades enamikel patsientidel saavutada MRD-negatiivsus, mis on oluline vähendamaks retsidiivi riski ning parandamaks elulemust.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Philadelphia kromosoom-negatiivse MRD-positiivse B-cellasrakulise ALL-i ravi BLINCYTO'ga

Enne ravi alustamist

Ravi peab alustama ja juhendama pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajate ravis kogenud arst.

Enne ravi alustamist tuleb kinnitada MRD-positiivsus kvantitatiivse MRD valideeritud analüüsi abil, mille tundlikkus on vähemalt 10^{-4} . Kasutatavast meetodikast olenemata peab MRD kliinilisi analüüse tegema kvalifitseeritud personaliga labor, mis tunneb meetodikat ja kus järgitakse kindlaksmääratud tehnilisi juhiseid.

Täiskasvanud patsientidele tuleb 1 tund enne igat BLINCYTO ravitsükli algust intravenoosselt manustada 20 mg deksametasooni.

Iga ravitsükli esimese 48 tunni jooksul on palaviku langetamiseks soovitatav manustada antipüreetikumi (nt paratsetamooli).

Enne ravi BLINCYTO'ga ja ravi ajal on soovitatav intratekaalne profülaktiline keemiaravi, et vältida ALL-i taasteket kesknärvisüsteemis.

BLINCYTO annustamine

Patsiendid võivad saada 1 tsükli induktsioonravi ja seejärel kuni 3 täiendavat BLINCYTO konsolideeriva ravi tsükli. Üks BLINCYTO induktsioon- või konsolideerimisravi tsükkel on 28 päeva (4 nädalat) kestev intravenoosne püsiinfusioon, millele järgneb 14 päeva (2 nädala) pikkune ravivaba periood (kokku 42 päeva). Enamikul blinatumomabiga ravile alluvatel patsientidel avaldub toime pärast 1 ravitsükli. Seetõttu peab raviarst hindama ravi jätkamisega seotud võimalikku kasu ja ohte nende patsientide puhul, kelle hematoloogilised ja/või kliinilised näitajad pole pärast 1 ravitsükli paranenud.

Soovitatav annus (patsientidele kehakaaluga vähemalt 45 kg):

Ravitsükkel (-tsüklid)	
Induktsioonsükkel 1	
1. kuni 28. päev	29. kuni 42. päev
28 µg/ööpäevas	14-päevane ravivaba periood
Konsolideerimistsüklid 2...4	
1. kuni 28. päev	29. kuni 42. päev
28 µg/ööpäevas	14-päevane ravivaba periood

Raskete (3. aste) või eluohtlike (4. aste) toksiliste toimete (täpsustatud ravimi SPC-s) ilmnemisel peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist BLINCYTO'ga. Kui ravikatkestus kõrvaltoimete tõttu ei ole pikem kui 7 päeva, jätkatakse sama ravitsükli infusiooniga kokku 28 päeva, arvestades ravitsükli sisse päevad enne ja pärast ravitsükli katkestamist. Kui katkestus kõrvaltoime tõttu on pikem kui 7 päeva, tuleb alustada uut ravitsükli. Kui toksilisuse möödumiseks kulub rohkem kui 14 päeva, tuleb kaaluda ravi jäädavat lõpetamist (täpsemad soovitused kirjeldatud ravimi SPC-d).

BLINCYTO manustamine

Soovitatav on patsient hospitaliseerida vähemalt esimese ravitsükli esimeseks 3 päevaks ja edasiste ravitsükli esimeseks 2 päevaks.

BLINCYTO't manustatakse intravenoosse konstantse voolukiirusega püsiinfusioonina kuni 96 tunni jooksul. Pump peab olema programmeeritav, lukustatav, mitteelastomeerne ja varustatud alarmiga. Kasutada tuleb infusioonisüsteemi, milles on steriilne mittepürogeensest ja madala valgusiduvusega materjalist 0,2-mikromeetrise avaga süsteemisene filter. Infusiooni kestuse peab määrama raviarst, arvestades infusioonikottide vahetamise sagedust ja patsiendi kehakaalu. Manustatav BLINCYTO raviannus sellest ei muutu.

