

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia ravi tisageenlekleutseeliga
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1458
Kuupäev	21.04.2021

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes.

B-rakuliinist lähtunud äge lümfoblastne leukeemia (ÄLL) lastel ja noortel on üldjuhul hea prognoosiga haigus, kus tervistumine on võimalik kuni 90%, siiski osal patsientidel haigus ei allu esmaliiniravile ning sellisel juhul prognoos elule on halb.

Raviteenus on näidustatud pediatrilistele haigetele ja patsientidele vanuses kuni 25 aastat, kellel on diagnoositud ravirefraktaarset/retsidiveerunud B-rakulist ägedat lümfoblastleukeemiat, sealhulgas patsientidele, kellel on haigus retsidiveerunud peale allogeenset perifeersete tüvirakkude siirdamist ning kellel luuüdis on vähemalt 5% blaste.

Sellise patsientide grupi ravivõimalused on piiratud, raviefektiivsus madal, tervistumine on vähetõenäoline.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud info haiguse bioloogilisest olemusest, levikust, klassifikatsioonist, ravikäsitlusest (konventsionaalse immuunkemoteraapia, elulemus näitajad) vastavad tõenduspõhisele kirjandusele ja on asjakohased.

Taotluses väljatoodud levimuse kohta Eestis on statistiliselt võrreldavad kirjanduse väljatoodud andmetega. B-rakuliinist lähtunud äge lümfoblastleukeemia on kõige levinum kasvaja haigus lastel, mis omab head prognoosi. Eestis kasutusel oleva konventsionaalseraviga (eelkõige ravi NOPHO protokollil alusel) saavutab 85-90% täieliku ravivastuse. 10-15% haigetest, vaatamata efektiivsele esmaliini ravile progresseerub või on haigus primaarselt ravirefraktaarne. Retsidiivi või esmase progressiooni korral elulemus oluliselt langeb ning iga järgneva retsidiivi korral on prognoos elule oluliselt halvem¹.

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

Taotluse aluseks on ELIANA (ClinicalTrials.gov registreerimisnumber NCT02435849)ja ENSIGN (ClinicalTrials.gov registreerimisnumber NCT02228096) uuringuid, mis on esitatud taotluse kontekstis asjakohased ja tulemused usaldusväärsed.

Illustratsiooniks toodud täpsustavad tabelid vastavad ELIANA ja ESIGN uuringute andmetele. Kahe iseseisva uuringu tulemused on võrreldavad ja tulemused samalaadsed.

ELIANA uuringus on uuringusse kaasatud 92 patsienti, neist CAR-T ravi sai 75 patsienti. Esmaseks tulemusnäitajaks on olnud 3 kuu jooksul saavutatud remissioonide osakaal. Ravivastus (remissioon) pidi hindamiseks püsima vähemalt 28 päeva. Teised tulemusnäitajad olid täieliku remissiooni ning täieliku remissiooni, kuid osalise vereloome taastumise protsent koos MRD negatiivsusega, ravivastuse püsimise aeg, sündmustevaba elulemus, üldine elulemus ning ohutus.

Interim-analüüsis (50 patsienti) oli üldine remissiooni osakaal 82% (95% CI 69 - 91; $P < 0.001$). Uuendatud analüüsis (75 patsienti, vähemalt 3 kuud jälgimisperioodi) oli üldine remissiooni osakaal 81% (95% CI, 71-89), neist 45 patsiendi puhul oli tegu täieliku remissiooniga ning 16 patsiendi puhul täielik remissioon osalise vereloome taastumisega. Mõlemasse gruppi kuuluvad patsiendid olid MRD negatiivsed.

Ravivastuse mediaankestvus ei ole uuringu publitseerimise ajaks olnud saavutatud, kuid relapsivaba elulemus ravivastuse saavutanud patsientide hulgas oli 80% kuue kuu pärast ning 59% 12 kuu pärast ².

Uuringus toodud andmed on usaldusväärsed, tulemusnäitajad ning meetodika adekvaatsed. Kahjuks ei ole hinnangu koostaja teada seni avaldatud ELIANA uuringu pikaajalisi tulemusi.

ENSIGN uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli remissiooni osakaal 6 kuu pärast.

ENSIGN uuringusse hinnati esmaselt 85 patsienti, kaasati 73 patsienti. Ravi tisagenlekleutseeliga sai 58 patsienti. Üldine remissioon kuuendal kuul oli 69% (95% CI 53-82), koos MRD negatiivsusega 64%. Retsidiivivaba elulemus 6 ja 12 kuu pärast oli vastavalt 71% ja 61%, remissiooni mediaankestvus ei ole uuringu publitseerimise ajaks olnud hinnatav ³.

