

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS**

| <b>1. Taotluse algataja</b>            |  |
|--|--|
| 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                |

| <b>2. Taotletav tervishoiuteenus</b>   |   |
|--|---|
| 2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral | -   |
| 2.2 Tervishoiuteenuse nimetus  | Ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur<br>blinatumomabiga, üks ravipäev |

**2.3. Taotluse eesmärk**

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

**2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus**

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

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

Hetkel on blinatumomab kompenseeritud retsidiveerunud või refraktaarse ALL-ga täiskasvanutele ja lastele (tervishoiuteenuse koodid vastavalt 395R ja 286R). Patsiendil peab olema Philadelphia

kromosoom-negatiivne B-eellasrakuline ALL, mis on retsidiiveerunud <12 kuu jooksul pärast esmast remissiooni või <12 kuu jooksul pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist või haigus ei ole allunud tsütotoksilisele keemiaravile ning patsiendile on plaanis siirata vereloome tüvirakke [1].

**Käesolevalt taotleme blinatumomabi soodustamist ka 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.**

Nimetatud näidustus saab oodatavalt 2025 a. jaanuaris Euroopa Ravimiametilt heakskiidu, tuginedes 3. faasi randomiseeritud kontrollitud uuringule ECOG-E1910, mis tõendas, et blinatumomab pikendab selles patsiendirühmas oluliselt üldist elulemust ja retsidiivi-vaba elulemust võrreldes ainult keemiaraviga [2].

**ECOG-E1910** uuringus hinnati blinatumomabi kasutamist koos keemiaraviga osana konsolideerivast ravist patsientidel, kellel esines esmadiagnoositud Ph- B-eellasrakuline ALL ning kes saavutasid induktsioonravi ja intensifikatsioonravi järgselt kas täieliku ravivastuse või täieliku ravivastuse koos mittetäieliku hematoloogilise taastumisega (*incomplete peripheral blood count recovery*). Uuringusse kaasati nii patsiente, kellel oli tuvastamatu minimaalne jääkhaigus (MRD negatiivsed, MRD-), kui ka patsiente, kes olid pärast induktsioonravi ja intensifikatsioonravi lõppu endiselt MRD-positiivsed (MRD+). Nii MRD- patsientide puhul kui ka MRD-agnostilises populatsioonis **näitas BLINCYTO® monoterapia kasutamine osana konsolideerimisravist statistiliselt oluliselt paremaid elulemuste näitajaid** (üldine elulemus [OS] ja retsidiivi-vaba elulemus [RFS]) **võrreldes ainult keemiaravi saavate patsientidega** [2,3]. Seejuures oli ligi 80% MRD- patsientidest retsidiivide vabad ka 3 ja 5 aasta möödudes (vastavalt 3-aasta ja 5-aasta RFS) [2,3], mis viitab sellele, et blinatumomabil on haigust potentsiaalselt ravivad omadused.

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

|   |   |
|---|---|
| 3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)   | Blinatumomab on näidustatud täiskasvanutel osana konsolideerivast ravist esmadiagnoositud Philadelphia kromosoom-negatiivse B-eellasrakulise ALL korral |
| 3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)   | C91.0   |
| 3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus<br><i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i> |   |

**Käesolev taotlus käsitleb esmadiagnoositud Philadelphia kromosoom-negatiivse (Ph-) B-eellasrakulise ALL-i ravi täiskasvanud patsientidel.**

Äge lümfoblastleukeemia (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) on kiiresti progresseeruv pahaloomuline vereloomehaigus. ALL on harvaesinev haigus, mida on viimastel aastatel Eestis diagnoositud kuni 19 inimesel aastas [4]. Globaalse haiguskoormuse uuringu kohaselt oli 2017. aastal ALL-i hinnanguline vanuse standarditud esinemissagedus 0,85 juhtu 100 000 inimese kohta [5]. ALL esinemissagedus on püsinud stabiilsena alates 1990. aastast [5]. Kuigi ALL ilmneb sagedamini esimese 10 eluaasta jooksul, omab haigus märkimisväärset mõju ka tööealistele täiskasvanud patsientidele, kes surevad tavaliselt 23 kuni 39 aastat enneaegselt [6].

ALL on mitmete alavormidega heterogeenne haigus, millest kõige sagedasem (>80%) on B-eellasrakuline vorm (*B-cell precursor*) [7]. Tsütogeneetilise alatüübi ja kõige sagedasema geneetilise kõrvalekalde esinemise järgi saab B-eellasrakulist ALL-i jagada ka Philadelphia kromosoom-positiivseks (Ph+) või Ph-negatiivseks (Ph-) vormiks. Ph+ puhul esineb translokatsioon 9. ja 22. kromosoomi vahel ning selle tulemusel moodustub BCR-ABL fusioongen. Ligikaudu 23%-l B-eellasrakulise ALL-ga täiskasvanutest on Ph+ haigus, ülejäänud 77%-il on Ph- haigus [8–11].

Ph- patsientide konsolideeriva ravi standard on kombineeritud keemiaravi, mida on saadaval mitme erineva raviskeemina. Puuduvad tõendid ühe keemiaravi raviskeemi paremuse kohta teiste ees. Hoolimata edusammudest täiskasvanud patsientide ravimis, kellel on esmadiagnostitud Ph- B-eellasrakuline ALL, on üldine elulemus (OS, *overall survival*) endiselt madal. Praegu kättesaadavate ravimeetoditega on 3-aasta OS vahemikus 49% kuni 65%, mis tähendab, et umbes 35-51% esmadiagnostitud Ph- B-eellasrakulise ALL-ga patsientidest sureb 3 aasta jooksul pärast diagnoosi saamist [12–14]. 5-aasta üldine elulemus on 47% [12].

Ph- B-eellasrakulise ALL-ga täiskasvanud patsientide kehvad ravitulemused on peamiselt tingitud remissiooni piiratud kestusest pärast esimese rea ravi kombineeritud keemiaravi skeemidega [15–18]. Kuigi suur osa patsientidest (79-95%) saavutab pärast induktsioon-keemiaravi täieliku ravivastuse (CR, *complete response*) [12–14,19–24], esineb umbes 50%-il patsientidest 5 aasta jooksul haiguse retsidiiv [12,20].

Allogeenne tüvirakkude siirdamine (alloSCT, *allogeneic stem cell transplantation*) on konsolideeriv või konsolideerimisjärgne ravivõimalus patsientidele, kes saavutavad kõrge riskiga haiguse korral esimese täieliku ravivastuse (*first complete response*) [25–27]. Kuigi alloSCT-d peetakse potentsiaalselt tervendavaks ravivõimaluseks, on see protseduur sobilik vaid väikesele osale patsientidest. Lisaks sellele ei tervene mitte kõik alloSCT läbinud patsiendid: vastavalt prospektiivsele uuringule, kuhu kaasati kõrge riskiga patsiendid, on alloSCT puhul (esimese täieliku ravivastuse järgselt) 5-aasta haigusevaba elulemus (DFS, *disease-free survival*) ja OS vastavalt 55% ja 58% [28].

Seega esineb tungiv vajadus ära hoida haiguse retsidiivide esinemist pärast esimese täieliku ravivastuse saavutamist, kasutades selleks kõrge efektiivsusega raviskeeme juba varakult ehk osana konsolideeriva ravi raviskeemist, eesmärgiga kõrvaldada jääkhaigus (*residual disease*) ja pikendada remissiooni kestust, pakkudes sellega patsiendile võimalust potentsiaalselt terveneda.

