

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	395R
tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga (täiskasvanud), üks ravipäev
2.3. Taotluse eesmärk	
<input checked="" type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	
2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus	
<p>Tänaseks on kättesaadav ravi blinatumomabiga teenuse 395R (täiskasvanud) või teenuse 286R (lapsed) raames, kuid mõlemad teenused on piiratud tingimustes Philadelphia kromosoom-negatiivsete patsientidega ning 56 päevase ravikestusega.</p> <p>Antud taotluse eesmärk on võimaldada Eestis BLINCYTO kasutuselevõttu täiskasvanud patsientide raviks, kellel on retsidiveeruv või ravile allumatu Philadelphia-kromosoomi positiivne B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia (R/R Ph+ BCP-ALL) ja kellel puuduvad alternatiivsed ravivõimalused.</p> <p>Tegemist on üliharuldase (vähem kui 1 patsient aastas) ja väga agressiivse haigusega (elulemus alla aasta), mille prognoos on halb ning ravivõimalused piiratud. Kuigi Ph+ ALL-i esmaseks raviks on soovitatav kasutada türosiinkinaasi inhibiitoreid (TKI), siis Eestis on nende valik piiratud esimese põlvkonna imatiniibiga, mille kasutamine on rahvusvahelistes juhistes kõrge retsidiveerumismäärana ning tolerantsi tekke tõttu asendatud 2. ja 3. põlvkonna TKI-dega. Samas on uuringute põhisel teada, et isegi 2. ja 3. põlvkonna TKI-de kasutamisel jääb paljude patsientide haigus pärast esialgset ravi siiski ravile allumatuks või tekib haiguse taasteke, mistõttu prognoos on jätkuvalt ebasoodne.</p> <p>Lisaks on Eestis soodustatud ravi inotuzumabosogamitsiiniga (teenus 280R, 2 ravitsükli), mis on R/R Ph+ korral näidustatud patsientidele, kelle on ebaõnnestunud standardne kemoteraapia ja vähemalt ühe TKI-ga ning kellele on plaanitud siirata vereloome tüvirakke.</p> <p>Blinatumomab pakub selle raskesti ravitava populatsiooni jaoks täiendava ravivõimaluse, vähendades suremuse riski ja pikendades elulemust võrreldes tavapärase keemiaraviga. Lisaks kaasneb BLINCYTO raviga vähem toksilisi kõrvaltoimeid ning parem elukvaliteet.</p>	

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	BLINCYTO monoteraapia on näidustatud täiskasvanute raviks, kellel on CD19-positiivne retsidiveerunud või refraktaarne B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia (ALL). Philadelphia kromosoom-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga patsientidel on ebaõnnestunud ravi türosiinkinaasi inhibiitoriga (TKI-d) ja neil ei tohi olla alternatiivseid ravivõimalusi.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C91.0
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus	
<p>Käesolev taotlus käsitleb retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom-positiivse (Ph+) B-eellasrakulise ALL-i ravi täiskasvanud patsientidel.</p> <p>2024. aasta ELN¹ soovitusel ütleb: „Retsidiveeruv/refraktaarne äge lümfoblastleukeemia (R/R ALL) on erakorralist kiiret tegutsemist nõudev seisund (<i>emergency</i>) ning patsiendid tuleb suunata ekspertkeskustesse, et koostada põhjalik raviplaan, kuna ravivõimaluste järjestamine ja ajastus on ravitulemuste osas määrava tähtsusega.“[1]</p> <p>Täiskasvanute retsidiveeruv või refraktaarne Philadelphia-kromosoom positiivne (Ph+) B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia (R/R Ph+ BCP-ALL) on üliharuldane haigus, mille esinemissagedus on hinnanguliselt vaid 0,04 juhtu 100 000 inimese kohta aastas, mis tähendab, et Eestis on vähem kui 1 uus juhtum aastas (0,54 juhtu aastas).</p> <p>ALL on agressiivne, halva prognoosiga haigus. Hinnanguliselt on 5–10%-i patsientidest esmasele ravile refraktaarsed ning 30–60%-l patsientidest tekib retsidiiv [1].</p> <p>Kuigi türosiini kinaasi inhibiitorite (TKI) kasutuselevõtt on esmaselt diagnoositud Ph+ BCP-ALL patsientide jaoks kaasa toonud kliiniliste tulemuste paranemise, siis R/R haiguse puhul jäävad tulemused endiselt kehvaks [2]. Keskmine üldine elulemus (OS) on alates nn päästeravi (<i>salvage therapy</i>) algusest vaid 5,5 kuud [3,4]. Edasiste raviliinide tulemused (nt teine või hilisem päästeravi) on veelgi kehvemad, kuna ALL-iga patsientide prognoos halveneb iga täiendava raviliiniga [5].</p> <p>Ph+ ALL diagnoositakse keskmiselt 53-aastaselt [6] ehk suhteliselt noorelt võrreldes teiste sagedasemate hematoloogiliste pahaloomuliste haigustega. R/R Ph+ BCP-ALL patsiendid on enamasti tööealised (mediaanvanus diagnoosimisel 38–54 aastat) ning see toob kaasa suurenenud töölt puudumised ja töövõime languse. Arvestades täiskasvanute ALL-iga seotud suurt eluaastate kadu, keskmiselt umbes 23 kuni 39 aastat, mis on suurem kui paljude teiste onkoloogiliste haiguste puhul, on kaotatud tööaastatel ja enneaegsel surmal ühiskondlikult märkimisväärsed tagajärjed [7,8].</p> <p>Kuigi R/R Ph+ BCP-ALL on haruldane haigus, on haiguse ravikulud suured, kuna tervishoiuressursside kasutamine on ulatuslik ning ravi nõuab tavaliselt pikki ja korduvaid hospitaliseerimisi.</p> <p>ALL ravi on üks kõige keerukamaid ja ka intensiivsemaid vähiravi lähenemisviise [9].</p>	

¹ ELN ehk European LeukemiaNet keskendub leukeemia diagnoosimise, ravi ja teadusuuringute täiustamisele. ELN arendab kliinilisi juhiseid ja raviprotokolle, et tagada leukeemia patsientidele optimaalne ravi, koordineerib teadustööd ja teadmiste jagamist erialaspetsialistide vahel.

R/R Ph+ BCP-ALL-iga täiskasvanute ravi tavapärase eesmärk on **saavutada ja säilitada täielik hematoloogiline remissioon (CR)** ning juhul, kui patsient on sobiv kandidaat, viia läbi vereloome tüvirakkude siirdamine (HSCT), mida on ajalooliselt peetud parimaks võimaluseks haiguse tervistavaks raviks [10].

Väga oluliseks kliiniliseks tähiseks peetakse minimaalse jääkhaiguse (*minimal residual disease, MRD*) olemasolu või puudumist. Kuigi patsiendid võivad saavutada hematoloogilise remissiooni, jääb sageli alles minimaalne jääkhaigus, mis jääb standardse mikroskoopia tuvastustundlikkusest allapoole, kuid mida on võimalik tuvastada kaasaegsete molekulaarsete meetoditega [11–13].

Jääkhaigust (MRD+) peetakse hematoloogilise remissiooni (CR) saavutanud patsientidel kõige olulisemaks negatiivseks prognostiliseks näitajaks ALL-is [11,12,14,15]. Metaanalüüs, mis hindas MRD ja kliiniliste tulemuste seost ALL-is, näitas, et Ph+ haigusega täiskasvanutel, kellel MRD-d ei tuvastatud, oli statistiliselt oluliselt pikem sündmuste-vaba elulemus ja üldine elulemus (üldine riskivähenevus vastavalt 66% ja 62%) võrreldes MRD+ patsientidega [11]. **Seega on optimaalne ravitulemus hematoloogilise CR saavutamine ilma tuvastatava MRD-ta (molekulaarne CR)** [10].

Hematoloogilise täieliku remissiooni (CR) saavutamiseks koosneb esmavaliku ravi Ph+ BCP-ALL diagnoosiga täiskasvanutel tavaliselt TKI-st koos või ilma keemiaravita. Retsidiveeruva või ravile allumatu haigusega patsiendid saavad tavaliselt ravi alternatiivse TKI-ga (st erinev TKI-st, mida kasutati enne retsidiivi), koos või ilma täiendava keemiaravita [9,10]. Osa R/R haigusega patsiente võivad sobida allogeenseks HSCT-ks. Patsientidel, kellel haigus kordub pärast allogeenset HSCT-d, on ravivõimalused äärmiselt piiratud [9].