Uuring on asjakohane ning adekvaatne ravi efektiivsuse hindamiseks.

2020 aastal on avaldatud ka uuring päriselu andmetest tisagenlekleutseeli kohta, mitte-sekkuv prospektiivne uuring heakskiidetud näidustusel tisagenlekleutseeli kasutamise kohta. Uuringusse on esmasesse analüüsi kaasatud patsiendid ajavahemikul 30.08.2017 – 23.01.2020. Kliinilistes uuringutes osalevad patsiendid on sellest uuringust välja võetud ⁶.

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Kokku kaasati sellel ajavahemikul uuringusse 511 patsienti, neist 410 patsienti olid sobivad edasiseks hindamiseks, kuna nende kohta oli olemas info ohutuse ja efektiivsuse tulemite kohta. Uuringusse kaasati 255 patsienti ägeda lümfoblastse leukeemia diagnoosiga.</p> <p>Table 1. Demographic/baseline information for all patients who received tisagenlecleucel and unique subgroups</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ALL (n = 255)</th> <th>NHL (n = 155)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Age at infusion, y</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>13.2</td> <td>65.4</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>0.41-26.17</td> <td>18.45-88.99</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Sex, n (%)</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>150 (58.8)</td> <td>91 (53.5)</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>105 (41.2)</td> <td>64 (41.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Disease status at time of cellular therapy infusion, n (%)</td> </tr> <tr> <td>Primary refractory/relapsed</td> <td>159 (62.3)</td> <td>147 (94.8)</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>95 (37.2)</td> <td>7 (4.5)</td> </tr> <tr> <td>Unknown</td> <td>1 (0.5)</td> <td>1 (0.7)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">No. of prior therapies</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>0-15</td> <td>0-11</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Prior HCT, n (%)</td> </tr> <tr> <td>Allogeneic</td> <td>71 (27.8)</td> <td>5 (3.2)</td> </tr> <tr> <td>Autologous</td> <td>1 (0.4)</td> <td>40 (25.8)</td> </tr> <tr> <td>Both</td> <td>1 (0.4)</td> <td>1 (0.6)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Karnofsky/Lansky performance status before cellular therapy, n (%)</td> </tr> <tr> <td>90-100</td> <td>174 (68.2)</td> <td>58 (37.4)</td> </tr> <tr> <td>80</td> <td>37 (14.5)</td> <td>48 (31)</td> </tr> <tr> <td><80</td> <td>31 (12.2)</td> <td>31 (20)</td> </tr> <tr> <td>Not reported</td> <td>13 (5.1)</td> <td>18 (11.6)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Time from leukapheresis acceptance to infusion, d</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>33</td> <td>31.5</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>21-91</td> <td>22-130</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Time of follow-up since infusion, mo</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>13.4</td> <td>11.9</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>3.5-27.9</td> <td>3.8-19.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Keskmine aeg ÄLL diagnoosist CAR-T infusioonini oli 32 kuud. Tisagenlekleutseeli infusiooni ajal oli 81% patsientidest morfoloogiliselt või voolutsütomeetriliselt detekteeritav haigus ning remissioonis olevatest patsientidest (95) oli 50 patsienti MRD positiivseid, 44 patsienti MRD negatiivseid ning ühel juhul ei olnud MRD staatus raporteeritud. 28% patsientidest olid varasemalt ravitud allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega ning 14,9% ja 10,6% olid varasemalt ravitud vastavalt blinatumomaabi või inotuzumab osogamitsiniga.</p>		ALL (n = 255)	NHL (n = 155)	Age at infusion, y			Median	13.2	65.4	Range	0.41-26.17	18.45-88.99	Sex, n (%)			Male	150 (58.8)	91 (53.5)	Female	105 (41.2)	64 (41.3)	Disease status at time of cellular therapy infusion, n (%)			Primary refractory/relapsed	159 (62.3)	147 (94.8)	CR	95 (37.2)	7 (4.5)	Unknown	1 (0.5)	1 (0.7)	No. of prior therapies			Median	3	4	Range	0-15	0-11	Prior HCT, n (%)			Allogeneic	71 (27.8)	5 (3.2)	Autologous	1 (0.4)	40 (25.8)	Both	1 (0.4)	1 (0.6)	Karnofsky/Lansky performance status before cellular therapy, n (%)			90-100	174 (68.2)	58 (37.4)	80	37 (14.5)	48 (31)	<80	31 (12.2)	31 (20)	Not reported	13 (5.1)	18 (11.6)	Time from leukapheresis acceptance to infusion, d			Median	33	31.5	Range	21-91	22-130	Time of follow-up since infusion, mo			Median	13.4	11.9	Range	3.5-27.9	3.8-19.0
	ALL (n = 255)	NHL (n = 155)																																																																																						
Age at infusion, y																																																																																								
Median	13.2	65.4																																																																																						
Range	0.41-26.17	18.45-88.99																																																																																						
Sex, n (%)																																																																																								
Male	150 (58.8)	91 (53.5)																																																																																						
Female	105 (41.2)	64 (41.3)																																																																																						
Disease status at time of cellular therapy infusion, n (%)																																																																																								
Primary refractory/relapsed	159 (62.3)	147 (94.8)																																																																																						
CR	95 (37.2)	7 (4.5)																																																																																						
Unknown	1 (0.5)	1 (0.7)																																																																																						
No. of prior therapies																																																																																								
Median	3	4																																																																																						
Range	0-15	0-11																																																																																						
Prior HCT, n (%)																																																																																								
Allogeneic	71 (27.8)	5 (3.2)																																																																																						
Autologous	1 (0.4)	40 (25.8)																																																																																						
Both	1 (0.4)	1 (0.6)																																																																																						
Karnofsky/Lansky performance status before cellular therapy, n (%)																																																																																								
90-100	174 (68.2)	58 (37.4)																																																																																						
80	37 (14.5)	48 (31)																																																																																						
<80	31 (12.2)	31 (20)																																																																																						
Not reported	13 (5.1)	18 (11.6)																																																																																						
Time from leukapheresis acceptance to infusion, d																																																																																								
Median	33	31.5																																																																																						
Range	21-91	22-130																																																																																						
Time of follow-up since infusion, mo																																																																																								
Median	13.4	11.9																																																																																						
Range	3.5-27.9	3.8-19.0																																																																																						
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Ravi CAR-T rakkudega, tisagenlekleutseeliga</p>																																																																																							
<p>Võrdlusravi</p> <p><i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p>	<p>Ei ole kohaldatav</p>																																																																																							

