

Tervishoiu toimetised



**Tervisetehnoloogiaste
hindamise keskus**

Tisageenlekleutseel retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH60

Tartu Ülikool

2023

Raporti on koostanud:

Katrin Lutsar, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse analüütik

Janika Alloja, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse analüütik

Ain Kaare, Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia ja luuüdi transplantatsiooni osakonna juhataja ja vanemarst-õppejõud hematoloogia erialal

Kadri Saks, Tallinna Lastehaigla hematoloogia-onkoloogia osakonna juhataja

Martin Mürsepp, Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna üliõpilane

Juhan Martin Männik, Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna üliõpilane

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse projekti vastutav täitja ja peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi kaasprofessor

Tänuõnad

Täname Eesti Haigekassa analüütika osakonna statistik-analüütikut Triin Võrnot koostöö eest ravikulude väljastamisel, ravimiameti bioloogiliste preparaatide osakonna juhatajat Triin Suvit ja spetsialisti Pille Säälikut ning õigusosakonna juhatajat Kaili Semmi haiglaerandit puudutava info eest, Eesti Haigekassa ravimite ja meditsiiniseadmete osakonna juhatajat Erki Laidmäed raporti retsenseerimise eest.

Keeletoimetaja – Merily Šmidt

Viide raportile:

Lutsar K, Alloja J, Kaare A, Saks K, Mürsepp M, Männik JM, Jürisson M. Tisageenlekleutseel retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravis, TTH60. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2023.

Tisageenlekleutseel retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravis:

ISBN 978-9985-4-1344-9 (pdf)

Tervisetehnoloogia raporti koostamist toetas Eesti Haigekassa.

Sisukord

Lühendid ja mõisted.....	4
Kokkuvõte	6
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	9
2. Äge lümfoblastleukeemia.....	10
2.1. Äge lümfoblastleukeemia ja selle levimus.....	10
2.2. Lapseaegne lümfoblastleukeemia Eestis	11
3. Ägeda lümfoblastleukeemia tavaravi	13
3.1. Ägeda lümfoblastleukeemia ravi ja selle tulemused	13
3.2. Ravimresistentse ja retsidiveerunud lümfoblastleukeemia tavaravi	14
3.3. Ravitulemused Eestis	18
4. CAR-T-ravi	21
4.1. CAR-T-rakkude toimemehhanism	21
4.2. CAR-T-rakkude tootmisprotsess	21
4.3. Tisageenlekleutseeli efektiivsus ja ohutus	23
5. CAR-T-ravimite valmistamine haiglaerandi korras.....	39
5.1. Haiglaerandi rakendamise nõuded Eestis.....	40
5.2. CAR-T-ravimi valmistamine haiglas	42
5.3. CAR-T-ravimi tootmine kliinilise uuringu raames	46
6. Tisageenlekleutseeli kulutõhususe uuringute ülevaade	49
6.1. Kulutõhususe uuringute meetodika ja tulemused	49
6.2. Kokkuvõtte tisageenlekleutseeli kulutõhususest	54
7. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel.....	55
7.1. Kulutõhususe analüüsi meetodika.....	55
7.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused	64
7.3. Kulutõhususe analüüsi kokkuvõtte.....	67
8. Eelarve mõju analüüs ja tisageenlekleutseeli rahastusmudel	68
8.1. Eelarve mõju analüüsi sisendid ja tulemused.....	68
8.2. Võimalikud rahastusmudelid.....	69
9. Järeldused	71
Kasutatud kirjandus	73
Lisa 1. Lähteülesanne.....	80
Lisa 2. Raporti meetodika	84
Lisa 3. Retsideerunud ägeda lümfoblastleukeemia ravi Eestis	87
Lisa 4. Kliiniliste uuringute elulemuskõverad	88
Lisa 5. Haigekassa andmepäringud	91
Summary	94

Lühendid ja mõisted

BiTE	– ingl <i>Bi-specific T-cell engagers</i> , bispetsiifiline T-rakke siduv antikeha, blinatumomab
CAR-T	– ingl <i>chimeric antigen receptor T-cells</i> , kimäärse antigeeniretseptori T-rakud
CEC	– ingl <i>clofarabine combination therapy (clofarabine + etoposide + cyclophosphamide)</i> , klofarabiini kombinatsioonteraapia (klofarabiin + etoposiid + tsüklofosfamiid, CEC)
CI	– ingl <i>confidence interval</i> , usaldusintervall
CRS	– ingl <i>cytokine release syndrome</i> , tsütokiinide vabanemise sündroom
EFS	– ingl <i>event-free survival</i> , sündmustevaba elulemus
EHK	– Eesti Haigekassa
EM	– ekstrametullaarne
HR	– ingl <i>hazard ratio</i> , riskitiheduse suhe
HSCT	– ingl <i>hematopoietic stem-cell transplantation</i> , vereloome tüvirakkude siirdamine
ICCC	– ingl International Classification of Childhood Cancer, rahvusvaheline lastevähi klassifikatsioon
ICER	– ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> , täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise lisakulu ühe tervisetulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga
InO	– inotuzumabosogamitsiin
KNS	– kesknärvisüsteem
LY	– ingl <i>life year</i> , eluaasta
MRD	– ingl <i>minimal residual disease</i> , mõõdetav jäänukhaigus
NOPHO	– ingl Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology, Põhjamaade laste hematoloogia-onkoloogia organisatsioon
OR	– ingl <i>odds ratio</i> , šansside suhe
OS	– ingl <i>overall survival</i> , elulemus
QALY	– ingl <i>quality-adjusted life-year</i> , kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii elatud aastad kui ka sel ajal kogetud elukvaliteedi. Elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale.
r/r ALL	– ingl <i>relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia</i> , retsidiveerunud või refraktaarne äge lümfoblastleukeemia

TTH – ingl *health technology assessment*, HTA; tervisetehnoloogiate hindamine; protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbipaistval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervisetehnoloogia kasutamisega seotud meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste küsimuste kohta, pakkumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks

Kokkuvõte

Äge lümfoblastleukeemia (ALL) on heterogeenne vereloomekoe kasvaja, mille tõttu häirub oluliselt normaalne vereloome. See on kõige sagedasem lapsee pahaloomuline kasvaja maailmas. Eestis oli vahemikus 2014–2018 laste ALL-i esmashaigestumus keskmiselt 6,8 juhtu aastas, kusjuures pooled juhtudest esinesid alla viieaastastel lastel.

Üldiselt on ALL hea prognoosiga ning esmavaliku ravi tulemusena tervistub ligikaudu 90% lastest ja 70–80% noortest täiskasvanutest. Umbes 2%-l lastest esineb aga primaarselt refraktaarne ehk ravimresistentne ALL ning 10–15%-l retsidiveerub haigus täieliku remissiooni järel. Kaasaegsed andmed näitavad, et esmase retsidiivi korral on viie aasta elulemus 50%, teise ja järgneva retsidiivi järgne elulemus on veelgi väiksem. Eestis oli aastatel 2010–2016 ALL-i viie aasta elulemus 83,3%.

Vastavalt kasvaja rakutüübile eristatakse erineva küpsusastmega B- ja T-lümfotsütaarseid ägedaid lümfoblastleukeemiaid. Leukeemia alatüüpidel on prognostiline väärtus ja need on ravivalikute tegemisel määravad. B-rakulise ALL-i esmane ravivalik on keemiaravi – induktsioonravi eesmärk on saavutada remissioon, konsolideeriva keemiaravi eesmärk tagada remissiooni püsimine. Retsidiveerunud ja refraktaarse (r/r) B-rakulise ALL-i korral korratakse induktsioonravi ning kui see ei anna tulemusi, on järgnevateks ravivalikuteks blinatumomab, inotuzumabosogamitsiin ja tüvirakkude siirdamine.

Lisaks on r/r ALL-i ravis välja töötatud uued bioloogilised patsiendispetsiifilised CAR-T-ravimid, mida on samuti võimalik alternatiivse ravimeetodina kasutada. Siinse raporti eesmärk on hinnata bioloogilise CAR-T-ravimi tisageenlekleutseel efektiivsust ja kulutõhusust võrreldes tavaraviga r/r B-rakulise ALL-i ravis lastel ja noortel täiskasvanutel.

Tisageenlekleutseeli efektiivsust ja ohutust hinnanud kliiniliste uuringute ja ravimi kliinilises praktikas kasutamise andmete põhjal võib järeldada, et tisageenlekleutseel on efektiivne ravim r/r B-rakulise ALL-i ravis lastel ja noortel täiskasvanutel olukorras, kus haiguse ravi alternatiivsete ravimeetoditega on ebaõnnestunud. Samas tuleb tisageenlekleutseeli kliiniliste uuringute tulemuste tõlgendamisel arvestada, et uuringud on ilma võrdlusrühmata ja läbi viidud üsna väikeses patsientide populatsioonis. Elulemust mõjutavad neis ka teised, tisageenlekleutseelile järgnevad ravimeetodid, mille mõju ei ole võimalik eristada. Tisageenlekleutseelravi võrdlemiseks alternatiivsete ravimeetoditega (blinatumomabravi, klofarabiini mono- ja kombinatsioonteraapia, keemiaravi koos tüvirakkude siirdamisega või

ilma selleta) on tehtud kaudseid võrdlusuuringuid, milles on leitud tisageenlekleutseeli märgatavalt parem võime saavutada täielikku remissiooni ning pikendada elulemust. Kuigi kliinilistes uuringutes on leitud, et tisageenlekleutseel on seotud suure toksilisusega, viitavad registriandmed sellele, et kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest väiksema haiguskoormusega patsientidel on raskete ja eluohtlike kõrvalnähtude esinemise määr madal.

Kuigi CAR-T-ravi tulemused on paljutöotavad, on ravi rakendamine rakkude tsentraalse töötlemise tõttu kallis ja ajamahukas. Sellest tulenevalt ei pruugi ravimitootjad olla huvitatud ravimi turustamisest väikese patsientide arvuga riikides. Võimaldamaks ravimite jõudmist patsientideni, võib teatud tingimustel toota analoogseid ravimeid detsentraalselt kas haiglaerandi või kliinilise uuringu raames. Eeldusel, et haiglaerandi loa saamisel kasutatakse ravimit Eestis kõigi ravimiseaduses sätestatud tingimuste järgi, vastab tisageenlekleutseel haiglaerandi loa taotlemise tingimustele. Samas on detsentraalne tootmine piiratud ajaliselt ja patsientide maksimaalse arvuga. Seetõttu ei pruugi haiglaerand täita Eestis oma eesmärki muuta uudsed ravimid paremini kättesaadavaks. Arvestada tuleb ka sellega, et CAR-T-rakkude tootmine ja tootmiseks vajaliku kompetentsi ning taristu ülesehitamine on kulukas ja vastava näidustusega patsientide arv Eestis väike, mistõttu võib ka detsentraalselt toodetud CAR-T-rakkude kulu patsiendi kohta osutada märkimisväärseks. Alternatiiv haiglaerandile on kliiniline uuring, sest selles ei seata ajalisi ega patsientide arvu piiranguid. CAR-T-ravimi tootmisega kliinilise uuringu raames kaasneb sarnaselt haiglaerandiga samuti ressursivajadus ning lisaks võib patsientide hulk olla statistilise analüüsi tegemiseks ebapiisav.

Avaldatud kulutõhususe uuringutes hinnati tisageenlekleutseeli kasutamise kulutõhusust r/r ALL-i ravim lastel ja noortel täiskasvanutel võrdluses alternatiivsete ravimeetoditega (blinatumomabravi, klofarabiini kombinatsioon- või monoterapia ja päästev kemoterapia). Uuringutulemuste põhjal võib öelda, et võrreldes alternatiivsete meetoditega on tisageenlekleutseelravi kallim ja efektiivsem, pikendades oluliselt nii sihtrühma eluiga kui ka kvaliteetset eluiga. Täiendkulu tõhususe määr varieerus uuringuti suures ulatuses – võrreldes blinatumomabiga vahemikus 14 697 – 150 989, klofarabiini kombinatsioonteraapiaga 19 223 – 100 646, klofarabiini monoterapiaga 27 449 – 108 976 ja päästva kemoterapiaga 28 805 – 108 353 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Erinevus analüüsi tulemustes oli seotud nii analüüsi tegemise riigi, aja kui ka analüüsi eelduste ja sisendite valikuga. Hinnang ravimi kulutõhususele sõltus konkreetse riigi maksevalmidusest.