**Blinatumomab kombinatsioonis keemiaraviga saab oodatavalt 2025 a. jaanuaris Euroopa Raviametilt heakskiidu esmadiagnostitud Ph- B-eellasrakulise ALL-ga täiskasvanud patsientide konsolideeriva ravina. 3. faasi randomiseeritud kontrollitud uuring ECOG-E1910 tõendas, et blinatumomab pikendab selles patsiendirühmas oluliselt üldist elulemust ja retsidiivi-vaba elulemust võrreldes ainult keemiaraviga [2].**

#### 4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis

##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Teostati otsing PubMed andmebaasis kasutades märksõnu „*blinatumomab*“, „*acute lymphoblastic leukemia*“, „*adult*“ ja „*consolidation therapy*“.

Kokku leiti 6 kliiniliste uuringute publikatsiooni, mis on avaldatud viimase 5 aasta jooksul. Otsingu tulemustest eemaldati kolm publikatsioon (1 Ph+ patsientidel läbiviidud uuring, 2 retsidiveerunud või refraktaarse ALL-ga patsientidel läbiviidud uuring).

Järgnevates publikatsioonides on uuritud blinatumomabi efektiivsust Ph-negatiivsetel (ehk BCR-ABL-negatiivsetel) patsientidel:

- *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.*

Käesolevas taotluses on kirjeldatud Litzow jt. 2024 faas 3 uuringu tulemused. Faas 2 uuringute tulemusi ei ole kirjeldatud.

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

**3. faasi uuringusse ECOG-E1910 (Litzow et al, 2024) [2]** kaasati kokku 488 Philadelphia kromosoom-negatiivse (Ph-) B-eellasrakulise ALL-ga patsienti vanuses 30 kuni 70 aastat. Patsientide vanus oli piiratud eelpool mainitud vahemikus, et vältida konkurentsi ühe teise *National Clinical Trials Network* kliinilise uuringuga, kuhu kaasati teismelisi ja noori täiskasvanuid.

395 patsienti läbisid 2 tsüklit induktsioonravi ning saavutasid kas täieliku remissiooni või täieliku remissiooni koos mittetäieliku hematoloogilise taastumisega (*complete remission with incomplete count recovery*) ning jätkasid ravi.

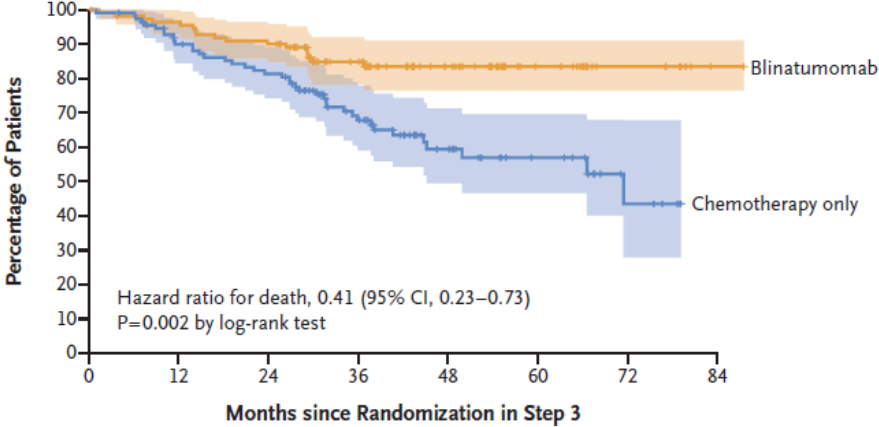
Intensifikatsioonraviga alustasid 333 patsienti. Pärast intensifikatsioonravi saavutasid MRD-negatiivse (MRD-) staatuse kokku 224 patsienti. MRD- remissioon oli defineeritud kui luuüdis esines <0,01% leukeemilisi rakke (hinnatud voolutsütomeetria abil).

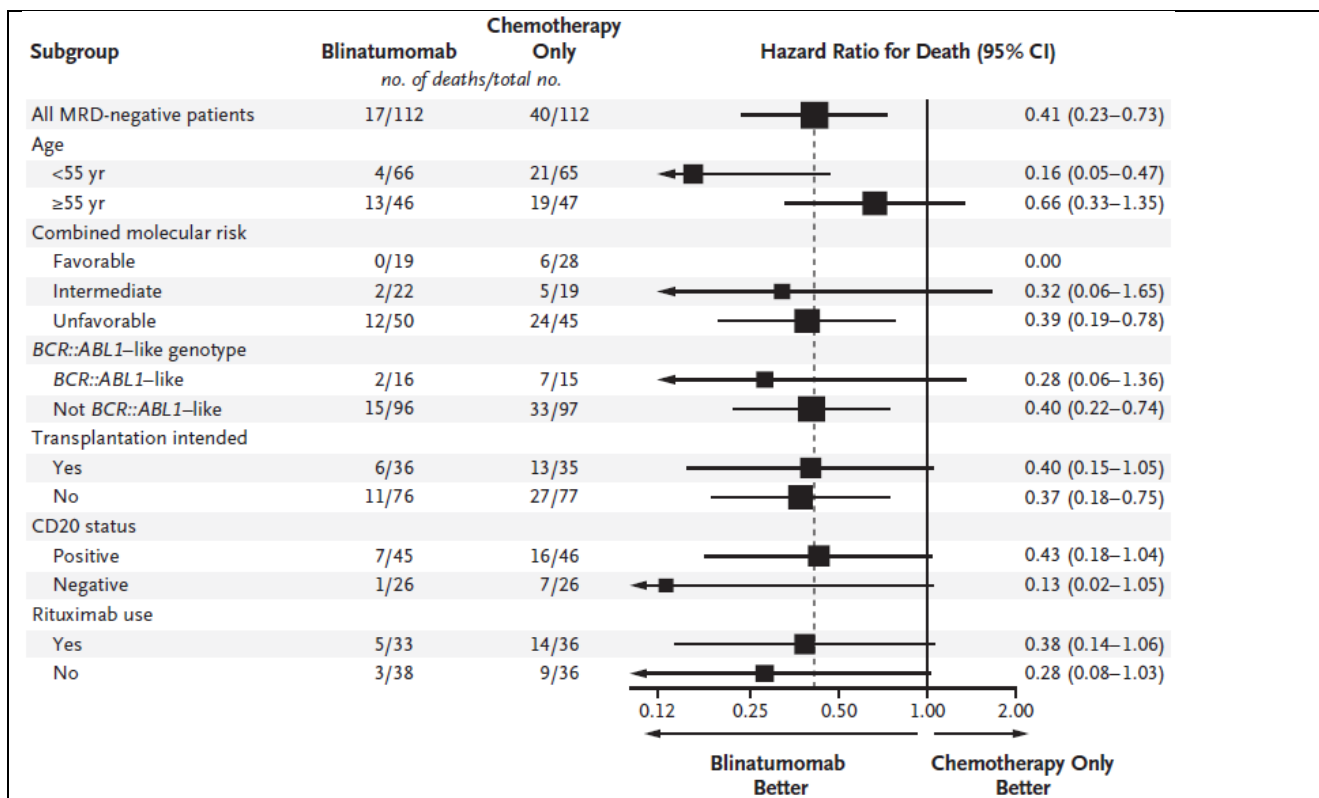
MRD- patsiendid randomiseeriti konsolideeriva ravi etapis suhtega 1:1 kahte ravirühma (kummaski rühmas 112 patsienti). Patsientide omadused uuringu alguses olid ravirühmade vahel tasakaalus (Tabel 1).