Uuringu pikkus	Keskmine jälgimisperiood 13,4 kuud.
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Peamised tulemusnäitajad olid tsütokiinide vabanemise sündroomi esinemissagedus ja raskusaste ning immuunvahendatud neurotoksilisuse sündroomi tüüp esinemissagedus ja raskusaste, üldine ravivastus, ravivastuse kestvus, sündmustevaba elulemus, progressioonivaba elulemus ning üldine elulemus.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Esmane täisremissiooni osakaal oli 85,5 %. 116 patsiendi MRD hindamisel on 115 (99,1%) olnud MRD negatiivsed. 12 kuu hindamisel oli ravivastuse kestvus 60.9%, sündmustevaba elulemus 52.4% ning üldine elulemus 77,2%. 55% patsientidest esines tsütokiinide vabanemise sündroom ning 27% immuunvahendatud neurotoksilisuse sündroom. ≥ 3 raskusastmega tsütokiinide vabanemise sündroom esines 16% patsientidest ning neurotoksilisuse sündroom raskusastmega ≥ 3 raporteerit 9% patsientidest.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Sekundaarsete kasvajate esinemissagedus (ei ole veel hinnatud) ning hematoloogiline taastumine (neutrofiilid ja trombotsüüdid)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Sekundaarsete kasvajate esinemissagedus ei ole veel lõplikult hinnatud. Kumulatiivne neutrofiilide taastumine 28 ja 100 ravipäeval oli vastavalt 75% ja 91%, trombotsüütide taastumine vastavalt 79% ja 89%. 30 päeva peale CAR-T infusiooni on 22% ja 18% patsientidest vastavalt pikenenud neutropeenia ja trombotsütopeenia.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses välja toodud kõrvaltoimete profiil ning nende esinemissagedus on asjakohased. Taotluses välja toodud tabel annab asjakohase ülevaate uuringus esitatute ohutusandmete kohta.

Kõige sagedasem ravim kõrvaltoime on tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS), ilmevad 8 nädala jooksul, infusiooni algusest. Uuringu ELIANA alusel esines CRS kokku 77% patsientidest, ENSIGN uuringus 81% patsientidest ^{3,4}.