Eesti andmetel võrreldi tisageenlekleutseeli kulusid ja tervisetulemeid r/r ALL-i ravis blinatumomabraviga, kuna see on Eestis sihtrühma ravimiseks parim saada olev toimeaine. Kulutõhususe modelleerimisel kombineeriti otsustuspuu ja elulemusanalüüsi mudelit ning kulutõhusust hinnati 70 aasta perspektiivis. Analüüsi tulemusena leiti, et tisageenlekleutseeli kasutamisel oli võrreldes blinatumomabiga r/r ALL-i patsientide eluiga 5,35 ja kvaliteetne eluiga 4,36 aastat pikem. Tisageenlekleutseeli täiendav kulu võrreldes blinatumomabiga oli keskmiselt 136 340 eurot, seejuures tuli lisakulu vaid ravimikulu arvelt ning ravi- ja siirdamiskulude arvelt tekkis kokkuhoid. Tisageenlekleutseeli täiendkulu tõhususe määr võrreldes blinatumomabiga oli 31 279 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige enam mõjutasid analüüsi tulemusi tisageenlekleutseeli hind ja valitud ajaperspektiiv. Kõigi ülejäänud sisendparameetrite muutmisel jäi täiendkulu tõhususe määr alla 40 000 euro lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Tulemuste tõlgendamisel on oluline silmas pidada, et analüüsis on avaldatud uuringuandmetele tuginedes eeldatud, et viie aasta sündmustevaba elulemuse järel võib r/r ALL-i patsiendid lugeda tervistunuks. Samas ei ole praegu pikaajalisi andmeid, et nimetatud eeldust kinnitada või ümber lükata.

Eelarve mõju analüüsis hinnati tisageenlekleutseelraviga kaasnevat aastast lisakulu Eesti Haigekassa eelarvele eeldusel, et ravi saab keskmiselt 1,5 patsienti aastas. Tisageenlekleutseeli kasutamine tooks võrreldes blinatumomabraviga kaasa 204 510 – 273 020 euro suuruse lisakulu. Kuigi tisageenlekleutseeli lisamisega kompenseeritavate ravimite nimekirja ei kaasne Eesti Haigekassale sihtrühma väiksuse tõttu märkimisväärset lisakulu, on lisanduv kulu ühe patsiendi kohta suur. Lisakulu vähendamiseks või selle paremaks sihtimiseks on võimalik rakendada erinevaid rahastusmudeleid, seostades rahastamist ravi eesmärkide saavutamiseega. Kuna tisageenlekleutseeli näidustusega patsientide arv on väike, on võimalik teha ka üksikute patsientide ravitulemustel põhinevaid kokkuleppeid. Samuti on võimalikud hinnaläbirääkimised ravimitootja ja rahastaja vahel.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Äge lümfoblastleukeemia (ALL) on kõige sagedasem lapseas esinev pahaloomuline kasvaja, millele on iseloomulik ebaküpsete leukotsüütide vohamine luuüdis ja perifeerias. Üldiselt on ALL hea prognoosiga ning esmavaliku raviga tervistub umbes 90% patsientidest. Kui haigus ei allu esmavaliku keemiaravile, on terveks saamise tõenäosus väiksem.

Retsidiveerunud või refraktaarse (r/r) ALL-i ravis on välja töötatud uued bioloogilised patsiendispetsiifilised ravimid, mida valmistatakse patsiendi enda verest ja immuunrakkudest – CAR-T-ravimid (ingl *chimeric antigen receptor T-cells*). Siinse raporti eesmärk on hinnata bioloogilise CAR-T-ravimi tisageenlekleutseel efektiivsust ja kulutõhusust r/r B-rakulise ALL-i ravis lastel ja noortel täiskasvanutel (≤ 25 eluaastat).

Lähteülesandest (vt lisa 1) tulenevad uurimisküsimused olid järgmised:

1. Milline on olemasolev tõendus tisageenlekleutseeli efektiivsusest r/r ALL-i näidustusel lastel ja noortel ning sellest saadava kasu suurus võrdluses Eestis rahastatavate alternatiividega (inotuzumabosogamitsiin, blinatumomab ning keemiaravi)?
2. Milline on olemasolev tõendus tisageenlekleutseeli kulutõhususest r/r ALL-i näidustusel ning milline on see laste ja noorte alarühmas Eesti oludes (sh sihtrühmiti: esmaravile refraktaarsed, kemorefraktaarsed, allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järel retsidiveerunud, teise või hilisema retsidiiviga)?
3. Milline peaks olema ratsionaalne rahastusmudel CAR-T-raviga seonduvatest riskidest tuleneva ebasoodsa majandusmõju maandamiseks?
4. Milline on tisageenlekleutseeli kasutuselevõtu eelarve mõju Eestis r/r ALL-i näidustusel laste ja noorte alarühmas?

Raportis kirjeldatakse lühidalt ägeda lümfoblastleukeemia kulgu ja epidemioloogiat. Seejärel antakse ülevaade r/r ALL-i tavaravist ning kirjeldatakse teaduskirjanduse põhjal selle efektiivsust ja ohutust. Samuti antakse ülevaade tisageenlekleutseeli efektiivsusest, ohutusest ja kulutõhususest r/r ALL-i ravis ning CAR-T-ravimite detsentraliseeritud tootmise võimalustest. Teaduskirjanduse andmeid kasutatakse Eesti oludesse sobiva kulutõhususe mudeli koostamiseks ning CAR-T-ravi kulutõhususe ja eelarve mõju arvutamiseks. Raporti lõpus tehakse ettepanek ravi tulemuslikkust arvestava rahastusmudeli väljatöötamiseks ning esitatakse raporti peamised järeldused.

2. Äge lümfoblastleukeemia

2.1. Äge lümfoblastleukeemia ja selle levimus

ALL on heterogeenne vereloomekoe kasvaja, mida iseloomustab ebaküpsete lümfoidrakkude vohamine luuüdis, perifeerses veres ja teistes elundites. Selle tõttu häirub normaalne vereloome olulisel määral.

ALL jaguneb erinevateks alatüüpideks. Kasvaja rakutüübi alusel eristatakse erineva küpsusastmega B- ja T-lümfotsütaarseid ägedaid lümfoblastleukeemiasid. ALL-i võib jaotada ka erinevate kromosomaalsete muutuste esinemise järgi, nagu näiteks Philadelphia kromosoom positiivne või negatiivne ALL. Leukeemia alatüüpidel on prognostiline väärtus ja need on määravad ravivalikute tegemisel.

ALL on kõige sagedasem lapseeas pahaloomuline kasvaja esinemissagedusega kaks kuni neli juhtu 100 000 lapse kohta [1], 75% ALL-i juhtudest ilmnevad enne kuuendat eluaastat [2].

2.1.1. Ravimresistentne lümfoblastleukeemia

B-rakulist ALL-i loetakse ravimresistentseks ehk primaarselt refraktaarseks siis, kui pärast induktsioonravi või esimest kolme kõrgriski blokki konsolidatsioonis esineb luuüdis blaste tsütomorfoloogiliselt määratuna $> 5\%$ või mõõdetava jäänukhaiguse (ingl *minimal residual disease*, MRD) meetoditega määratuna $> 1\%$. Induktsioonravi on keemiaravi osa, mille eesmärk on saavutada remissioon. Konsolideeriv ravi on keemiaravi, mille eesmärk on remissioon kinnitada ning tagada selle püsimine. Primaarselt refraktaarne äge lümfoblastleukeemia on küllaltki haruldane, esinedes umbes 2%-l ALL-iga lastest.

T-rakulist ALL-i loetakse ravimresistentseks, kui luuüdis on 29. või 50. ravipäeval $> 5\%$ blaste, MRD on 29. ravipäeval $> 5\%$ ja 71. ravipäeval $> 0,01\%$ või MRD on 29. ravipäeval $< 5\%$, aga 71. ravipäeval $> 0,05\%$.

Kesknärvisüsteemi resistentne haigus esineb, kui liikvori tsütospini uuring on pärast esimest konsolideerivat ravi kasvajarakkude suhtes positiivne.

Testikulaarset leukeemiat loetakse resistentseks, kui pärast kolme kõrgriski blokkravi esineb testise suurenemine ja histoloogilises materjalis kinnitub leukeemiliste blastide esinemine.

Mediastinaalset leukeemilist massi peetakse resistentseks, kui mass väheneb induktsioonravi lõpuks või pärast 1. ja 3. kõrgriski blokki algsest mõõdust $< 1/3$ võrra. Kasvajaline aktiivsus

peab olema kinnitust leidnud nii positronemissioon-tomograafilisel uuringul kui ka histoloogilises/tsütoloogilises materjalis. [3]

2.1.2. Retsidiveerunud lümfoblastleukeemia

Lümfoblastleukeemia retsidiveerumise ehk relapsi korral esineb leukeemiliste rakkude taasteke luuüdis või mistahes luuüdivälises piirkonnas pärast täieliku remissiooni saavutamist. Haiguse retsidiveerumist esineb umbes 10–15%-l ALL-iga lastest.

Luuüdi retsidiveerunud lümfoblastleukeemiaks loetakse > 1% blastide tuvastamist kahe sõltumatu meetodiga – voolutsütomeetria ja leukeemia spetsiifiliste geneetiliste markeritega – kahes korduvas proovis, mis on tehtud ühe- kuni neljanädalase intervalliga, või > 25% blastide leidumist luuüdis ainult morfoloogia alusel.

Kesknärvisüsteemi retsidiveerunud haiguse korral esineb > 5 blasti mikrolitri kohta seljaajuvedeliku tsütospini preparaadis, mis on kinnitatud voolutsütomeetriliselt ja/või leukeemiaspetsiifiliste geneetiliste markerite tuvastamisega. Samuti kinnitab retsidiveerumise leukeemilise massi tuvastamine magnetresonants- või kompuutertomograafilisel uuringul koos histoloogilise kinnitusega.

Retsidiveerunud testikulaarne lümfoblastleukeemia on määratletud kui munandi suurenemine koos leukeemiliste rakkude esinemisega tsütoloogilises või histoloogilises materjalis.

Muu ekstrametullaarne retsidiiv on määratav leukeemiliste rakkude tuvastamisega voolutsütomeetrial ja/või leukeemiaspetsiifiliste geneetiliste markerite määramisega. [3]

Prognostiliselt on oluline ALL-i diagnoosi järgne retsidiivi tekkimise aeg. Suures plaanis jaotatakse retsidiivid järgmiselt [4]:

- väga varajased, mis tekivad vähem kui 18 kuu jooksul pärast diagnoosi;
- varajased, mis tekivad vahemikus 18 kuud kuni kolm aastat pärast diagnoosi;
- hilised, mis tekivad enam kui kolme aasta möödudes pärast diagnoosi.

2.2. Lapseea äge lümfoblastleukeemia Eestis

Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositi 1970.–2016. aastal lastel vanuses 0–14 eluaastat 1628 pahaloomuliste kasvajate esmasjuhtu. Lastel esinevate kasvajate jaotamisel kasutatakse rahvusvahelist lastevähi klassifikatsiooni (ingl International Classification of Childhood Cancer, ICCC), mille alusel jagunevad lapseea vähid 12 rühma. Kõige enam diagnoositi aastatel 1970–2016 Eesti lastel ICCC-3 esimesse rühma (leukeemiad, müeloproliferatiivsed ja

müelodüsplastilised haigused) kuuluvaid vähke – 506 juhtu ehk 31,1% kõigist lapsea vähkidest. Neist kõige suurema esinemissagedusega oli ALL, mida diagnoositi nimetatud perioodil 302 lapsel, keskmiselt 6,7 juhtu aastas. Vanuse järgi standarditud ALL-i esinemissagedus oli 1970.–1994. aastal 20,0 juhtu, 1995.–2016. aastal aga juba 31,4 juhtu miljoni inimese kohta aastas. Seega kasvas ALL-i esinemissagedus oluliselt, kuid samal ajal vähenes täpsustamata leukeemiate osakaal, mis võib viidata sellele, et juhtude arvu kasv tulenes osalt ka diagnoosivõimaluste paranemisest. [5]

Tervise Arengu Instituudi 2021. aastal koostatud vähihaigestumuse raportis [6] leiti, et lapsea kasvajakasv moodustasid 2018. aastal umbes 0,5% kõikidest Eestis diagnoositud vähijuhtudest. Keskmise aastane laste ALL-i esmahaigestumus perioodil 2014–2018 oli 6,8 juhtu aastas, seejuures esimesel viiel eluaastal diagnoositud juhtude arv oli ligikaudu võrdne 5–14-aastastel lastel diagnoositud juhtude arvuga. Alla viieaastastel lastel oli ALL enim diagnoositud pahaloomuline kasvaja, mille aasta keskmine esmahaigestumus oli 3,6 juhtu. 5–9-aastaste vanuserühmas oli esmahaigestumus 2,4 ja 10–14-aastaste vanuserühmas 0,8 juhtu aastas.

