

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	286R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga (lapsed), 1 µg

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 kõige sagedasem pahaloomuline kasvaja lastel. Enamik lapsi saavutavad esmase ravi järgselt pikaajalise remissiooni ja loetakse tervenenuks, kuid ligikaudu 15-20% kogevad retsidiivi. Retsidiveerunud või refraktaarne (R/R) haigus lõppeb üle poolte patsientide jaoks surmaga.

Taotleme teenuse 286R laiendamist, et lisada juurde esimese retsidiivi ravi suure taasretsidiiveerumise riskiga lastel. Hetkel on teenus 286R raames blinatumomab kättesaadaval pediaatrilistele patsientidele, kelle haigus on retsidiiveerunud pärast vähemalt kahte eelmist ravi (< 12 kuu jooksul viimasest) või retsidiiveerunud < 12 kuu jooksul pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist või haigus ei ole allunud tsütotoksilisele keemiaravile.

Esimese retsidiiviga pediaatriliste patsientide jaoks on täna saadaval vaid keemiaravi, kuid keemiaravi efektiivsus väheneb iga järgmise ravireaga ning mitme toimeainega skeemid on kõrge toksilisusega. Seetõttu on vaja täiendavaid efektiivseid ja ohutuid ravivariante.

Blinatumomabi kliinilised uuringud taotletavas populatsioonis on näidanud, et blinatumomab on kõrgema efektiivsusega ja parema ohutusprofiiliga kui keemiaravi. Blinatumomabi saavutatakse pikem retsidiivivaba elulemus ja üldine elulemus, ning esineb vähem raskeid kõrvaltoimeid.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Blinatumomabi monoteeraapia on näidustatud osana konsolideerivast ravist 1-aastaste või vanemate laste raviks, kellel on Philadelphia kromosoom-negatiivse CD19-positiivse B-eellasrakulise ägeda lümfoblastleukeemia suure taasretsidiiveerumise riskiga esimene retsidiiv
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C91.0
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	

Käesolev taotlus käsitleb Philadelphia kromosoomnegatiivse (Ph-) B-eellasrakulise ägeda lümfoblastleukeemia (BCP-ALL) ravi pediaatrilistel patsientidel, kellel on suure taasretsidiiveerumise riskiga esimene retsidiiv.

Äge lümfoblastleukeemia (ALL, acute lymphoblastic leukemia) on kõige sagedasem pahaloomuline kasvaja lastel, esindades 3/4 kõikidest lapsea leukeemia juhtudest [1,2]. Üle 80%-i lapsea ALL juhtudest on B-eellasrakuline ALL (**BCP-ALL**) [3–5] ning neist üle 95%-i on Philadelphia kromosoom-negatiivsed (Ph-) [2,5,6]. Enamus ägeda leukeemia sümptome on mittespetsiifilised nagu väsimus, nõrkus, õhupuudus ja valu [7]. Erütrotsüütide vähesusest tuleneb aneemia. Neutrofiilide vähesuse tõttu on haiged vastuvõtlikumad igasuguste infektsioonide suhtes. Trombotsüütide vähesusest võib nahale tekkida peenetäpiline lööve, väiksemadki vigastused veritsevad kaua, ka ninaverejooksud on sagedased [7].

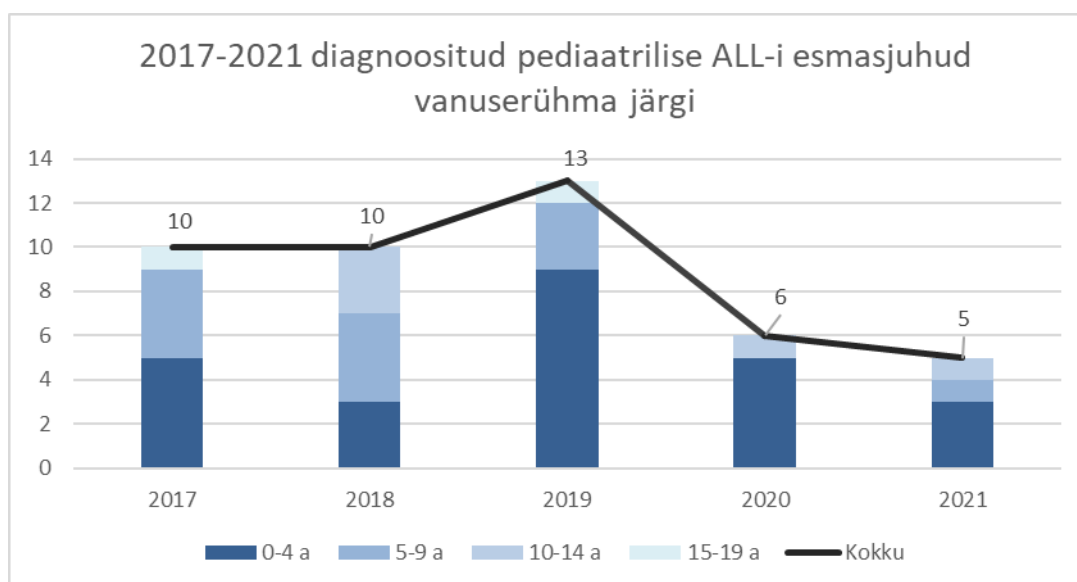
Pediaatriliste ALL-iga patsientide riskistaatuse määramiseks kasutatakse IntReALL (*International study for the treatment of childhood relapsed ALL*) klassifikatsiooni (Tabel 1).

Tabel 1. IntReALL kriteeriumid riski määramiseks esimese retsidiivi korral [8,9]

Retsidiivi paige	Aeg retsidiivni		
	Väga varajane (<18 kuud pärast esmadiagnoosi)	Varajane (≥18 kuud pärast esmadiagnoosi ja <6 kuud pärast esmase ravi lõpetamist)	Hiline (≥6 kuud pärast esmise ravi lõpetamist)
Isoleeritud ekstramedulaarne	Kõrge risk	Tavaline risk	Tavaline risk
Isoleeritud luuüdi	Kõrge risk	Kõrge risk	Tavaline risk
Kombineeritud	Kõrge risk	Tavaline risk	Tavaline risk

Epidemioloogia

Vähiregistri viimase viie aasta (2017-2021) andmetel diagnoositi ALL kokku 69 isikul: 44 lapsel ja noorukil (vanuses 0-19 aastat) ning 25 täiskasvanul. Aasta lõikes diagnoositakse Eestis ALL 5-13 lapsel aastas, kõige sagedamini vanuserühmas 0-4 aastat [10].



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

Haiguskoormus

Enamik lapsi saavutavad esmase ravi järgselt pikaajalise remissiooni ja loetakse tervenenuks, kuid **ligikaudu 15-20% kogevad retsidiivi** [11–13]. Pediatriline retsidiveerunud ALL on haruldane kuid surmaga lõppev haigus. Kuigi retsidiveerunud/refraktaarne (R/R) BCP-ALL esineb ainult 0,09 lapsel 100 000 kohta, lõppeb see üle poolte (50-70%) laste jaoks surmaga [11].

Patsiendi riskistaatus mõjutab elulemusprognosi: **Kõrge riskiga patsientide 2-aasta elulemusmäär on 39,8%**, rohkem kui poole madalam kui keskmise riskiga patsientidel (89,0%) [14]. 5-aasta elulemus on vastavalt 15-25% vs 50-80% [15,16].

Lisaks on mitme ravimiga keemiaravi skeemid väga toksilised ja vajavad korduvaid ja/või pikaageid haiglaravi perioode, põhjustades patsientidele, nende peredele ja tervishoiusüsteemile märkimisväärset koormust [17,18]. Süstemaatiline kirjandusülevaade ALL-iga laste tervisega seotud elukvaliteedist näitas, et nende laste elukvaliteet on oluliselt halvenenud võrreldes terve elanikkonna normide või õdede-vendadega [17]. ALL-i ravi ajal peavad lapsed palju koolist puuduma, ning immuunpuudulikkusest tulenev vastuvõtlikkus haigustele piirab laste võimalusi sotsialiseeruda [17].

Pediaatrilise ALL-i mõju ulatub patsiendist kaugemale ja sellel võib olla oluline negatiivne mõju pereliikmete elukvaliteedile [19,20]. ALL-iga diagnoositud laste vanemad võivad kogeda tõsist ärevust, traumat ja leina ning seetõttu peavad nad lisaks lapse haigusele tegelema ka oma psühholoogilise stressi haldamisega [19,20].

ALL ravi

ALL ravi eesmärk on saavutada pikaajaline remissioon. Aastakümneid on BCP-ALL-iga laste ravi alustalaks olnud keemiaravi skeemid, mis koosnevad kolmest faasist [5,7,21]:

- **Induktsioon** – selle etapi eesmärk on saavutada remissioon. Sagedaselt kasutatud ravimid selles etapis on vinkristiin, kortikosteroidid ja asparaginaas, enamasti lisatakse ka antratsükliin (doksorubitsiin või daunorubitsiin).
- **Konsolidatsioon/intensifikatsioon** – selles etapis kinnistatakse juba saavutatud raviefekti, püüdes hävitada jääkhaigust. Sagedaselt kasutatud ravimid on merkatopuriin, tioguaaniin, metotreksaat, tsüklofosfamiid, etoposiid ja tsütarabiin.
- **Säilitusravi** – see etapp on vähem intensiivne ning on mõeldud eelnevate ravifaaside käigus ellujäänud kasvajakude hävitamiseks. Sagedaselt kasutatud ravimid on metotreksaat ja merkatopuriin.