**Tabel 1. MRD-negatiivse staatusega patsientide omadused uuringu alguses**

|                      | <b>Blinatumomab + keemiaravi (n=112)</b> | <b>Ainult keemiaravi (n=112)</b> |
|----------------------|--|----------------------------------|
| Mediaanvanus, aastat | 51,5                                     | 50                               |
| <55 aastat           | 59%                                      | 58%                              |
| ≥55 aastat           | 41%                                      | 42%                              |

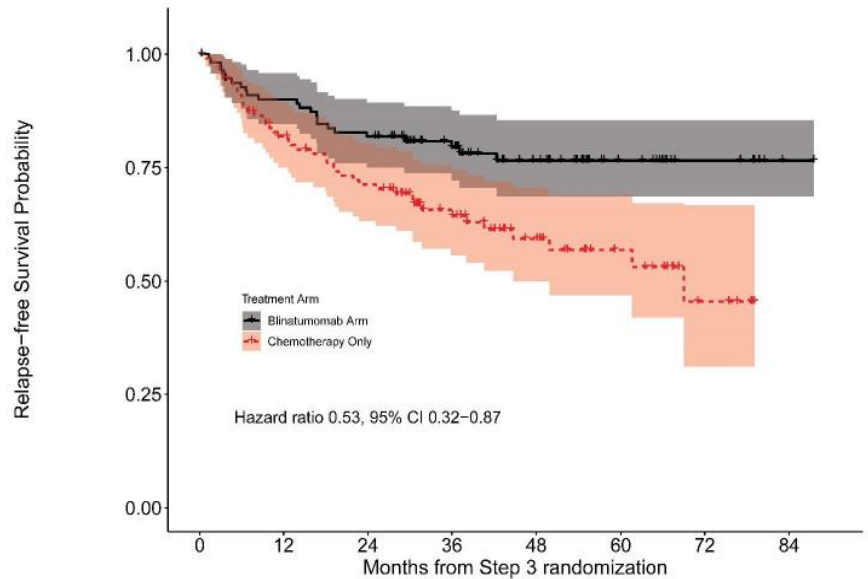
|   |   |        |        |
|---|---|--------|--------|
|   | Meessoost   | 49%    | 50%    |
|   | ECOG sooritusvõime skoor  |        |        |
|   | 0 või 1   | 95%    | 90%    |
|   | >2  | 5%     | 10%    |
|   | Leukotsüütide mediaanarv, $\times 10^9$ /liiter   | 3,6    | 4,0    |
|   | < $10 \times 10^9$ /liiter  | 79%    | 75%    |
|   | $\geq 10 \times 10^9$ /liiter   | 21%    | 25%    |
|   | Trombotsüütide mediaanarv, $\times 10^9$ /liiter  | 49,5   | 48     |
|   | < $10 \times 10^9$ /liiter  | 4%     | 10%    |
|   | $\geq 10 \times 10^9$ /liiter   | 96%    | 90%    |
|   | Hemoglobiini mediaan, g/dl  | 8,6    | 8,4    |
|   | <10 g/dl  | 77%    | 79%    |
|   | $\geq 10$ g/dl  | 23%    | 21%    |
|   | Blastide mediaanarv perifeerses veres   | 12     | 19     |
|   | Blastide mediaanarv luuüdis   | 84     | 84     |
|   | Randomiseerimisel plaan läbida alloSCT  | 32%    | 31%    |
|   | CD20 staatus randomiseerimisel  | (n=71) | (n=72) |
|   | Positiivne  | 63%    | 64%    |
|   | Negatiivne  | 37%    | 36%    |
|   | Rituksimabi kasutamine randomiseerimisel  | (n=71) | (n=72) |
|   |   | 46%    | 50%    |
|   | Immuunfenotüüp  |        |        |
|   | CD10-positiivne, varajane pre-B   | 85%    | 83%    |
|   | CD10-negatiivne, pro-B  | 14%    | 16%    |
|   | Andmed puuduvad   | 1%     | 1%     |
|   | Kombineeritud risk  |        |        |
|   | Soodne  | 17%    | 26%    |
|   | Keskmine  | 20%    | 17%    |
|   | Ebasoodne   | 45%    | 39%    |
|   | Pole hinnatud   | 19%    | 18%    |
|   | <p>Uuringusse oli kaasatud ka 62 MRD+ staatuslega patsienti, kellest 44 randomiseeriti samuti algse uuringuprotokolli järgi kahte ravirühma (blinatumomab ja ainult keemiaravi). Pärast blinatumomab-ravi heakskiitmist USA Toidu- ja Raviameti (FDA) poolt MRD+ staatuslega patsientidele määrati protokoll muudatusega kõik järgnevad MRD+ patsiendid blinatumomabi rühma.</p> <p>Kõigist patsientidest jätkas säilitusraviga kokku 151.</p>  |        |        |
| 4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus | <p>4 tsüklit blinatumomabi + 4 tsüklit konsolideerivat keemiaravi (blinatumomab + keemiaravi rühm) järgnevalt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Blinatumomab 28 <math>\mu</math>g päevas püsiinfusioonina (28 päeva)</li> <li>2) Blinatumomab 28 <math>\mu</math>g päevas püsiinfusioonina (28 päeva)</li> <li>3) Keemiaravi – tsütarabiin; etoposiid; metotreksaat; pegaspargaas; rituksimab (valikuline) (28 päeva)</li> <li>4) Keemiaravi – tsütarabiin; etoposiid; metotreksaat; rituksimab (valikuline) (28 päeva)</li> <li>5) Keemiaravi – daunorubitsiin; vinkristiin; deksametasoon; metotreksaat; tsüklofosfamiid; tsütarabiin; merkaptopuriin; rituksimab (valikuline) (42 päeva)</li> <li>6) Blinatumomab 28 <math>\mu</math>g päevas püsiinfusioonina (28 päeva)</li> <li>7) Keemiaravi – tsütarabiin; etoposiid; metotreksaat; rituksimab (valikuline) (28 päeva)</li> <li>8) Blinatumomab 28 <math>\mu</math>g päevas püsiinfusioonina (28 päeva)</li> </ol> |        |        |