ALL-i elulemus on alates 1970. aastatest märkimisväärselt pikenenud. Kui vahemikus 1970–1979 oli viie aasta elulemus 7,4% (95% CI 1,3–21,0), siis perioodil 2010–2016 oli see juba 83,3% (95% CI 69,4–91,3%). Kõige enam pikenes viie aasta elulemus ajaperioodide 1985–1989 ja 1990–1994 võrdluses (32,9%-lt 53,6%-le) ning ajaperioodide 2000–2004 ja 2005–2009 võrdluses (67,0%-lt 86,0%-le). [5]

3. Ägeda lümfoblastleukeemia tavaravi

3.1. Ägeda lümfoblastleukeemia ravi ja selle tulemused

Viimaste aastakümnete jooksul on ALL-iga laste ja noorukite ravitulemused maailmas oluliselt paranenud. Praegu on alla 15-aastaste laste pikaajaline elulemus (ingl *overall survival*, OS) ligikaudu 90% ning noorukitel ja noortel täiskasvanutel 70–80%. Sellised tulemused on saavutatud suurte uuringurühmade koostöö ja agressiivse traditsioonilise kombineeritud keemiaravi abil [7]. Ravi ajaloolist arengut iseloomustab keemiaravi järk-järguline intensiivistumine ja kohaldamine erinevatele riskirühmadele [8–10]. Riskirühmade määramisel on tähtis tuvastada kliinilised ja geneetilised riskitegurid ning mõõta ravivastus võimalikult täpselt koos MRD hindamisega. Ravi arenguga on tõeliselt resistentne, kõikidele ravimeetoditele allumatu ALL muutunud haruldaseks [11, 12]. Siiski ei ole ka tänapäevane ravi alati tervistav, kuid paremate ravitulemuste saavutamine on muutunud ajaga järjest keerulisemaks. Ravi edasine intensiivistamine ravitulemusi enam tuntavalt ei paranda, sest ravi kõrvaltoimetest põhjustatud surmade ning teiseste kasvajate arv hakkab suurenema [13, 14].

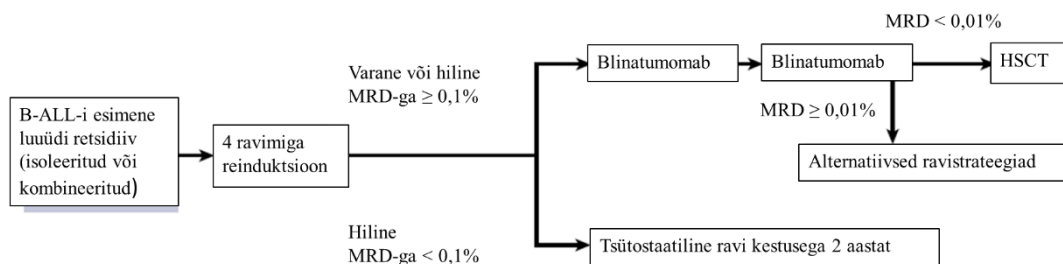
Tänapäeval põhjustab enamuse lapseeaa ALL-ist tingitud surmajuhte haiguse retsidiiveerumine [15]. Aastatel 1988–2002 oli laste vähi tööühma (ingl Children's Cancer Group) läbi viidud uuringus retsidiiveerunud ALL-i patsientide viie aasta elulemus 36% [16]. Sarnane tulemus saadi ka 1990–1995 Berlin-Frankfurt-Münster 90 (ALL-REZ-BFM 90) retsidiiveerunud ALL-i patsiente kaasavas uuringus, kus kümne aasta elulemus oli samuti 36% [17]. Kaasaegsemad andmed näitavad, et esimese retsidiivi korral on viie aasta elulemus 50% [15, 18]. Esimese retsidiivi ravitulemusi mõjutavad riskitegurid on aeg esmasest diagnoosist retsidiivini (lühem aeg seotud halvema ravitulemusega), retsidiivi paiknevus (isoleeritud lümfoidi retsidiivi korral halvem ravitulemus kui isoleeritud ekstramedulaarse retsidiivi korral), immuunfenotüüp (T-rakulise ALL-i retsidiivi korral halvemad tulemused kui B-rakulise ALL-i korral) ning ravivastus esimesele retsidiivi ravile ehk MRD peale esimest ravi [4]. Paranemise võimalused pärast teist retsidiivi või vereloome tüvirakkude siirdamist on oluliselt halvemad võrreldes esimese retsidiiviga.

3.2. Ravimresistentse ja retsidiveerunud lümfoblastleukeemia tavaravi

3.2.1. B-rakulise retsidiveerunud ja refraktaarse lümfoblastleukeemia ravialgoritm

B-rakulise retsidiveerunud ALL-i kaasaegse ravi põhimõtteid on kirjeldatud Hungeri jt 2020. aastal avaldatud artiklis [4], milles pakutakse välja laste onkoloogia töörühma (ingl Children's Oncology Group) uuringute põhjal koostatud B-rakulise r/r ALL-i ravialgoritm (vt joonis 1).

B-rakulise ALL-i esmase luuüdi retsidiivi korral korratakse induktsioonravi nelja ravimiga. Kui pärast seda püsib luuüdis blastide hulk vahemikus 5–25%, jätkatakse ravi kahe kuuri blinatumomabiga, millele järgneb MRD-negatiivse remissiooni saavutamise korral allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine. Sobiva doonori olemasolul võib kaaluda allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist ka siis, kui esimese blinatumomabi kuuriga õnnestub saavutada MRD-negatiivne remissioon. Juhul, kui pärast reinduktsiooni püsib luuüdis blastide hulk üle 25%, tuleks jätkata inotuzumabosogamitsiiniga ja/või CAR-T-raviga. CAR-T-ravi oleks asjakohane ka vereloome tüvirakkude siirdamise järgse haiguse retsidiveerumise korral [4].



Joonis 1. Laste ALL-i ravi algoritm B-rakulise luuüdi retsidiivi korral [4]

Lühendid: MRD – mõõdetav jäänukhaigus, HSCT – vereloome tüvirakkude siirdamine (ingl *hematopoietic stem-cell transplantation*)

3.2.2. Blinatumomab (BiTE)

T-lümfotsüütidel on kriitiline roll tuumori kasvamise kontrollimises. T-rakkude tsütotoksilise potentsiaali kasutamiseks on loodud nn bispetsiifilised T-rakke siduvad ehk BiTE (ingl *B-specific T-cell engagers*) antikehad. Blinatumomab on r/r ALL-i ravis kasutatav bispetsiifiline antikeha, mille üks osa seondub inimese T-rakkude pinnal oleva CD3 molekuliga ning teine osa B-rakkude pinnal oleva CD19 molekuliga. Blinatumomab toimib lülina T-rakkude ja

leukeemiliste B-rakkude vahel: CD19 seondumine märgistab leukeemilised rakud ning T-lümfotsüüdi CD3 pinnamarkeriga seondumine aktiveerib raku tsütotoksilised omadused.

Blinatumomab sai Ameerika toidu- ja ravimiameti (ingl Food and Drug Administration, FDA) loa kasutamiseks lastel ravimresistentse või retsidiveerunud Philadelphia kromosoom-negatiivse ALL-iga 2016. aastal. Aasta hiljem laiendati näidustus ka Philadelphia kromosoom-positiivsetele ALL-i patsientidele. FDA heakskiit ravimi kasutamiseks nimetatud patsientide populatsioonil põhines avatud I/II faasi uuringul, mille I faasis osales 49 B-rakulise r/r ALL-iga patsienti [19]. Uuringus leiti maksimaalne blinatumomabi talutav doos, milleks oli 15 µg/m² päevas. Võrdlusrühmata uuringu II faasis osales 44 patsienti ning eesmärk oli saavutada täielik remissioon teise ravitsükli lõpuks. Leiti ka soovituslik doseerimisskeem, milles alustatakse annusest 5 µg/m² päevas esimese seitsme päeva jooksul, pärast mida suurendatakse annust 15 µg/m²-ni päevas. Ravitsükli kestus on kokku 28 päeva. Doosi eskaleerimisega vähendati kõrvaltoimete, eelkõige tsütokiinide vabanemise sündroomi (ingl *cytokine release syndrome*, CRS) tekkeriski. Ravitulemused olid head, 70-st soovitusliku ravidoosi saanud patsiendist 27 (39%, 95% CI 27%–51%) saavutas teise ravitsükli lõpuks täieliku remissiooni ning nendest 14 (52%) saavutas ühtlasi täieliku ravivastuse MRD osas. Patsiendid said kokku kaks kuni viis ravikuuri ning jätkasid kas konsolideeriva keemiaraviga või liikusid edasi vereloome tüvirakkude siirdamisele. Leiti, et blinatumomabi monoterapial on B-rakulise r/r ALL-i patsientidel leukeemiavastane aktiivsus. [19]

Blinatumomabi kasutatakse samuti nn sillana allogeense vereloome tüvirakkude siirdamiseni r/r ALL-iga patsientidel, kes on saanud eelnevalt intensiivset keemiaravi. Elitzuri jt 2019. aastal avaldatud retrospektiivsesse uuringusse [20] kaasati 11 keemiaravist tingitud raskete toksiliste tüsistustega last ja noort täiskasvanut. Tüsistuste hulka kuulusid Gram-negatiivsete bakterite põhjustatud infektsioonid (sh kolmel patsiendil ulatuslik nekrotiseeriv fastsiit), seeninfektsioonid ja rasked mitteinfektsioossed gastrointestinaalsed ja pulmonaalsed tüsistused. 64% (7/11) patsientidest vajas intensiivravi mehaanilise ventilatsiooni ja vasopressorse ravi kasutamisega, lisaks vajas seitse patsienti kirurgilist ravi. Mediaanaeg toksiliste tüsistuste avaldumisest blinatumomabravini oli 50 päeva (vahemik 15–90 päeva) ja keemiaravivaba perioodi mediaan oli 122 päeva (vahemik 75–210 päeva). Kõigil 11 patsiendil lahenesid toksilised kõrvaltoimed blinatumomabi kasutamise ajal või järel ning blinatumomabi kasutamise järel oli võimalik jätkata ALL-i raviga – tavapärase protokollijärgse keemiaraviga

(4 patsienti), säilitusraviga protokollijärgse keemiaravi talumatuse tõttu (4 patsienti) või allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega. [20]

ALL-i ajalooliste andmete pealt hinnatud ravitulemuste ja blinatumomabi I/II faasi kliiniliste uuringute tulemuste võrdluses leiti, et blinatumomabiga on täieliku remissiooni saavutamine tõenäolisem (OR = 1,82; 95% CI 0,74–4,51). Blinatumomabi rühmas oli ajaloolise ravi rühmaga võrreldes ka väiksem suremus (HR = 0,65; 95% CI 0,44–0,94). Uuringus järeldati, et võrreldes ajaloolise standardraviga on blinatumomabi monoterapiaga võimalik saavutada pikem elulemus ja kõrgem täieliku remissiooni määr. [21]

Lisaks avaldati 2022. aastal mitmekeskuselise võrdlusrühmata RIALTO uuringu tulemused. Selles uuriti blinatumomabi ohutust ja efektiivsust 110 lapse hulgas, kellel oli B-rakuline r/r ALL [22]. Uuringusse olid kaasatud lapsed vanuses 28 päeva kuni 18 aastat (mediaanvanus 8,5 aastat) ning neist 55%-l oli vähemalt kaks korda retsidiiveerunud B-rakuline ALL.

Patsientidele manustati blinatumomabi püsiinfusioonina kuni viie tsükli jooksul. Üks tsükkel koosnes neljast nädalast blinatumomabi püsiinfusioonist, millele järgnes kaks nädalat pausi. Esimeses ravitsükklis manustati ravimit esimesel nädalal annuses 5 µg/m² päevas ning järgneva kolme nädala jooksul 15 µg/m² päevas. Järgnevates ravitsükklites kasutati terve tsükli jooksul annust 15 µg/m² päevas.

Kokku saavutas kahe blinatumomabi tsükli järel MRD-negatiivse täieliku remissiooni 52% (57/110) patsientidest. Retsidiivivaba elulemuse jälgimisaja mediaan oli 11,5 kuud, mille jooksul oli retsidiivivaba elulemuse mediaan 8,5 kuud (95% CI 4,7–14,0). Lisaks analüüsiti retsidiivivaba elulemust sõltuvalt ravile järgnevast allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamisest ning leiti, et siirdatud patsientide 12 kuu retsidiivivaba elulemuse mediaan oli oluliselt (70%) suurem võrreldes nendega, kellele tüvirakke ei siirdatud (30%). 18 kuu järel oli blinatumomabi saanud patsientide elulemuse mediaan 14,6 kuud, ravimi kombineerimisel tüvirakkude siirdamisega saavutati pikem elulemus (HR = 0,16; 95% CI 0,08–0,32).

Ravi käigus esines neuroloogilisi kõrvalnähte 41,8%-l (46/110) patsientidest, kellest 47,8%-l (20/46) olid need hindamiskomisjoni hinnangul tingitud blinatumomabist. Sagedasimad kõrvalnähud olid peavalu, treemor, epileptilised hood, ataksia, teadvuse hägustumine ja pearinglus. Kokku esines raskeid neuroloogilisi kõrvalnähte 3,6%-l (4/110) patsientidest. Raskeid neuroloogilisi kõrvalnähte uuringu käigus ei esinenud. Tsütokiinide vabanemise sündroom esines 20%-l (22/110) patsientidest, kellest 81,8%-l (18/22) oli kõrvalnäht seotud blinatumomabiraviga, raske (ingl American Society for Transplantation and Cellular Therapy,

ASTCT: klass 3 või enam) CRS esines kahel patsiendil. Kokku esines ravi käigus ja 30 päeva jooksul pärast ravi lõppemist surmaga lõppenud kõrvalnähte 8,2%-l (9/110) patsientidest, kõik olid seotud haiguse progresseerumisega. Uuringus järeldati, et blinatumomabi kasutamisega on seotud võrdlemisi tagasihoidlik raskete kõrvalnähtude esinemise tõenäosus. [22]

Eelkirjeldatud uuringus saavutati võrreldes müügiloa aluseks oleva uuringuga [19] mõnevõrra paremad ravitulemused, mis on seotud eelkõige erineva patsientide populatsiooniga. Müügiloa aluseks olevasse uuringusse kaasati patsiendid, kellel esines luuüdis blaste > 25% (74%-l patsientidest luuüdis \geq 50% blaste), samal ajal kui RIALTO uuringusse kaasati patsiendid, kellel esines luuüdis blaste > 5% (38%-l patsientidest luuüdis \geq 50% blaste).