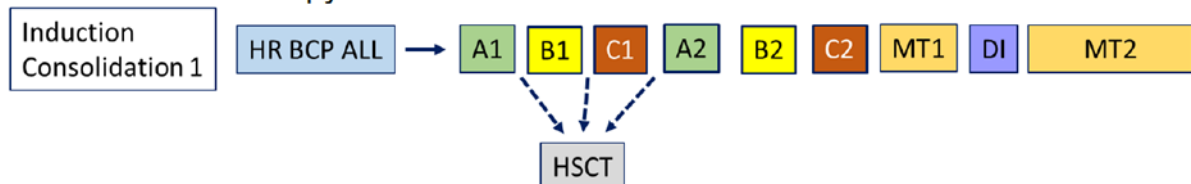
Kesknärvisüsteemi haaratuse korral saavad patsiendid tüüpiliselt lisaks intratekaalset keemiaravi või kiiritusravi [5,21].

Allogeenne tüvirakkude siirdamine (alloHCT) on variant patsientidele, kellel on kõrge risk ravi ebaõnnestumiseks [5,11,22,23], kuid kuna see protseduur on seotud tüsistuste ja suremusriskiga, kasutatakse seda peamiselt kõige kõrgema retsidiiviriskiga patsientidel, eriti neil, kellel on juba esinenud mitu retsidiivi [5,11,21,23,24].

R/R ALL ravi

Kõrge riskiga esimese retsidiivi korral saavad patsiendid nn päästeravi (ingl *salvage therapy*), mis tüüpiliselt koosneb induktsiooni faasist, kolme plokki konsolidatsioonravi faasist ja säilitusravist. Eestis kasutatakse pediatriliste patsientide ravis **ALLTogether** protokoll (Joonis 2) [25]. Protokollis soovitatakse kõrge riskiga patsientidele manustada induktsioonravi, millele järgneb 6-nädalane konsolideerimine (*“Consolidation I”*). Pärast seda peavad HSCT-sobilikud patsiendid saama 3 täiendavat plokki (A1 kuni C1) konsolideerimisravi, millele järgneb tüvirakkude siirdamine. HSCT-sobimatud patsiendid peaksid saama 6 plokki (A1 kuni C2) konsolideerimisravi, millele järgneb 1 plokk säilitusravi (MT1), 1 plokk hilinenud intensiivravi (DI) ja lõpuks pikaajaline säilitusravi (MT2), mis kestab kaks aastat alates 1. konsolideerimise algusest.

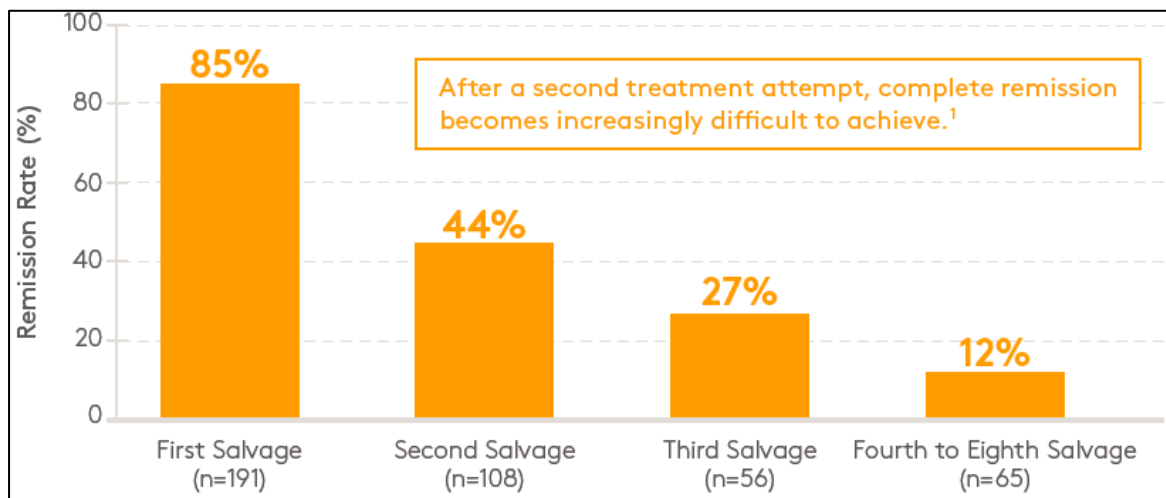
BCP HR-chemotherapy outline



Joonis 2. Kõrge riskiga BCP-ALL keemiaravi skeem ALLTogether protokoll järgi

Retsidiveeruva või refraktaarse (R/R) ALL-i ravi raskendab see, et retsidiveerunud blastid on oma olemuselt keemiaravi suhtes resistentsemad võrreldes ravinaiivsete blastidega. Seetõttu on keemiaravi efektiivsus piiratud ja iga järgmise raviga saavutab üha vähem patsiente täieliku ravivastuse [6]

(Joonis 3). Parimate ravitulemuste jaoks R/R populatsioonis on oluline saavutada ja säilitada täielik remissioon juba esimese päästeravi ajal.



Joonis 3. Pediaatrilise ALL-i remissiooni määrad ravirea lõikes [6]

Blinatumomab

Blinatumomab on bispetsiifiline T-rakke siduv (BiTE) molekul, mis vahendab T-rakkude ja kasvajakarake vahelise tsütolüütilise sünni tekkimist, vabastades proteolüütilised ensüümid, mis tapavad nii vohavaid kui ka puhkavaid sihtrakke.

Blinatumomab on näidustatud osana konsolideerivast ravist 1-aastaste või vanemate laste raviks, kellel on Philadelphia kromosoom-negatiivne CD19-positiivne BCP-ALL ning suure taasretsidiiveerumise riskiga esimene retsidiiv. **Kliinilised uuringud sellel näidustusel on tõendanud, et blinatumomab pikendab oluliselt üldist elulemust, retsidiivivaba elulemust ning on oluliselt vähem toksiline kui keemiaravi** [8,14].

ESMO ja NCCN ravijuhised on andnud blinatumomabile tugevaimad (vastavalt I,A ja Kategooria 1) soovitusel pediaatrilise R/R Ph- BCP-ALL esimese retsidiivi ravina kõrge riskiga patsientidel [2,26].

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Teostati otsing PubMed andmebaasis kasutades märksõnu „*blinatumomab*“ ja „*high risk first relapse*“, ning piirangut „*clinical trial*“.

Kokku leiti 5 kliiniliste uuringute publikatsiooni. Otsingu tulemustest eemaldati kaks publikatsiooni (üks kulutõhususuuring, üks uuring Ph+ populatsioonis).

Taotluses on kirjeldatud järgnevad kolm publikatsiooni, mis uurisid blinatumomabi efektiivsust Ph-negatiivsetel B-cellsarakulise ALL-iga pediaatrilistel patsientidel, kellel on suure taasretsidiiveerumise riskiga esimene retsidiiv:

- **Uuring 20120215 (NCT02393859)** [8]: *Locatelli et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell*

Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Mar 2;325(9):843-854. doi: 10.1001/jama.2021.0987.

- **Uuringu 20120215 post-hoc MRD staatuse analüüs** [27]: *Locatelli et al. Blinatumomab overcomes poor prognostic impact of measurable residual disease in pediatric high-risk first relapse B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2022 Aug;69(8):e29715. doi: 10.1002/pbc.29715.*
- **Uuring COG AALL1331 (NCT02101853)** [14]: *Brown et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Mar 2;325(9):833-842. doi: 10.1001/jama.2021.0669.*

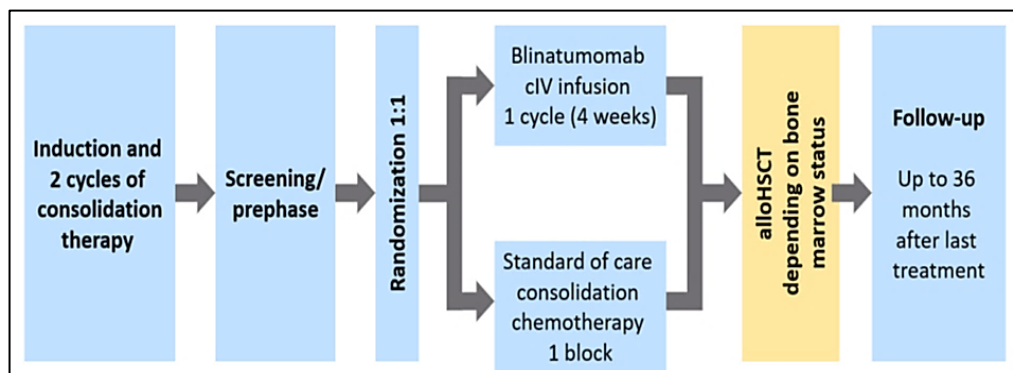
4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Uuring 20120215 (NCT02393859) [8,27] oli randomiseeritud mitmekeskuseline kontrollrühmaga 3. faasi uuring.