|  |   |
|--|---|
| <p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p> | <p>4 tsüklit konsolideerivat keemiaravi (samad keemiaravi tsüklid nagu blinatumomab + keemiaravi rühmas).</p>   |
| <p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>  | <p>Elulemuse näitajaid hinnatakse kuni 10 aasta jooksul Litzow et al. vaheanalüüsi (MRD– staatuslega patsientide kolmanda vaheanalüüsi) ajal oli mediaanne jälgimisaeg 43 kuud (3,6 aastat). MRD-agnostilise populatsiooni puhul oli andmelõike kuupäevaks (23. juuni 2023) ning mediaanne jälgimisaeg 4,5 aastat.</p>  |
| <p>4.2.5 Esmase tulemusnäitaja</p>                                 | <p><b>Üldine elulemus (OS, overall survival)</b></p>  |
| <p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>                         | <p>Pärast 43-kuulist (mediaan) jälgimisperioodi <b>täheledatai blinatumomabi saanud MRD– patsientide rühmas statistiliselt olulist OS paranemist võrreldes ainult konsolideerivat keemiaravi saanud patsientidega:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 17 surmajuhtu blinatumomabi rühmas vs. 40 surmajuhtu ainult keemiaravi saanud patsientidel</li> <li>• 3-aasta OS 85% vs. 68% (HR=0,41; 95% CI: 0,23-0,73; <b>p=0,002</b>)</li> </ul>  <p><b>Joonis 1. Üldine elulemus (OS) MRD-negatiivse staatuslega patsientidel</b></p> <p>Alarühmade analüüsid näitasid, et blinatumomab-ravi OS kasu ilmnes nii eri vanuserühmades (&lt;55 vs ≥55 aastat), kombineeritud molekulaarse riski rühmades (soodne vs keskmine vs ebasoodne) kui ka Philadelphia kromosoomi (ehk BCR-ABL1 fusioongen) esinemise (jah vs ei) korral.</p> <p>Tundlikkusanalüüsis, millesse kaasati ajas muutuva kovariaadina alloSCT läbimine, oli blinatumomabi riskitiheduse määr (HR, <i>hazard ratio</i>) võrreldes ainult keemiaraviga 0,43 (95% CI: 0,24-0,79).</p> |



Joonis 2. Üldise elulemuse (OS) alarühmade analüüs

|  |  |
|--|--|
| <p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p>            | <p><b>Retsidiivi-vaba elulemus (RFS, relapse-free survival) ja ohutus.</b></p> <p>RFS oli defineeritud kui aeg randomiseerimisest kuni haiguse retsidiivi või surmani (ükskõik kumb saabus varem).</p> <p><i>Post hoc</i> analüüsidenä hinnati ravi efektiivsust (OS ja RFS) kogu uuringupopulatsioonis sõltumata MRD staatusest (MRD-agnostiline populatsioon).</p> |
| <p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p> | <p><b>RFS</b></p> <p>Blinatumomabi saavatel patsientidel täheldati <b>märkimisväärset RFS paranemist</b> võrreldes ainult konsolideerivat keemiaravi saavate patsientidega:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-aasta RFS 80% vs 64% (HR=0,53; 95% CI: 0,32-0,87)</li> </ul>  |



**Joonis 3. Retsidiivi-vaba elulemus (RFS) MRD-negatiivse staatusega patsientidel**

Tundlikkusanalüüsis, millesse kaasati ajas muutuva kovariaadina alloSCT läbimine, oli blinatumomabi riskitiheduse määr (HR) võrreldes ainult keemiaraviga 0,53 (95% CI: 0,31-0,91).

#### **Ohutus**

Üldiselt oli keemiaravile lisatud blinatumomab hästi talutav ja ohutusandmed on kooskõlas blinatumomabi ja keemiaravi teadaolevate ohutusprofiilidega B-eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidel.

MRD- staatusega patsientidel, kes said blinatumomabi, esines raviga seotud mittehematoloogilist toksilisust sarnasel määral kui ainult keemiaravi saanud patsientidel (3. astme kõrvaltoimeid: 43% vs. 36%; 4. astme kõrvaltoimeid: 14% vs. 15%; 5. astme kõrvaltoimeid 2% vs. 1%;  $p=0,87$ ). Samas teatati blinatumomabi rühmas neuropsühhiaatriliste sündmuste suuremast esinemissagedusest võrreldes ainult keemiaravi saanutega ( $\geq 3$ . astme kõrvaltoimeid: 23% vs. 5%).

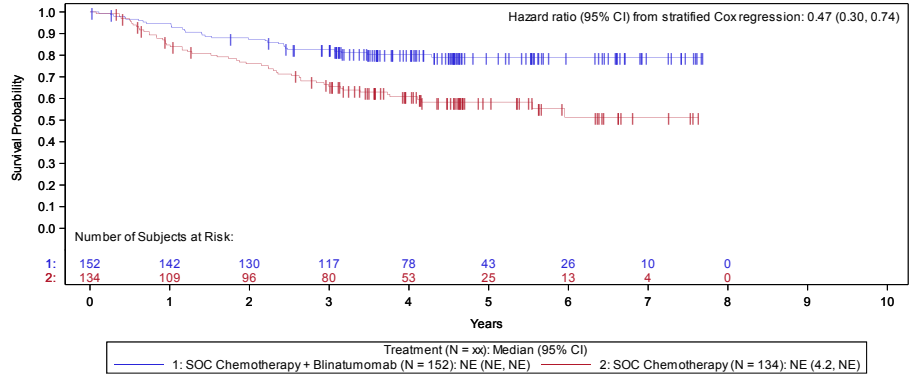
#### **Post hoc analüüsid (MRD-agnostiline populatsioon) [3]**

Tulemused olid üldiselt võrreldavad MRD- populatsiooni puhul täheldatuga.

**Mediaan OS-i** ei saavutatud andmelõike kuupäevaks kummaski ravirühmas. OS oli blinatumomab rühmas pidevalt kõrgem kui ainult keemiaravi saavatel patsientidel:

- 30 (19,7%) surmajuhtu blinatumomabi rühmas vs. 53 (39,6%) surmajuhtu ainult keemiaravi saavatel patsientidel
- **5-aasta OS 79,1% vs. 58,3% (HR = 0,47; 95% CI: 0,30-0,74)**

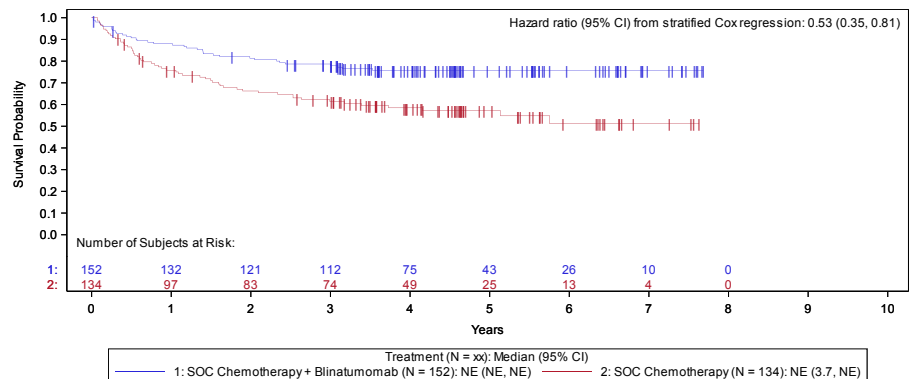




**Joonis 4. Üldine elulemus (OS) MRD-agnostilises populatsioonis**

**Mediaan RFS-i** ei saavutatud andmelõike kuupäevaks kummaski ravirühmas. RFS on blinatumomab rühmas pidevalt kõrgem kui ainult keemiaravi saavatel patsientidel:

- 36 (23,7%) haiguse retsidiivi või surmajuhtu blinatumomabi rühmas vs. 56 (41,8%) haiguse retsidiivi või surmajuhtu ainult keemiaravi saavatel patsientidel
- **5-aasta RFS 75,6% vs. 57,2% (HR=0,53; 95% CI: 0,35-0,81)**