3.2.3. Inotuzumabosogamitsiin (InO)

Inotuzumabosogamitsiin on antikeha-ravim konjugaat, mis koosneb CD22-vastasest humaniseeritud immunoglobuliin G4-st ja kalihheamütsiinist. CD22 ekspresseeritakse vaid B-liinikuuluvusega rakkudel ja kuigi molekul on maliigsetel rakkudel ekspresseeritud, siis CD22-vastastel konjugeerimata antikehadel on kliinilistes uuringutes olnud vähene aktiivsus. Kalihheamütsiin on võimas keemiaravim, mille tsütotoksiline efekt saavutatakse läbi otsese DNA kahjustuse. CD22 on hea sihtmärk antikeha-ravimi konjugaatidele, sest sidumisel antikehaga kompleks internaliseeritakse rakusisestesse lüsoosomaalsetesse vesiiklitesse ja selle kaudu on võimalik saavutada ravimi tsütotoksiline efekt. [23]

InO-ravi tulemused täiskasvanutel on head. Täiskasvanud patsientide III faasi INO-VATE uuringus [24], kus võrreldi InO-ravi standardraviga r/r ALL-i patsientidel, leiti, et 73,8% InO-ravi saanud patsientidest saavutas täieliku remissiooni või täieliku remissiooni osalise hematoloogilise taastumisega, samal ajal kui standardravi patsientidel oli vastav näitaja 30,9% ($p < 0,0001$). Elulemus InO-raviga oli 7,7 kuud ja standardraviga 6,2 kuud ning kahe aasta elulemus vastavalt 22,8% ja 10,0% (HR = 0,75; 97,5% CI 0,57–0,99; $p = 0,0105$). Elulemust mõjutavad faktorid olid MRD tase, trombotsüütide baasväärtus, esmase remissiooni kestus, täieliku remissiooni või osalise hematoloogilise taastumisega täieliku remissiooni määr ja vereloome tüvirakkude siirdamise määr pärast InO-ravi. InO-ravi saanud patsiendid, kes saavutasid täieliku remissiooni või osalise hematoloogilise taastumisega täieliku remissiooni, vajasisid enne vereloome tüvirakkude siirdamist standardravi saanud patsientidega võrreldes väiksema tõenäosusega (re)induktsioonkeemiaravi – 10,5% (95% CI 6,2–16,3%) InO rühmas ning 39,6% (95% CI 32,1–47,6%) standardravi rühmas ($p < 0,0001$). Uuringus leiti, et

venooklusiivse haiguse või sinusoidaalse obstruktsiooni sündroomi teke oli InO-ravi korral võrreldes standardravi saanud patsientidega tõenäolisem (14,0% vs. 2,1%). [24]

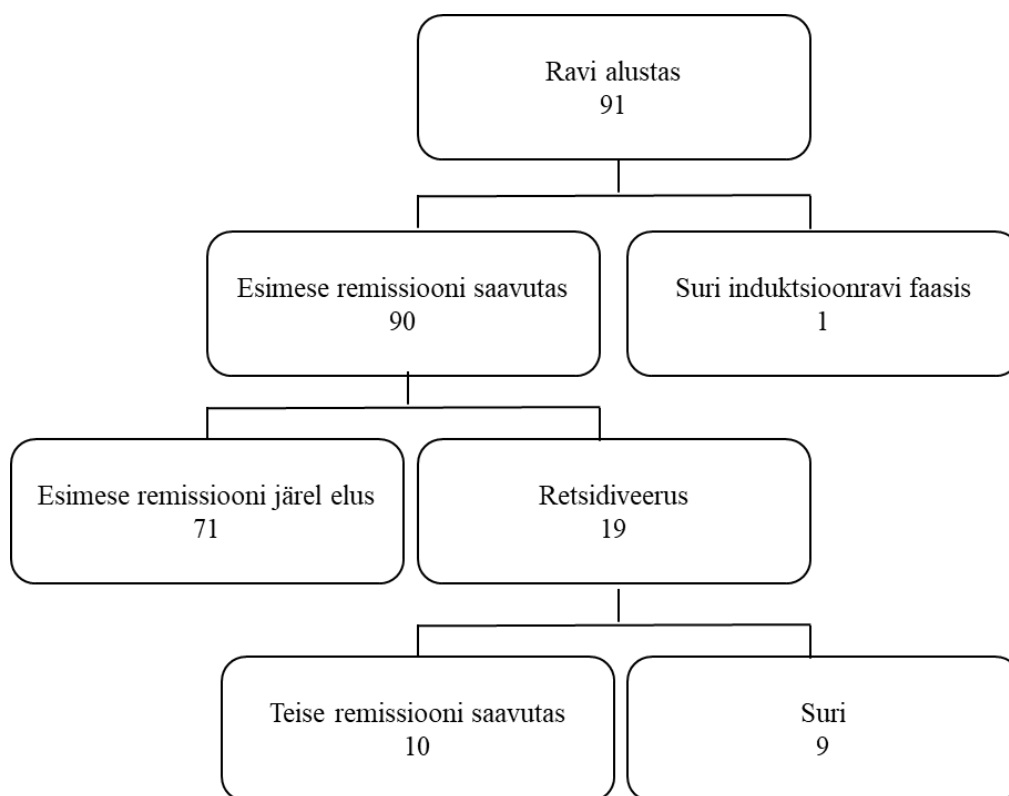
Laste inotuzumabosogamitsiinravi kohta on avaldatud vähe uuringuid, kuid olemasolevate põhjal on ka laste ravitulemused head. Ajakirjas Blood avaldati 2019. aastal laste vähi tööühma II faasi uuring [25], kuhu kaasati 48 CD22-positiivse haigusega ALL-i patsienti vanuses 1–21 aastat. Patsientide kaasamise kriteeriumiteks olid 1) rohkem kui kaks retsidiivi, 2) varasemale kahele induktsioonravile resistentne haigus, 3) retsidiivi tekkimine peale vereloome tüvirakkude siirdamist või 4) esimene retsidiiv Downi sündroomiga patsientidel. Lapsed said raviks täiskasvanute doosi ehk 1,8 mg/m² jaotatuna kolmele päevale. Valimi mediaanvanus oli üheksa aastat ja blastide mediaan luuüdis 81% (vahemik 6–100%). Täieliku remissiooni saavutas 40% (19/48) patsientidest ja täieliku remissiooni osalise hematoloogilise taastumisega pärast esimest ravitsükli 18% (9/48) patsientidest, kokku 58,3% patsientidest (95% CI 43,2–72,4%). Lisaks saavutas pärast teist ravitsükli täiendavalt remissiooni kaks patsienti. Ravile reageerinud patsientidest 65,4%-l saavutati MRD hulk luuüdis < 0,01%.

Kõige sagedasemad kõrvalnähud esimeses ravitsükli olid febrilne neutropeenia (27%) ja infektsioonid (18,8%). Ravi kõrvalnähtudest tingitud surmasid uuringu käigus ei esinenud. Neljal patsiendil tekkisalaniini aminotransferaasi tõus, kuuel aspartaadi aminotransferaasi tõus ning ühel bilirubiini tõus seerumis. Ühelgi patsiendil ei olnud vaja annust toksilisuse tõttu korrigeerida. 13 patsiendile siirdati luuüdi tüvirakke ja neist neljal (30,7%) tekkis sinusoidaalne obstruktsiooni sündroom. [25]

3.3. Ravitulemused Eestis

Alates 1992. aastast on Eestis ALL-i ravi kasutusel Põhjamaade laste hematoloogia-onkoloogia organisatsiooni (ingl Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology, NOPHO) raviprotokollid [26]. Alates viimasest, NOPHO ALL-08 protokollist on olnud Eestis võimalik kasutada ravi täies mahus, vastavalt protokollide tingimustele. 2020. aastast alates ravitakse lapses ALL-i Eestis rahvusvahelise ALLTogetheri protokollide järgi. [3]

Aastatel 2008–2020 raviti NOPHO ALL-08 protokollide alusel Eestis 91 last vanuses 0–17 aastat. Esimese remissiooni saavutas 90 patsienti (98,9%). Üks patsient suri remissiooni saavutamata induktsioonravi faasis. 71 remissiooni saavutanud patsienti (78,9%) oli raporti koostamise ajal (oktoober 2022) elus ja endiselt esimeses remissioonis. Haiguse retsidiiv diagnoositi 19-l esimese remissiooni saavutanud patsiendil (21,1%).



Joonis 2. NOPHO ALL-08 protokollil ravitud laste ravitulemused

Retsidiveerumise järel saavutas teise remissiooni kümme haiget – kolm ainult keemiaraviga, kolm keemiaravi ja InO kombinatsioonraviga, kolm keemiaravi ja BiTE kombinatsioonraviga ning üks BiTE ja InO kombinatsioonraviga. Retsidiveerunud haigusega patsientidest üheksa suri, neist kuus ALL-i progresseerumise, kaks tüvirakkude siirdamise tüsistuste ja üks ravist keeldumise tõttu (vt joonis 2).

Ravitulemusi hinnates on oluline märkida, et enne 2016. aastat retsidiveerunud patsientide raviks oli võimalik kasutada vaid konventsionaalset keemiaravi kombinatsioonis vereloome tüvirakkude siirdamisega. Uued ravimid, InO ja BiTE, lisandusid raviskeemi alates 2016. aastast. Seetõttu on siinses raportis eraldi vaadeldud ka perioodil 2016–2020 tekkinud retsidiivide ravitulemusi.

Vahemikus 2016–2020 esines retsidiveerunud ALL 11 lapsel, kellest kaks suri ALL-i progresseerumise ning üks tüvirakkude siirdamise järel ravist tingitud tüsistuste tõttu. Raporti koostamise ajal on registri andmetel elus kaheksa patsienti – kuus teises remissioonis, üks kolmandas remissioonis ja üks ravil. Vastavalt ALLTogetheri protokollile kasutatakse retsidiveerunud ALL-i ravis keemiaravi, ravimeid InO ja BiTE ning tüvirakkude siirdamist. Eestis on kahel patsiendil kasutatud ka CAR-T-ravi – ühel esimeses ja teisel kolmandas

retsidiivis. Juhtude väikese arvu tõttu ei ole võimalik Eesti andmetele tuginedes ravitulemusi statistiliselt hinnata. Kuna retsiveerunud patsiendi ravi on patsiendispetsiifiline ja sõltub haiguse kulust ning varem kasutatud ravimeetoditest, ei ole võimalik üheselt välja tuua kasutatavate ravimeetodite järjestust. 2016.–2020. aastal diagnoositud ja raporti koostamise ajal elus olevate patsientide ravi teekond on näitlikustamiseks esitatud lisa 3.