Täiskasvanute R/R Ph+ BCP-ALL-i raviks heakskiidetud TKI-d järgmised:

1. **Imatiniib** on esimese põlvkonna TKI, mida kasutatakse hiljuti diagnoositud Ph+ ALL raviks, kuigi aja jooksul võib areneda resistentsus. See võib olla tõhus enamikel Ph+ ALL patsientidest esimeses raviliinis, kuid vähem efektiivne korduva või refraktaarse haiguse puhul.
2. **Dasatiniib** ja **nilotiniib**, teise põlvkonna TKI-d, on laialdaselt kasutusel nii esmadiagnostilise kui ka korduva/refraktaarse Ph+ ALL puhul, pakkudes paremat efektiivsust kui imatiniib, eriti patsientidel, kellel esinevad mutatsioonid, mis põhjustavad resistentsust esimese põlvkonna TKI-dele. **Dasatiniib** on efektiivne enamikus mutatsioonides, välja arvatud T315I, samas ka **nilotiniib** näitab samuti head efektiivsust, kuid tal on sarnane piirang.
3. **Ponatinib**, kolmanda põlvkonna TKI, on kriitiline korduva/refraktaarse Ph+ ALL patsientide puhul, eriti neil, kellel on T315I mutatsioon, mis välistab nii imatiniib kui ka dasatiniib ravivõimaluse. Seda kasutatakse tavaliselt pärast teiste TKI-de ebaõnnestumist.

NCCN 2024. aasta ravijuhistes on välja toodud järgmised soovitud TKI molekulide ning esinevate mutatsioonide osas [9]:

Tabel 1 TKI ravivõimalused, mutatsioonist sõltuvalt.

Therapy	Contraindicated Mutations
Bosutinib	T315I, V299L, G250E, or F317L
Dasatinib	T315I/A, F317L/V/I/C, or V299L
Nilotinib	T315I, Y253H, E255K/V, or F359V/C/I or G250E
Ponatinib	None

Imatiniibi osas lisab NCCN juhis järgmist: „**Imatiniibile vastunäidustatud mutatsioonide nimekiri on liiga ulatuslik, et seda täielikult loetleda**“ [9].

Eestis on Ph+ ALL jaoks soodustatud ja kättesaadav ravi imatiniibiga. Ravijuhiste (NCCN, ESMO) kohaselt soovitatakse kasutada I raviliinis 2. põlvkonna TKI'sid ja kasutada imatiniibi neil patsientidel, kellele kõrvaltoimete tõttu 2. põlvkonna TKI-d ei sobi.

Seega on Eestis hetkel ALL R/R patsientide populatsiooni soodustatud ravivõimalused piiratud inotuzumabosogamitsiini, võimalusel erandkorras taotletava teise põlvkonna TKI-de, ning keemiaraviga.

BLINCYTO on uuenduslik lähenemine, mis aitab organismi enda immuunsüsteemil vähiga võidelda ja seda peeti esimeseks suuremaks edusammuks antud patsientide ravis enam kui kahe aastakümne jooksul. Eriti raskesti ravitavas R/R Ph+ BCP-ALL populatsioonis, võrreldes tavapärase raviga, vähendab BLINCYTO märkimisväärselt suremuse riski 41% võrra (HR 0,59; 95% CI 0,36, 0,97) ja pikendab mediaan OS-i 64% võrra (9,0 kuud versus 5,5 kuud).

Ravi parimaks kliiniliseks tulemuseks on hinnatud CR ja MRD olemasolu. BLINCYTO uuringus esines täielik MRD ravivastus 88%-l patsientidest, kes ühtlasi olid saavutanud CR/CRh.

BLINCYTO pikaajalised reaalelu uuringud viitavad sellele, et teatud osa patsientidest võib saavutada märkimisväärselt pikaajalisema elulemuse: RR Ph+ B-ALL patsientide alagrupis, kes said blinatumomabi koos TKI-ga, ei olnud mediaan OS saavutatud (69% patsientidest oli elus kahe aasta järel).

BLINCYTO raviga kaasneb vähem toksilisi kõrvaltoimeid võrreldes keemiaraviga ning patsientide tervisega seonduv elukvaliteet on kõrgem.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

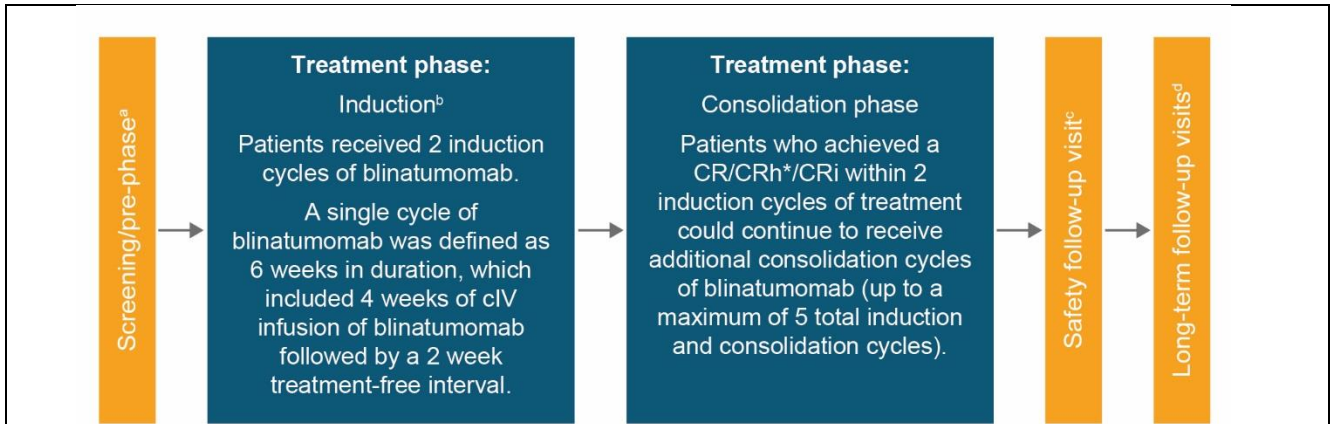
4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Viidi läbi süsteemne kirjanduse ülevaade (SLR), et tuvastada kliinilised uuringud, mis hindasid farmakoloogiliste ravimeetodite efektiivsust täiskasvanutel, kellel on retsidiveeruv või ravile allumatu Philadelphia-kromosoom positiivne B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia (R/R Ph+ BCP-ALL). SLR tuvastas järgmised asjakohased uuringud blinatumomabi kohta:

- 2. faasi ühe grupiga avatud uuring, mis viidi läbi Euroopas ja USA-s (Uuring 20120216; ALCANTARA) [16–18]

ALCANTARA uuringu eesmärgiks oli hinnata blinatumomabi efektiivsust, ohutust ja talutavust täiskasvanud (≥ 18 -aastased) patsientidel, kellel on Ph+ BCP-ALL ja kes vastasid järgmistele kriteeriumitele:

- luuüdis on leukeemilisi blaste $\geq 5\%$
- retsidiveerunud või ravile allumatu vähemalt ühe teise põlvkonna TKI suhtes (dasatiniib, ponatiniib, bosutiniib või nilotiib), või talumatu teise põlvkonna TKI-de suhtes ja talumatu või refraktaarne imatiniibi suhtes
- ECOG sooritustase ≤ 2 .



Joonis 1. ALCANTRA uuringu ülesehitus

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

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p>	<p>ALCANTARA uuringusse registreeriti kokku 45 patsienti, kes said vähemalt 1 blinatumomabi infusiooni, nn full analysis set (FAS) [16,17].</p> <p>Uuringu alguses oli patsientide keskmine vanus 52,8 aastat, umbes pooltel (51%) patsientidest oli vanus 55 aastat või rohkem. Enamus patsientidest (69%) oli saanud vähemalt ühe varasema päästeravi, 18% oli saanud 3 või rohkem. Enamik patsientidest (84%) oli saanud vähemalt 2 eelnevat TKI-d, kõige sagedamini dasatiniibi (87%) ja imatiniibi (56%).</p> <p>Lisaks oli peaaegu pooltel patsientidest (44%) eelnevalt läbi viidud allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine (HSCT) ning enam kui pooled (51%) olid saanud ravi ponatiniibiga. ALCANTARA populatsioon esindab eelnevalt intensiivselt ravitud (<i>heavily pretreated</i>) patsientide rühma, kellel on kõrge haiguskoormus: peaaegu kahel kolmandikul patsientidest (62%) oli blastide osakaal luuüdis $\geq 75\%$.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Patsiendid said algselt 2 blinatumomabi tsüklit, ja need, kes saavutasid CR, CRh või CRi kahe tsükli jooksul, võisid saada kuni 3 lisatsüklit konsolideerimiseks, kui nad püsisid remissioonis (kogu ravi kestus maksimaalselt 5 tsüklit) [16,17].</p> <p>Igas tsükli manustati blinatumomabi intravenoosse infusioonina 28 päeva jooksul (1. tsükli 1. nädalal 9 µg/päevas; edaspidi 28 µg/päevas), millele järgnes 14-päevane ravivaba paus [16,17]. Kõik sobivad patsiendid, kellel oli sobiv doonor, võisid saada HSCT igal ajal uurijate otsuse järgi.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Võrdlusgrupp puudus</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Maksimaalselt 5 ravitsüklit</p>