**Joonis 5. Retsidiivi-vaba elulemus (RFS) MRD-agnostilises populatsioonis**

**4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta**

**4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus**

| Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus | 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, kõha, 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, lümfopenia, ülitundlikkus, tuumorilüüsisündroom, segasusseisund, desorientatsioon, entsefalopaatia, kõnehälvatus, paresteesia, krambihood, kognitiivsed häired, mäluhäired, peeringlus, unisus, hüpoesteesia, kraniaalnärvi kahjustus, ataksia, õhetus, düspnoe, kõha rögaeritusega, hingamispuudulikkus, vilistav hingamine, hüperbilirubineemia, luuvalu, rindkere valu, valu, kehakaalu suurenemine, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres |
| Rasked kõrvaltoimed                 | Sagedasemad $\geq 3$ . astme kõrvaltoimed:<br>Neutropeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia, febrilne neutropeenia, trombotsütopeenia, lümfopenia   |
| Võimalikud tüsistused               | Neuroloogilised kõrvalnähud, infektsioonid, tsütokiinide vabanemise sündroom ja infusioonireaktsioonid, tuumorilüüsisündroom, neutropeenia ja febrilne neutropeenia, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, pankreatiit, leukoentsefalopaatia, CD19-negatiivne retsidiiv, liini vahetumine ALL-ilt ägedale müeloidsele leukeemiale (AML)  |

#### 4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

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

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

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

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

Kasvaja lahustussündroom: Kasvaja lahustussündroomi ennetamiseks ja raviks peab BLINCYTO'ga ravimise ajal rakendama asjakohaseid **profülaktilisi meetmeid** nagu tõhus hüdratsioon ja anti-hüperurikeemiline ravi (nt allopurinooli või rasburikaasiga), eriti kõrgema leukotsütoosi või kõrge kasvajakoomusega patsientidel. Esimese 48 tunni jooksul pärast esimest infusiooni tuleb patsiente tähelepanelikult jälgida kasvaja lahustussündroomi kliiniliste ja laboratoorsete tunnuste suhtes. Nende juhtude 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 tõenduspõhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.*

-

## 5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

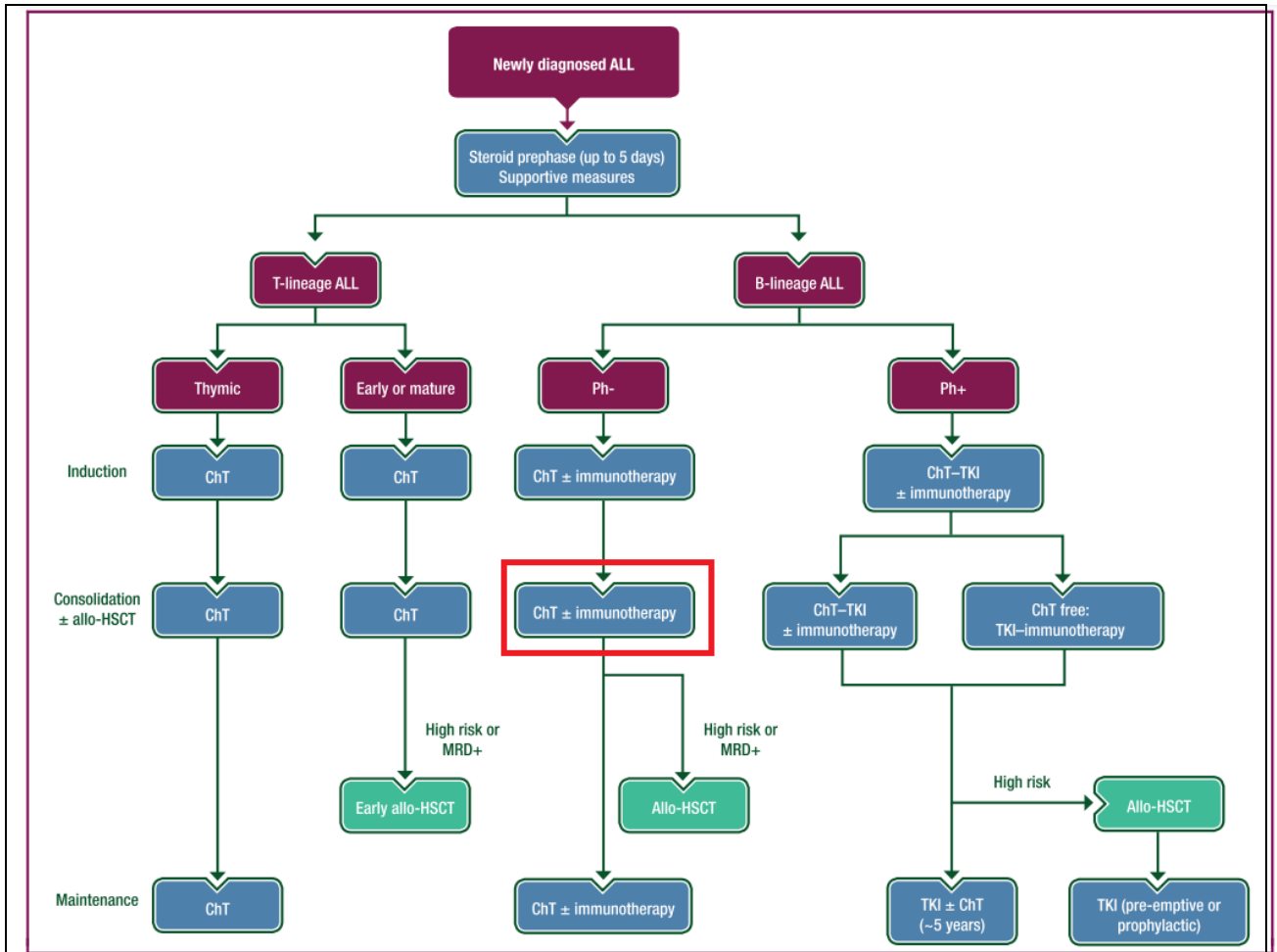
5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

| Alternatiivi liik     | Alternatiiv  | Lisaselgitus / märkused                                   |
|-----------------------|--|---|
| 1. Tervishoiuteenused | Ägeda lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur (kood 306R) | Sisaldab NOPHO-ALL 2008 raviprotokoll järgseid raviskeeme |