4. CAR-T-ravi

4.1. CAR-T-rakkude toimemehhanism

Olulise osa inimese immuunsüsteemist moodustavad T-rakud, mis on võimelised reageerima näiteks viirusinfektsioonidele ning suudavad tuvastada ja hävitada ka kasvajakasvaja rakke. Sageli on aga kasvajalised rakud omandanud erinevad mehhanismid, millega vältida seda, et immuunsüsteem nad tuvastaks. CAR-T-rakud on T-rakud, mida on muundatud nõnda, et nad oleks suutelised kasvajalisi rakke ära tundma ja hävitama. Kasvajaliste rakkude pinnal ekspresseeruvad spetsiifilised antigeenid. Lisaks T-rakkude tavapärasele retseptoritele on CAR-T-rakkudel kunstlikult ekspresseeritud spetsiifilised kimäärsed antigeeni retseptorid, mis on võimelised seostuma kasvajalistel rakkudel leiduvate spetsiifiliste antigeenidega ning seostumisel vallanduvate immuunmehhanismide abil kasvajalisi rakke hävitama. Retseptorid on kimäärsed, kuna nendes on kombineeritud nii antigeeniga seostuv kui ka T-rakku aktiveeriv funktsioon. [27, 28]

CAR-T-rakud koosnevad neljast komponendist: antigeeni tuvastavast domeenist, vahelülist, transmembraansest domeenist ja rakusisesest signaaldomeenist. Antigeeni tuvastav domeen on retseptori rakuväline osa, mille ülesanne on seostuda sihtmärkrakul leiduva antigeeniga. Hingeosa ehk vahelüli on antigeeni tuvastava domeeni ja raku välismembraani vahel asetsev struktuurne osa, mis tagab antigeeniga seostuva retseptoriosa mehaanilise paindlikkuse ning soodustab seega retseptori seostumist antigeeniga. Transmembraanne domeen on retseptori väliseid osi rakusisesest signaaldomeeniga siduv struktuurne komponent, mille ülesanne on tagada retseptori struktuuriline stabiilsus. Rakusisene signaaldomeen paikneb T-raku sees ning selle ülesanne on retseptori antigeeniga seondumise signaal üle kanda raku aktiveerumiseks. CAR-T-ravi puhul kasutatakse enamasti CD3-zeta tsütoplasmaatilist domeeni, mis vahendab T-rakkude aktiveerumist ka tavaliste, muundamata rakkude korral. Lisaks CD3-zeta domeenile kasutatakse CAR-T-ravimites ko-stimulatoorseid domeene, näiteks tisageenlekleutseeli puhul 4-1BB domeeni, mis võimendavad raku aktiveerumist antigeeniga seondudes, suurendades T-rakkude proliferatsiooni ja tsütokiinide vabastamist ning pikendades rakkude elulemust. [29]

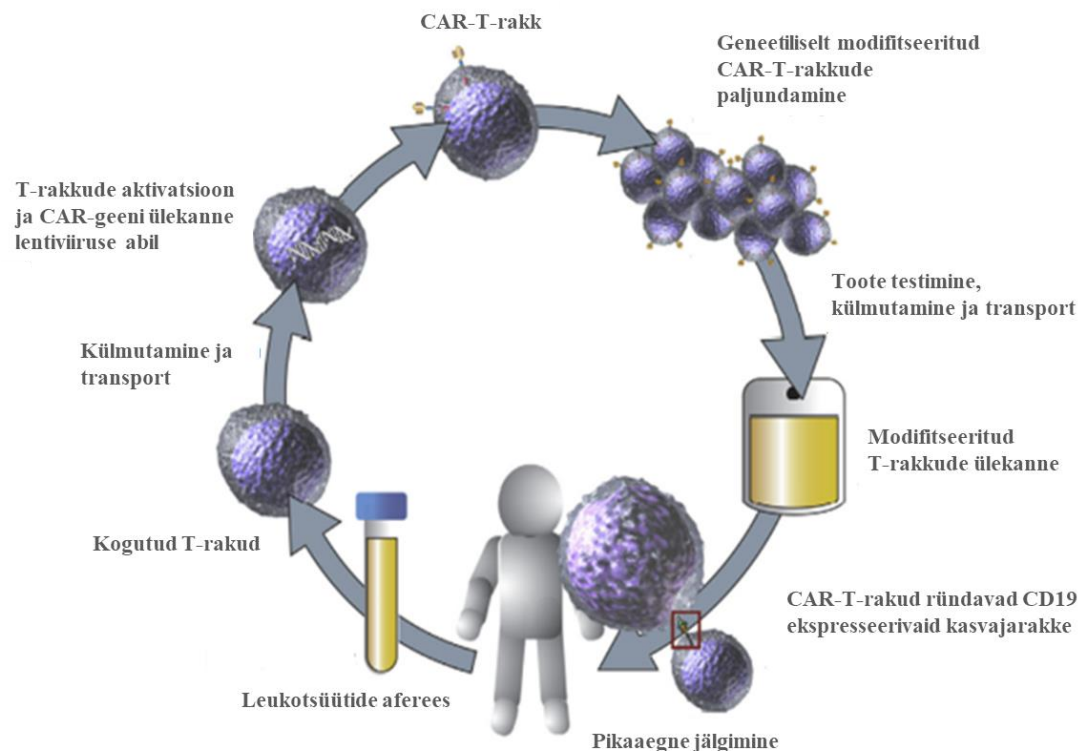
4.2. CAR-T-rakkude tootmisprotsess

CAR-T-rakkude tootmise esimeses etapis eraldatakse patsiendilt verd, millest isoleeritakse ja kultiveeritakse T-rakud (vt joonis 3). Autoloogse CAR-T-ravi korral kasutatakse ravimi

valmistamiseks patsiendi enda rakke, allogeense ravi korral pärinevad rakud sobivalt doonorilt. Saadud verest eraldatakse leukotsüüdid afereesi teel. Edasi saadetakse eraldatud perifeerse vere mononukleaarsed rakud töötlemiskeskusesse, kus T-rakke stimuleeritakse spetsiifiliste biomolekulide abil aktiivselt prolifereeruma.

Edasi muundatakse saadud T-rakke geneetiliselt. Selleks võidakse kasutada kimäärse antigeeni retseptorit kodeerivat geneetilist materjali kandvat lentiviirusvektorit. Viirusliku ülekande käigus viib viirusvektor T-rakkudesse CAR-geeni, mille geneetilise materjali alusel toodetakse transkriptsiooni ja translatsiooni käigus kimäärne antigeeni retseptor. Retseptor liigub rakumembraani, millega T-rakk omandab võime tuvastada ja hävitada kasvajalisi rakke. Edasi paljundatakse rakke laboratoorsetes tingimustes. Seejärel rakud külmutatakse, saadetakse tagasi raviastutusse ning kantakse intravenoosse infusiooni teel patsiendile tagasi. Enne CAR-T-ravi hävitatakse patsiendi enda lümfotsüüdid keemiaravi abil. Ülekantud rakud ringlevad patsiendi organismis ning retseptorile vastava antigeeniga seostudes CAR-T-rakud aktiveeruvad ja hävitavad kasvajalise raku tsütokiinide vabastamise teel. [30]

Tisageenlekleutseeli puhul on T-rakkudele ülekantavaks retseptoriks CD-19 antikeha fragment, mis vastab kasvajalistel B-lümfoblastidel leiduvale CD-19 antigeenile [31].



Joonis 3. CAR-T-rakkude tootmisprotsess [30]

4.3. Tisageenlekleutseeli efektiivsus ja ohutus

4.3.1. Müügilooaelsed uuringud

4.3.1.1. I/IIa faasi kliinilised uuringud NCT01626495 ja NCT01029366

2014. aastal avaldati esimesed I/IIa faasi kliinilise uuringu [32] tulemused tisageenlekleutseeli (CTL019) kasutamisest r/r ALL-i raviks lastel ja täiskasvanutel (NCT01626495 ja NCT01029366).

Kokku raviti tisageenlekleutseeliga 30 patsienti, neist 25 vanuses 5–22 eluaastat ja viis vanuses 26–60 eluaastat. 86%-l (26/30) juhtudest oli tegemist retsidiveerunud haigusega ning kolmel juhul primaarselt refraktaarse haigusega. 73%-l (18/30) juhtudest oli haigus retsidiveerunud pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist.

Ravitulemused olid head. 90% patsientidest (27/30) saavutas peale tisageenlekleutseeli infusiooni ühe kuu jooksul täieliku morfoloogilise remissiooni. Jälgimisaja mediaanpikkus oli seitse kuud (2–24 kuud). Remissiooni saavutanud patsientidest 26%-l (7/27) haigus retsidiveerus kuue nädala kuni kaheksa ja poole kuu jooksul pärast ravimi manustamist. 70%-l (19/27) patsientidest jäi remissioon püsima ja neist 79% (15/19) ei saanud täiendavat vähivastast ravi. Kolmel patsiendil viidi pärast CAR-T-ravi läbi allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine. Mitmed retsidiveerunud haigusega patsiendid said päästvat ravi. Kuus kuud pärast CAR-T-ravi oli sündmustevaba elulemus 67% ja üldine elulemus 78%. Sündmustevaba elulemus oli määratletud ajana ravimi manustamisest kuni 1) ravivastuse puudumiseni, 2) retsidiveerumiseni või 3) müelodüsplastilise sündroomi tekkimiseni.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi esines 73%-l (22/30) patsientidest, kellest 36%-l (8/22) oli raske CRS. Kokku sai üheksa patsienti ravi totsilizumabiga ning kuus patsienti glükokortikoidhormoonidega. Kõikide patsientide sümptomid taandusid koos laboratoorsete näitajate normaliseerumisega. Suurem haiguskoormus (CAR-T-eelne blastide protsent) oli seotud kõrgema CRS-i raskusastmega.

Neuroloogilisi kõrvalnähte esines 43%-l (13/30) patsientidest. Neuroloogilised kõrvalnähud hõlmasid nii tsütokiinide vabanemisest tingitud kõrge kehatemperatuuri perioodil kogetud deliiriumi kui ka entsefalopaatiat. Sümptomid lahenesid spontaanselt kahe kuni kolme päeva jooksul. [32]

Raetzi ja Bhatla 2012. aastal ehk enne NCT01626495 ja NCT01029366 uuringuid avaldatud retsidiveerunud ALL-i ravi ülevaate kohaselt oli sel ajal saada olevate päästvate ravimeetoditega remissiooni võimalik esile kutsuda vaid 40%-l vähemalt kahel korral retsidiveerunud haigusega lastest [33]. Seega olid tisageenlekleutseeli uuringutes mitmete retsidiveerumiste ning allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järel retsidiveerunud haigusega patsientide hulgas saavutatud remissioonimäärad muljetavaldavad ning illustreerisid täiendavate, suuremates valimites läbiviidavate uuringute vajadust. Muuhulgas õnnestus uuringutes saavutada täielik remissioon kolmel patsiendil, kelle haigus oli refraktaarne blinatumomabravile, mis viitas asjaolule, et CD19 vastu suunatud ravi ebaõnnestumine ühe ravimeetodiga ei pruugi ennustada ravi ebaõnnestumist tisageenlekleutseeliga.

2016. aasta Ameerika kliinilise onkoloogia ühingu (ingl American Society of Clinical Oncology) aastakoosolekul esitati eespool toodud uuringu jätkutulemused. Uuringus osales 59 r/r ALL-i diagnoosiga patsienti vanuses 20 kuud kuni 24 aastat, neist 66%-l (39/59) oli haigus retsidiveerunud pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist. Ühe kuu jooksul pärast tisageenlekleutseeli infusiooni oli 93% patsientidest saavutanud morfoloogilise remissiooni. 12-kuulise (1–43 kuud) mediaanjälgimisaja jooksul püsis remissioonis 62% (34/55) patsientidest, kusjuures ainult kuus patsienti olid saanud selle aja jooksul täiendavat ravi. Kuue kuu ja 12 kuu retsidiivivaba elulemus olid vastavalt 76% (95% CI, 65–89%) ja 55% (95% CI, 42–73%) ning 12 kuu elulemus 79% (95% CI, 69–91%). CRS esines 88%-l patsientidest, sh raskelt 27%-l patsientidest. [34]

4.3.1.2. II faasi kliiniline uuring ENSIGN

Sama aasta (2016) Ameerika hematoloogia ühingu (ingl American Society of Hematology) aastakoosolekul esitati ENSIGN-i uuringu tulemusi [35]. ENSIGN oli mitmekeskuseline II faasi uuring, kus 29 patsiendil kasutati r/r ALL-i raviks tisageenlekleutseeli infusiooni annuses $2,0\text{--}5,0 \times 10^6$ rakku kilogrammi kohta kuni 50 kg kehakaaluga patsientidel ja $1,0\text{--}2,5 \times 10^8$ rakku kilogrammi kohta üle 50 kg kehakaalu puhul.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine remissioonimäär, mis hõlmas nii täielikku remissiooni kui ka täielikku remissiooni koos osalise hematoloogilise taastumisega. Teised tulemusnäitajad olid MRD-negatiivse remissiooni määr, retsidiivivaba elulemus, üldine elulemus ning ohutus.

CAR-T-ravi viidi läbi 83%-l (29/35) uuringusse kaasatud patsientidest. Ravitulemuste hindamise mediaanaeg oli 6,4 (0,4–14,0) kuud. Kõikide ravi saanud patsientide seas oli üldine

remissioonimäär 69% (20/29), 90%-l (18/20) saavutati MRD-negatiivne täielik remissioon. Remissiooni saavutanud patsientide hulgas esines 1,7–7,6 kuu jooksul pärast remissiooni saavutamist haiguse retsidiveerumist 44%-l (8/18) patsientidest. Kuue kuu retsidiivivaba ja üldine elulemusmäär olid vastavalt 66,4% ja 75,7%.

Kaheksa nädala jooksul pärast ravi esines raskeid kõrvalnähte 79,3%-l (23/29) patsientidest. Sagedasim kõrvalnäht oli CRS, mis esines 89,7%-l (26/29) patsientidest ning mis oli raske või eluohtlik 37,9%-l (11/29) patsientidest. Kõikidel juhtudel oli CRS pöörduv. Pöörduvat neurotoksilisust esines 31%-l (9/29) patsientidest. Kokku esines uuringus 0,4–8,8 kuu pikkuse jälgimisaja jooksul kümme surma, millest üheksa olid seotud haiguse progresseerumisega ning üks tingitud raviga mitteseotud emboolilisest insuldist. [35]

Uuringu tulemused illustreerivad põhiasjalikult, et eelnevate ühekeskuseliste NCT01626495 ja NCT01029366 uuringute tulemused on reprodutseeritavad mitmekeskuselise uuringu raames. Siiski oli uuringupopulatsioon väike ning puudus võrdlusrühm.