<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p>	<p>Patsientide osakaal, kes saavutasid täieliku hematoloogilise remissiooni (CR) või osalise hematoloogilise remissiooni (CRh) kahe blinatumomabi ravitsükli jooksul.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR (täielik hematoloogiline remissioon) määratleti kui $\leq 5\%$ blastide sisaldus luuüdis, haiguse puudumine ning täielik perifeerse vere näitajate taastumine: trombotsüüdid $> 100\,000/\mu\text{L}$ ja absoluutne neutrofiilide arv (ANC) $> 1000/\mu\text{L}$. • CRh (osaline hematoloogiline remissioon) määratleti kui $\leq 5\%$ blastide sisaldus luuüdis, haiguse puudumine ning osaline perifeerse vere näitajate taastumine: trombotsüüdid $> 50\,000/\mu\text{L}$ ja ANC $> 500/\mu\text{L}$. <p>NB! Teised võrreldavad immuunravimid on oma uuringu esmaste eesmärkidenähtuna kasutanud CR/CRi ehk <i>Complete remission / Complete remission with incomplete hematological recovery</i>, mis ei olnud antud uuringu eesmärgiks, kuid mille oleme siiski eraldi välja toonud.</p>																				
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Hematoloogiline remissioon (CR/CRh)</p> <p>ALCANTARA uuringus saavutas 36% FAS-i patsientidest esmase lõppeesmärgi, saavutades täieliku hematoloogilise remissiooni (CR) või osalise hematoloogilise remissiooni (CRh) (16/45; 95% CI 22%, 51%) kahe blinatumomabi ravi tsükli jooksul, kusjuures enamus (14/16; 88%) saavutas CR.</p> <p>Täiendav info: Kaks täiendavat patsienti saavutasid CRi (<i>complete remission with incomplete hematological recovery</i>), nii et üldine osakaal patsientidest, kes saavutasid hematoloogilise täieliku remissiooni sõltumata perifeersete vere näitajate taastumisest (st CR/CRh/CRi), oli 40% (95% CI 26%, 56%).</p> <p>Oluline on märkida, et vastused blinatumomabi ravile olid kiired. Neist patsientidest, kes saavutasid CR/CRh (kahe tsükli jooksul), saavutas enamus (12/16; 75%) remissiooni blinatumomabi ravi esimese tsükli jooksul.</p> <p>Tabel 2. CR tasemed 2 ravitsükli jooksul</p> <table border="1" data-bbox="443 1272 1505 1608"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Tulemusnäitaja</th> <th colspan="2">FAS (N = 45)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>% (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR/CRh* (esmane tulemusnäitaja)</td> <td>16</td> <td>36 (22, 51)</td> </tr> <tr> <td>ith CR/CRh*/CRi</td> <td>18</td> <td>40 (26, 56)</td> </tr> <tr> <td> CR</td> <td>14</td> <td>31 (18, 47)</td> </tr> <tr> <td> CRh*</td> <td>2</td> <td>4 (1, 15)</td> </tr> <tr> <td> CRi</td> <td>2</td> <td>4 (1, 15)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI, usaldusintervall; CR, täielik remissioon; CRh*, täielik remissioon osalise hematoloogilise taastumisega; CRi, täielik remissioon puuduliku hematoloogilise taastumisega; FAS, täielik analüüsikomplekt Allikas: [16,17]</p>	Tulemusnäitaja	FAS (N = 45)		n	% (95% CI)	CR/CRh* (esmane tulemusnäitaja)	16	36 (22, 51)	ith CR/CRh*/CRi	18	40 (26, 56)	CR	14	31 (18, 47)	CRh*	2	4 (1, 15)	CRi	2	4 (1, 15)
Tulemusnäitaja	FAS (N = 45)																				
	n	% (95% CI)																			
CR/CRh* (esmane tulemusnäitaja)	16	36 (22, 51)																			
ith CR/CRh*/CRi	18	40 (26, 56)																			
CR	14	31 (18, 47)																			
CRh*	2	4 (1, 15)																			
CRi	2	4 (1, 15)																			
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patsientide osakaal, kes saavutasid MRD ravivastuse (MRD $<10^{-4}$) kahe ravitsükli jooksul, - üldine elulemus (OS), - retsidiivivaba elulemus (RFS) - patsientide osakaal, kes läbisid allogeense tüvirakkude siirdamise (HSCT). 																				

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

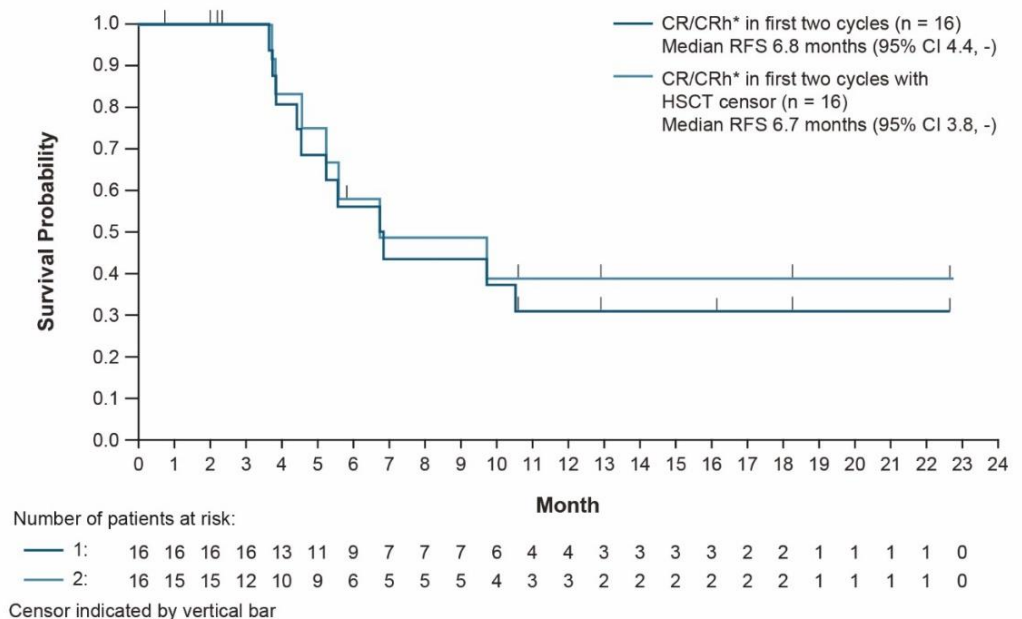
MRD ravivastuse tase

Kokku **40%** (18/45; 95% usaldusintervall 26%, 56%) patsientidest saavutasid MRD ravivastuse (MRD $< 10^{-4}$, mõõdetud PCR-i või tsütomeetria abil) esimese kahe ravitsükli jooksul (sh 4 patsienti, kes ei olnud klassifitseeritud CR/CRh-ks perifeerse vereloome taastumise puudumise tõttu). Kõik need MRD vastused vastasid täieliku MRD vastuse kriteeriumidele (pole tuvastatavat haigust, mõõdetud PCR abil, st MRD-). Kõikide 16 patsiendi seas, kes saavutasid CR/CRh esimese kahe tsükli jooksul, saavutas 88% (14/16; 95% CI 62%, 98%) täieliku MRD vastuse.

Retsidiivivaba elulemus (RFS)

ALCANTARA uuringu lõpliku analüüsi kohaselt olid esimese kahe ravitsükli jooksul CR/CRh saavutanud patsientidest jätkuvalt elus ja remissioonis 31% (5/16).

CR/CRh vastusega patsientide **mediaan RFS oli 6,8 kuud** (95% CI 4,4, mitte hinnatav [NE]), põhinedes mediaansele jälgimisajale 16,1 kuud (maksimaalne jälgimisaeg 22,6 kuud). Kui patsiendid tsenseeriti HSCT põhjal, siis oli mediaan RFS 6,7 kuud (95% CI 3,8, NE), põhinedes mediaansele jälgimisajale 10,6 kuud.