Infusioonikotti tuleb vahetada vähemalt iga 96 tunni järel, steriilsuse tagamiseks peab seda tegema tervishoiutöötaja.

Hospitaliseerimine:

Senine kasutuskogemus blinatumomabiga on, et patsiendid hospitaliseeritakse terveks 28-päevaseks infusiooniperioodiks, kuna praegu ei ole võimalik tagada adekvaatset jälgimist kõrvaltoimete suhtes ja nende tekkel kiiret ning asjakohast ravi blinatumomabi ambulatoorsel manustamisel. Vastava tugisüsteemi loomisel võib kaaluda blinatumomabi manustamist kodus ning infusioonikoti vahetamist ambulatoorselt igal neljandal päeval.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	PERH, TÜK
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Statsionaarselt, ambulatoorselt
7.3 Raviarve eriala	Hematoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Taotletavas patsiendirühmas on näidustatud kuni 4 blinatumomabi ravitsükli.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Täiendava väljaõppe vajadus puudub. Ravi peab alustama ja juhendama pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajate ravis kogenud arst.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Valmisolek on olemas.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Blinatumomabi on varasemalt kasutatud retsidiveerunud/refraktaarse ALL ravis.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2019
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	2022: -lapsed (teenus 286R): <5 isikut, 259 teenust -täiskasvanud (teenus 395R): <5 isikut, <5 teenust 2023: -lapsed (teenus 286R): <5 isikut, 1117 teenust 2024: Aasta esimese 7 kuu jooksul pole vastavaid teenuseid osutatud
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Lapsed (teenus 286R): Tallinna Lastehaigla SA, TÜ Kliinikum SA Täiskasvanud (teenus 395R): Põhja-Eesti Regionaalhaigla SA

8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	286R, 395R
8.6 Ravi tulemused Eestis	Teistel näidustustel on ravikogemus olemas. Käesoleva taotluse sihtgrupil varasem ravikogemus puudub.

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	1 (üks ravipäev arve kohta)		
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	2	56	112
2. aasta	2	56	112
3. aasta	2	56	112
4. aasta	2	56	112
9.3 Prognoosi aluse selgitus			

ALL on harvaesinev haigus, mida on viimastel aastatel Eestis diagnoositud 3 kuni 7 täiskasvanul aastas [3]. Kirjanduse andmetel esineb >80%-il patsientidest B-eellasrakuline ALL ning neist ligikaudu 77%-il esineb Ph- haigus [7–10]. Käesoleva taotluse eesmärgiks on laiendada blinatumomabi väljakirjutamise tingimusi **esimeses või teises remissioonis koos minimaalse jääkhaigusega (MRD-positiivsetele) patsientidele.**

Esimese täieliku remissiooni (CR1) saavutab 79-95% patsientidest ja nendest MRD-positiivsed on 33-47% (Tabel 3). **MRD-positiivse ALL raviks vajaks blinatumomabi hinnanguliselt 1-2 patsienti aastas.**

Tabel 3. Blinatumomabi raviks sobilike patsientide arvu hinnang

	Patsientide arv	%	Allikas
ALL esmadiagnos	3-7	100%	Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, täiskasvanud patsiendid 2017-2021 [3]
B-eellasrakuline ALL	2-6	> 80%	Schwab ja Harrison, 2018 [6]
Ph-negatiivne	2-4	~ 77%	Advani ja Lazarus 2011 [7]; Faderl et al. 2010 [8]; Moorman et al. 2006 [9]; Westbrook et al. 1992 [10]
Esimene täielik remissioon (CR1)	1-4	79-95%	Bassan et al. 2020 [27]; Marks et al. 2022 [28]; Ribera et al. 2018 [29]; Baek et al. 2023 [59]; Bradstock et al 2016 [60]; Goekbuget et al.