4.3.1.3 II faasi kliiniline uuring ELIANA

Kolme eelneva uuringu tulemused sillutasid tee rahvusvahelisele mitmekeskuselisele II faasi uuringule ELIANA, mille esmased tulemused avaldati 2018. aastal. See oli tisageenlekleutseeli müügiloa väljastamise aluseks Ameerika Ühendriikides ja Euroopa Liidus. [31] Uuringu esmane tulemusnäitaja oli vähemalt 28 päeva kestva remissiooni saavutamise määr kolme kuu möödumisel ravist. Teisesed tulemusnäitajad olid MRD-positiivse ja -negatiivse täieliku remissiooni määr koos täieliku hematoloogilise taastumisega ja ilma selleta, saavutatud remissiooni kestus, sündmustevaba elulemus, üldine elulemus ja ohutus. Sündmustevaba elulemus oli määratletud ajana ravimi manustamisest 1) vastuse puudumiseni, 2) retsidiveerumiseni enne remissiooni vähemalt 28 päeva pikkust püsimit või 3) retsidiveerumiseni pärast täieliku remissiooni saavutamist.

Uuringuga liitus 92 patsienti, kellest 82% (75/92) jõudis tisageenlekleutseeli infusioonini. Patsientide mediaanvanus oli 11 (3–23) eluaastat. Kuue patsiendi haigus oli primaarselt refraktaarne, 69 patsiendi haigus retsidiveerunud või kemorefraktaarne. 61% (46/75) patsientidest oli varem läbinud allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise. Enne tisageenlekleutseelravi oli patsiente ravitud keskmiselt kolme (1–8) ravimeetodiga. Patsientidele manustati mediaanselt $3,1 \times 10^6$ eluvõimelist CAR-T-rakku kilogrammi kehakaalu kohta. Patsientide mediaanjälgimisaeg oli 13,1 kuud pärast ravimi manustamist.

Remissioon saavutati 81%-l (61/75) patsientidest – 60%-l täielik remissioon ja 21%-l täielik remissioon osalise hematoloogilise taastumisega. Kõik remissiooni saavutanud patsiendid olid ravi järel MRD-negatiivsed. MRD-negatiivsus säilus 28. ravijärgseks päevaks 95%-l (58/61) remissiooni saavutanud patsientidest. Ravikavatsuste analüüsi (ingl *intention-to-treat analysis*) kohaselt, mis võttis lisaks arvesse uuringuga liitunud, kuid ravi mitte saanud patsiente, oli remissiooni saavutamise määr 66%.

Remissiooni saavutanud patsientide hulgas ei olnud tulemuste hindamise ajaks remissiooni mediaankestuseni veel jõutud. Retsidiivivaba ja sündmustevaba elulemus olid kuuendal ravijärgsel kuul vastavalt 80% ja 73% ning 12. kuul vastavalt 59% ja 50%. 61-st remissiooni saavutanud patsiendist retsidiveerus haigus 36%-l (22/61). Nendest patsientidest 85%-l (17/20) esines haiguse retsidiveerumine enne täiendava vähivastase ravi saamist. Pärast CAR-T-ravi teostati allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine kaheksale remissioonis patsiendile, kellest kõik olid andmete edastamise ajal elus. Kõikide ravi saanud patsientide lõikes oli kuue kuu elulemus 90% ja 12 kuu elulemus 76%.

Uuringu käigus esines kõrvalnähte kõigil patsientidel, 95%-l (71/75) patsientidest tisageenlekleutseeliga seotud kõrvalnähte. Sagedasemad mittehematoloogilised kõrvalnähud olid CRS (77%), palavik (40%), isu langus (39%), febrilne neutropeenia (36%) ja peavalu (36%). Tisageenlekleutseeliga seotud raskeid või eluohtlikke kõrvalnähte esines 73%-l (55/75) patsientidest. CRS esines 77%-l (58/75) patsientidest, kellest 60% (35/58) vajab intensiivravi mediaankestusega seitse päeva. 25% (19/75) kõikidest ravi saanud patsientidest vajab seoses CRS-iga kõrges annuses vasopressoorset ravi, 44% (33/75) lisahapnikku, 13% (10/75) mehaanilist ventilatsiooni, 9% (7/75) dialüüsi ja 37% (28/75) totsilizumabi. CRS-i mediaankestus oli kaheksa päeva.

Neuroloogilisi kõrvalnähte esines 40%-l (30/75) patsientidest, kellest 33%-l (10/30) olid need rasked. Eluohtlikke neuroloogilisi kõrvalnähte uuringus ei esinenud. Sagedasemad neuroloogilised kõrvalnähud olid entsefalopaatia, segasusseisund, deliirium, treemor, agiteeritus ja unisus. Enamus neuroloogilistest kõrvalnähtudest esinesid CRS-iga samal ajal või vahetult pärast selle lahenemist. Tõsisemad neuroloogilised kõrvalnähud olid seotud raske CRS-iga.

28 päeva möödudes esines rasket trombotsütopeeniat 41%-l (31/75) patsientidest, kellest 71%-l (22/31) oli lõpphindamise hetkeks trombotsütopeenia taandunud mõõdukaks. Rasket neutropeeniat esines 28 päeva möödudes 53%-l (40/75) patsientidest, kellest 80%-l (32/40) oli

lõpphindamise hetkeks neutropeenia taandunud mõõdukaks. Neutropeeniaga patsientidest esines raskeid infektsioone 45%-l (18/40).

Uuringu jälgimisaja jooksul suri pärast tisageenlekleutseeli manustamist 25% (19/75) patsientidest. Surmad olid valdavalt seotud haiguse progresseerumise või retsiveerumisega. [31]

12. juunil 2022 avaldati Euroopa hematoloogia ühenduse hübriidkongressil ELIANA uuringu pikaajalised tulemused. Tulemuste avaldamise ajaks oli mediaanjälgimisaeg 5,5 aastat ning 66% (64/97) patsientidest oli jälgitud vähemalt viie aasta jooksul.

Uuringu käigus tisageenlekleutseeli saanud 79 patsiendi hulgas oli viie aasta elulemus 55% ja sündmustevaba elulemus 42%. Patsientide hulgas, kes saavutasid remissiooni kolme kuu jooksul pärast ravi, oli viie aasta retsiveerimise vaba elulemus 49% ning retsiveerimise vaba mediaanelulemuseni ei jõutud ehk elus olid enam kui pooled uuritavatest isikutest. Rakendades tsenseerimist vereloome tüvirakkude siirdamist saanud patsientide (n = 15) suhtes, oli retsiveerimise vaba elulemuse mediaanaeg 46,8 kuud.

Pikaajalise jälgimise käigus ei ilmnud uusi ega ootamatuid kõrvalnähte. Remissioonis patsientide seas olid hiljem kui ühe aasta pärast ravi ilmnud kõrvalnähtudeks infektsioonid (20%) ja tsütopeniad (6%). 14%-l remissioonis patsientidest esines pikaajalisi, üle ühe aasta kestvaid tsütopeniaid, mis kõik lahenesid viie aasta jooksul. [36]

ELIANA uuring on senini pikima jälgimisperioodiga uuring tisageenlekleutseeli efektiivsuse ja ohutuse kohta laste ja noorte täiskasvanute populatsioonis. Uuringusse olid kaasatud suure haiguskoormusega patsiendid, kelle haigus oli retsiveerunud pärast keskmiselt kolme (1–8) eelneva ravimeetodi proovimist, paljude haigus oli retsiveerunud pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist. Kuigi uuringu erinevates etappides saavutatud täieliku remissiooni määr, selle kestus ning elulemust pikendavad toimed on muljetavaldavad, esineb uuringul kaks andmete tõlgendamist raskendavat asjaolu. Esiteks on uuringus üks ravirühm ning võrdlusrühma ei ole. Teiseks kajastavad uuringu elulemust puudutavad andmed ka teisi, CAR-T-ravile järgnevat ravimeetodeid, mille mõju ei ole tisageenlekleutseelist eraldiseisvalt hinnatud. Siiski on uuringus kasutatud tisageenlekleutseeli raskekujulise, mitmete alternatiivsetele ravimeetoditele allumatu haiguse korral, mistõttu võib tisageenlekleutseeliga saavutatud tulemusi pidada kaudselt võrreldavaks uuringu ajal saada olevate ravimeetoditega.

Eelnevate uuringutega võrreldes toetas ELIANA uuring tulemuste reprodutseeritavust globaalselt mitme keskuse lõikes, mis näitab, et ravimi tootmise ja kasutamise tulemused on eri

keskustes ja riikides ühtlased. Lisaks näidati uuringus, et ravimi manustamine on võimalik ka ambulatoorsetes tingimustes.

4.3.2. Müügilooajärgsed uuringud

4.3.2.1. Registripõhine jälgimisuuring

Ameerika Ühendriikides väljastati tisageenlekleutseeli müügiluba 30. augustil 2017. Selle tingimuseks oli müügilooajärgne pikaajaline jälgimisprogramm, et hinnata tisageenlekleutseeli kasutamise pikaajalisi kõrvalnähte. Selleks planeeris CIBMTR (ingl The Center for International Blood and Marrow Transplant Research) prospektiivse mitmekeskuselise jälgimisuuringu [37]. 130 uurimiskeskust USA-st ja Kanadast registreerisid oma andmed CIBMTR-i andmebaasis ning tisageenlekleutseeli iseloomustavad andmed saadi ravimitootja Novartis andmebaasidest.

Vahemikus 30.08.2017–23.01.2020 kasutati tisageenlekleutseeli 583 patsiendi raviks, neist 255 oli ALL-i diagnoosiga. Uuringus hinnati ALL-i patsientidel CRS-i ja neurotoksilisuse esinemissagedust ja raskusastet, järgnevate primaarkasvajate tüüpi ja esinemissagedust, hematoloogilist taastumist, üldist ravivastuse määra, ravivastuse kestust, sündmuste- ja progressioonivaba elulemust ning üldist elulemust. Alarühmade analüüsis hinnati eraldi alla kolmeaastaste ($n = 15$), eelnevalt blinatumomab- või inotuzumabosogamitsiinravi saanud ($n = 65$) ja kesknärvisüsteemi haaratusega patsientide ($n = 24$) ravitulemusi.

Uuringus osalenud patsientide mediaanvanus oli 13,2 aastat ning mediaanaeg ALL-i diagnoosist CAR-T-ravini oli 32 kuud. CAR-T-ravi manustamise hetkel oli 81,3%-l patsientidest morfoloogiliselt või voolutsütomeetriliselt tuvastatav haigus. Ravimi manustamisel oli 62,3% (159/255) patsientide haigus primaarselt refraktaarne või retsiveerunud ning 37,2% (95/255) patsientidest täielikus remissioonis. Enne CAR-T-ravi olid patsiendid läbinud mediaanselt kolm ravikuuri. 14,9% patsientidest oli eelnevalt saanud blinatumomabravi ja 10,6% inotuzumabosogamitsiinravi. Enne tisageenlekleutseeli infusiooni oli allogeensete tüvirakkude siirdamine läbi viidud 27,8%-l patsientidest.

Ravimi mediaanannused olid $2,0 \times 10^6$ eluvõimelist CAR-T-rakku kilogrammi kohta kuni 50 kg kehakaaluga patsientidel ja $0,9 \times 10^8$ rakku kilogrammi kohta üle 50 kg kehakaaluga patsientide puhul.

Uuringu tulemuste hindamisel oli CAR-T-ravi manustamisest möödunud mediaanaeg 13,4 kuud. CAR-T-ravi saanud patsientide täieliku remissiooni määr oli 85,5%. Täielikus remissioonis patsientidest, keda hinnati MRD osas, olid 99,1% (115/116) MRD-negatiivsed. 12 kuu ravivastuse kestus oli 60,9%, sündmustevaba elulemus 52,4% ja elulemus 77,2%. 37 primaarselt refraktaarse haigusega patsiendi seas oli ravivastuse määr 86,5% ja kuue kuu elulemus 87,8%. Alla kolmeaastaste patsientide alarühmas oli täieliku remissiooni määr 86,7%, varem blinatumomabiga ravitud patsientide alarühmas 78,4%, kesknärvisüsteemi haaratusega patsientide seas 82,6%.

Pärast CAR-T-ravi viidi läbi allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine 22%-l patsientidest (55/225), neist 62%-l (34/55) remissioonis konsolideeriva protseduurina ning 38%-l (21/55) seoses haiguse retsidiveerumisega.

CRS esines kokku 54,9%-l (140/255) patsientidest. Rasket CRS-i esines 16,1%-l (41/255) patsientidest. CRS-i tõttu suri üks patsient. CRS-i avaldumise mediaanaeg oli kuus päeva pärast CAR-T-ravi manustamist ning CRS-i mediaankestus seitse päeva. 45%-le CRS-iga patsientidest manustati totalsilizumabi ja 10,7% kortikosteroide. 37,9% patsientidest vajasis toetavat vedelikravi, 22,1% vasopressoorset ravi, 30% lisahapnikku ning 9,3% positiivse rõhuga hingamistoetust.