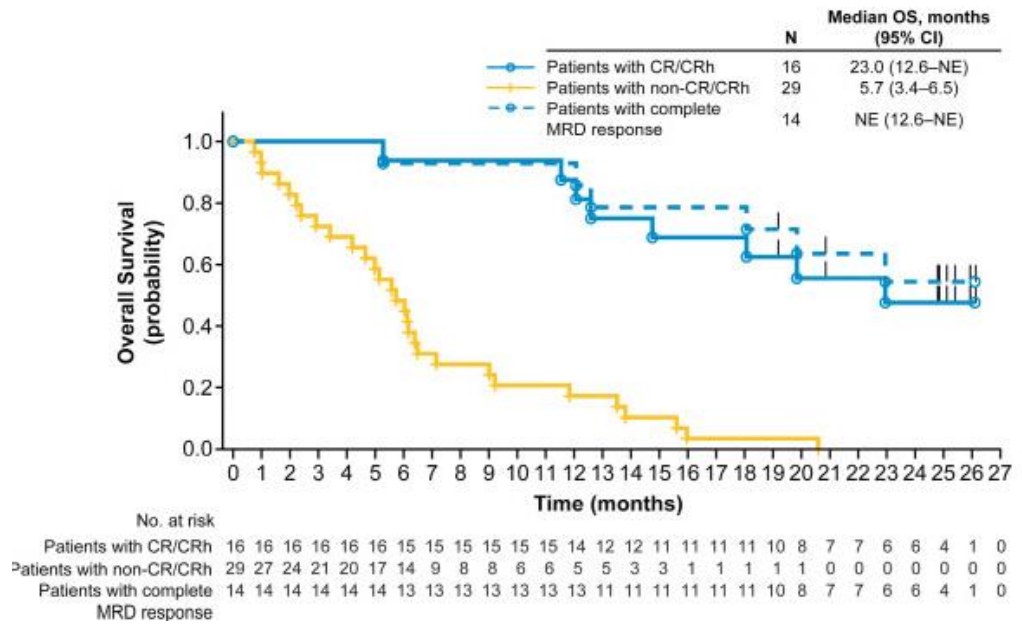


Joonis 2. RFS koos ja ilma HSCT tsenseeringuta.

Üldine elulemus

ALCANTARA lõpliku analüüsi kohaselt olid **18%** (8/45) patsientidest FAS-grupist elus. **Mediaan üldine elulemus (OS) oli 9,0 kuud** (95% CI 5,7, 13,5), põhinedes mediaansele jälgimisajale 25,1 kuud (maksimaalne jälgimisaeg 26,1 kuud), ning **rohkem kui veerand patsientidest olid elus 18 kuu pärast (27%)**. Mediaan OS oli samuti 9,0 kuud, kui patsiendid olid tsenseeritud HSCT osas, põhinedes mediaansele jälgimisajale 24,8 kuud.

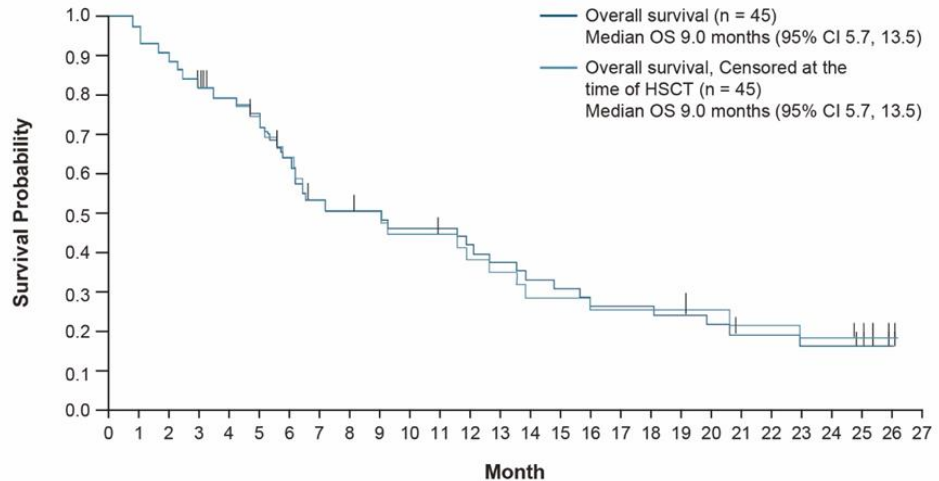
Lisaks oli mediaan üldine elulemus (OS) CR/CRh saavutanud patsientidel (23,0 kuud [95% CI, 12,6–NE]) suurem kui patsientidel, kellel CR/CRh vastus puudus (5,7 kuud [95% CI, 3,4–6,5]); **14 patsiendi mediaanne OS, kellel saavutati täielik MRD-vastus, ei olnud hinnatav (OS kestis endiselt).**



Joonis 3. Üldine elulemus.

Vertikaalsed jooned tähistavad tsenseerimist. CI – usaldusvahemik; CR – täielik remissioon; CRh – CR osalise hematoloogilise taastumisega; MRD – minimaalne jääkhaigus; NE – ei ole hinnatav; OS – üldine elulemus.

Sarnaste OS tulemuste näitamine nii HSCT järgi tsenseeritud kui ka tsenseerimata patsientide puhul viitab sellele, et blinatumomabi kasutamiseiga seotud elulemuse tulemused ei sõltu sellest, kas patsient läbib HSCT või mitte.



Number of patients at risk:

— 1:	45	43	40	37	36	33	29	24	23	23	21	21	19	17	15	14	12	12	12	11	9	7	7	6	6	4	1	0
— 2:	45	43	40	36	32	28	24	19	18	17	15	14	12	11	9	9	8	8	8	8	7	6	6	5	5	4	1	0

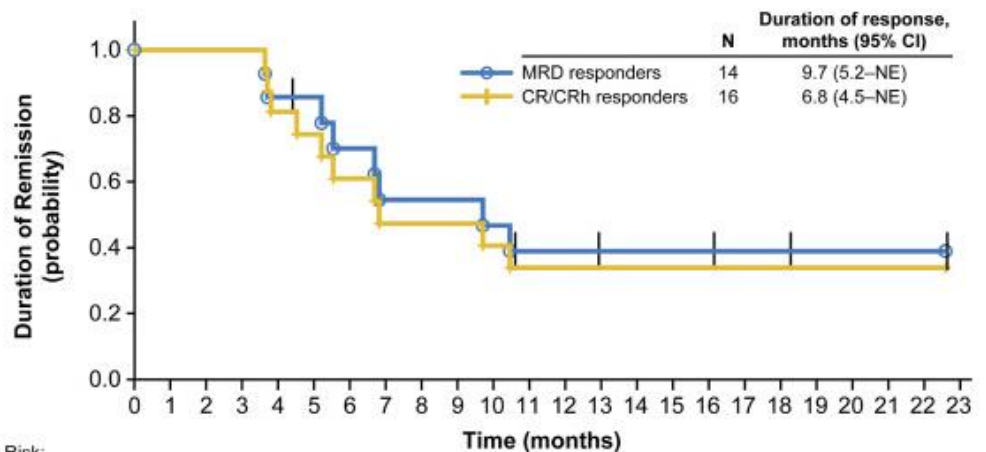
Censor indicated by vertical bar

Joonis 4. OS koos ja ilma HSCT tsenseerimata.

Remissiooni kestus

CR/CRh vastusega 16 patsiendi mediaanaeg hematoloogilise retsidiivi tekkimiseni (remissiooni kestus) oli 6,8 kuud (95% CI, 4,5–NE).

Täieliku MRD-vastusega patsientide remissiooni kestus oli 9,7 kuud (95% CI, 5,2–NE). Viis patsienti olid jälgimisperioodi lõpus elus ilma mõõdetava haiguseta. Nendest viiest saavutasid neli kestva ravivastuse ilma alloHSCT-ta. Kolm neist neljast pikaajalisest ellujääjast ilma alloHSCT-ta said järelkontrolli ajal TKI-ravi; üks jäi MRD-negatiivseks ilma alloHSCT ja täiendava TKI-ravita.



No. at Risk:

MRD responders	14	14	14	14	12	11	9	7	7	7	6	4	4	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	0
CR/CRh responders	16	16	16	16	13	11	9	7	7	7	6	4	4	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	0

Joonis 5. Remissiooni kestus täieliku MRD-reaktsiooniga patsientidel.

Vertikaalsed jooned tähistavad tsenseerimist. CI, usaldusvahemik; CR, täielik remissioon; CRh, CR osalise hematoloogilise taastumisega; MRD, minimaalne jääkhaigus; NE, ei ole hinnatav.