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

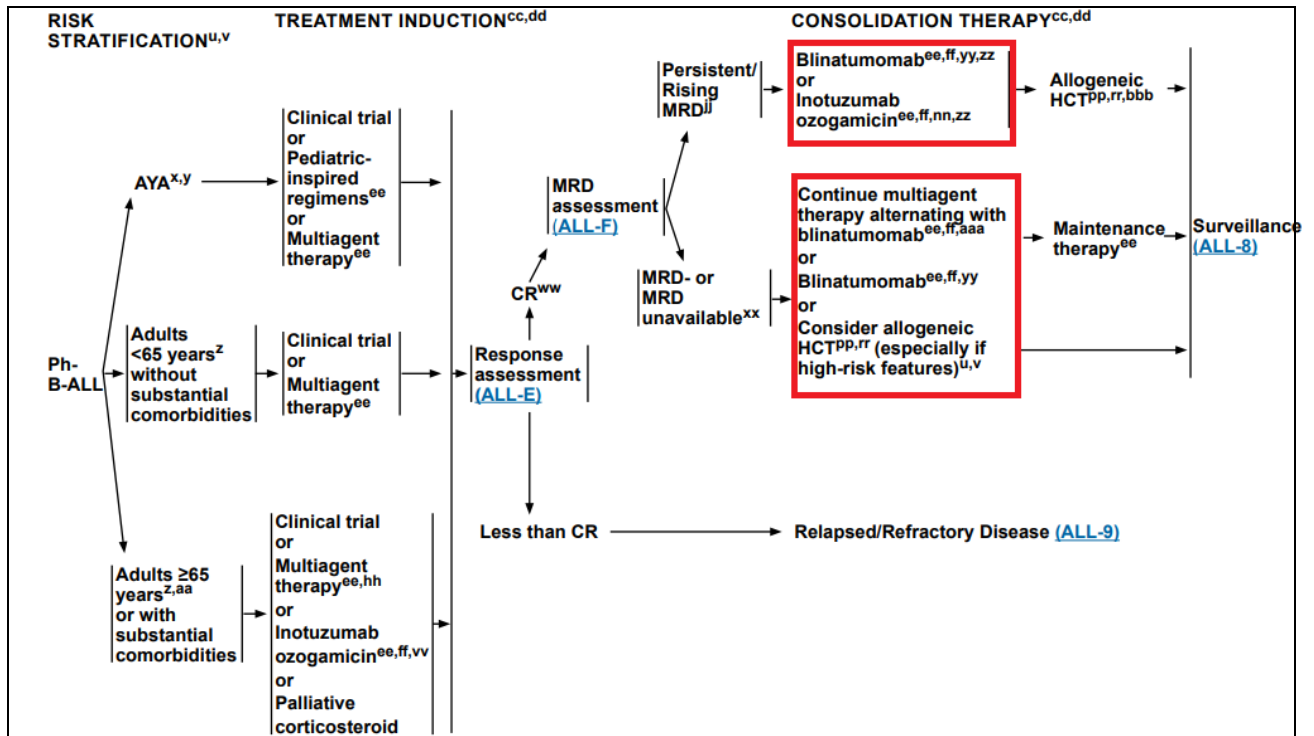
| Ravijuhise nimi | Ravijuhise ilmumise aasta | Soovitused ravijuhises   |  | Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhise tase |
|-----------------|---------------------------|--|--|---|
|                 |                           | <i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>  |  |   |
|                 |                           | <i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>   |  |   |
| 1. ESMO [27]    | 2024                      | <u>Esmadiagnoositud Ph- B-eellasrakulise ALL-ga patsientidel kasutatakse keemiaravi ± immuunravi:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Blinatumomab</b> konsolideeriv ravi parandab MRD-vastust ja ravitulemusi patsientidel, kellel</li> </ul> |  | I,A   |

|  |  |   |   |
|--|--|---|---|
|  |  | <p>püsib minimaalne jääkhaigus pärast induktsioon- ja konsolidatsioonravi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Blinatumomab</b> konsolideeriv ravi parandab MRD-vastust ja ravitulemusi Ph- ALL patsientidel, kellel on täielik MRD-ravivastus (MRD-negatiivsus) pärast induktsioonravi</li> </ul>  | <p>II,A (pole veel EMA poolt heakskiitu saanud)</p>                             |
|  |  | <p><u>Esmadiagnoositud Ph- B-eellasrakulise ALL-ga patsientidel kasutatakse keemiaravi ± immuunravi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Ofatumumab + hüper-CVAD</b> patsientidel, kellel esineb CD20+, eriti need, kellel C20 ekspressioon on madal (<math>\geq 1\%</math>)</li> <li>▪ <b>Inotuzumabosogamitsiin</b> kombinatsioonis madala intensiivsusega keemiaraviga vanemaealistel patsientidel on saavutanud kõrgeid täieliku remissiooni ja MRD-negatiivsuse tasemeid, ning lootustandvaid lühiajalisi OS tulemusi</li> </ul> | <p>III,C (pole veel EMA heakskiitu)</p> <p>III,A (pole veel EMA heakskiitu)</p> |



Joonis 6. ESMO ravialgoritm esmadiagnoositud ALL patsientidel [27]

|              |      |  |   |
|--------------|------|--|---|
| 2. NCCN [29] | 2024 | <p>Ph- B-ellasarakulise ALL-ga patsientidel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Blinatumomab</b> monoravi on soovitatud MRD+ korral</li> <li>▪ <b>Blinatumomab monoravi või vaheldumisi keemiaraviga</b> on soovitatud MRD- korral</li> </ul> | <p>Kategooria 2A</p> <p>Kategooria 2A</p> |
|              |      | <p>Ph- B-ellasarakulise ALL-ga patsientidel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Inotuzumabosogamitsiin</b> MRD+ korral</li> <li>▪ MRD- korral kaaluda <b>alloSCT</b> (elkõige kõrge riskiga haiguse korral)</li> </ul>                        | <p>Kategooria 2A</p> <p>Kategooria 2A</p> |



Joonis 7. NCCN ravi algoritm esmadiagnoositud Ph– B-cellarakulise ALL patsientidel [29]

### 5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisesest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

**Peagi on oodata blinatumomabi heakskiitmist Euroopa Raviameti poolt esmadiagnoositud Ph– B-cellarakulise ALL-i ga täiskasvanud patsientide konsolideeriva ravina kombinatsioonis keemiaraviga põhinedes 3. faasi uuringule ECOG-E1910 [2].**

Uuringus ECOG-E1910 vaheldusid BLINCYTO<sup>®</sup> ravitsükli konsolideeriva keemiaravi tsüklitega ning näidati kõrget efektiivsust haiguse retsidiivi ja surma ennetamises patsientidel, kellel oli esmadiagnoositud Ph– B-cellarakuline ALL. Esimese täieliku ravivastusega täiskasvanud MRD– patsientide puhul näitas BLINCYTO<sup>®</sup> monoterapia kasutamine osana konsolideerimisravist **statistiliselt oluliselt paremat OS-i ja RFS-i** (3-aasta OS 85% vs. 68%; **HR=0,41** ning 3-aasta RFS 80% vs 64%; **HR=0,53**) võrreldes ainult keemiaravi saavate patsientidega [2]. Ka MRD– agnostilises populatsioonis (hõlmas nii MRD+ kui ka MRD– staatusega patsiente) näidati blinatumomabi saanud rühmas elulemuse olulist paranemist (5-aasta OS 79,1% vs. 58,3%; **HR=0,47** ning 5-aasta RFS 75,6% vs 57,2%; **HR=0,53**) võrreldes ainult keemiaravi saanud patsientidega [3]. Kusjuures ligi 80% MRD– patsientidest olid 3 aasta möödudes retsidiivide vabad (3-aasta RFS), püsid samal tasemel ka 5 aasta pärast [2,3], mis viitab sellele, et blinatumomabil on haigust potentsiaalselt ravivad omadused. Esmased publitseerimata 5-aasta andmed näitavad, et MRD– negatiivse populatsiooni 5-aasta OS on blinatumomabi rühmas 82,4% ja keemiaravirühmas 62,5%; 5-aasta RFS on vastavalt 77,0% ja 60,5% [3].

Vastavalt uuringu tulemustele oli keemiaravile lisatud blinatumomab üldiselt hästi talutav ja ohutusandmed on kooskõlas blinatumomabi ja keemiaravi teadaolevate ohutusprofiilidega [2]. Täheldatud kõrvaltoimete arv ja raskusaste blinatumomab + keemiaravi rühmas olid sarnased ainult

keemiaravi saanud patsientidega. Seega pakub BLINCYTO<sup>®</sup> lisatuna konsolideerivale ravile paremat kasu ja riski profiili võrreldes ainult keemiaravi saavate patsientidega.