Kokku esines patsientidest ELIANA uuringus 95% kõrvaltoime, mis oli uurijate arvates seotud tisagenlekleutseeliga, neist III-IV astme kõrvaltoimeid nähti 88% patsientidest ³.

Teine sagedamini esinev kõrvaltoime on neuroloogiline sümptomaatika, mis esines ELIANA uuringus kuni 40% patsientidest esimese 8 ravinädala jooksul, ENSIGN uuringud 33% patsientidest. Neuroloogiline sümptomaatika (etsefalopaatia 11%, segasusseisund 9%, deliirium 9%, treemor 8%, somnolents 7%) võib esineda koos või ilma CRSta, esmaste sümptomite teke esineb keskmiselt 3 päeva jooksul infusiooni algusest (1-22.päeva)^{3,4}.

CRS ja neuroloogiliste tüsistuste ravi toimub vastavalt protokollile⁵. Kuna tegu on samasuguste kõrvaltoimetega, nagu blinatumomaab-ravi puhul esinevad kõrvaltoimed, peavad sellealased oskused ning teadmised olema hematoloogia statsionaarset ravi pakkuvates piirkondlikes haiglates juba olemas. SA PERH on blinatumomabi korduvalt kasutanud, ning olemas on ka kogemus totalsilumaabi kasutamiseks CRS korral.

Kõigil patsientidel esineb transitoorne B-rakuline aplaasia, mis on hästi ravile alluv ning uuringute alusel püsib kuni 6 kuud peale infusiooni. Raviks kasutatakse immuunglobuliini asendust. Samasugune asendus on praegu kõikidel seda vajavatel patsientidel CD20 antikeha (rituksimaab, obinutusumaab) kasutamise järgselt, kus transitoorne B-rakuline aplaasia on oodatav kõrvaltoime.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

(Kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside aluse, hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega).

Taotluses on esitatud tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute alusel. Taotluses esitatud andmed uuringute hinnangu tehes on sobivad.

6. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Taotluses on välja toodud 4 alternatiivset raviviisi.

Konventsionaalne keemiaravi, mis taotluses välja toodud patsiendigruppidel on palliatiivse eesmärgiga.

Bispetsiifiline antikeha blinatumomaab (tervishoiuteenuse kood 395R) on rakendatav vaid täiskasvanud patsientidel ning on rahastatav vaid nendele patsientidele, kellel on planeeritud allogeenne siirdamine. Patsient ei tohi olla eelnevalt ravi saanud inotuzumab osogamitsiniga.

Allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine tuleb kõne alla vaid siis, kui seda ei ole eelnevalt teostatud ning eeldab ravivastuse olemasolu siirdamise eesmärgilt. Progresseeruva või aktiivse haigusega, mis ei ole kontrolli all, ei ole allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine võimalik.

Inotuzumab osogamitsin (tervishoiuteenuse kood 280R) on rahastatav vaid nendele patsientidele, kellel on planeeritud allogeenne siirdamine. Patsient ei tohi olla eelnevalt ravi saanud blinatumomaabiga.

Arvestades haiguse kulgu ja iseloomu, ei ole ükski eelpool mainitud alternatiivne meetod korduva retsidiiveeruva/ravirefraktaarse haiguse puhul tervistav, kui patsient on juba

läbinud allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise. Samuti on tisageenlekleutseeli puhul tulemusnäitajad paremad kui võrreldavates patsientikohortides blinatumomaabi või inotuzumab osogamitsiinravi korral.

Haiguse bioloogia on keeruline ning iga järgneva retsidiivi korral omandavad rakud uusi geneetilisi mutatsioone, mis on eelduseks keemiaravi tundlikuse vähenemisele.

Remissiooni saavutamine ägeda leukeemia ravi korral on kriitiline, see on mis iganes eelmainitud ravimeetodi rakendamise efektiivsuse aluseks.

Eelmainitud uuringute alusel on ravi tisagenlekleutseeliga, võimalik ka progresseeruva haiguse korral, leukeemiliste blastide hulk luuüdis ELIANA uuringusse kaasatud patsientidel oli kuni 74%.

Taotletav teenus aitab oluliselt parandada ravirefraktaarse/retsidiveeruva ägeda lümfoblastleukeemia haigete elulemust, arvestades olemasolevat alternatiivravi.

Tisagenlekleutseeli raviga on võimalik tervistuda ka haigetel, kelle haiguse prognoos on olnud seni väga halb.