Kaudne võrdlus	<p>Olemasolevate andmete retrospektiivne võrdlus ALCANTARA uuringuga (Ajaloolise võrdlusgrupi uuringuaruanne, 2018) [19]</p> <p>Kuna täiskasvanute hulgas on R/R Ph+ BCP-ALL esinemissagedus äärmiselt madal, on keeruline viia selle patsientide rühmaga läbi suuri randomiseeritud uuringuid ja sellistest uuringutest saadud andmed on piiratud.</p> <p>Alternatiivsete ravimeetodite tõendusmaterjal, mis leiti kliinilise SLR-i käigus, oli samuti väga piiratud, koosnedes enamasti väikeste kohortidega ühe rühma uuringutest, kus puudusid erinevate raviviiside (nt erinevate TKI-de) tõhususe võrdlused. Lisaks esines uuringutes märkimisväärset heterogeensust nii patsientide populatsioonides (nt ALL ja/või krooniline müeloidne leukeemia), patsientide algtaseme kriteeriumites kui ka uuringute ülesehituses (nt hematoloogilise vastuse tulemused ja nende määratlused). Seetõttu ei peetud võimalikuks viia läbi blinatumomabi ja tavaravi (nt TKI-põhised raviskeemid koos keemiaraviga või ilma) kaudset ravivõrdlust R/R Ph+ BCP-ALL-ga täiskasvanute raviks.</p> <p>Siiski oli ALCANTARA-sse kaasatud patsientide rühm väga hoolikalt valitud ja selgelt määratletud kriteeriumitega, mis võimaldas tuvastada päriselus sarnaste kriteeriumitega patsiente, kes ei olnud saanud blinatumomabi-ravi ning analüüsida kliinilisi tulemusi selles välises kohordis.</p> <p>Itaalias ja Hispaanias viidi läbi retrospektiivne mittesekumiskohort-uuring (uuring 20160462) [19]. Uuringu kaasamiskriteeriumid olid valitud selliselt, et uuringusse kaasatavatel patsientidel oleksid sarnased omadused ALCANTARA patsientidega: ajaloolises uuringus osalesid täiskasvanud (≥ 18 aastat) Ph+ BCP-ALL-iga patsiendid, kes vastasid järgmistele kriteeriumidele [19]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kvalifitseeruva päästeravi ajal enam kui 5% blaste luuüdis - vähemalt ühe teise põlvkonna TKI (dasatiniib, ponatiniib, bosotiniib või nilotiniib) suhtes refraktaarsed või pärast neid retsidi veerunud, või teise põlvkonna TKI-de suhtes talumatud ja imatiniibi suhtes talumatud või refraktaarsed - vähemalt 18-aastased kvalifitseeruva päästeravi ajal - saanud oma esialgse diagnoosi aastal 2000 või hiljem. <p>Ajaloolise võrdlusgrupi uuringus said patsiendid standardravi vastavalt kohalikele kliinilistele tavadele, mis hõlmas TKI-sid (imatiniib, dasatiniib, nilotiniib või ponatiniib) koos keemiaraviga või ilma või ainult keemiaravi</p> <p>Uuringu esmaseks eesmärgiks oli hinnata nende patsientide osakaalu, kes saavutasid hematoloogilise remissiooni (CR, CRh, CRi ja nende kombinatsioonid) pärast päästeravi.</p> <p>Teised eesmärgid hõlmasid OS-i, RFS-i ja nende patsientide osakaalu hindamist, kes said allogeense HSCT. Hematoloogilise vastuse määratlused (nt CR, CRh ja CRi) olid kooskõlas ALCANTARA-s kasutatutega.</p> <p>Ajaloolise võrdlusgrupi uuringusse kaasati kokku 55 patsienti (41 patsienti Itaaliast; 14 patsienti Hispaaniast). Algatatud uuringu baasnäitajad on kirjeldatud</p>
----------------	---

koos ALCANTARA uuringu 45 patsiendi näitajatega tabelis 3. Võrreldes ajaloolise võrdlusgrupi kohordiga oli ALCANTARA uuringus enam patsiente läbinud eelneva allogeense HSCT ning enam patsiente olid saanud enam kui kahte (mediaan) eelnevat raviliini. Seevastu ALCANTARA uuringus oli väiksem osakaal patsiente, kellel oli viimasest ravist möödunud rohkem kui 4,4 kuud (mediaan) või kellel oli diagnoosist möödunud rohkem kui 20,9 kuud (mediaan).

Tabel 3. Patsientide demograafilised ja algtaseme näitajad ALCANTARA ja ajaloolise võrdlusgrupi uuringus.

	ALCANTARA (N = 45)	Ajalooline võrdlusrühm (N = 55)	SMD	P-väärtus
Vanus üle mediaani (53 aastat) ^a , n (%)	24 (53)	25 (46)	0.156	0.433
Meessoost, n (%)	24 (53)	28 (51)	-0.049	0.809
Eelnev alloHSCT, n (%)	20 (44)	18 (33)	-0.242	0.230
Diagnoosist möödunud aeg üle mediaani (20,9 kuud), n (%) ^a	20 (44)	30 (55)	-0.201	0.315
Üle mediaanse arvu eelnevaid raviseid (2), n (%) ^a	19 (42)	17 (31)	0.234	0.241
Üle mediaani aeg eelnevast ravist (4,4 kuud), n (%) ^a	14 (31)	36 (66)	-0.724	0.001

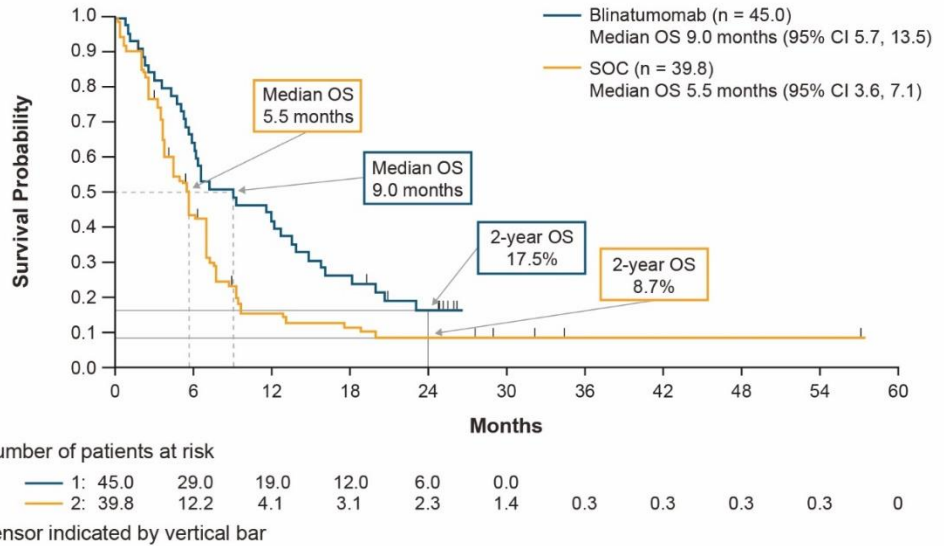
Lühendid: ^a Mediaan viitab mediaankoovariaatide jaotusele kombineeritud ALCANTARA ja ajaloolise võrdlusgrupi kohordites. SMD, standardiseeritud keskmine erinevus
Allikas: Propensity score analysis report, 2018

Kuigi ajaloolise võrdlusgrupi uuringu kaasamiskriteeriumid tagasid üldjoontes ALCANTARA uuringuga sarnase populatsiooni, viidi patsientide algtaseme näitajate erinevuse vähendamiseks nende kahe uuringu vahel läbi kalduvusskoori (*propensity score analysis*) analüüs. Kalduvusskoori analüüs viidi läbi kasutades ravitõenäosuse pöördkaalumist (IPTW), mis on kõige sobivam lähenemisviis, arvestades, et OS (aeg-sündmuse tulemusnäitaja) oli peamine huvipakkuv tulemus. Kasutati ATT kaalumismeetodit, mis kaalus ajaloolise võrdlusgrupi populatsiooni vastavusse ALCANTARA uuringu prospektiivselt valitud populatsiooniga.

Kokku saavutas 36% (95% CI 21%, 50%) blinatumomabiga ravitud patsientidest CR/CRh, võrreldes 21%-ga (95% CI 10%, 32%) patsientidest ajaloolise võrdlusgrupi kohordis (šansside suhe [OR] 2,1; 95% CI 0,8, 5,5). Kuigi hematoloogilise remissiooni määrades statistiliselt olulist erinevust blinatumomabi ja ajaloolise võrdlusgrupi kohordi vahel ei täheldatud, on see tingitud väikesest valimi suuruselt ja seega piiratud võimest statistiliselt olulist erinevust tuvastada.