			2021 [61]; Jabbour et al. 2023 [62]; Jain et al. 2021 [63]; Maury et al. 2016 [64]
MRD-positiivne	1-2	33-47%	Holowiecki et al. 2008 [65]; Bassan et al. 2009 [36]; Gökbuget et al, 201a [66]

Prognoosis on arvestatud, et igal aastal saab blinatumomabi ravi kuni 2 patsienti. MRD-positiivsel näidustusel võib blinatumomabi kasutada 1 kuni 4 tsüklit. BLAST uuringule tuginedes on prognoosis arvestatud, et **keskmiselt saab patsient 2 tsüklit blinatumomabi** (Tabel 4). Ühes tsüklis manustatakse blinatumomabi 28 päeva jooksul annuses 28 mcg/ööpäevas. Blinatumomabi teenus vastab ühele ravipäevale; kahe tsükli peale tuleb **kokku 56 ravipäeva patsiendi kohta**.

Tabel 4. Blinatumomabi kasutus tsüklite kaupa BLAST uuringus

	Patsientide arv (%)
Alustas 1. tsüklit	116 (100%)
Alustas 2. tsüklit	75 (65%)
Alustas 3. tsüklit	33 (28%)
Alustas 4. tsüklit	20 (17%)

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Hematoloogia</i>	<i>50%</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Hematoloogia</i>	<i>50%</i>

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ravijuhule lisandub sisehaiguste voodipäeva kood 2065 (2-3 päeva), toetava raviga seotud koodid vastavalt kliinilisele näidustusele.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	-
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Jah, väheneb retsidiveerunud ja refraktaarse ALL ravi vajadus (koodid 306R, 395R), kuna blinatumomabiga ravitud MRD-positiivsed patsiendid on kauem retsidiivivad.

<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>Tegemist ei ole uute ravijuhtudega; blinatumomab on täiendav ravi patsientidele, kes saavutasid eelneva raviga täieliku hematoloogilise remissiooni, kuid jäid MRD-positiivseks.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>3035 – <i>Õe vastuvõtt</i> Tervishoiutöötaja peab vahetama blinatumomabi infusioonikotti vähemalt iga 96 tunni järel. Teenus rakendub alles siis, kui ambulatoorne ravi on võimalik. <i>Premedikatsioon:</i> intravenoosne deksametasoon; antipüreetikum.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>-</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel taotletava teenuse korral kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehel taotletava teenuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>-</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>-</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitatakse eraldi.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Esitatakse eraldi.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
NICE [55]	2019	<p>Leiti, et blinatumomab on kulutõhus võrreldes jätkuva keemiaraviga: ICER/QALY jäi vahemikku £21 874 kuni £25 551. Täiendav analüüs, mis kaasas inotuzumabi konfidentsiaalset hinda (analüüsi kaasatud päästeravina retsidiveerunud haiguse korral) andis samuti tulemused, mis jäid vahemikku, mida NICE peab aktsepteeritavaks (täpsed ICER tulemused on konfidentsiaalsed).</p> <p>NICE soovitus: blinatumomabi soovitatakse kasutada Ph-negatiivse CD19-positiivse B-eellasrakulise ALL ravis täiskasvanutel, kelle minimaalne jääkhaigus (MRD) on vähemalt 0,1%, ainult siis, kui:</p> <ul style="list-style-type: none"> • haigus on esimeses täielikus remissioonis ja • ettevõtte pakub blinatumomabi vastavalt majanduslikule kokkuleppele
SMC [67]	2020	<p>Baasstsenaariumi ICER/QALY oli £14 148, stsenaariumanalüüsides jäi ICER vahemikku £16 523 kuni £41 478.</p> <p>SMC soovitus: blinatumomab soodustada patsientidele, kes on esimeses täielikus remissioonis ja MRD on $\geq 0,1\%$.</p>
CADTH [68]	2024	<p>CADTH majandusanalüüsi kohaselt oli blinatumomabi ICER/QALY võrreldes standardraviga \$118 234. Kulutõhususe tagamiseks (ICER <\$50 000) on vajalik 42% hinnalangus.</p> <p>CADTH soovitus: toetada soodustamist MRD-positiivsetele 1. või 2. remissioonis patsientidele, kui tagatakse kulutõhusus.</p>
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Omaosalus ei ole põhjendatud.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Protseduuri korraldab spetsialist, väärkasutamine on väga ebatõenäoline.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Liigkasutamine on väga ebatõenäoline.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	-
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
-	