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

Taotletav teenus hetkel ei kajastu üheski Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhises.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Protsessi alguses kogutakse vajalikud rakud hematoloogia osakonnas leukafereesi teel patsiendi verest, kasutades võimalusel perifeerseid kanüüle või olemasolevat tsentraalveenikateetrit. Leukafereesi kogemus on hea nii SA PERH kui SA TÜK osakondadel (aastal 2020 on Regionaalhaigla hematoloogiaosakonnas teostatud >70 rakkude afereesi protseduuri), kasutusel olev Spectra Optia aparaat on tegevuseks sobiv ⁷. Kogutud T-rakud külmutatakse ning saadetakse lennutranspordiga tootmisüksusesse, kus saadud produkt rikastatakse, aktiveeritakse, sisestatakse kimäärne antigeeni retseptor ning rakud paljundatakse. Seejärel saadetakse kontsentreeritud ja külmutatud produkt tagasi patsienti ravivasse haiglasse.

Protsessi ajakulu tõttu saab patsient haiguse kulgu võimalusel pidurdavat keemiaravi.

Enne ülekannet saab patsient lümfotüütide hulka vähendavat keemiaravi. B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia korral on soovitatav lümfodepleteeriv ravi fludarabiin-tsüklofosfamiidil baseeruv keemiaravikombinatsioon. Eelnevalt teadaolevate probleemide või refraktaarsuse korral tsüklofosfamiidile võib kasutada ka tsütarabiin-etoposiid kombinatsiooni. Eelpoolnimetatud ravimid on hematoloogilistel patsientidel laialt kasutatavad ning igapäevaselt ravikeskustes kättesaadavad. Patsiendid saavad vastavalt kehakaalule sobiva annuse töödeldud T-rakke, vastavalt sellele kui palju õnnestus neid tootmisüksuses toota.

Patsient vajab lümfodepleteerivaks raviks ning rakkude ülekandmiseks hospitaliseerimist, edasine statsionaarse ravi pikkus sõltub vereloome taastumise kiirusest ning kõrvaltoimete ulatusest ning raskusastmest. Leukafereesiks vajalik haiglasoleku periood on varieeruv, lähedalelava patsiendi puhul on võimalik teostada protseduur ambulatoorselt, kaugemal elavad patsiendid võivad vajada hospitaliseerimist 2-5 päeva.

Lümfodepleteeriva ravi ettevalmistus ning ravi ise on keskmiselt 7 päeva, edasine statsionaarse ravi vajadus sõltub individuaalsest taastumisest. Patsient võib vajada ravi

kõrvaltoimete tõttu, kuid taastumine võib olla ka kiire ning probleemideta, kuni 21 päeva jooksul.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

- 9.1. Tervishoiuteenuse osutaja- hematoloogilist statsionaarset ravi osutav raviasutus, mis omab ravikogemust sarnase kõrvaltoimete profiiliga ravimitega (nt blinatumomaab) ning leukaferesi ja perifeerset tüvirakkude siirdamise kogemust. Allogeense tüvirakkude siirdamise kogemust võib lugeda soovituslikuks, kuna tegu on autoloogse produktiga, kus allogeensele siirdamisele iseloomulikud probleemid (graft vs host disease) ei ole asjakohased. Eelnevatele nõutele vastav kogemus ning kvalifikatsioon on olemas Tartu Ülikooli Kliinikumis ja Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, SA PERH planeerib rakuteraapia ning siirdamise protsessi ning ravialast akrediteeringut (JACIE accreditation) aastaks 2023, vastavasisulised tegevused on algatatud.
- 9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp - statsionaarne
- 9.3. Raviarve eriala - hematoloogia
- 9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks - ei ole asjakohane
- 9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus - personal vajab täiendavat väljaõpet seoses spetsiifiliste tegevustega, personali väljaõppe garanteerib ravi läbi viiv raviasutus.
- 9.6. Teenuseosutaja valmisolek - tervishoiuteenuse osutajal on olemas valmisolek taotletava teenuse kasutamiseks.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Tervishoiuteenus osutamise kogemus Eestis puudub, kuid tuginedes ravi olemusele on võimekus kvaliteetse teenuse pakkumiseks olemas.

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

Taotluses esitatud andmed patsientide arvu kohta on adekvaatsed ja asjakohased. Prognoos ja patsientide hulk vastab eeldatavale patsientide hulgale. .