ALCANTARA ja ajaloolise võrdlusgrupi uuringu OS-i kalduvusskoori analüüs (ATT kaalumine) näitas märkimisväärset raviefekti, mis soosis blinatumomabi, andes **statistiliselt olulise 41% üldsuremusrisi vähendamise** (HR 0,59; 95% CI

0,36, 0,97). **Mediaanne OS oli blinatumomabiga ravitud patsientide puhul 9,0 kuud (95% CI 5,7, 13,5) võrreldes ajaloolise võrdlusgrupi kohordi patsientide 5,5 kuuga (95% CI 3,6, 7,1), mis tähendas blinatumomabiga ravitud patsientide puhul 64% paremust.** Lisaks näitavad Kaplan-Meieri kõverad selget varajast lahknemist kahe kohordi vahel, mis jäi püsivaks kogu järelkontrolli aja jooksul. Kaheaastane elulemus oli blinatumomabiga ravitud patsientide hulgas kaks korda suurem kui ajaloolise võrdlusgrupi kohordis (vastavalt 17,5% vs 8,7%).



Joonis 6. OS tulemused kalduvusskoori analüüsis

Pikaajalise elulemuse tulemused reaalelu uuringus [20]

Toome väga lühidalt välja ka eraldiseiseva retrospektiivse mitmekeskuselise kohortuuringu, kus analüüsiti 239 ALL-i patsienti (retsidiveerunud või refraktaarset [RR], n = 227; minimaalne jääkhaigus [MRD], n = 12), kes said blinatumomabi väljaspool kliinilisi uuringuid, eesmärgiga hinnata selle ohutust ja efektiivsust reaal-elu keskkonnas.

Uuringus vaadeldi eraldi Ph+ alagrupi tulemusi, mille siinkohal ka esitame.

Patsientide hulgas, kellel oli RR Ph+ B-rakuline ALL, oli **CR/CRi määr 74%** (n = 28 [68%] MRD-).

Patsientide alagrups, kellel oli RR Ph+ B-rakuline ALL ja kes said blinatumomabi koos TKI-ga, oli **CR/CRi määr 83%** (23/55; 42%).

Patsientidest, kellel oli Ph+ RR ALL ja kes said blinatumomabi ilma TKI-ta (32/55; 58%) oli **CR/CRi määr 69%**.

Patsientide hulgas, kellel oli MRD+ Ph+ B-rakuline ALL, saavutas MRD- 4/6 (66%).

RR Ph+ B-raku ALL patsientide alagrups, kes said blinatumomabi koos TKI-ga, ei olnud OS saavutatud (69% patsientidest oli elus kahe aasta pärast), võrreldes 13,1 kuuga RR Ph+ patsientidel, kes said blinatumomabi üksinda (P = 0,03).

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 patogeeni 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	
<p><u>Neuroloogilised kõrvalnähud:</u> Enne ravi alustamist BLINCYTO'ga on soovitatav neuroloogiline läbivaatus ning ravi ajal on soovitatav patsiente kliiniliselt jälgida neuroloogiliste nähtude ja sümptomite suhtes (nt kirjutuskatse). Nende nähtude ja sümptomite käsitlemine kuni taandumiseni võib tingida vajaduse katkestada või lõpetada ravi BLINCYTO'ga. Krambihooegade korral on soovitatav sekundaarne profülaktika sobivate antikongvulsantidega (nt levetiracetam).</p>	

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: Pürektsia, astenia, 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 käsitlemine võib tingida vajaduse katkestada või lõpetada ravi BLINCYTO'ga.

Neutropeenia ja febriline 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 käsitlemine 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 tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

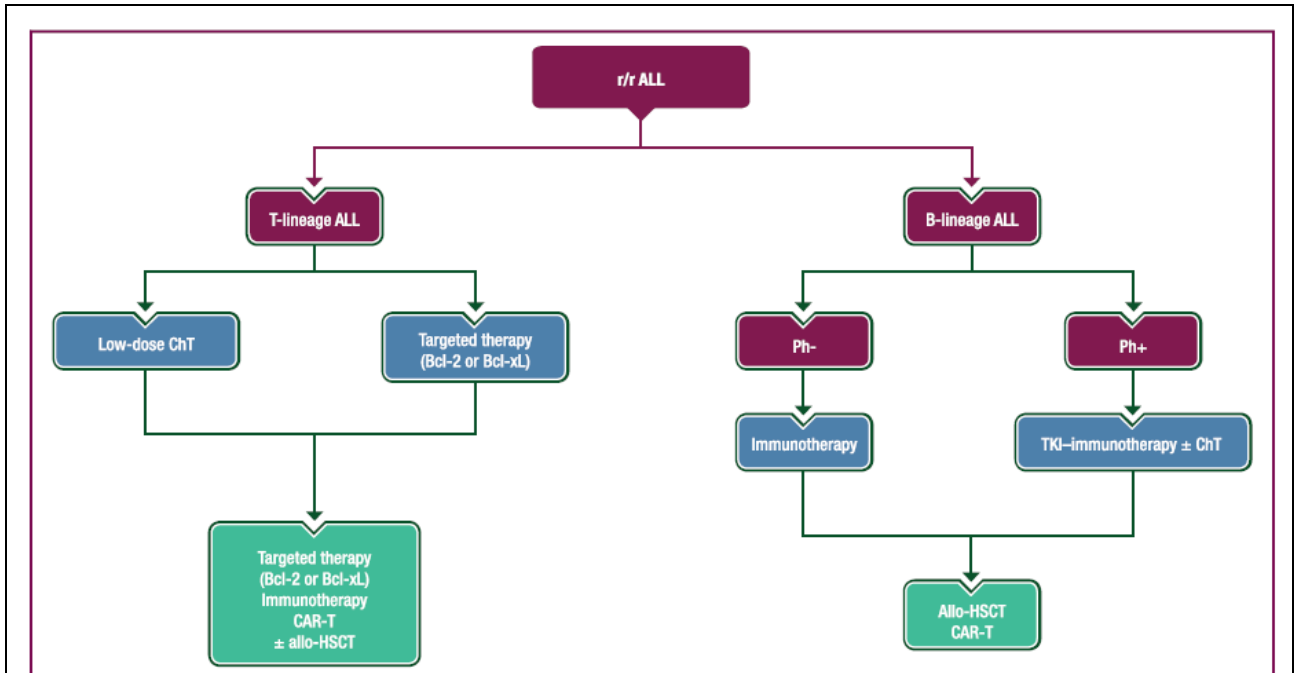
-

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

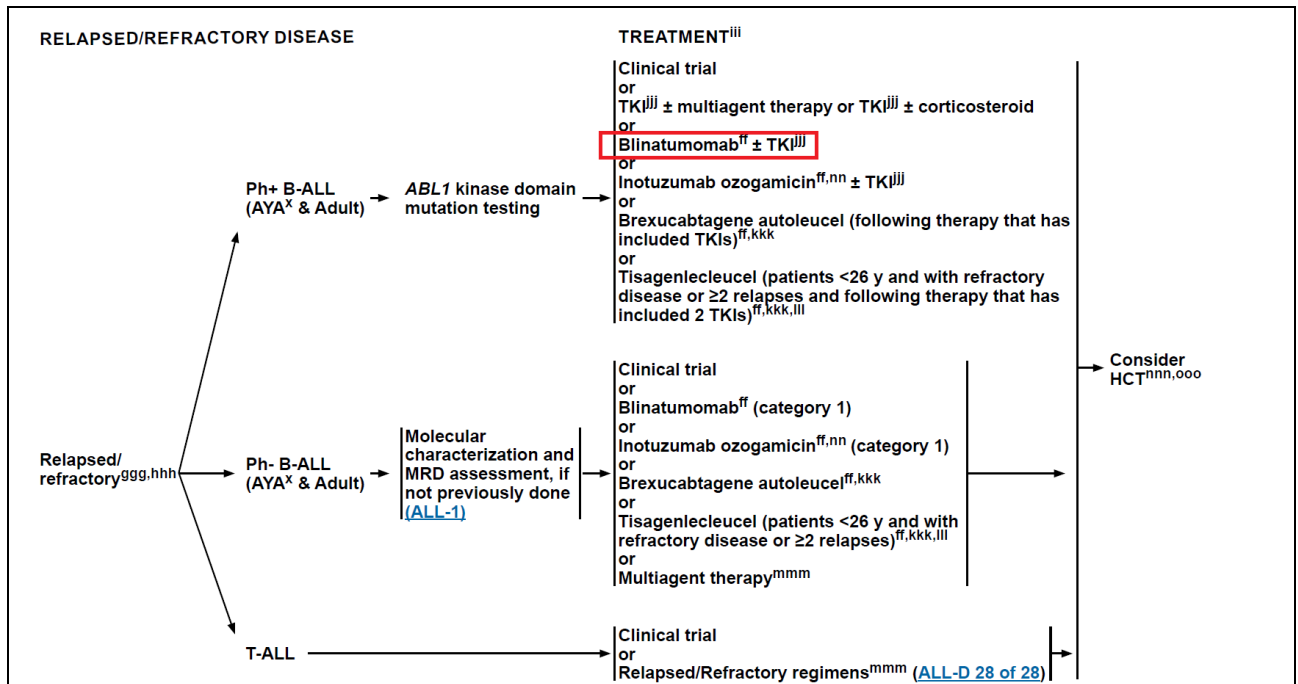
Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
Soodusravimid	TKI Eestis soodustatud antud näidustusel: imatiniib	Monoravina või kombinatsioonis 306R
1. Tervishoiuteenused	306R - Ägeda lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur	Monoravina või kombinatsioonis TKIga
	280R - Retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravi inotuzumabosogamitsiiniga, üks viaal	<p>Tervisekassa võtab koodiga 280R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle CD22pos B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsiendilt (ECOG 0–2, luuüdis lümfoblastide $\geq 5\%$), kelle haigus on retsidiveerunud < 12 kuu jooksul pärast esmast remissiooni või < 12 kuu jooksul pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist või haigus ei ole allunud tsütotoksilisele keemiaravile. Philadelphia kromosoom-positiivse patsiendi korral peab ravi standardse kemoteraapia ja türosiini kinaasi inhibiitoriga olema ebaõnnestunud.</p> <p>Koodiga 280R tähistatud ravimiteenust rakendatakse kuni kaks ravitsüklit (s.o kuni 8 korda) ühe patsiendi kohta ning üksnes patsiendile, kellele on plaanitud siirata vereloome tüvirakke ja kes ei ole saanud varem ravi koodiga 395R ega 286R tähistatud ravimiteenusega.</p>