Uuringusse sobivad patsiendid olid vanuses 28 päeva kuni 18 aastat, neil oli Philadelphia kromosoom-negatiivse B-eellasrakulise ALL-i suure taasretsidiveerumise riskiga esimene retsidiiv ning <25% blaste luuüdis. Haiguse suure taasretsidiveerumise riskiga patsiendid määratleti IntReALL-i kriteeriumite järgi. Patsiendid, kellel oli kliiniliselt oluline ja ravi vajav kesknärvisüsteemi patoloogia (nt ebastabiilne epilepsia) või tõendeid kesknärvisüsteemi haaratusest ALL-iga, jäeti uuringust välja. Patsiendid registreeriti ja juhuslikustati pärast induktsioonravi ja 2 konsolideeriva keemiaravi plokki.

Patsiendid juhuslikustati suhtes 1 : 1 saama kas blinatumomabi või kolmandat tavapärase konsolideeriva keemiaravi plokki (kõrge riski konsolideeriv ravi 3 (*high-risk consolidation 3, HC3*)). Patsiendid, kes saavutasid täieliku remissiooni blinatumomabi või HC3 järgselt võisid läbida allogeense tüvirakkude siirdamise (alloHSCT).



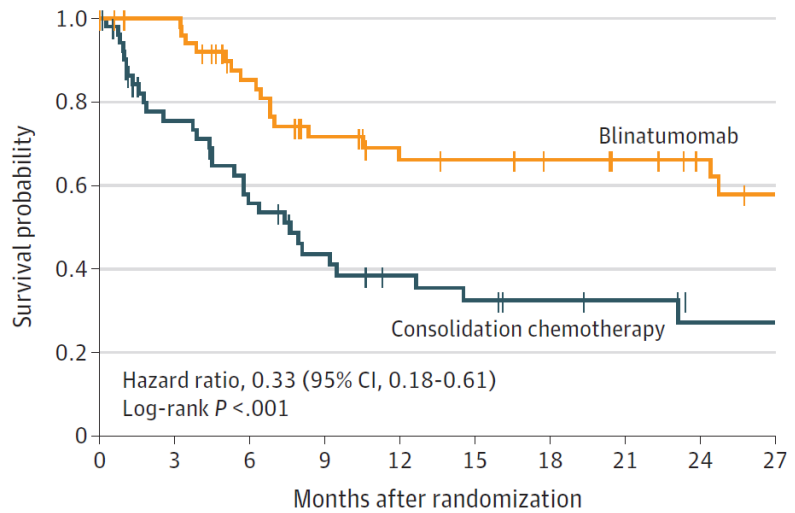
Joonis 4. Uuringu 20120215 disain

Uuringurühmade demograafilised ja ravielsed parameetrid olid hästi tasakaalustatud (vt Tabel 2). Ühelegi osalejale ei olnud varem HSCT-d tehtud.

Tabel 2. Demograafilised ja ravielised parameetrid uuringus 20120215		
	Blinatumomab (n=54)	Tavapärase keemiaravi (n=54)
Vanus, %		
<1 aasta	0%	0%
1...9 aastat	72%	70%
≥10...18 aastat	28%	30%
Meessoost, %	56%	41%
Geneetiliste anomaaliade esinemus, %		
Ei	63%	54%
Jah	37%	46%
Hea prognoos	15%	19%
Halb prognoos	13%	17%
Ekstramedullaarne retsidiiv, %		
Ei	81,5%	74,1%
Jah	18,5%	25,9%
Tsütomorfologia, %		
Blaste < 5%	100%	94%
Blaste ≥ 5% ja < 25%	0%	4%
Blaste ≥ 25%	0%	0%
Mittehinnatav	0%	2%
Aeg esmadiagnoosist retsidiivini, %		
<18 kuud	35,2%	40,7%
≥18-30 kuud	59,3%	51,9%
>30 kuud ⁴	5,6%	7,4%
MRD tase, %		
≥10 ⁻⁴	18,5%	24,1%
<10 ⁻⁴	37,0%	40,7%
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Blinatumomabi ravirühma patsiendid said ühe tsükli blinatumomabi pideva intravenoosse infusioonina annuses 15 µg/m ² ööpäevas 4 nädala vältel (maksimaalne ööpäevane annus ei tohtinud ületada 28 µg/ööpäevas). Kõrvaltoimete korral oli võimalik annust kohandada.	
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Konsolidatsioon keemiaravi IntReALL HR 2010 protokoll järgi: kõrge riski konsolideeriv ravi 3 (<i>high-risk consolidation 3, HC3</i>)	
4.2.4 Uuringu pikkus	Patsiente kaasati uuringusse vahemikus november 2015 kuni juuli 2019. Kui 50% kõikidest EFS sündmustest pood esinenud (17.07.2019), soovitas sõltumatu jälgimiskomitee patsientide uuringusse registreerimise peatada, kuna blinatumomabi eelnevalt kindlaksmääratud efektiivsusparemuse kriteerium oli täidetud (saavutatud p<0,001 oli väiksem kui eelmääratud 0,004 lävi). Mediaan jälgimisaeg oli EFS puhul 22,4 kuud ja OS puhul 19,5 kuud.	
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	Sündmusvaba elulemus (<i>event free survival, EFS</i>).	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Blinatumomab pikendas oluliselt sündmusvaba elulemust võrreldes tavapärase keemiaraviga: 24-kuu EFS määr oli blinatumomabi rühmas 66,2% (95% CI 50,1-78,2) ja keemiaravi rühmas 27,1% (95% CI 13,2-43,0) (HR 0,33; 95% CI 0,18-0,61; p<0,001) (Joonis 5).	

Blinatumomabi EFS-kasu ilmnes kõikides hinnatud alarühmades (Joonis 6).

A Event-free survival



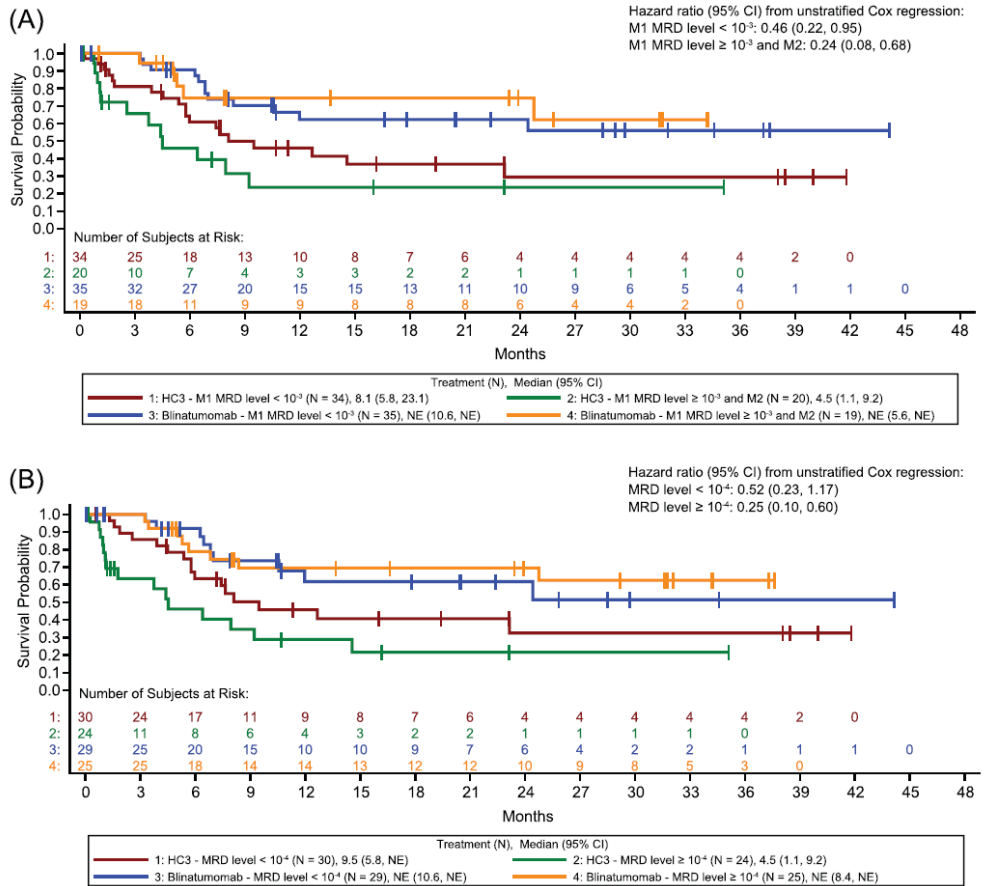
No. at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Blinatumomab	54	50	38	29	24	23	21	19	16	13	
Chemotherapy	54	35	25	17	13	11	9	8	5	5	

Joonis 5. Sündmusvaba elumus (EFS), blinatumomab vs tavapärane keemiaravi

Subgroup	No. of events/No. treated (%)		Hazard ratio (95% CI)	Favors	
	Blinatumomab	Consolidation chemotherapy		blinatumomab	consolidation chemotherapy
Age, y					
1-9	12/39 (30.8)	23/38 (60.5)	0.37 (0.18-0.74)		
>9	5/15 (33.3)	8/16 (50.0)	0.32 (0.10-1.01)		
Minimal residual disease at end of induction					
<10 ⁻³ Blast cells	12/35 (34.3)	19/34 (55.9)	0.46 (0.22-0.95)		
≥10 ⁻³ Blast cells	3/15 (20.0)	9/16 (56.3)	0.21 (0.05-0.78)	←	
Minimal residual disease before treatment start					
<10 ⁻⁴ Blast cells	6/25 (24.0)	13/26 (50.0)	0.42 (0.16-1.11)		
≥10 ⁻⁴ Blast cells	11/29 (37.9)	18/28 (64.3)	0.32 (0.15-0.68)		
Sex					
Male	9/30 (30.0)	14/22 (63.6)	0.20 (0.08-0.47)	←	
Female	8/24 (33.3)	17/32 (53.1)	0.54 (0.23-1.26)		
Time to relapse, mo					
<18	6/19 (31.6)	14/22 (63.6)	0.21 (0.07-0.59)	←	
≥18 and ≤30	10/32 (31.3)	17/28 (60.7)	0.43 (0.20-0.95)		
Extramedullary disease at relapse					
Yes	4/10 (40.0)	8/14 (57.1)	0.53 (0.16-1.78)		
No	13/44 (29.5)	23/40 (57.5)	0.34 (0.17-0.67)		

Joonis 6. EFS patsientide alarühmades

MRD-staatuse *post hoc* analüüs leidis, et blinatumomab parandas EFS tulemust võrreldes keemiaraviga sõltumata MRD staatusest induktsioonravi lõpus ja teise konsolidatsioonravi lõpus.