13. Kasutatud kirjandus

1. Eesti Vabariigi Valitsus. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu (01.07). Jul 1, 2024. Available: <https://www.riigiteataja.ee/akt/113062024006>
2. Boissel N, Chiaretti S, Papayannidis C, Ribera J-M, Bassan R, Sokolov AN, et al. Real-world use of blinatumomab in adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia in clinical practice: results from the NEUF study. *Blood Cancer J.* 2023;13: 2. doi:10.1038/s41408-022-00766-7
3. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi (2020). In: Tervise Arengu Instituut [Internet]. Available: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/
4. Yi M, Zhou L, Li A, Luo S, Wu K. Global burden and trend of acute lymphoblastic leukemia from 1990 to 2017. *Aging.* 2020;12: 22869–22891. doi:10.18632/aging.103982
5. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control CCC.* 2015;26: 1627–1642. doi:10.1007/s10552-015-0657-6
6. Schwab C, Harrison CJ. Advances in B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Genomics. *HemaSphere.* 2018;2: e53. doi:10.1097/HS9.0000000000000053

7. Advani A, Lazarus H, editors. *Adult Acute Lymphocytic Leukemia. Biology and Treatment*. Springer Science + Business Media, New York, NY, USA; 2011.
8. Faderl S, O'Brien S, Pui C-H, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer*. 2010;116: 1165–1176. doi:10.1002/cncr.24862
9. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GAN, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2006;109: 3189–3197. doi:10.1182/blood-2006-10-051912
10. Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, Dodge RK, Larson RA, Davey F, et al. Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study (8762). *Blood*. 1992;80: 2983–2990.
11. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, Di Bona E, Angelucci E, Cavattoni I, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28: 3644–3652. doi:10.1200/JCO.2010.28.1287
12. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela J-M, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125: 3711–3719. doi:10.1182/blood-2015-02-627935
13. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, Orlando SM, Silvestri D, Fazi P, et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica*. 2013;98: 1702–1710. doi:10.3324/haematol.2012.080432
14. Chiaretti S, Ansuinelli M, Vitale A, Elia L, Matarazzo M, Piciocchi A, et al. A multicenter total therapy strategy for de novo adult Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia patients: final results of the GIMEMA LAL1509 protocol. *Haematologica*. 2021;106: 1828–1838. doi:10.3324/haematol.2020.260935
15. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123: 843–850. doi:10.1182/blood-2013-09-529008
16. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2006;109: 944–950. doi:10.1182/blood-2006-05-018192
17. Gökbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst H-A, Hüttmann A, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120: 2032–2041. doi:10.1182/blood-2011-12-399287

18. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101: 2788–2801. doi:10.1002/cncr.20668
19. Kim D-Y, Joo Y-D, Lim S-N, Kim S-D, Lee J-H, Lee J-H, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;126: 746–756. doi:10.1182/blood-2015-03-636548
20. Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, Ensor HM, Bown N, Proctor SJ. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115: 206–214. doi:10.1182/blood-2009-07-232124
21. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas J-M, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica*. 2010;95: 589–596. doi:10.3324/haematol.2009.014274
22. Ravandi F, Jorgensen JL, Thomas DA, O'Brien S, Garris R, Faderl S, et al. Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy. *Blood*. 2013;122: 1214–1221. doi:10.1182/blood-2012-11-466482
23. Ravandi F, O'Brien S, Garris R, Faderl SH, Thomas DA, Burger JA, et al. Final Report Of Single-Center Study Of Chemotherapy Plus Dasatinib For The Initial Treatment Of Patients With Philadelphia-Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2013;122: 3914. doi:10.1182/blood.V122.21.3914.3914
24. Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, Cayuela J-M, Hayette S, Vekemans M-C, et al. Long-term follow-up of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly diagnosed patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2013;19: 150–155. doi:10.1016/j.bbmt.2012.08.021
25. Tavernier E, Boiron J-M, Huguet F, Bradstock K, Vey N, Kovacovics T, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia*. 2007;21: 1907–1914. doi:10.1038/sj.leu.2404824
26. Thomas X, Le Q-H. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Amst Neth*. 2003;8: 233–242. doi:10.1080/1024533031000153621
27. Bassan R, Pavoni C, Intermesoli T, Spinelli O, Tosi M, Audisio E, et al. Updated risk-oriented strategy for acute lymphoblastic leukemia in adult patients 18-65 years: NILG ALL 10/07. *Blood Cancer J*. 2020;10: 119. doi:10.1038/s41408-020-00383-2
28. Marks DI, Kirkwood AA, Rowntree CJ, Aguiar M, Bailey KE, Beaton B, et al. Addition of four doses of rituximab to standard induction chemotherapy in adult patients with precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia (UKALL14): a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2022;9: e262–e275. doi:10.1016/S2352-3026(22)00038-2
29. Ribera J-M, Morgades M, Montesinos P, Martino R, Barba P, Soria B, et al. Efficacy and safety of native versus pegylated *Escherichia coli* asparaginase for treatment of adults with

- high-risk, Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59: 1634–1643. doi:10.1080/10428194.2017.1397661
30. Geyer MB, Hsu M, Devlin SM, Tallman MS, Douer D, Park JH. Overall survival among older US adults with ALL remains low despite modest improvement since 1980: SEER analysis. *Blood*. 2017;129: 1878–1881. doi:10.1182/blood-2016-11-749507
 31. Gökbuget N, Stoltefuß A, Topp M, Schwartz S, Renzelmann A, Faul C, et al. Dose Reduced Chemotherapy in Sequence with Blinatumomab for Newly Diagnosed Older Patients with B-Precursor Adult Lymphoblastic Leukemia (ALL): Results of the Ongoing GMALL Bold Trial. *Blood*. 2021;138: 3399. doi:10.1182/blood-2021-146214
 32. Pourhassan H, Agrawal V, Pullarkat V, Aldoss I. Positioning blinatumomab in the frontline of adult B-cell acute lymphoblastic leukemia treatment. *Front Oncol*. 2023;13: 1237031. doi:10.3389/fonc.2023.1237031
 33. Sasaki K, Jabbour E, Short NJ, Jain N, Ravandi F, Pui C-H, et al. Acute lymphoblastic leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 1980–2017. *Am J Hematol*. 2021;96: 650–658. doi:10.1002/ajh.26156
 34. Mortuza FY, Papaioannou M, Moreira IM, Coyle LA, Gameiro P, Gandini D, et al. Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20: 1094–1104. doi:10.1200/JCO.2002.20.4.1094
 35. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;107: 1116–1123. doi:10.1182/blood-2005-07-2708
 36. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood*. 2009;113: 4153–4162. doi:10.1182/blood-2008-11-185132
 37. Bassan R, Brüggemann M, Radcliffe H-S, Hartfield E, Kreuzbauer G, Wetten S. A systematic literature review and meta-analysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2019;104: 2028–2039. doi:10.3324/haematol.2018.201053
 38. Patel B, Rai L, Buck G, Richards SM, Mortuza Y, Mitchell W, et al. Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993. *Br J Haematol*. 2010;148: 80–89. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07941.x
 39. Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, Huguet F, Boulland M-L, Leguay T, et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123: 3739–3749. doi:10.1182/blood-2014-01-547695
 40. Salah-Eldin M, Abousamra NK, Azzam H. Clinical significance of minimal residual disease in young adults with standard-risk/Ph-negative precursor B-acute lymphoblastic leukemia: results