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes				
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitud ravijuhises		Soovituse tugevus ja soovituselise aluseks oleva tõendusmaterjali tase
		<i>Soovitud taotletava teenuse osas</i>		
		<i>Soovitud alternatiivse raviviisi osas</i>		
1. ESMO [21] <i>ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia</i>	2023	<p>Nimetatud ESMO juhised on suunatud sihtmärgistatud ravidele ning ei kata kemoterapia või TKI valdkonda R/R ALL ravis. Juhiste üldjoonisel on välja toodud üldine ravialgoritm, millelt on näha, et Ph+ soovituslik ravirada RR patsientide puhul on TKI või immunoterapia kas koos või ilma kemoterapiata.</p> <p>Väljatoodud sihtmärgistatud ravi puudutavad soovitud (Philadelphia-kromosoomi staatus täpsustamata):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blinatumomabi monoravi on parem kui standardne keemiaravi. I, A ▪ Enne blinatumomabiga ravi alustamist tuleks kaaluda kasvaja koormuse vähendamist. IV, B ▪ Inotuzumabosogamitsiini (INO) monoravi on parem kui standardne keemiaravi. I, A ▪ INO-t tuleks eelistatult kaaluda ilma maksahaiguseta patsientidel. V, B ▪ R/R ALL patsiendid on alloHSCT kandidaadid, kuid minimaalset jääkhaigust tuleb oluliselt vähendada sildava ravi abiga. IV, B ▪ Immuunkontrollpunkti inhibiitorid (ICI) on uus sihtravi valdkond ja võivad olla eriti paljutõotavad, kui neid kombineerida teiste immuunravidega, nt blinatumomab. III, B 		



Joonis 7 Treatment algorithm for r/r ALL, ESMO 2024

<p>2. NCCN [9]</p>	<p>2024</p>	<p>RR Ph+ ravis on soovitatud:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blinatumomab +/- TKI ▪ TKI +/- keemiaravi ▪ TKI +/- kortikosteroid ▪ Inotuzumabosogamitsiin +/- TKI ▪ Breksukabtagteen autoleutseel ▪ Tisageenlekleutseel (<26-aastased patsiendid, kellel on refraktaarne haigus või ≥2 retsidiivi ja eelnev ravi on sisaldanud 2 TKI) ▪ Kliinilises uuringus osalemine 	<p>Kategooria 2A</p> <p>Kategooria 2A</p> <p>Kategooria 2A</p> <p>Kategooria 2A</p> <p>Kategooria 2A</p> <p>Kategooria 2A</p>
--------------------	-------------	--	--



Joonis 8. NCCN ravi algoritm R/R Ph+ B-eellasrakulise ALL patsientidel [9]

5.3 Kokkuvõte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Täiskasvanute retsidiveeruv või ravile allumatu Philadelphia-kromosoom positiivne (Ph+) B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia (R/R Ph+ BCP-ALL) on üliharuldane, kiirelt kulgev, väga halva prognoosiga haigus. Tegemist on sageli noorte ja väga noorte patsientidega.

Praeguse ravi efektiivsus RR patsientide grupis on jäänud madalaks.

Blinatumomabi uuringute tulemused kinnitavad, et blinatumomabi tagab püsiva ravivastuse ca 30-40% patsientidest ning veelgi olulisem on fakt, et ravivastus on püsiva iseloomuga:

- BLINCYTO saavutas CR/CRh 36%-l patsientidest kahe ravitsükli jooksul. Tavapärase keemiaraviga oli CR/CRh määr 21%.
- 88% BLINCYTO-ravi saanud patsientidest, kes saavutasid täieliku remissiooni, said MRD-negatiivseks kahe ravitsükli jooksul.
- 44% patsientidest, kes saavutasid CR/CRh kahe BLINCYTO ravitsükli jooksul, suunati allogeensele HSCT-le.
- Võrreldes tavalise raviga vähendab BLINCYTO suremuse riski 41% võrra (HR 0,59; 95% CI 0,36, 0,97) ja pikendab mediaan OS-i 64% võrra (9,0 kuud vs 5,5 kuud).
- BLINCYTO kahekordistab teise aasta lõpuks elus olevate patsientide osakaalu võrreldes tavalise raviga (17,5% vs 8,7%).
- BLINCYTO-ga seotud ≥3. astme kõrvaltoimed olid hallatavad toetava raviga, ravi katkestamise määr oli vaid 4%.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga patsiendid võivad saada kaks BLINCYTO ravitsükli. Üks ravitsükkel on püsiinfusioon kestusega 28 päeva (4 nädalat). Järjestikuste ravitsüklite vahele jääb ravivaba periood kestusega 14 päeva (2 nädalat).

Patsiendid, kes on saavutanud täieliku remissiooni (CR/CRh) 2 ravitsükliga, võivad saada kuni 3 lisatsükli konsolideerivat ravi BLINCYTO'ga individuaalse kasu-riski hinnangu alusel.

Tabel 4. BLINCYTO soovitatav annus retsidiveerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-i korral

Kehakaal	1. ravitsükkel		Järgnevad tsüklid		
	1. kuni 7. päev	8. kuni 28. päev	29. kuni 42. päev	1. kuni 28. päev	29. kuni 42. päev
Vähemalt 45 kg (fikseeritud annus)	9 µg/ööpäevas püsiinfusioonina	28 µg/ööpäevas püsiinfusioonina	14-päevane ravivaba periood	28 µg/ööpäevas püsiinfusioonina	14-päevane ravivaba periood
Kuni 45 kg (BSA-l põhinev annus)	5 µg/m ² /ööpäevas püsiinfusioonina (ei tohi ületada 9 µg/ööpäevas)	15 µg/m ² /ööpäevas püsiinfusioonina (ei tohi ületada 28 µg/ööpäevas)		15 µg/m ² /ööpäevas püsiinfusioonina (ei tohi ületada 28 µg/ööpäevas)	

Premedikatsioon:

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.

Infusioonilahuse valmistamine:

Infusiooni ettevalmistamisel peab olema tagatud aseptiline käsitlemine. On väga tähtis rangelt järgida ravimi ettevalmistamise ja manustamise juhiseid, et minimeerida ravivigu (k.a üleannustamist ja alaannustamist).

Patsientidele manustamiseks tuleb infusioonikotti lisada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus, lahus (stabilisaator, 5,5 ml), ja manustamiskõlblikuks muudetud BLINCYTO lahus (vastavalt infusiooni kestusele). Aseptiliste ülekannete arvu vähendamiseks kasutada eeltäidetud infusioonikotti 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, mille tavaline ületäitemaht on 265 kuni 275 ml. BLINCYTO manustamiskõlblikuks muutmiseks lisada süstlaga igasse viaali 3 ml süstevett. Süstevete lisamisel kontsentratsiooni pulbrile saadakse kogumahuks 3,08 ml, milles BLINCYTO lõplik kontsentratsioon on 12,5 µg/ml.