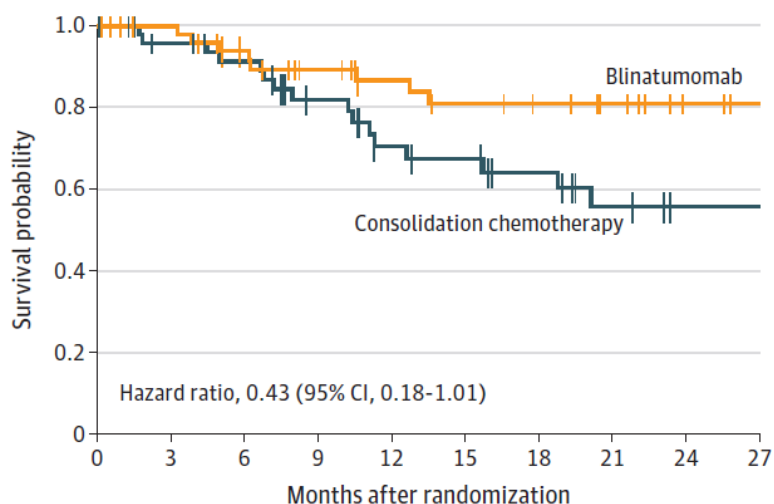
Joonis 7. Blinatumomabi ja keemiaravi EFS tulemused vastavalt MRD staatusle (<10⁻⁴ versus ≥10⁻⁴) A) induktsioonravi lõpus ja B) teise konsolidatsioonravi lõpus

4.2.7 Teised tulemusnäitajad

- Üldine elulemus (OS)
- Retsidiivide kumulatiivne esinemissagedus
- Minimaalse residuaalhaiguse (MRD) remissioon ravi lõpus
- Elulemus 100 päeva pärast alloHSCT
- Ohutus

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Üldine elulemus
Mediaanse jälgimisajaga 19,5 kuud oli esinenud 24 surma, blinatumomabi rühmas 8 (14,8%) ja võrdlusrühmas 16 (29,6%). OS-i riskitiheduse suhe (HR) oli 0,43 (95% CI 0,18-1,01).

B Overall survival

No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Blinatumomab	54	50	42	36	31	28	26	23	18	16
Chemotherapy	54	45	41	30	23	21	17	12	9	9

Joonis 8. Üldine elulemus (OS), blinatumomab vs tavapärase keemiaravi**Minimaalse residuaalhaiguse (MRD) remissioon ravi lõpus**

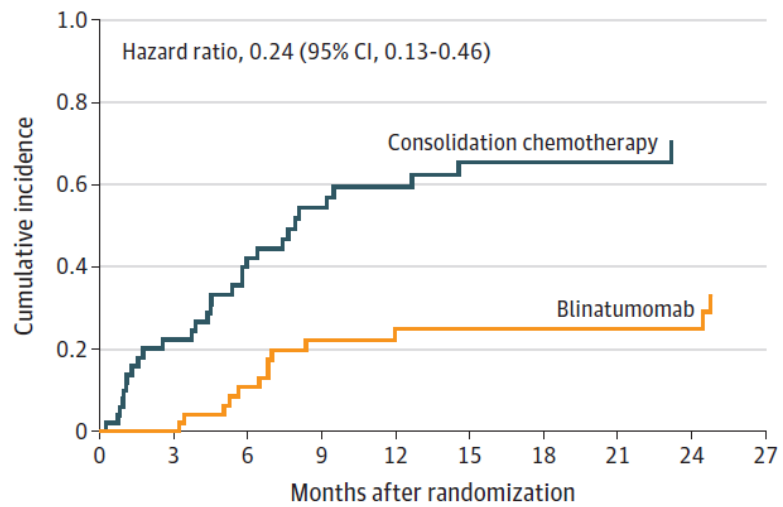
MRD oli defineeritud kui blastide arv 10^{-4} 29 päeva jooksul pärast ravi alustamist. Blinatumomabi rühmas saavutati MRD-remissioon 90% patsientidel (44/49) ja keemiaravi rühmas 54% patsientidel (26/48) (absoluutne erinevus 35,6%; 95% CI 15,6-52,5).

Patsientide alarühmas, kes olid algtasemel MRD-remissioonis, säilis enamikul remissioon: 85% blinatumomabi rühmas ja 87% konsolideeriva keemiaravi rühmas.

Patsientide alarühmas, kellel oli algtasemel tuvastatav minimaalne jääkhaigus ($>10^{-4}$), saavutasid 93% blinatumomabiga ravitutest (27/29) MRD-remissiooni, võrreldes 24%-iga (6/25) keemiaravi rühmas (absoluutne erinevus 69,1%; 95% CI, 45,4%-85,5%).

Retsidiivide kumulatiivne esinemissagedus

Retsidiiv esines 24,1% patsientidel blinatumomabi rühmas ja 53,7% patsientidel keemiaravi rühmas. Retsidiivide kumulatiivne esinemissagedus 24. kuul oli **24,9%** (95% CI 13,2-38,5) blinatumomabi rühmas ja **70,8%** (95% CI 50,7-83,9) keemiaravi rühmas. Retsidiivide kumulatiivse esinemissageduse HR oli 0,24 (95% CI 0,13-0,46).

C Cumulative incidence of relapse

No. at risk

Blinatumomab	54	51	39	30	25	24	22	20	17	14
Chemotherapy	54	36	26	18	14	12	10	9	6	6

Joonis 9. Retsidiivide kumulatiivne esinemissagedus**Elulemus 100 päeva pärast alloHSCT-d**

Kuna selles kliinilises uuringus osalesid kõrge retsidiivi riskiga patsiendid, oli eesmärk, et kõik täieliku remissiooni saavutanud patsiendid läbiksid alloHSCT. 48 patsiendile (88,9%) blinatumomabi rühmas ja 38-le (70,4%) konsolideeriva keemiaravi rühmas tehti alloHSCT. Nendest patsientidest 56,3% blinatumomabi rühmas ja 47,4% keemiaravi rühmas said raviskeemi osana kogu keha kiiritusravi; 8,3% patsientidest (4/48) blinatumomabi rühmas ja 10,5% (4/38) konsolideeriva keemiaravi rühmas surid siirdamisega seotud tüsistuste tõttu ning vastavalt 6,3% ja 21,1% surid pärast alloHSCT saamist retsidiivi tõttu.

Elulemus 100 päeva pärast alloHSCT-d oli konsolideeriva keemiaravi rühmas 5,6% (95% CI 1,4-20,5) ja blinatumomabi rühmas 4,2% (95% CI, 1,1-15,6). Mediaanaeg surmani jäi saavutamata.