Neurotoksilisust esines kokku 27%-l (69/255) ning raskeid neuroloogilisi häireid 9%-l (23/255) patsientidest. Sümptomid avaldusid mediaanselt seitse päeva pärast CAR-T-ravi ning sümptomite mediaankestus oli samuti seitse päeva. Sagedasemad neuroloogilised häired olid teadvuse hägustumine (47,8%), treemor (21,7%), epileptilised hood (18,8%), hallutsinatsioonid (17,4%) ning düs-/afaasia (15,9%). [37]

Registriandmete põhjal hinnatud tisageenlekleutseeli efektiivsus on ALL-i ravis sarnane kliinilise uuringu ELIANA tulemustega. Võrreldes ravimi registreerimiseelsete uuringutega on ravimi kliinilises praktikas kasutamise sobivuskriteeriumid vähem piiravad. Näiteks olid 6% registriandmete patsientidest alla kolme aasta vanused, keda ELIANA uuringusse ei kaasatud. Lisaks oli varem allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist saanud patsientide osakaal kliinilises praktikas väiksem kui uuringutes, vastavalt 28% ja 61%. Samas oli registris enam primaarselt refraktaarse haigusega patsiente kui kliinilistes uuringutes (15% ja 8%), kuigi eelnevalt saadud ravi maht oli sarnane.

Raske CRS-i ja neurotoksilisuse esinemine oli registriandmete põhjal võrreldes kliiniliste uuringutega väiksem, kuid samas 37,2% (95/255) patsientidest oli ravi saamise hetkel täielikus

remissioonis, neist 46% (44/95) haigus oli MRD-negatiivne. Samuti vajas kliiniliste uuringutega võrreldes vähem patsiente totalsilizumabi, vastavalt 24% ja 37%. Väiksem toksilisus võib olla tingitud tavaolukorras ravile jõudvate patsientide väiksemast haiguskoormusest.

USA ravimiameti regulatsioonide kohaselt peaks tisageenlekleutseel sisaldama vähemalt 80% ulatuses eluvõimelisi CAR-T-rakke, registriandmetel aga manustatakse piiratud ravivõimalustega patsientidele ka väiksema elujõulisusega preparaate. 61–79% eluvõimelisusega preparaate saanud 33 patsiendi ravitulemused ei erinenud statistiliselt oluliselt võrreldes vähemalt 80% eluvõimelisusega preparaate saanutega, mis võib viidata sellele, et ravimi ohutus ja efektiivsus sõltuvad enam haiguskoormusest kui ravimi eluvõimelisusest. Lisaks oli võrreldes ELIANA uuringuga CIBMTR-i andmebaasis mediaanaeg patsiendi rakkude leukotsüütide afereesist infusioonini lühem (33 päeva vs. 46 päeva), mis võib viidata ravimi tootmisprotsessi tõhustumisele.

CIBMTR-i registris on andmeid enam kui kaks korda rohkemate patsientide kohta kui kliinilistes uuringutes, kuid registri mediaanjälgimisaeg on lühem, mistõttu sobivad registri andmed esialgu eelkõige tisageenlekleutseeli lühiaegse ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks.

4.3.2.2. Kaudsed võrdlusuuringud

Praeguseks ei ole teadaolevalt avaldatud ühtegi uuringut, milles oleks tisageenlekleutseeli võrreldud otse alternatiivsete ravimeetoditega. Siiski on ravimi efektiivsust hinnatud kaudsete võrdluste abil.

Tisageenlekleutseeli ravitulemusi on r/r ALL-iga laste ja noorte täiskasvanute populatsioonis kaudselt võrreldud blinatumomabi ja ajaloolise standardraviga Ma jt 2020 uuringus [38]. Ravitulemuste võrdlemiseks kasutati patsiendipõhiseid andmeid eri uuringutest – tisageenlekleutseeli puhul ELIANA-st (andmed kuni 2018. aasta märtsini) ja võrdlusravimite puhul seitsmest eri uuringust. Võrreldavuse tagamiseks kaasati patsiente analüüsi selliselt, et uuringurühmad oleksid sarnased. Analüüsis võrreldi tisageenlekleutseeli täieliku remissiooni määra ja elulemust blinatumomabi, klofarabiini monoterapia ja klofarabiini kombinatsioonteraapiaga (klofarabiin + etoposiid + tsüklofosfamiid, CEC). Lisaks oli võrdlusesse kaasatud kaks ravirühma, milles kasutati sekkumisena kuratiivse, toetava ja palliatiivse ravi koondtulemusi. Esimese ravirühma raviskeem hõlmas kolme sekkumist: päästvat polükemoterapiat, kõrgeannuselise ühe toimeainega keemiaravi või tüvirakkude

siirdamist. Teise ravirühma raviskeem hõlmas palliatiivset ravi või päästvat keemiaravi koos teise tüvirakkude siirdamisega või ilma selleta.

Patsiendipõhiste andmete sobitamise järel leiti, et tisageenlekleutseel on alternatiivsete ravivõimalustega võrreldes seotud märkimisväärselt pikema elulemusega: tisageenlekleutseeliga ei saavutatud 35 kuu pikkuse jälgimisperioodi jooksul elulemuse mediaani, kuid blinatumomabravi rühmas oli see 7,5 kuud, klofarabiini monoterapias rühmas 3,3 kuud, CEC rühmas 4,6 kuud, esimeses päästva ravi rühmas 4,0 kuud ja teises päästva ravi rühmas 6,0 kuud. Võrreldes blinatumomabiga oli mediaanelulemuse riskitiheduse suhe (HR) 0,32 (95% CI 0,16–0,64), klofarabiini monoterapias puhul 0,24 (95% CI 0,13–0,42), CEC puhul 0,26 (95% CI 0,15–0,45), esimeses päästva ravi rühmas 0,15 (95% CI 0,09–0,25) ja teises päästva ravi rühmas 0,27 (95% CI 0,15–0,49).

Samuti oli tisageenlekleutseeliga täieliku remissiooni saavutamise määr tunduvalt kõrgem võrreldes teiste ravimeetoditega. Tisageenlekleutseeli täieliku remissiooni määr oli 76–83%, blinatumomabiga oli see 39%, CEC-ga 49%, klofarabiini monoterapiaga 20% ja esimese päästva raviskeemiga 31% (OR = 4,1 võrreldes CEC-ga kuni OR = 12,9 võrreldes klofarabiini monoterapiaga), teise päästva raviskeemiga täieliku remissiooni määr ei raporteeritud. [38]

Analüüsi usaldusväärseim osa oli tisageenlekleutseeli võrdlus blinatumomabiga, sest võrreldavate uuringute patsientide kohta oli kõige enam parameetreid, mille alusel andmeid sobitada. Ülejäänud raviskeemide puhul oli teada oluliselt vähem infot. Näiteks võrdluses CEC-ga sai sobitamisel kasutada vaid patsientide soolise jaotuse ning eelneva allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise andmeid, kuid teada ei olnud patsientide vanus või muu eelnev ravi.

Tisageenlekleutseeli ja blinatumomabi efektiivsust on kaudselt võrreldud ELIANA ja NCT01471782 kliiniliste uuringute tulemuste alusel ka Vernerise jt 2021. aasta artiklis [39]. Analüüsis võrreldi patsiendipõhiste andmete tuginedes ja uuringurühmadevahelisi erinevusi kohandavaid statistilisi meetodeid, kasutades patsientide täieliku remissiooni määr ja elulemust. Tisageenlekleutseeli kohordis oli täieliku remissiooni määr määratletud kui parim üldravivastus täieliku või mittetäieliku hematoloogilise taastumise osas kolme kuu jooksul. Blinatumomabi puhul defineeriti täieliku remissiooni määr kui osakaal patsientidest, kes kahe ravitsükliga (kokku 12 nädalat) saavutasid M1 luuüdi (blastide sisaldus luuüdis alla 5%) kas koos täieliku perifeerse verepildi taastumisega või ilma selleta. Uuringu elulemuse tulemused kajastasid võrreldavale ravile lisaks nii immuunmoduleerivat ravi kui ka järgnevate ravimeetodite, sh tüvirakkude siirdamise tulemusi.

NCT01471782 uuringus saavutas blinatumomabi ravirühmas täieliku remissiooni 39% patsientidest, kellest 52%-l ei esinenud mõõdetavat jäänukhaigust. Uuringus oli 24 kuu pikkuse jälgimisaja järel hinnatud mediaanelulemuseks 7,5 kuud. ELIANA uuringus saavutas täieliku remissiooni > 80% patsientidest, kellest 98% luuüdi oli MRD-negatiivne. Tisageenlekleutseeli puhul oli elulemus püsivam ning 24 kuu järel hinnatuna ei jõutud mediaanelulemuseni.

Uuringu tundlikkuseanalüüsi kohaselt esines tisageenlekleutseeli ravirühmas võrreldes blinatumomabiga oluliselt suurem tõenäosus saavutada kliiniline remissioon (OR = 3,83; 95% CI 1,88–7,79). Samuti oli elulemus tisageenlekleutseeli ravirühmas märkimisväärselt pikem kui blinatumomabi kasutamise korral. Tisageenlekleutseeli ravirühmas elulemuse mediaanini ei jõutud (95% CI 20,4 kuud– ...), samal ajal kui blinatumomabi rühmas oli see 7,5 kuud (95% CI 4,2–12,4 kuud).

Tisageenlekleutseelravi oli seotud ka väiksema suremusega (HR = 0,26–0,32). Elulemus oli tisageenlekleutseeli puhul kuue kuu möödudes pärast ravi 77%, 12 kuu möödudes 70% ja 18 kuu pärast 61%, samas kui blinatumomabi puhul olid elulemusmäärad vastavalt 54%, 37% ja 26%. Kõrvalnähtude esinemise sagedust analüüsis ei võrreldud. [39]

Kuivõrd ELIANA ja NCT01471782 uuringute kaasamiskriteeriumid olid küllaltki sarnased ning analüüsis rakendati algandmete erinevusi kohandavaid statistilisi meetodeid, on usutav, et tisageenlekleutseel osutuks ALL-i remissiooni saavutamisel ja elulemuse pikendamisel tõhusamaks ravimiks ka otsese võrdluse korral. Tundlikkuseanalüüsis varieerus elulemuse riskitiheduse suhe (HR) vahemikus 0,39–0,46, mis tähendab, et jälgimisperioodi mis tahes ajahetkel oli tisageenlekleutseeli saanud patsientide tõenäosus surra 54–61% väiksem kui blinatumomabi saanud patsientidel. Täieliku remissiooni saavutamise šansside suhe (OR) varieerus vahemikus 3,08–3,84, mis näitab, et remissioon saavutati tisageenlekleutseeli kasutamisel 3,08–3,84 korda suurema tõenäosusega kui blinatumomabi kasutamisel. Siiski tasub meeles pidada, et need andmed pärinevad ravimite kaudsest võrdlusest.

Kaudsete võrdluste abil leitud tisageenlekleutseeli suurim efektiivsus ei pruugi tähendada, et see oleks igas situatsioonis eelistatav ravim. Blinatumomab on kiiresti kättesaadav ning vajab kuu jooksul tingituna ravimi kiirest lagundamisest ja lühikesest poolväärtusajast pidevat manustamist. Samal ajal eeldab CAR-T ravieelset autoloogsete T-rakkude kogumist, saadud rakkude transporti ning geneetilist töötlust. Ajakulu võib kompenseerida asjaolu, et ühe CAR-T infusiooniga saavutatakse püsivam remissioon. CAR-T-rakkude tootmisprotsessis võib aga esineda tõrkeid ning blinatumomab võimaldab kiiret ravi teatud patsientidel, näiteks neile, kes

on definitiivsemate ravimeetodite ootel. Otsustamisel, milline ravimeetod on patsiendi jaoks parim, peab lisaks tõhususele arvesse võtma muid kliinilisi, logistilisi ja patsiendi eelistusi puudutavaid asjaolusid. Praegu ei ole konsensust, millises situatsioonis milline ravimeetod on optimaalseim.

4.3.2.3. Kesknärvisüsteemi haaratusega patsientide uuringud

Enamikus CAR-T-ravi kliinilistes uuringutes on patsientide kaasamisel välistatud kesknärvisüsteemi (KNS) haaratusega r/r ALL-i patsiendid, eelkõige ravi neurotoksilisuse tõttu. Seega on sellistel patsientidel tisageenlekleutseeli kasutamise tõendus ravitulemuste ja ohutuse osas piiratud. Viimasel aastal on siiski avaldatud uuringuid, milles on hinnatud ravitulemusi KNS r/r ALL-iga täiskasvanutel [40] ning lastel ja noortel täiskasvanutel [41, 42].