Lisaks näitasid uuringu alarühmade analüüsid, et blinatumomab-ravi OS kasu ilmneb sõltumata vanuserühmast (<55 vs ≥55 aastat), molekulaarse riski rühmast (soodne vs keskmine vs ebasoodne) või Philadelphia kromosoomi (ehk BCR-ABL1 fusioonegen) esinemisest (jah vs ei) [2].

**Kokkuvõttes taotleme blinatumomabi teenuse laiendamist, et võimaldada selle kasutamist esmadiagnoositud Ph– B eellasrakulise ALL-iga täiskasvanud patsientidele, sõltumata nende MRD staatusest. Blinatumomab pakub potentsiaalselt tervistavat ravivõimalust sellele harvaesinevale ja surmavale haigusele.**

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Esmadiagnoositud Ph– MRD– B-eellasrakulise ALL-ga patsiendid võivad konsolideeriva ravi osana saada 4 BLINCYTO ravitsükli. Üks ravitsükkel on püsiinfusioon kestusega 28 päeva (4 nädalat). Järjestikuste ravitsüklike vahele jääb ravivaba periood kestusega 14 päeva (2 nädalat). Soovitatav ööpäevane annus täiskasvanud patsientidel on 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 kontsentradi 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 püsiinfusioonikiirustest:

- infusioonikiirus 10 ml/h, infusiooniaeg 24 tundi
- infusioonikiirus 5 ml/h, infusiooniaeg 48 tundi
- infusioonikiirus 3,3 ml/h, infusiooniaeg 72 tundi
- infusioonikiirus 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 loomisest võib kaaluda blinatumomabi manustamist kodus ning infusioonikotti vahetamist ambulatoorselt igal neljandal päeval.

## **7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

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

## **8. Teenuse osutamise kogemus Eestis**



|   |   |
|---|---|
| 8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?  | Blinatumomabi on varasemalt kasutatud retsidiveerunud/refraktaarse ALL ravis.   |
| 8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse   | 2019  |
| 8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes               | 2022:<br>-lapsed (teenus 286R): <5 isikut, 259 teenust<br>-täiskasvanud (teenus 395R): <5 isikut, <5 teenust<br>2023:<br>-lapsed (teenus 286R): <5 isikut, 1117 teenust<br>2024:<br>Aasta esimese 7 kuu jooksul pole vastavaid teenuseid osutatud |
| 8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused  | Lapsed (teenus 286R): Tallinna Lastehaigla SA, TÜ Kliinikum SA<br>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 <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i> | 9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i> | 9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku |
| 1. aasta  | 3   | 84  | 252  |
| 2. aasta  | 3   | 112   | 336  |
| 3. aasta  | 3   | 112   | 336  |
| 4. aasta  | 3   | 112   | 336  |
| 9.3 Prognoosi aluse selgitus  |   |   |  |
| <p>ALL on harvaesinev haigus, mida on viimastel aastatel Eestis diagnoositud 3 kuni 7 täiskasvanul aastas [4]. Kirjanduse andmetel esineb &gt;80%-il patsientidest B-eellasrakuline ALL ning neist ligikaudu 77%-il esineb Ph- haigus [8–11]. Käesoleva taotluse eesmärgiks on laiendada blinatumomabi väljakirjutamise tingimusi ka <b>esmdiagnoositud</b> Ph- B-eellasrakulise ALL-ga täiskasvanud patsientidele osana konsolideerivast ravist ehk ravimiteenusega oleks kaetud kõik Ph- B-eellasrakulise ALL-ga patsiendid sõltumata nende MRD staatusest (MRD-agnostiline populatsioon). Samas eeldame, et esimese täieliku remissiooni (CR1) saavutab 79-95%</p> |   |   |  |

patsientidest (Tabel 2), mistõttu **vajaks Eestis konsolideerivat ravi blinatumomabiga igal aastal 1-4 esmadiagnoositud patsienti, kellel esineb Ph– B-eellasrakuline ALL.**

**Tabel 2. Blinatumomabi raviks sobilike patsientide arvu hinnang**

|                          | Patsientide arv | %      | Allikas   |
|--------------------------|-----------------|--------|---|
| ALL esmadiagnoos         | 3-7             | 100%   | Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, täiskasvanud patsiendid 2017-2021 [4]  |
| B-eellasrakuline ALL     | 2-6             | > 80%  | Schwab ja Harrison, 2018 [7]  |
| Ph-negatiivne            | 2-4             | ~ 77%  | Advani ja Lazarus 2011 [8]; Faderl et al. 2010 [9]; Moorman et al. 2006 [10]; Westbrook et al. 1992 [11]  |
| Täielik remissioon (CR1) | 1-4             | 79-95% | Bassan et al. 2020 [12]; Marks et al. 2022 [13]; Ribera et al. 2018 [14]; Baek et al. 2023 [19]; Bradstock et al 2016 [20]; Goekbuget et al. 2021 [21]; Jabbour et al. 2023 [22]; Jain et al. 2021 [23]; Maury et al. 2016 [24] |

Prognoosis on arvestatud, et igal aastal alustab blinatumomab ravi keskmiselt 2 patsienti.

Esmadiagnoositud Ph– B-eellasrakulise ALL-ga patsiendid võivad saada konsolideeriva ravi osana kokku kuni 4 blinatumomabi tsüklit. Üks BLINCYTO konsolideerimisravi tsükkel on 28 päeva. Seega konsolidatsioonravi ajal vajab üks patsient kuni 112 päeva ravi blinatumomabiga ehk **kasutatakse kuni 112 teenust patsiendi kohta. Kogu konsolidatsioonravi kestus (blinatumomab vaheldumisi keemiaravi tsüklitega) on 8,5 kuud.**

Kuna kõik patsiendid ei alusta ravi aasta alguses, on esimesel aastal arvestatud, et teostatakse 84 teenust (75% ravikuurist) patsiendi kohta. Järgnevatel aastatel on arvestatud täispika 112-päevase raviga.

#### 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 töövõimetusel

|  |  |
|--|--|
| 10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule<br><i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i> | Ravijuhule lisandub sisehaiguste voodipäeva kood (2065), toetava raviga seotud koodid vastavalt kliinilisele näidustusele. |
|--|--|

|   |   |
|---|---|
| <p>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></p>   | <p>7419 - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi</p>  |
| <p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?<br/><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></p>   | <p>Ei</p>   |
| <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 <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.<br/><i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p> | <p>3035 – <i>Õe vastuvõtt</i><br/>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><br/>Blinatumomab on näidustatud kasutamiseks kombinatsioonis keemiaraviga</p> <p><i>Premedikatsioon:</i> intravenoosne deksametasoon; antipüreetikum.</p> |
| <p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.<br/><i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>  | <p>-</p>  |
| <p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetus kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?<br/><i>Kas töövõimetus kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></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? | - |
|---|---|

| <b>11. Kulud ja kulutõhusus</b>  |                                  |                                      |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|
| 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<br><i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i> |                                  |                                      |
| 11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi  | 11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta | 11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest |
| Taotlejale teadaolevalt ei ole hinnanguid veel publitseeritud.   |                                  |                                      |
|  |                                  |                                      |
| 11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult                               |                                  |                                      |
| Omaosalus ei ole põhjendatud.  |                                  |                                      |

| <b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>   |  |
|--|--|
| 12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus<br><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<br><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  | <55-aasta vanustel patsientidel on ravi efektiivsus mõnevõrra suurem kui >55-aastastel, kuid |

|   |   |
|---|---|
| <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>  | sõltumata vanusest on efektiivsus oluliselt kõrgem kui ainult keemiaravi saavatel patsientidel. |
| 12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine  | Ei  |
| 12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused<br><i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i> |   |
| -   |   |