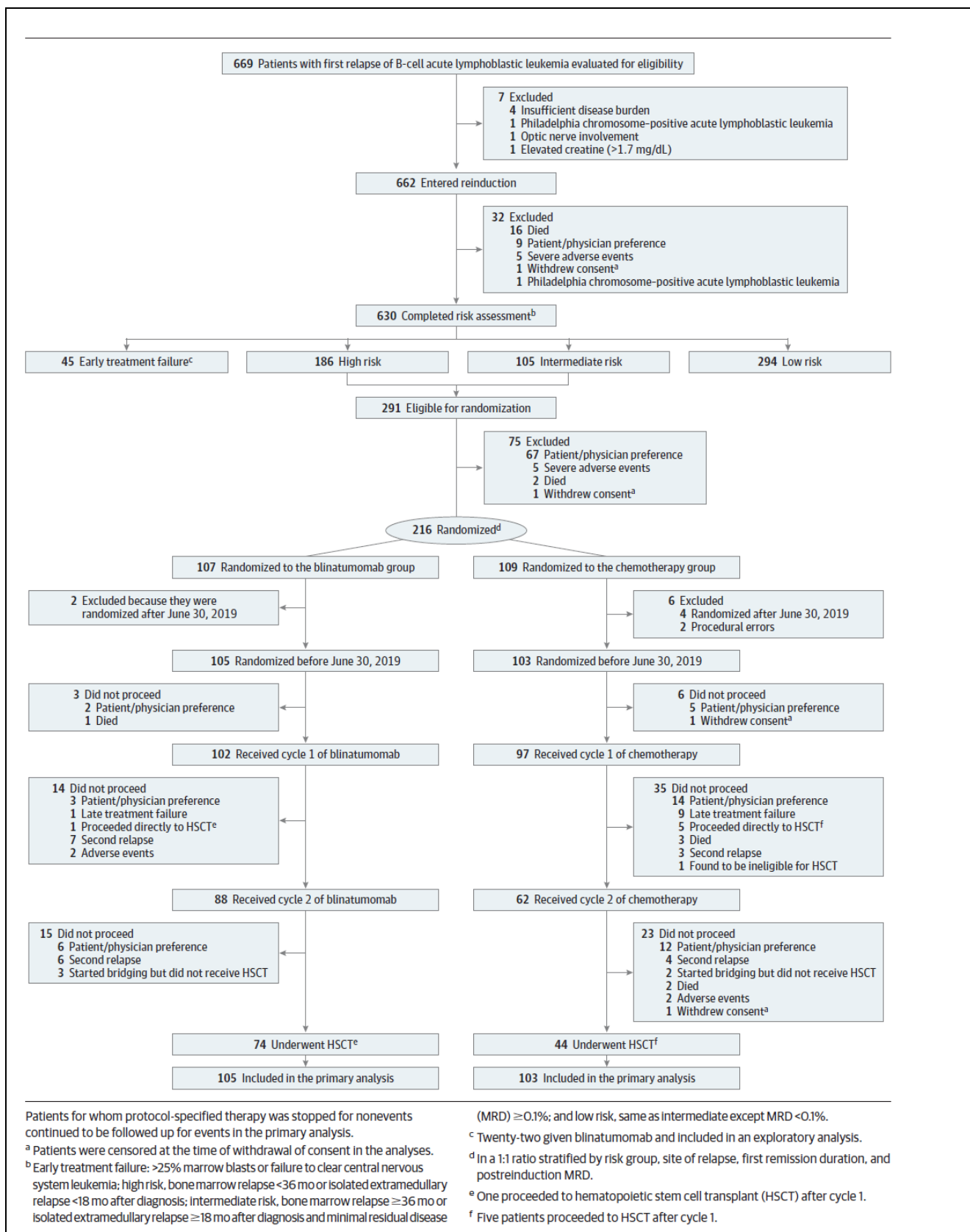
Ohutus

Kõrvaltoimeid esines kõigil patsientidel blinatumomabi rühmas ja 96,1% patsientidel keemiaravi rühmas. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed blinatumomabi rühmas olid palavik (82%), iiveldus (41%), peavalu (35%), stomatiit (35%) ja oksendamine (30%).

3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimeid esines 57% patsientidel blinatumomabi rühmas ja 82% patsientidel keemiaravi rühmas. Kõige sagedasemad 3. ja kõrgema raskusastme kõrvaltoimed blinatumomabi rühmas olid trombotsütopeenia ja stomatiit (mõlemad 18,5%), neutropeenia (16,7%) ja aneemia (14,8%).

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 24% patsientidel blinatumomabi rühmas ja 43% patsientidel keemiaravi rühmas. Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed

	<p>blinatumomabi rühmas olid neuroloogilised sümptomid ja krambid (mõlemad 3,7%).</p> <p>Tsütokiinide vabanemissündroomi esines kahel patsiendil blinatumomabi rühmas ja ühel patsiendil keemiaravi rühmas. Kõik juhud olid raskusastmega 1 või 2.</p>
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p>	<p>Uuring COG AALL1331 (NCT02101853) [14] oli randomiseeritud kontrollitud 3. faasi uuring, mis viidi läbi 155 haiglas USA-s, Kanadas, Austraalias ja Uus-Meremaal.</p> <p>Uuringusse kaasati B-ALL Ph⁻ patsiente vanuses 1-30 aastat, kellel oli esinenud esimene retsidiiv. Uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid varasemalt saanud blinatumomabi või HSCT.</p> <p>Kõik patsiendid said 4-nädalase keemiaravi re-induktsiooni, mille järgselt juhuslikustati patsiendid saama kas blinatumomabi (n=105) või keemiaravi (n=103). Mõlemas ravirühmas järgnes re-induktsioonravile siirdamine.</p> <p>Patsientide riskigrupid olid defineeritud järgnevalt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Varajane ravi ebaõnnestumine: blastid luuüdis >25% või kesknärvisüsteemi leukeemia püsimine; • Kõrge risk: luuüdi (sealhulgas isoleeritud luuüdi ing kombineeritud luuüdi ja ekstramedullaarne) retsidiiv vähem kui 36 kuud pärast diagnoosi või isoleeritud ekstramedullaarne retsidiiv vähem kui 18 kuud pärast diagnoosi; • Keskmine risk: luuüdi retsidiiv vähemalt 36 kuud pärast diagnoosi või isoleeritud ekstramedullaarne retsidiiv vähemalt 18 kuud pärast diagnoosi ja MRD on $\geq 0,1\%$; • Madal risk: luuüdi retsidiiv vähemalt 36 kuud pärast diagnoosi või isoleeritud ekstramedullaarne retsidiiv vähemalt 18 kuud pärast diagnoosi ja MRD $< 0,1\%$. <p>Käesolevalt on esitatud Brown jt (2021) [14] publitseeritud tulemused esimeses kolmes riskigrupis.</p>



Joonis 10. Patsientide liikumine uuringus COG AALL1331

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

Blinatumomabi ravirühma patsiendid said kaks tsüklit blinatumomabi pideva intravenoosse infusioonina annuses 15 µg/m² ööpäevas 28 päeva jooksul, millele järgnes 7 päeva ravipausi.

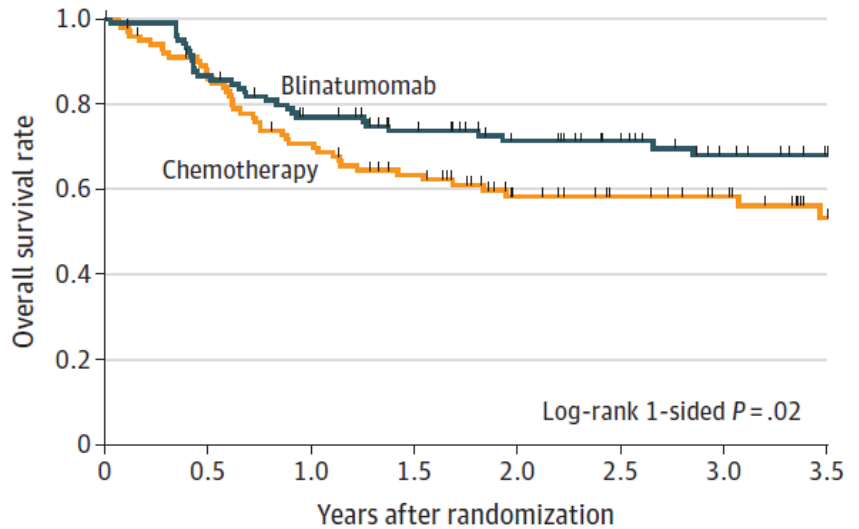
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Kontrollrühm sai kaks 4-nädalast tsüklit keemiaravi vastavalt UKALLR3 protokollile.</p>																														
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Mediaanne jälgimisaeg oli 2,9 aastat. Esimese planeeritud vaheanalüüsi järgselt (sept 2019) soovitas andmete ja ohutuse jälgimiskomitee lõpetada kõrge ja keskmise riskiga patsientide randomiseerimise, kuna esmased tulemused koosvaadatuna viitasid blinatumomabi olulisele kasule keemiaravi ees (pikem haigusvaba ja üldine elulemus, madalam raskete kõrvaltoimete esinemismäär, kõrgem MRD-negatiivsuse määr), mistõttu oli ebaeetiline jätkata randomiseerimist. Uuringu tulemuste tõlgendamisel tuleb silmas pidada, et planeeritust väiksema valimi tõttu oli uuringu võimsus liialt väike statistiliselt olulise erinevuse kinnitamiseks.</p>																														
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p>	<p>Haigusvaba elulemus (<i>disease free survival, DFS</i>), defineeritud kui aeg randomisatsioonist kuni hilise ravi ebaõnnestumiseni ($\geq 5\%$ blaste luuüdis pärast esimest randomiseeritud ravikuuri), retsidiivi, teise pahaloomulise kasvaja esinemise või surmani.</p>																														
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Mediaanse jälgimisajaga 2,9 aastat oli 2-aasta DFS määr blinatumomabi rühmas 54,4% ja keemiaravi rühmas 39,0% (HR 0,70; 95% CI 0,47-1,03). Vahe ei olnud statistiliselt oluline (p=0,03).</p> <div data-bbox="496 1093 1348 1702"> <p>A Disease-free survival</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">No. of patients at risk</th> <th>0</th> <th>0.5</th> <th>1.0</th> <th>1.5</th> <th>2.0</th> <th>2.5</th> <th>3.0</th> <th>3.5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Blinatumomab</td> <td>105</td> <td>80</td> <td>64</td> <td>52</td> <td>47</td> <td>38</td> <td>33</td> <td>25</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Chemotherapy</td> <td>103</td> <td>70</td> <td>51</td> <td>40</td> <td>27</td> <td>23</td> <td>19</td> <td>12</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Joonis 11. Haigusvaba elulemus (DFS) uuringus COG AALL1331</p> </div>	No. of patients at risk		0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	Blinatumomab	105	80	64	52	47	38	33	25		Chemotherapy	103	70	51	40	27	23	19	12	
No. of patients at risk		0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5																						
Blinatumomab	105	80	64	52	47	38	33	25																							
Chemotherapy	103	70	51	40	27	23	19	12																							
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Üldine elulemus (OS) • MRD-negatiivsus (<0,01%) • HSCT läbimise määr • Ohutus 																														

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Üldine elulemus (OS)

2-aasta OS määr blinatumomabi rühmas oli **71,3%** ja keemiaravi rühmas **58,4%** (HR 0,62; 95% CI 0,39-0,98). Vahe oli statistiliselt oluline (**p=0,02**).

