

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga, üks ravipäev
Taotluse number	1684
Kuupäev	15.03.2025

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Tervishoiuteenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning Eesti oludes põhjendatud.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud andmed on adekvaatsed ja asjakohased.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluses esitatud kliiniliste uuringute tulemused on usaldusväärsed ning taotluses esitatud näidustusel asjakohased. Taotluses on ära toodud kolm peamist uuringut, need on

- Litzow et al. 2024. Blinatumomab for MRD-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. N Engl J Med. 391(4):320-333. doi: 10.1056/NEJMoa2312948.
- Jabbour et al. 2022. Hyper-CVAD and sequential blinatumomab for newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphocytic leukaemia: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. Lancet Haematol. 9(12):e878-e885. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00285-X.
- Advani et al. 2022. SWOG 1318: A Phase II Trial of Blinatumomab Followed by POMP Maintenance in Older Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 40(14):1574-1582. doi: 10.1200/JCO.21.01766.

Taotluses on välja toodud Litzow et al. 2024 publikatsioonis avaldatud 3. faasi uuringu tulemused. Arvestades taodeldavat näidustust ning haigust on uuringus ning taotluses ära toodud tulemusnäitajad asjakohased.

Blinatumomab on hinnangu esitamise kuupäevaks saanud ka heakskiidu Euroopa Ravimiameti poolt ning on esmadiagnostilise Ph- B-eellasrakulise ALL diagnoosiga täiskasvanud patsientidel konsolideerivas ravis ametlikult näidustatud.

Arvestades haiguse ägedat kulgu ning arvestatavat patsiente, kellel haigus ravile täielikult ei allu, on ravivõimaluste paranemine selles haigusgrupis ülioluline, kuna tänu blinatumomabi lisamisele on võimalik parandada üldise elulemuse osakaalu. Võrreldes konventsionaalse keemiaravikombinatsiooniga on konsolideerivas ravis blinatumomabi saanud patsientide üldine elulemus (OS) oluliselt parem, 3-aasta OS blinatumomabi grupis 85% vs. 68% konventsionaalse polükemoteraapia korral. Esmase tulemusnäitajana on OS võimalik tänapäeval kasutada vaid nende kasvajaalaste haiguste korral, kus senine ravi ei ole piisavalt efektiivne, seega on OS paranemine esmase

tulemusnäitajana muljetavaldav saavutus ning antud näidustusel kindlasti adekvaatne ja asjakohane.

Teiseste tulemusnäitajatena analüüsiti retsidiivivaba elulemust (RFS) ja ohutust. RFS on parem blinatumomabi rühmas, märkimisväärse erinevusega, 3-aasta RFS 80% vs 64%. Blinatumomabi saanud patsientidel suurenenud neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete arv on kooskõlas ravimi teadaoleva toimetehhanismi ning seni teadaoleva kõrvaltoimete profiiliga, mistõttu vajavad need patsiendid käsitlust piirkondlikus haiglas koos kõrgetasemelise III etapi intensiivravi ning neuropsühhiaatrilise eriabi võimekusega. Taotluses välja toodud lisaandmed on asjakohased, korrektsed ning kliiniliselt olulised.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ning adekvaatsed.

Lisaks taotluses toodud infole on hindaja poolt oluline märkida, et taotluses välja toodud tsütokiinide vabanemise sündroom on omane ning sage kõrvaltoime kõigile T-lümfotsüüte kaasavatele ravimitele ja ravimeetoditele, muuhulgas ka blinatumomabile.

Tsütokiinide vabanemise sündroom jaotatakse haiguse kulu järgi erinevateks raskusastmeteks

Grade 1. -sümptomid kergekujulised – konstitutsionaalsed: palavik, iiveldus, väsimus, peavalu, lihas-liigesvalu, sümptomaatiline ravi: valuravi, antipürees, infusioonravi

Grade 2. -sümptomid mõõduka raskusastmega – lisaks febrilsele palavikule, esineb hüpoksia ja hüpotensioon, lisahapniku vajadus $\leq 6\text{l/min}$, vererõhu kontrolliks infusioonravi ja madalas doosis vasopressor

Grade 3. -sümptomid raskekujulised – febrilne palavik, hüpoksia, hüpotensioon, koagulopaatia, neeru-ja maksa funktsioonihäire, lisahapniku vajadus $\geq 40\%$ FiO₂ või hemodünaamika toetuseks suures doosis vasopressorravi

Grade 4. – eluohtlikud sümptomid – vajalik kopsude kunstlik ventilatsioon ja suures doosis vasopressorravi, mille foonil hemodünaamika ebastabiilne

Sõltuvalt sündroomi raskusastmest on näidustatud spetsiifiline ravi totalsilizumabiga. (Tvedt et al. 2021)