Manustamine:

BLINCYTO't manustatakse kuni 96 tunni jooksul konstantse voolukiirusega intravenoosse püsiinfusioonina, kasutades infusioonipumpa. Pump peab olema programmeeritav, lukustatav, mitteelastomeerne ja varustatud alarmiga. Kasutada tuleb infusioonisüsteemi, milles on steriilne mittepürogeenselt 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.

Kasutada ühte järgmistest püsiinfusiooni kiirustest:

- infusiooni kiirus 10 ml/h, infusiooniaeg 24 tundi
- infusiooni kiirus 5 ml/h, infusiooniaeg 48 tundi
- infusiooni kiirus 3,3 ml/h, infusiooniaeg 72 tundi
- infusiooni kiirus 2,5 ml/h, infusiooniaeg 96 tundi

Algannus (270 ml) on suurem kui patsiendile manustatav annus (240 ml) infusioonisüsteemi eeltäitmiseks ja selleks, et tagada BLINCYTO täieliku koguse manustamine patsiendile. Seetõttu on tähtis BLINCYTO infusioonivoolikut mitte loputada, eriti infusioonikottide vahetamisel. Loputamine kottide vahetamise ajal või infusiooni lõpuleviimisel võib viia liigse annuse manustamise või tüsistusteni. Mitme valendikuga veenisisesest kateetri kaudu manustamisel tuleb BLINCYTO infundeerida eraldi valendiku kaudu.

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 5 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, Ph- patsientidel
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 10 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 Keskmine 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	1	140	140
2. aasta	1	140	140
3. aasta	1	140	140
4. aasta	1	140	140

9.3 Prognoosi aluse selgitus		
<p>Vastavalt epidemioloogiale võib eeldada, et mitte igal aastal ei tule ravile patsiente. Seda kinnitab ka Tervisekassa statistika.</p> <p>Prognoosis on seega eeldatud 1 patsiendiga. Prognoosis on eeldatud, et patsient saavutab esimese 2 tsükliga ravivastuse ning jätkab seejärel veel 3 ravitsükliga. Uuringute põhisel võib hinnata, et ca 40% patsientidest saavutab CR/CRh /CRi, kuid kuna tegemist on ultraharvik haigusega ja arvestused on tehtud ainult 1 patsiendi kohta, siis on prognoosis lähtutud maksimum tsüklite arvust, mis teeb kokku 140 ravipäeva. Juhul kui võtta arvesse, et 3 kuni 5 tsüklit saab vaid 40% patsientidest, siis statistiliselt keskmiseks ravipäevade arvuks oleks 89,6 ravipäeva.</p> <p>Lisaks on oluline mõista, kas Tervisekassa piiranguid kehtestades (viitame teenuse 280R piirangule, mis käsitleb Ph+ patsiente ja kus viidatakse eelnevale võimalikule blinatumomabi ravile) on juba eeldanud, et ka Ph+ patsiente võidakse ravida varasemalt teenuste 286R või 395R raames 56 päeva ulatuses.</p> <p>Kui nii, siis peaks arvestama ainult lisanduva 3 ravitsükliga, ehk 84 ravipäevaga (või vastavalt 33,6 statistiliselt keskmise ravipäevaga kui arvestada ravivastuse teket kahes esimeses tsüklis).</p>		
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 töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> 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 raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi
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>	Ei

<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>Uusi ravijuhte ei lisandu; blinatumomabi hakatakse kasutama kombinatsioonis täna kasutuseloleva konsolideeriva keemiaraviga (teenus 306R)</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>.</p> <p><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.</i></p> <p><i>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></p> <p>Tervishoiutöötaja peab vahetama blinatumomabi infusioonikotti vähemalt iga 96 tunni järel. Teenus rakendub alles siis, kui ambulatoorne ravi on võimalik.</p> <p>306R – <i>Ägeda lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur</i></p> <p>Blinatumomab on näidustatud kasutamiseks kombinatsioonis keemiaraviga</p> <p><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>.</p> <p><i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>-</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p><i>Kas töövõimetuse 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 Hinnangu asutuse nimi	Kulutõhususe koostanud	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
Taotlejale teadaolevalt ei ole hinnanguid veel publitseeritud.			
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult			
Omaosalus ei ole põhjendatud.			

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Protseduuri korraldab spetsialist, väärkasutamine on väga ebatõenäoline.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Liigkasutamine on väga ebatõenäoline.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	-
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. Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Doubek M, Fielding A, et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024;143: 1903–1930. doi:10.1182/blood.2023023568
2. 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
3. Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, Koller C, Cortes J, O'Brien S, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. *Cancer*. 1999;86: 1216–1230. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19991001)86:7<1216::aid-cnrc17>3.0.co;2-o
4. Tavernier E, Boiron J-M, Huguet F, Bradstock K, Vey N, Kovacsovics 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
5. Gökbuget N, Dombret H, Ribera J-M, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016;101: 1524–1533. doi:10.3324/haematol.2016.144311
6. Igwe IJ, Yang D, Merchant A, Merin N, Yaghmour G, Kelly K, et al. The presence of Philadelphia chromosome does not confer poor prognosis in adult pre-B acute lymphoblastic leukaemia in the tyrosine kinase inhibitor era - a surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *Br J Haematol*. 2017;179: 618–626. doi:10.1111/bjh.14953
7. Juliusson G, Karlsson K, Hallböök H. Population-based analyses in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;116: 1011. doi:10.1182/blood-2010-03-272724
8. Pulte D, Castro FA, Jansen L, Luttmann S, Holleczeck B, Nennecke A, et al. Trends in survival of chronic lymphocytic leukemia patients in Germany and the USA in the first decade of the twenty-first century. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 2016;9: 28. doi:10.1186/s13045-016-0257-2
9. NCCN. NCCN Guidelines. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2024. 2024. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf
10. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27: v69–v82. doi:10.1093/annonc/mdw025

11. 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
12. Chen X, Wood BL. How do we measure MRD in ALL and how should measurements affect decisions. Re: Treatment and prognosis? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30: 237–248. doi:10.1016/j.beha.2017.07.002
13. van Dongen JJM, van der Velden VHJ, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood.* 2015;125: 3996–4009. doi:10.1182/blood-2015-03-580027
14. Cazzaniga G, De Lorenzo P, Alten J, Röttgers S, Hancock J, Saha V, et al. Predictive value of minimal residual disease in Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib in the European intergroup study of post-induction treatment of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, based on immunoglobulin/T-cell receptor and BCR/ABL1 methodologies. *Haematologica.* 2018;103: 107–115. doi:10.3324/haematol.2017.176917
15. Saini L, Brandwein J. New Treatment Strategies for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12: 136–142. doi:10.1007/s11899-017-0372-3
16. Amgen, data on file. ALCANTARA final analysis CSR. Clinical study report Study 20120216: Final Analysis. 2017.
17. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbüget N, Topp MS, et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017;35: 1795–1802. doi:10.1200/JCO.2016.69.3531
18. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbüget N, Rambaldi A, et al. Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study. *Eur J Cancer.* 2021;146: 107–114. doi:10.1016/j.ejca.2020.12.022
19. Amgen, data on file. Historical comparator study report. Protocol 20160462 version 1.0. A retrospective cohort study of salvage treatment outcomes among adult patients with Relapsed or Refractory Philadelphia-chromosome positive (Ph+) B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). 2018.
20. Badar T, Szabo A, Advani A, Wadleigh M, Arslan S, Khan MA, et al. Real-world outcomes of adult B-cell acute lymphocytic leukemia patients treated with blinatumomab. *Blood Adv.* 2020;4: 2308. doi:10.1182/bloodadvances.2019001381
21. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N, Roddie C, Ribera JM, Jerkeman M, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2024;35: 15–28. doi:10.1016/j.annonc.2023.09.3112

Taotluse esitamise kuupäev	29/11/2024
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Allkirjastatud digitaalselt</i> Signed by: <i>Liudvika Starkienė</i> Signer Name: Liudvika Starkienė Signing Reason: I approve this document Signing Time: 11/29/2024 10:13:27 AM GMT 06BE1255F834438F9FC649F748C58C51
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaiühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Allkirjastatud digitaalselt</i> Signed by: <i>Mari Punab</i> Signer Name: Mari Punab Signing Reason: Kiidan selle dokumendi heaks Signing Time: 11/29/2024 11:16:56 AM GMT 9F92FD185EE6412C91B83B35FE49F992