B Overall survival



No. of patients at risk

Blinatumomab	105	91	77	67	56	47	38	32
Chemotherapy	103	86	69	56	40	34	29	17

Joonis 12. Üldine elulemus (OS) uuringus COG AALL1331

MRD-negatiivsus (<0,01%)

Pärast esimest randomiseeritud ravitsükli saavutati blinatumomabi rühmas oluliselt rohkem MRD-negatiivsust võrreldes keemiaraviga, vastavalt **75% ja 32%** (erinevus 43%; 95% CI 31-55; **p<0,001**).

Oluline erinevus MRD-negatiivsuses säilis teise ravitsükli järgselt, vastavalt 66% ja 32% (erinevus 34%; 95% CI 21-46; **p<0,001**).

HSCT läbimise määr

Blinatumomabi rühmas said oluliselt rohkem patsiente HSCT võrreldes keemiaravi rühmaga: vastavalt **70% ja 43%** (erinevus 27%; 95% CI 15-41; **p<0,001**).

Ohutus

3.ja 4. raskusastme kõrvaltoimeid esines blinatumomabi rühmas vähem kui keemiaravi rühmas, vastavalt 76% ja 91%.

Kõige sagedasemad (vähemalt 25% patsientidel) 3. ja kõrgema raskusastme kõrvaltoimed blinatumomabi rühmas olid lümfoopenia (36%), neutroopenia (33%) ja leukopeenia (25%). Kõik blinatumomabiga seotud kõrvaltoimed taandusid täielikult ning kõrvaltoimetega seotud surmasid ei esinenud.

Keemiaravi rühmas olid sagedasemad (vähemalt 25% patsientidel) 3. ja kõrgema raskusastme kõrvaltoimed neutroopenia (59%), leukopeenia (57%),

	trombotsütopeenia (58%), aneemia (53%), febrilne neutropeenia (44%), infektsioon (40%), kõrgeenenud ALAT (39%), lümfopeenia (31%) ja mukosiit (26%).
--	--

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ esinemissagedus	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 kõrvalnähtud, 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 kõrvalnähtud:</u> 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 käsitlemine kuni taandumiseni võib tingida vajaduse katkestada või lõpetada ravi BLINCYTO'ga. Krambihoo korral on näidustatud sekundaarne profülaktika sobivate antikongvulsantidega (nt levetirasetam).</p> <p><u>Infektsioonid:</u> 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.</p>	

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

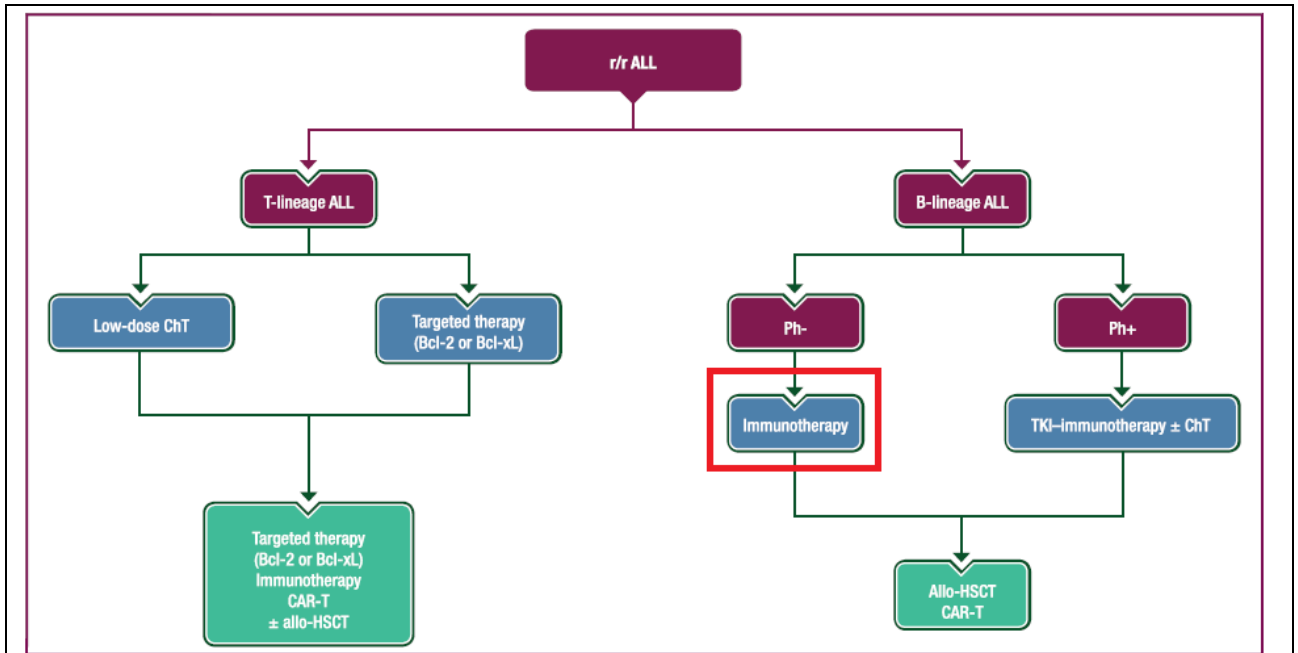
-

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

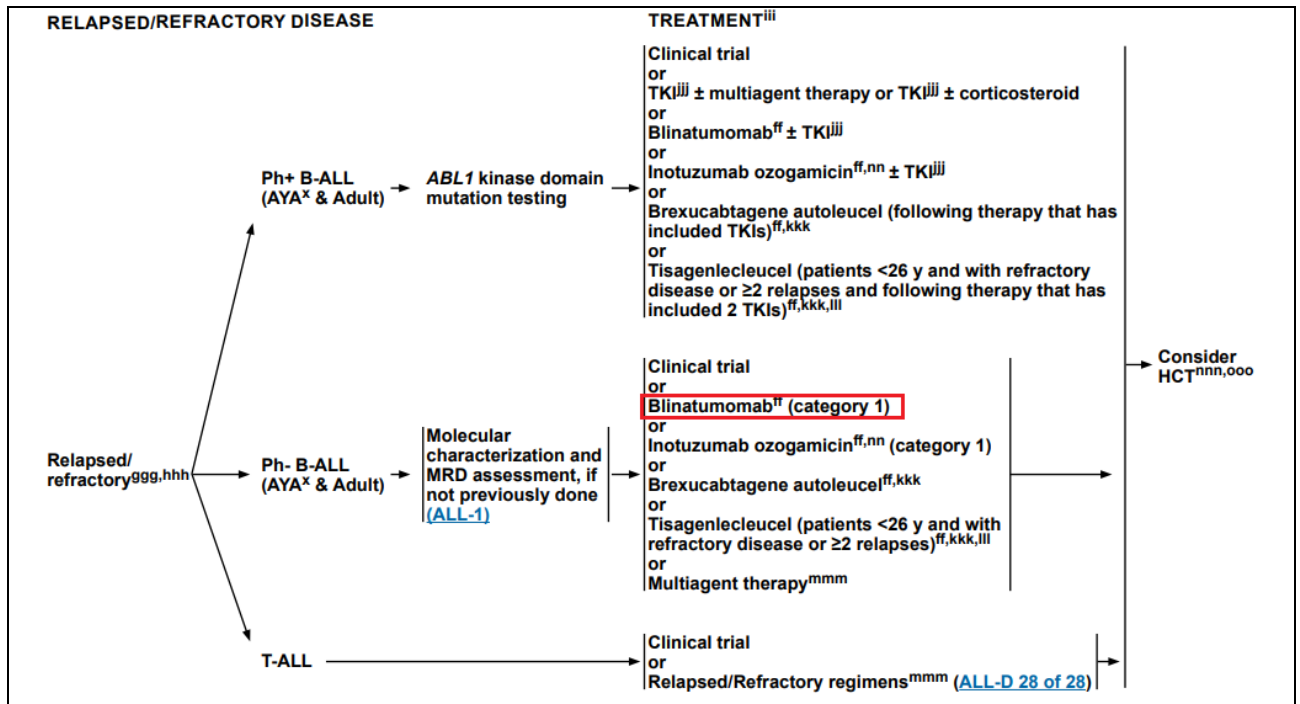
Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
-------------------	-------------	-------------------------