Arvesse on võetud Eestis esmaselt diagnoositud patsientide koguhulk aastas, arvutuste järgi prognoositav teenuse vajajate hulk ei ületa 1 patsienti aastas.

Aastate lõikes ei ole hüppelist juurde kasvu oodata, patsientide hulk ja retsidiivi protsent püsib aastate lõikes stabiilsena.

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

Taotluses esitatud andmed punktides 10.1-10.7 on adekvaatsed ja asjakohased.

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule - ei ole asjakohane, taotluses toodud põhjendus on piisav.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule - ei ole asjakohane, taotluses toodud põhjendus on piisav

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Uus teenuse kasutuselevõtul väheneb 306R teenuskoodi kasutamine, potentsiaalselt ka blinatumomaabi kasutamine noortel täiskasvanutel ja inotuzumabi osogamitsiini kasutamine

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Ei

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Vereloome tüvirakkude ja terapeutiliste rakkude käitlemine ning säilitamine on tervishoiuteenuste loetelus koodiga 8103, sulatamine ning siirdamine koodiga 8101. Vereloome terapeutiliste rakkude afereesiprotseduur koodiga 8105. Sildava keemiaravi koodiks kasutatakse koodi 306R, täiskasvanud patsiendil koefitsendiga 1,2. Lisandub kood 7419 – keemiaravi planeerimine ja manustamine.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Inotusumab osogamitsin on tervishoiuteenuste loetelus kodeeritud 280R, blinatumomab koodiga 395R ühe ravipäeva kohta. Lisandub kood 7419 – keemiaravi planeerimine ja manustamine. Allogeensel siirdamisel lisanduvad koodid sõltuvad kasutatavast konditsioneerivast keemiaravist (koodid 377R-388R), lisanduvad terapeutiliste rakkude sulatamise ning siirdamise kood 8101 ning keemiaravi planeerimise ja manustamise kood 7419.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele - mõju töövõimetusele lastel puudub. Töövõimetus noortel täiskasvanutel - tervistumise korral on töövõime organismi taastumisel tavapärane. Ravimi rakendamine võimaldab haigusest tervistumist ning kiiret psühhosotsiaalse tervise paranemist. Sellised võimalused puuduvad palliatiivse ravi rakendamise korral, sellisel juhul patsiendid kaotavad elulõpuni täielikult oma töövõimekuse.

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

Taotluses välja toodud andmed on asjakohased

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses välja toodud andmed on asjakohased

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Taotluses välja toodud andmed on asjakohased

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluses välja toodud andmed on asjakohased

Kokkuvõte:

Äge lümfoblastleukeemia on kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvajaaline haigus laste ja noortel täiskasvanutel. 90% esmadiagnoositud patsientidel on haigus hea prognoosiga ning allub hästi konventsionaalse kemoterapiale. Kuid 10-15% haigetest retsidiiveerub esmaraviliini ajal või vahetult ravijärgselt, mis oluliselt halvendab prognoosi ja lühendab üldist elulemust.

Retsidiveerunud haiguse korral on ravivõimalused piiratud ning üldjuhul tervistumine võimalik ei ole.

Tisagenlekleutseel on näidanud uuringutes oma efektiivsust ka varasemalt kemorefraktaarse ja progresseeruva haiguse korral. Suur osa uuringusse kaastatud patsientidest on säilitanud täieliku ravivastuse, sh MRD negatiivsuse, aasta möödudes.

Ravim parandab oluliselt patsientide elukvaliteeti, vähendades statsionaarse ravi vajadust ning võimaldades täielikku psühhosotsiaalset rehabilitatsiooni.

Kasutatud kirjandus:

1. Terwilliger, T., Abdul-Hay, M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 7, e577 (2017).
2. S.L. Maude, T.W. Laetsch et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439-48.
3. Sahra Ali et al, The European Medicines Agency Review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The Oncologist.* 2020; 25:e321-e327.
4. Shannon L. Maude, Stephan A. Grupp et al, An update analysis of Tisagenlecleucel in pediatric/young adult patients with relapsed/refractory (R/R) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in a US multicenter clinical trial (ENSIGN). 2018; EHA Library; 214670; PF174
5. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:47–62.
6. Pasquini MC, Hu Z-H, Curran K, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(21):5414-5424.
7. Korrell, F, Laier, S, Saurer, S et al. Current Challenges in Providing Good Leukapheresis Products for Manufacturing of CAR-T Cells for Patients with Relapsed or Refractory NHL or ALL. *Cells* 2020.