- of prospective study. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2014;31: 938. doi:10.1007/s12032-014-0938-z
41. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3: e170580. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0580
 42. Gökbuget N, Dombret H, Giebel S, Brüggemann M, Doubek M, Foà R, et al. Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Amst Neth*. 2019;24: 337–348. doi:10.1080/16078454.2019.1567654
 43. Šálek C, Folber F, Froňková E, Procházka B, Marinov I, Cetkovský P, et al. Early MRD response as a prognostic factor in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 2016;96: 276–284. doi:10.1111/ejh.12587
 44. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, et al. Different molecular levels of post-induction minimal residual disease may predict hematopoietic stem cell transplantation outcome in adult Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2014;4: e225. doi:10.1038/bcj.2014.48
 45. Bar M, Wood BL, Radich JP, Doney KC, Woolfrey AE, Delaney C, et al. Impact of minimal residual disease, detected by flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res Treat*. 2014;2014: 421723. doi:10.1155/2014/421723
 46. Sanchez-Garcia J, Serrano J, Serrano-Lopez J, Gomez-Garcia P, Martinez F, Garcia-Castellano JM, et al. Quantification of minimal residual disease levels by flow cytometry at time of transplant predicts outcome after myeloablative allogeneic transplantation in ALL. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48: 396–402. doi:10.1038/bmt.2012.147
 47. Spinelli O, Peruta B, Tosi M, Guerini V, Salvi A, Zanotti MC, et al. Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2007;92: 612–618. doi:10.3324/haematol.10965
 48. Turner M, Shah S, Martin A, Cong Z, Stein AS. A Systematic Literature Review (SLR) of Clinical Outcomes after Stem Cell Transplantation (SCT) in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients with or without Minimal Residual Disease (MRD). *Blood*. 2018;132: 5292. doi:10.1182/blood-2018-99-112981
 49. Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P, Dombret H, Maertens J, Stein A, et al. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Blood*. 2018;131: 2906–2914. doi:10.1182/blood-2017-09-804658
 50. Persson L, Larsson G, Ohlsson O, Hallberg IR. Acute leukaemia or highly malignant lymphoma patients' quality of life over two years: a pilot study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2001;10: 36–47. doi:10.1046/j.1365-2354.2001.00236.x
 51. Pigneux A, Montesinos P, Cong Z, Zhang X, Pownell AK, Wieffer H, et al. Pb2262 Healthcare Resource Utilization (HRU) Associated with Minimal Residual Disease (MRD) Status in