1. Tervishoiuteenused	Ägeda lümfoidse leukeemia kemoterapiakuur (kood 306R)		
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 soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. ESMO [26]	2024	<u>Soovitused R/R ALL raviks (vanuserühm täpsustamata):</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blinatumomabi monoravi on parem kui standardne keemiaravi. ▪ Enne blinatumomabiga ravi alustamist tuleks kaaluda kasvaja koormuse vähendamist. 	I, A IV, B
		<u>Soovitused R/R ALL raviks (vanuserühm täpsustamata):</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inotuzumabosogamitsiini (INO) monoravi on parem kui standardne keemiaravi. ▪ R/R ALL patsiendid on alloHSCT kandidaadid, kuid minimaalset jääkhaigust tuleb oluliselt vähendada sildava ravi abiga. ▪ Immuunkontrollpunkti inhibiitorid (ICI) on uus sihtravi valdkond ja võivad olla eriti paljutootavad, kui neid kombineerida teiste immuunravidega, nt blinatumomab. 	I, A. Märkus: INO on EMA poolt heakskiidetud ainult täiskasvanute raviks. IV, B III, B



Joonis 13. ESMO ravi algoritm R/R ALL patsientidel [26]

2. NCCN [2]	2024	<p>Laste ja noorukite Ph- B-ALL ravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blinatumomab ▪ Inotuzumabosogamitsiin (INO) ▪ Breksukabtageen autoleutseel (BA) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisageenlekleutseel (<26-aastased patsiendid, kellel on refraktaarne haigus või ≥2 retsidiivi) ▪ Mitme ravimiga keemiaravi ▪ Kliiniline uuring 	<p>Kategooria 1</p> <p>Kategooria 1.</p> <p>Kategooria 2A.</p> <p>Märkus: INO ja BA on EMA poolt heakskiidetud ainult täiskasvanute raviks.</p> <p>Kategooria 2A</p> <p>Kategooria 2A</p> <p>Kategooria 2A</p>
-------------	------	--	--



Joonis 14. NCCN ravialgoritm R/R Ph– B-ALL patsientidel [2]

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisesest 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.

Blinatumomabi monoterapia on näidustatud osana konsolideerivast ravist 1-aastaste või vanemate laste raviks, kellel on Philadelphia kromosoom-negatiivse CD19-positiivse B-eellasrakulise ägeda lümfoblastleukeemia suure taasretsidiiveerumise riskiga esimene retsidiiv.

Eestis ravitakse seda patsiendirühma tavapärase keemiaraviga.

Taotletaval näidustusel on blinatumomabi paremust üle tavapärase keemiaravi tõendatud kahes randomiseeritud kontrollitud 3. faasi kliinilises uuringus: **Uuring 20120215** (NCT02393859) [8,27] ja **COG AALL1331** (NCT02101853) [14].

Mõlemas uuringus ilmnisid blinatumomabi olulised efektiivsus- ja ohutuseelised keemiaravi ees juba varakult, mistõttu peatati eetilistel kaalutlustel patsientide uuringusse registreerimine ja randomiseerimine varem kui protokollis planeeritud. Vaatamata kavandatust väiksemale valimile, demonstreeriti blinatumomabi olulist paremust tavapärase keemiaravi ees:

- 2-aasta sündmusvaba elulemus (**EFS**) oli blinatumomabi rühmas oluliselt kõrgem kui keemiaravi rühmas: vastavalt 66,2% ja 27,1% (HR 0,33; 95% CI 0,18-0,61; **p<0,001**) [8].
 - Retsidiivide kumulatiivne esinemissagedus 24. kuul oli ravirühmades vastavalt 24,9% ja 70,8% [8].
- 2-aasta haigusvaba elulemus (**DFS**) oli blinatumomabi rühmas 54,4% ja keemiaravi rühmas 39,0% (HR 0,70; 95% CI 0,47-1,03; p=0,03) – erinevus ei olnud statistiliselt oluline, kuid oli trendiga blinatumomabi kasuks [14].

- **Üldine elulemus (OS):** Uuringus COG AALL1331 oli 2-aasta OS määr blinatumomabi rühmas statistiliselt oluliselt kõrgem kui keemiaravi rühmas, vastavalt 71,3% ja 58,4% (HR 0,62; 95% CI 0,39-0,98; **p=0,02**) [14]. Uuringus 20120215 oli üldise elulemuse HR 0,43 ehk blinatumomab vähendas surma riski 57% võrra võrreldes keemiaraviga [8].
- Blinatumomabiga saavutasid rohkem patsiente minimaalse residuaalhaiguse (MRD) remissiooni ehk **MRD-negatiivsuse** võrreldes keemiaraviga (vastavalt 90% vs 54%) [8].
- Blinatumomabi rühmas said oluliselt rohkem patsiente **HSCT** võrreldes keemiaravi rühmaga: vastavalt 70% ja 43% (erinevus 27%; 95% CI 15-41; **p<0,001**), demonstreerides, et blinatumomab oli efektiivsem sildava (*bridging*) ravina enne HSCT-d [14].
- **Blinatumomab oli parema ohutusprofiiliga kui keemiaravi:**
 - Blinatumomabiga esines vähem 3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimeid kui keemiaraviga: uuringus 20120215 vastavalt 57% ja 82%, uuringus COG AALL1331 vastavalt 76% ja 91% [8,14].
 - Blinatumomabiga esines vähem tõsiseid kõrvaltoimeid kui keemiaraviga: uuringus 20120215 vastavalt 24% ja 43% [8].

Kokkuvõte

Blinatumomab on taotletavas populatsioonis kõrgema efektiivsuse ja parema talutavusega ravivõimalus võrreldes tavapärase keemiaraviga. Blinatumomab täidab olulise ravieesmärgi R/R ALL populatsioonis, milleks on saavutada remissioon juba pärast esimest retsidiivi, kuna iga järgneva ravireaga langeb ravi efektiivsus.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

B-eellasrakulise ALL-i suure taasretsidiveerumise riskiga esimene retsidiivi ravi BLINCYTO'ga

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

B-eellasrakulise ALL-i suure taasretsidiveerumise riskiga esimese retsidiiviga lapsed võivad saada pärast induktsioonravi ja 2 plokki konsolideerivat keemiaravi 1 tsükli ravi BLINCYTO'ga. Üks ravitsükkel on püsiinfusioon kestusega 28 päeva (4 nädalat). Laste soovituslikku ööpäevast annust kehakaalu järgi vt Tabel 3.

Tabel 3. BLINCYTO soovituslik annus B-eellasrakulise ALL-i suure taasretsidiveerumise riskiga esimese retsidiiviga lastele pärast induktsioonkemoterapiat

Üks konsolideeriv tsükkel	Kehakaal vähemalt 45 kg (fikseeritud annus)	Kehakaal alla 45 kg (kehapindalal põhinev annus)
1.–28. päev	28 µg/ööpäevas	15 µg/m ² /ööpäevas (mitte ületada 28 µg/ööpäevas)

Premedikatsioon

Lastele tuleb manustada 10 mg/m² deksametasooni (ei tohi ületada 20 mg) suukaudselt või intravenoosselt 6 kuni 12 tundi enne BLINCYTO manustamisega alustamist (1. tsükli 1. päev). Sellele peab järgnema 5 mg/m² deksametasooni manustamine suukaudselt või intravenoosselt 30 minuti jooksul enne BLINCYTO manustamise algust (1. tsükli 1. päev).

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 manustamine

Soovitatav on patsient hospitaliseerida vähemalt tsükli kolmel esimesel päeval.

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 mittepürogeenselt ja madala valgusiduvusega materjalist 0,2-mikromeetrise avaga süsteemisine 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 infusioonikotti vahetamist ambulatoorselt igal neljandal päeval.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Tallinna Lastehaigla, 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 üks blinatumomabi konsolidatsioonravi tsükkel.
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 retsidiiveerunud/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		Individuaalne	
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	180 – 784 mcg	180 – 784 mcg
2. aasta	1	180 – 784 mcg	180 – 784 mcg
3. aasta	1	180 – 784 mcg	180 – 784 mcg
4. aasta	1	180 – 784 mcg	180 – 784 mcg
9.3 Prognoosi aluse selgitus			
<p>ALL on harvaesinev haigus, mida on viimastel aastatel Eestis diagnoositud 5 kuni 13 lapsel ja noorukil (vanuses 0-19) aastat [10]. Kirjanduse andmetel esineb >80%-il pediaatrilistest patsientidest B-eellasrakuline ALL ning neist ligikaudu 95-97%-il esineb Ph- haigus [3–6]. Käesoleva taotluse eesmärgiks on laiendada blinatumomabi väljakirjutamise tingimusi pediaatrilistele patsientidele, kellel on BCP-ALL-i suure taasretsidiiveerumise riskiga esimene retsidiiv.</p>			

Enamik lapsi ja noori ravitakse esmase raviga terveks; retsidiiv või refraktaarne haigus esineb 15-20%-il [11,12]. Nendest 30-35%-i klassifitseeritakse kui kõrge riskiga. Arvestuslikult on selliseid haigusjuhte Eestis vähem kui 1 aastas (Tabel 4), seega on prognoositud, et maksimaalselt vajab ravi 1 patsient aastas.