### 13. Kasutatud kirjandus

1. Eesti Vabariigi Valitsus. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu (01.07). Jul 1, 2024. Available: <https://www.riigiteataja.ee/akt/113062024006>
2. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, Paietta EM, Roberts KG, Zhang Y, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med.* 2024;391: 320–333. doi:10.1056/NEJMoa2312948
3. Amgen. Clinical Study Report. A Phase 3 Randomized Trial of Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults - Amgen Data on File. 2023.
4. 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\\_\\_04Pahaloomulise dKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04Pahaloomulise dKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/)
5. Yi M, Zhou L, Li A, Luo S, Wu K. Global burden and trend of acute lymphoblastic leukemia from 1990 to 2017. *Aging.* 2020;12: 22869–22891. doi:10.18632/aging.103982
6. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control CCC.* 2015;26: 1627–1642. doi:10.1007/s10552-015-0657-6
7. Schwab C, Harrison CJ. Advances in B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Genomics. *HemaSphere.* 2018;2: e53. doi:10.1097/HS9.0000000000000053
8. Advani A, Lazarus H, editors. Adult Acute Lymphocytic Leukemia. Biology and Treatment. Springer Science + Business Media, New York, NY, USA; 2011.
9. Faderl S, O'Brien S, Pui C-H, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer.* 2010;116: 1165–1176. doi:10.1002/cncr.24862
10. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GAN, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC)

- UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2006;109: 3189–3197. doi:10.1182/blood-2006-10-051912
11. Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, Dodge RK, Larson RA, Davey F, et al. Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study (8762). *Blood*. 1992;80: 2983–2990.
  12. Bassan R, Pavoni C, Intermesoli T, Spinelli O, Tosi M, Audisio E, et al. Updated risk-oriented strategy for acute lymphoblastic leukemia in adult patients 18–65 years: NILG ALL 10/07. *Blood Cancer J*. 2020;10: 119. doi:10.1038/s41408-020-00383-2
  13. Marks DI, Kirkwood AA, Rowntree CJ, Aguiar M, Bailey KE, Beaton B, et al. Addition of four doses of rituximab to standard induction chemotherapy in adult patients with precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia (UKALL14): a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2022;9: e262–e275. doi:10.1016/S2352-3026(22)00038-2
  14. Ribera J-M, Morgades M, Montesinos P, Martino R, Barba P, Soria B, et al. Efficacy and safety of native versus pegylated *Escherichia coli* asparaginase for treatment of adults with high-risk, Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59: 1634–1643. doi:10.1080/10428194.2017.1397661
  15. Geyer MB, Hsu M, Devlin SM, Tallman MS, Douer D, Park JH. Overall survival among older US adults with ALL remains low despite modest improvement since 1980: SEER analysis. *Blood*. 2017;129: 1878–1881. doi:10.1182/blood-2016-11-749507
  16. Goekbuget N, Stoltefuß A, Topp M, Schwartz S, Renzelmann A, Faul C, et al. Dose Reduced Chemotherapy in Sequence with Blinatumomab for Newly Diagnosed Older Patients with B-Precursor Adult Lymphoblastic Leukemia (ALL): Results of the Ongoing GMALL Bold Trial. *Blood*. 2021;138: 3399. doi:10.1182/blood-2021-146214
  17. Pourhassan H, Agrawal V, Pullarkat V, Aldoss I. Positioning blinatumomab in the frontline of adult B-cell acute lymphoblastic leukemia treatment. *Front Oncol*. 2023;13: 1237031. doi:10.3389/fonc.2023.1237031
  18. Sasaki K, Jabbour E, Short NJ, Jain N, Ravandi F, Pui C-H, et al. Acute lymphoblastic leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 1980–2017. *Am J Hematol*. 2021;96: 650–658. doi:10.1002/ajh.26156
  19. Baek DW, Park H-S, Sohn SK, Kim DY, Kim I, Ahn J-S, et al. Rituximab plus multiagent chemotherapy for newly diagnosed CD20-positive acute lymphoblastic leukemia: a prospective phase II study. *Korean J Intern Med*. 2023;38: 734–746. doi:10.3904/kjim.2022.401
  20. Bradstock KF, Morley A, Byth K, Szer J, Prosser I, Cannell P, et al. Effects of intensive induction and consolidation chemotherapy with idarubicin and high dose cytarabine on minimal residual disease levels in newly diagnosed adult precursor-B acute lymphoblastic leukemia. *Contemp Clin Trials Commun*. 2016;4: 9–13. doi:10.1016/j.conctc.2016.06.004
  21. Goekbuget N, Stelljes M, Viardot A, Nachtkamp K, Steffen B, Schneller F, et al. First Results of the Risk-Adapted, MRD-Stratified GMALL Trial 08/2013 in 705 Adults with Newly

Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL/LBL). *Blood*. 2021;138: 362. doi:10.1182/blood-2021-146306

22. Jabbour E, Short NJ, Senapati J, Jain N, Huang X, Daver N, et al. Mini-hyper-CVD plus inotuzumab ozogamicin, with or without blinatumomab, in the subgroup of older patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphocytic leukaemia: long-term results of an open-label phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10: e433–e444. doi:10.1016/S2352-3026(23)00073-X
23. Jain H, Sengar M, Goli VB, Thorat J, Tembhare P, Shetty D, et al. Bortezomib and rituximab in de novo adolescent/adult CD20-positive, Ph-negative pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2021;5: 3436–3444. doi:10.1182/bloodadvances.2020003368
24. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375: 1044–1053. doi:10.1056/NEJMoa1605085
25. Giebel S, Boumendil A, Labopin M, Seesaghur A, Baron F, Ciceri F, et al. Trends in the use of hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in Europe: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Hematol*. 2019;98: 2389–2398. doi:10.1007/s00277-019-03771-2
26. Giebel S, Marks DI, Boissel N, Baron F, Chiaretti S, Ciceri F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2019;54: 798–809. doi:10.1038/s41409-018-0373-4
27. 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
28. Beelen DW, Arnold R, Stelljes M, Alakel N, Brecht A, Bug G, et al. Long-Term Results of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adult Ph- Negative High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. *Transplant Cell Ther*. 2022;28: 834–842. doi:10.1016/j.jtct.2022.08.024
29. NCCN. NCCN Guidelines. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2024. 2024. Available: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)

|  |   |
|--|---|
| Taotluse esitamise kuupäev   | 29/11/2024  |
| Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri<br><i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i> | Allkirjastatud digitaalselt<br> Signed by:<br>Liudvika Starkienė<br>Signer Name: Liudvika Starkienė<br>Signing Reason: I approve this document<br>Signing Time: 11/29/2024   10:22:22 AM GMT<br>06BE1255F834438F9FC649F748C58C51 |

Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri

*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)".*

*Allkirjastatud digitaalselt*

Signed by:

*Mari Punab*



Signer Name: Mari Punab  
Signing Reason: Kiidan selle dokumendi heaks  
Signing Time: 11/29/2024 | 11:21:22 AM GMT

9F92FD185EE6412C91B83B35FE49F992