- Adults with B-Cell Precursor (BCP) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *HemaSphere*. 2019;3: 1012. doi:10.1097/01.HS9.0000567524.08124.e0
52. Rose D, Shah S, Despiegel N, Tibrewala S, Chawla A, Cong Z. Healthcare Resource Utilization in Adult Patients with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in First Hematologic Complete Remission with and without Minimal Residual Disease. *Blood*. 2018;132: 4732. doi:10.1182/blood-2018-99-111360
 53. Danhauer SC, Russell GB, Tedeschi RG, Jesse MT, Vishnevsky T, Daley K, et al. A longitudinal investigation of posttraumatic growth in adult patients undergoing treatment for acute leukemia. *J Clin Psychol Med Settings*. 2013;20: 13–24. doi:10.1007/s10880-012-9304-5
 54. Janssen B, Szende A. Population Norms for the EQ-5D. In: Szende A, Janssen B, Cabases J, editors. *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. pp. 19–30. doi:10.1007/978-94-007-7596-1_3
 55. NICE. Blinatumomab for treating acute lymphoblastic leukaemia in remission with minimal residual disease activity. NICE; 24 Jul 2019 [cited 8 Nov 2024]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta589>
 56. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131: 1522–1531. doi:10.1182/blood-2017-08-798322
 57. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N, Roddie C, Ribera JM, Jerkeman M. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Oncol*. 2024;35: 15–28. doi:10.1016/j.annonc.2023.09.3112
 58. NCCN. NCCN Guidelines. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2024. 2024. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf
 59. Baek DW, Park H-S, Sohn SK, Kim DY, Kim I, Ahn J-S, et al. Rituximab plus multiagent chemotherapy for newly diagnosed CD20-positive acute lymphoblastic leukemia: a prospective phase II study. *Korean J Intern Med*. 2023;38: 734–746. doi:10.3904/kjim.2022.401
 60. Bradstock KF, Morley A, Byth K, Szer J, Prosser I, Cannell P, et al. Effects of intensive induction and consolidation chemotherapy with idarubicin and high dose cytarabine on minimal residual disease levels in newly diagnosed adult precursor-B acute lymphoblastic leukemia. *Contemp Clin Trials Commun*. 2016;4: 9–13. doi:10.1016/j.conctc.2016.06.004
 61. Gökbuget N, Stelljes M, Viardot A, Nachtkamp K, Steffen B, Schneller F, et al. First Results of the Risk-Adapted, MRD-Stratified GMALL Trial 08/2013 in 705 Adults with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL/LBL). *Blood*. 2021;138: 362. doi:10.1182/blood-2021-146306
 62. Jabbour E, Short NJ, Senapati J, Jain N, Huang X, Daver N, et al. Mini-hyper-CVD plus inotuzumab ozogamicin, with or without blinatumomab, in the subgroup of older patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphocytic leukaemia: long-term results of an open-label phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10: e433–e444. doi:10.1016/S2352-3026(23)00073-X

63. Jain H, Sengar M, Goli VB, Thorat J, Tembhare P, Shetty D, et al. Bortezomib and rituximab in de novo adolescent/adult CD20-positive, Ph-negative pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2021;5: 3436–3444. doi:10.1182/bloodadvances.2020003368
64. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;375: 1044–1053. doi:10.1056/NEJMoa1605085
65. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, Jagoda K, Stella-Holowiecka B, Piatkowska-Jakubas B, et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol.* 2008;142: 227–237. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07185.x
66. Gökbüget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram C-R, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood.* 2012;120: 1868–1876. doi:10.1182/blood-2011-09-377713
67. SMC. blinatumomab (Blincyto). In: Scottish Medicines Consortium [Internet]. [cited 13 Aug 2024]. Available: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/blinatumomab-blinicyto-full-smc2234/>
68. CADTH. Blincyto for MRD-positive B-cell precursor ALL. 29 Oct 2024 [cited 8 Nov 2024]. Available: <https://www.cda-amc.ca/blincyto-mrd-positive-b-cell-precursor-all-details>

Taotluse esitamise kuupäev	29/11/2024
<p>Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri</p> <p><i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	<p><i>Allkirjastatud digitaalselt</i></p> <p>Signed by: Liudvika Starkieni</p> <p> Signer Name: Liudvika Starkieni Signing Reason: I approve this document Signing Time: 11/29/2024 10:15:52 AM GMT 06BE1255F834438F9FC649F748C58C51</p>
<p>Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri</p> <p><i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaihenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	<p><i>Allkirjastatud digitaalselt</i></p> <p>Signed by: Mari Punab</p> <p> Signer Name: Mari Punab Signing Reason: Kiidan selle dokumendi heaks Signing Time: 11/29/2024 11:18:43 AM GMT 9F92FD185EE6412C91B83B35FE49F992</p>