Tabel 4. Blinatumomabi raviks sobilike patsientide arvu hinnang

	Patsientide arv	%	Allikas
ALL esmadiagnoos	5-13	100%	Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, lapsed ja noorukid (0-19 a), 2017-2021 [10]
B-eellasrakuline ALL	4-10	> 80%	ACS, 2019; Cooper, 2015; Orphanet [3–5]
Ph-negatiivne	4-10	95-97%	Cooper, 2015; Koo, 2011; NCCN 2024 [2,5,6]
Esimene retsidiiv	1-2	15-20%	Locatell, 2012; Pui, 2013 [11,12]
Kõrge retsidiivi risk	0,2 - 0,7	30-35%	Amgen epidemioloogia hinnang; Amgen küsitlus rahvusvaheliste ekspertide hulgas [28,29]

Taotletaval näidustusel on ettenähtud üks konsolidatsioonravi tsükkel blinatumomabiga 28 päeva jooksul. Teenuse kasutamise täpset mahtu on keeruline prognoosida, kuna blinatumomabi annustamine on kehakaalupõhine. Soovituslik annus patsientidel kehakaaluga <45 kg (valdav osa pediaatrilisest populatsioonist) on 15 mcg/m² ööpäevas; ≥45 kg kehakaaluga patsientide soovitatav annus on fikseeritud 28 mcg/ööpäevas.

Näiteks patsient vanuses 9 aastat (keskmine vanus 0-18 vahel) on WHO kohaselt keskmise kaaluga 28 kg ja keskmise pikkusega 132 cm, andes kehapindalaks 1,02 m². Selline teoreetiline patsient vajab blinatumomabi annust 15,3 mcg ööpäevas, 28-päevase tsükli jooksul kokku 428,4 mcg. Võrdlusena, 1-aastane patsient kehapindalaga 0,43 m² vajab ravikuuri peale kokku 181 mcg, samas kui ≥45 kg kaaluv nooruk vajab 784 mcg.

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>Tallinna Lastehaigla</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 töövõimetusel

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, toetava raviga seotud koodid vastavalt kliinilisele näidustusele.
--	--

10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	306R - Ägeda lümfoidse leukeemia kemoterapiakuur. 7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Jah, väheneb teenuse 306R kasutus.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Tegemist ei ole uute ravijuhtudega, täna ravitakse patsiente keemiaraviga.
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>3035 – 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> suukaudne või intravenoosne deksametasoon; antipüreetikum. <i>Täiendav ravi:</i> intratekaalne profülaktiline keemiaravi
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>	Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin ära toodavad.
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	-
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

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 *Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
HAS (Prantsusmaa) [30,31]	2021	Blinatumomabi ICER võrreldes tavapärase intensiivse keemiaravi kolmanda blokiga (HC3) on €7392/QALY ja €6300/LY. HAS soovitas blinatumomabi soodustamist taotletaval näidustusel.
IQWiG (Saksamaa) [32]	2021	Blinatumomabi hinnati kogu R/R pediaatrilise populatsiooni kohta, ja see läbis harvikravimite hindamisprotsessi, mille puhul lisakasu loetakse definitsiooni järgi tõestatuks. Saksamaa andis positiivse soodustusotsuse.
CADTH (Kanada) [33,34]	2017	Esialgses hinnangus (2017) hindas CADTH blinatumomabi kliinilise kasu piisavaks, ent märkis selle tõendite piisavuse ebakindlust. Ravim hinna, pikaajaliste kliiniliste tõendite puudumise ja ressursikuluka manustamisviisi tõttu hinnati ravim mitte kulutõhusaks võrreldes standardraviga. Taotletud näidustusel soovitatakse blinatumomabi soodustamist kulutõhususe saavutamisel. 2019. aastal soodustati blinatumomab enamikus Kanada provintssides.
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 <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. American Cancer Society. Signs and Symptoms of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). 27 Feb 2024 [cited 10 Nov 2024]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>
2. NCCN. NCCN Guidelines. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2024. 2024. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf
3. American Cancer Society. What Is Childhood Leukemia? | Types of Leukemia in Children. 2 Dec 2019 [cited 10 Nov 2024]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/types/leukemia-in-children/about/what-is-childhood-leukemia.html>
4. Orphanet: Acute lymphoblastic leukemia. [cited 10 Nov 2024]. Available: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/513>
5. Cooper SL, Brown PA. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62: 61–73. doi:10.1016/j.pcl.2014.09.006
6. Koo HH. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Korean J Pediatr.* 2011;54: 106. doi:10.3345/kjp.2011.54.3.106
7. Tartu Ülikooli Kliinikum. Äge lümfoidne leukeemia. [cited 10 Nov 2024]. Available: <https://www.kliinikum.ee/ho/info-haiguste-kohta/2-uncategorised/103-aege-luemfoidne-leukeemia>
8. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325: 843–854. doi:10.1001/jama.2021.0987
9. Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman AV, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *The Lancet.* 2010;376: 2009–2017. doi:10.1016/S0140-6736(10)62002-8
10. Tervisestatistika ja terviseuringute 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/

11. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012;120: 2807–2816. doi:10.1182/blood-2012-02-265884
12. Pui C-H, Evans WE. A 50-Year Journey to Cure Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Semin Hematol*. 2013;50: 185–196. doi:10.1053/j.seminhematol.2013.06.007
13. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373: 1541–1552. doi:10.1056/NEJMra1400972
14. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325: 833–842. doi:10.1001/jama.2021.0669
15. Irving JAE, Enshaei A, Parker CA, Sutton R, Kuiper RP, Erhorn A, et al. Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2016;128: 911–922. doi:10.1182/blood-2016-03-704973
16. Roy A, Cargill A, Love S, Moorman AV, Stoneham S, Lim A, et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol*. 2005;130: 67–75. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05572.x
17. Fardell JE, Vetsch J, Trahair T, Mateos MK, Grootenhuis MA, Touyz LM, et al. Health-related quality of life of children on treatment for acute lymphoblastic leukemia: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64. doi:10.1002/pbc.26489
18. Eiser C, Stride CB, Vora A, Goulden N, Mitchell C, Buck G, et al. Prospective evaluation of quality of life in children treated in UKALL 2003 for acute lymphoblastic leukaemia: A cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64. doi:10.1002/pbc.26615
19. Jones BL. The challenge of quality care for family caregivers in pediatric cancer care. *Semin Oncol Nurs*. 2012;28: 213–220. doi:10.1016/j.soncn.2012.09.003
20. Chivukula U, Kota S, Nandinee D. Burden Experience of Caregivers of Acute Lymphoblastic Leukemia: Impact of Coping and Spirituality. *Indian J Palliat Care*. 2018;24: 189. doi:10.4103/IJPC.IJPC_209_17
21. National Cancer Institute (NCI). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65763/>
22. Hochberg J, Khaled S, Forman SJ, Cairo MS. Criteria for and outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplant in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol*. 2013;161: 27–42. doi:10.1111/bjh.12239
23. Pulsipher MA, Wayne AS, Schultz KR. New frontiers in pediatric Allo-SCT: novel approaches for children and adolescents with ALL. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49: 1259–1265. doi:10.1038/bmt.2014.114

24. Mateos MK, O'Brien TA, Oswald C, Gabriel M, Ziegler DS, Cohn RJ, et al. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60: 1520–1527. doi:10.1002/pbc.24559
25. Heyman M, Bacon L, Baruchel A, Bierings M, Brito M, Büchner J, et al. ALLTogether1 – A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (1-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL). 2020.
26. 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
27. Locatelli F, Eckert C, Hrusak O, Buldini B, Sartor M, Zugmaier G, et al. Blinatumomab overcomes poor prognostic impact of measurable residual disease in pediatric high-risk first relapse B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69: e29715. doi:10.1002/pbc.29715
28. Amgen. Data on File. Blincyto ALL Epidemiology Data (MS Excel). 2021.
29. Amgen. Data on File. European physician survey and Delphi panel on management of paediatric B-precursor ALL patients who are assessed as high-risk at first relapse (20200460 v1.0). 2021.
30. HAS. TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY. BLINCYTO 38.5 micrograms powder for concentrate and solution for solution for infusion. New indication. 2021. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/blincyto_151221_summary_ct19415.pdf
31. HAS. Évaluer les technologies de santé. Blincyto (blinatumomab). 2021. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/blincyto_14122021_avis_economique.pdf
32. IQWiG. [G21-23] Blinatumomab (acute lymphoblastic leukaemia, Ph-, CD19+, children aged 1 to 18 years) - Assessment according to §35a (para. 1., sentence 11) Social Code Book V. In: IQWiG [Internet]. 11 Feb 2021 [cited 28 Nov 2024]. Available: <https://www.iqwig.de/en/projects/g21-23.html>
33. CADTH, pCODR. pCODR Expert Review Committee (pERC) final recommendation - blinatumomab (Blincyto). 2017. Available: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blincyto_all_pediatric_fn_rec.pdf
34. CADTH. Provincial Funding Summary – Blinatumomab (Blincyto) for Acute Lymphoblastic Leukemia (pediatric) (10099). 2020. Available: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_profund_blinatumomab_blincyto_all_pediatric.pdf

Taotluse esitamise kuupäev	29/11/2024
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	<i>Allkirjastatud digitaalselt</i>

<p><i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	<p>Signed by: <i>Liudvika Starkienė</i></p> <p> Signer Name: Liudvika Starkienė Signing Reason: I approve this document Signing Time: 11/29/2024 10:18:29 AM GMT 06BE1255F834438F9FC649F748C583C51</p>
<p>Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse 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: <i>Mari Punab</i></p> <p> Signer Name: Mari Punab Signing Reason: Kiidan selle dokumendi heaks Signing Time: 11/29/2024 11:19:58 AM GMT 9F92FD185EE6412C91B83B35FE49F992</p>