Raske või üliraske tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS – cytokine release syndrome) võib lisaks glükokortikoidravile või blinatumomab-ravi katkestamisele vajada ravi ka totalsilizumabiga, Il-6 antikehaga, mis on antud kontekstis rahastatud ka Eesti Tervisekassa poolt koodiga 442R.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Ei ole kohaldatav

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses välja toodud andmed on adekvaatsed ja asjakohased, oodatavad tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne. Tegu on märkimisväärselt OS mõjutava ravimiga, millele võrdne alternatiiv puudub, seni

kasutatavad NOPHO-ALL skeemid on piiratud efektiivsusega ning blinatumomabi lisamine konsolideerivasse ravisse on näidanud märgatavat efektiivuse tõusu võrreldes senise praktikaga (k.a NOPHO-ALL protokollid, teisisõnu polükemoteraapia).

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses viidatud ravijuhendid on asjakohased, toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustustel nii ESMO kui NCCN ravijuhistes.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud andmed on korrektsed ja asjakohased.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud andmed on korrektsed ja asjakohased.

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

Taotluses esitatud andmed on korrektsed ja asjakohased.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

Taotluses esitatud andmed on korrektsed ja asjakohased.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Taotluses esitatud andmed on korrektsed ja asjakohased.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud andmed on korrektsed ja asjakohased.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Taotluses esitatud andmed on korrektsed ja asjakohased.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluses esitatud andmed on korrektsed ja asjakohased.

17. Kokkuvõte

Taodeldakse blinatumomabi rahastamist esmadiagnoositud Philadelphia kromosoom-negatiivse (Ph-) B-eellasrakulise ALL-ga täiskasvanud patsientidele osana konsolideerivast ravist, seda sõltumata patsiendi MRD staatusest (MRD-agnostiline populatsioon), kasutatavast keemiaravist või vanusest. Blinatumomab on seni olnud kasutusel ALL patsientidel MRD+ grupis või refraktaarse/retsidiveerunud haiguse korral, mistõttu kasutuskogemus on Eesti piirkondlikes haiglates olemas. MRD agnostilises grupis osana konsolideerivast ravist parandab blinatumomabi lisamine standardsele kemoterapiale oluliselt ravitulemusi, seda nii üldise elulemuse kui retsidiivivaba elulemuse tulemusnäitajate osas. Kõrvaltoimete profiililt on blinatumomabile omased neuropsühhiaatrilised kõrvaltoimed, tsütokiinide vabanemise sündroom ning kasvaja lagunemise sündroom, millest esimesed kaks ei ole omased klassikalisele keemiaravile ning nendega tuleb arvestada oluliselt suuremal määral just T-lümfotsüüte kaasavat ravi (CAR-T, bi- või trispetsiifilised antikehad, k.a blinatumomab) saavate patsientide puhul. Eesti mõlemal piirkondlikul haiglal on olemas kogemus ja võimekus seda tüüpi kõrvaltoimete haldamiseks. Raskeid mitte-hematoloogilisi kõrvaltoimeid esines MRD- grupis nii blinatumomabi saanud patsientidel kui ainult keemiaravi saanud patsientidel võrdselt (blinatumomabi grupis gr 3 kõrvaltoimeid 43%, gr 4 14% ja gr 5 2%, vastavalt keemiaravigrupis 36%, 15% ja 1%), seega kuigi blinatumomabi lisamine muudab kõrvaltoimete profiili, ei süvenda see raskete kõrvaltoimete esinemissagedust. Blinatumomabi kasutus antud näidustusel on välja toodud nii ESMO kui NCCN ravijuhistes, kuid arvestades, et Euroopa Ravimiameti ametlik heakskiit antud näidustusel on alles käesolevast aastast (jaanuar 2025), ei ole kõik Euroopas kasutatavad ravijuhised veel uuendatud. Tegu on ravimiga, mis vajab püsiinfusiooni, 24h, 28 päeva järjest, selle ravimi manustamise ning jälgimise jaoks on vajalik kõrgema etapi haigla, III etapi intensiivravi ning neuroloogilise/psühhiaatrilise abi konsultatsiooni kättesaadavus ja võimekus, mistõttu ravi osutamise kohtadeks on hematoloogilist statsionaarset eriarstiabi pakkuvad piirkondlikud haiglad, SA Tartu Ülikooli Kliinikum ja SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla.

18. Kasutatud kirjandus

Tvedt, T.H.A.; Vo, A.K.; Bruserud, Ø.; Reikvam, H. Cytokine Release Syndrome in the Immunotherapy of Hematological Malignancies: The Biology behind and Possible Clinical Consequences. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 5190.
<https://doi.org/10.3390/jcm10215190>