Jacoby jt 2022. aasta [41] uuringus hinnati 55 KNS r/r B-rakulise ALL-iga lapse ja noore täiskasvanu CAR-T-ravi tulemusi. Uuringus hinnati täieliku ravivastuse määra, sündmustevaba ja üldist elulemust ning raviga kaasnevate kõrvalnähtude esinemist. Patsientide mediaanvanus oli 10,7 (2–20) eluaastat ja mediaanjälgimisaeg 18 kuud. Eelnevalt oli neid ravitud keskmiselt 2,8 (1–8) ravimeetodiga, 67% (37/55) patsientidest oli varem läbinud ka allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise. Uuringusse kaasamise tingimuseks oli KNS-i haaratusega haiguse esinemine CAR-T-ravile suunamise ajal. CAR-T-ravile eelnevalt said kõik patsiendid sildavat keemiaravi, kuid 29%-l (16/55) oli ka lümfodepleteeriva keemiaravi ajal aktiivne KNS-i haaratusega haigus. Uuringusse kaasatud patsientidest 43 sai 4-1BB signaaldomeeniga CAR-T-ravi, neist 41 tisageenlekleutseeli.

Ravitulemusi hinnati 54 patsiendi andmetel, üks CD28 signaaldomeeniga CAR-T-ravi saanud patsient suri infusiooni järel ravi neurotoksilisuse tõttu. 94% (51/54) patsientidest saavutas täieliku ravivastuse mõõdetuna mediaan 28 (14–56) päeva möödudes peale CAR-T-rakkude infusiooni. 4-1BB signaaldomeeniga CAR-T-ravi saanud patsientidest saavutas täieliku ravivastuse 93% (40/43). Täieliku ravivastuse saavutanud patsientidest 48%-l (19/40) haigus retsidiiveerus, neist 12-l esines KNS-i retsidiiv. KNS-i retsidiivi risk oli kõige suurem patsientidel, kellel oli lümfodepleteeriva keemiaravi ajal aktiivne KNS r/r ALL. Sündmustevaba elulemus, mis siinses uuringus oli võrdne retsidiivivaba elulemusega, oli tisageenlekleutseelravi saanud patsientidel 12. kuul 58% ja 24. kuul 31%. Elulemus oli tisageenlekleutseelravi saanud patsientidel vastavalt 93% ja 88%.

4-1BB signaaldomeeniga CAR-T-ravi saanud patsientidest 56%-l (24/43) esines CRS ning 28%-l (12/43) neuroloogilisi kõrvalnähte. Rasket või eluohtlikku CRS-i või neuroloogilisi kõrvalnähte esines vastavalt 7%-l (3/43) ja 2%-l (1/43) 4-1BB signaaldomeeniga CAR-T-rakke saanud patsientidest. Võrreldes patsiente, kellel oli lümfodepleteeriva keemiaravi ajal aktiivne KNS r/r ALL, patsientidega, kellel osutus sildav keemiaravi efektiivseks, ei esinenud erinevust CRS-i või neuroloogiliste kõrvalnähtude esinemissageduses, raskusastmes ega kestuses.

Fabrizio jt 2022. aasta uuringus [42] hinnati r/r ekstrametullaarse (EM) B-rakulise ALL-iga laste ja noorte täiskasvanute tisageenlekleutseelravi tulemusi. Uuringus hinnati täieliku ravivastuse saavutamise ja retsidiveerumise määra, retsidiivivaba ja üldist elulemust ning ravi kõrvalnähtude esinemist. Uuringu käigus koguti retrospektiivseid andmeid 184 r/r B-rakulise ALL-iga tisageenlekleutseelravi saanud patsiendi kohta. 184 patsiendist oli tisageenlekleutseelravile eelnevalt r/r EM ALL 55 patsiendil, neist 40-l oli KNS-i haaratusega haigus. KNS r/r EM ALL-i rühmas oli 23%-l (9/40) patsientidest tisageenlekleutseeli infusiooni ajal aktiivne KNS-i haaratusega haigus. Mediaanvanus infusiooni ajal oli EM-i ja KNS-ita patsientidel (n = 129) 13 (< 1–26) aastat, EM KNS-i patsientidel (n = 40) 10 (< 1–25) aastat ja EM-i patsientidel (n = 15) 13 (2–26) aastat. Eelnevalt oli rohkem kui kolm ravirida läbinud vastavalt 64% (82/129), 93% (14/15) ja 80% (32/40) patsientidest. Patsientide mediaanjälgimisaja kestus oli uuringus 335 (8–863) päeva.

EM-i ja KNS-ita patsientide rühmas oli täieliku ravivastuse määr 28 päeva peale infusiooni 86% (111/129), EM KNS-i patsientidel 88% (35/40) ja EM-i patsientide rühmas 67% (10/15). Tisageenlekleutseelravi järgses retsidiveerumises rühmade vahel erinevust ei olnud – EM-i ja KNS-ita patsientide rühmas oli see 35% (45/129), EM KNS-i rühmas 38% (15/40) ja EM-i rühmas 40% (6/15). Mediaanaeg retsidiivini oli vastavalt 90 (28–645), 101 (30–577) ja 95 (30–245) päeva.

12. kuu retsidiivivaba elulemus oli EM-i KNS-ita patsientidel 59,4% (95% CI 43,7–80,7), EM KNS-iga 59,4% (95% CI 50,2–70,2) ja EM-iga 50% (95% CI 26,9–92,9). Nende patsientide retsidiivivaba elulemus, kellel oli tisageenlekleutseeli infusiooni ajal aktiivne KNS-i haaratusega r/r ALL oli 68,6% (95% CI 40,3–100), samal ajal kui aktiivse KNS-i ALL-ita patsientide retsidiivivaba elulemus oli 57,5% (95% CI 40,3–82,1). Retsidiivivaba elulemus rühmiti ei erinenud. 12. kuu elulemus oli EM-i ja KNS-ita patsientide rühmas 72,8% (95% CI 64,8–81,9), EM KNS-i patsientidel 75,7% (95% CI 62,1–92,2) ja EM-i patsientidel 71,0% (95% CI 44,7–100). 24. kuu elulemus oli vastavalt 53,3% (95% CI 39,4–72,1),

Tisageenlekleutseelravi puhul koos sellele järgneva allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega oli remissioonimäär 90% ning hinnanguline ühe aasta elulemus samuti 90%. [43]

Metaanalüüsi tulemused näitavad, et tisageenlekleutseeli müügiloa väljastamise aluseks olnud ELIANA kliinilise uuringu tulemused on olnud reprodutseeritavad teistegi katsete käigus. Kuigi metaanalüüsi koondandmed efektiivsuse kohta on sisuliselt võrdsed ELIANA uuringus leituga, erinevad raskete kõrvalnähtude esinemismäärad märkimisväärselt, olles märgatavalt madalamad kui ELIANA uuringus. Selle põhjuseks võivad olla erinevused kõrvalnähtude klassifitseerimisel, aga ka ELIANA uuringus osalenud patsientide suurem haiguskoormus.

Metaanalüüsi autorite hinnangul võiks tisageenlekleutseeli kasutada sillana allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise või täiendava kemoteraapiani, kuna kahe ravimeetodi kombineerimisel tagatakse kõrgeim täieliku remissiooni määr koos pikema hinnangulise elulemusega. Samas puuduvad uuringud, milles oleks võrreldud allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist saanud ja mitte saanud tisageenlekleutseelravi järgsete patsientide haiguse kulgu.

4.3.4. Kokkuvõte tisageenlekleutseeli efektiivsusest ja ohutusest

Enamus ALL-iga lastest ja noortest täiskasvanutest allub esmavaliku keemiaravile, kuid refraktoorne või varaste ja korduvate retsidiividega kulgev haigus on seotud kehvemate ravitulemustega. Kuigi tisageenlekleutseeli efektiivsust ja ohutust käsitlevate uuringute tõendatuse tasemes ning kvaliteedis esineb puudujääke, lisavad pidevalt täienevad andmed kindlust, et tisageenlekleutseel on efektiivne ravim r/r ALL-i ravis lastel ja noortel täiskasvanutel olukorras, kus haiguse ravi alternatiivsete ravimeetoditega on mitmel korral ebaõnnestunud.

Ameerika Ühendriikides ning Euroopa Liidus oli tisageenlekleutseeli müügiloa väljastamise aluseks kliiniline uuring ELIANA, mis on senini pikima jälgimisperiodiga uuring tisageenlekleutseeli efektiivsuse ja ohutuse kohta laste ja noorte täiskasvanute populatsioonis.

Uuringusse olid kaasatud suure haiguskoormusega patsiendid, kelle haigus oli retsiveerunud mediaanselt pärast kolme eelneva ravimeetodi kasutamist. Paljude kaasatud patsientide haigus oli retsiveerunud pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist. Kuigi uuringu eri etappides saavutatud täieliku remissiooni määrad, remissiooni kestus ning elulemuse pikene mine on muljetavaldavad, esinevad mõningad andmete tõlgendamist raskendavad asjaolud. Esiteks on uuring ühe ravirühmaga (st võrdlusrühm puudub), mistõttu ei ole võimalik otseselt väita, et ravimil on eelis alternatiivsete ravimeetodite ees. Siiski on uuringutes kasutatud

tisageenlekleutseeli raskekujulise, mitmete alternatiivsetele ravimeetoditele allumatu haiguse korral, mistõttu võib tisageenlekleutseeliga saavutatud tulemusi kaudselt pidada võrdluseks uuringu ajal saada olevatele (ja ebaõnnestunud) ravimeetoditele.

Teiseks kajastavad uuringu elulemust puudutavad andmed ka teisi, CAR-T-ravile järgnevaid ravimeetodeid, mille mõju ei ole eraldi hinnatud. Värskeimas, viie aasta retsidiivivaba elulemuse hindamises on eraldi esitatud tulemused koos ravijärgse allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamisega ja ilma selleta. Uuringus leiti, et jättes kõrvale need patsiendid, kellele siirdati tüvirakke, lüheneb mõnevõrra retsidiivivaba elulemuse mediaankestus. See võib viidata asjaolule, et tisageenlekleutseeli tõhususe parandamiseks on sobilik seda kombineerida allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega.

Kolmandaks on uuring läbi viidud 79 patsiendil, kellest vaid 64 kohta on teada pikaajalised (viie aasta) uurimistulemused. Siinkohal toetavad avaldatud metaanalüüside ning CIMBTR-i andmebaasi tulemused ELIANA uuringu omi, näidates, et uuringutulemused on reprodutseeritavad laiemates patsiendipopulatsioonides ning tavapraktika tingimustes. Lisaks viitab laiem tisageenlekleutseeli kasutuskogemus asjaolule, et ELIANA uuringus ilmnenud tisageenlekleutseeli toksilisus võib olla seotud suuremal määral nii ravile eelneva haiguskoormusega kui ka ravi enesega, kuivõrd uuringus osalenud patsientide haiguskoormus oli suurem kliinilises praktikas leitust. Kahjuks võib käesolevate CIMBTR-i registri andmete põhjal hinnata vaid tisageenlekleutseeli efektiivsust ja ohutust võrdlemisi lühikese jälgimisaja jooksul. 2022. aasta augustis täitus viis aastat andmebaasi loomisest, millest tulenevalt võib tõenäoliselt peatselt oodata viieaastase jälgimisaja andmeid.

Otseste randomeeritud võrdlusuuringute puuduse tõttu on läbi viidud tisageenlekleutseeli kaudseid võrdlusanalüüse konkureerivate ravimeetoditega. Neis on leitud, et tisageenlekleutseeliga on oluliselt suurem tõenäosus saavutada täielikku remissiooni ja pikendada elulemust. Kaudsetes võrdlusuuringutes kasutati uuringurühmade sobitamiseks statistilisi meetodeid, mis võimaldasid võrrelda samu tulemusnäitajaid erineva ülesehitusega uuringute vahel. Seega sobivad kaudsed võrdlusuuringud üldiste suundumuste kaardistamiseks, kuid raviotsuste vastuvõtmiseks on tegemist liialt nõrga tõendusmaterjaliga.

Tisageenlekleutseelravi on seotud märkimisväärse toksilisusega. ELIANA uuringus esines intensiivravi vajavat rasket CRS-i 47%-l (35/75) patsientidest ning raskeid neuroloogilisi kõrvalnähte 13%-l (10/75) patsientidest. CIMBTR-i andmebaasi andmete kohaselt esines neid kõrvaltoimeid vähem, vastavalt 16,1% (41/255) ja 9% (23/255). CIMBTR-i andmebaasi

populatsioonis suri üks patsient CRS-i tagajärjel. Üldjuhul lahenevad CRS ja neurotoksilisus siiski toetava ravi abil jääknähte jätmata. Nii ELIANA uuringus kui ka CIMBTR-i andmebaasi patsientide hulgas on patsiente tisageenlekleutseeliga ravitud ka ambulatoorselt, mis illustreerib, kuidas adekvaatse ravijärgse jälgimise, patsientide ja nende hooldajate juhendamise ning teadliku haiglasise tegevuskava korral võib ka päevaravi olla ohutu.

Müügiloa aluseks olevas kliinilises uuringus olid ravi neurotoksilisuse tõttu patsientide kaasamisel välistatud KNS r/r ALL-i patsiendid, kuid hiljutised uuringud on näidanud, et nimetatud sihtrühma ravitulemused ning ravi ohutus on võrreldavad KNS-i haaratuseta r/r ALL-i patsientide omadega. Samas ei ole avaldatud kliinilisi ega reaalmaailma kasutusuuranguid, et hinnata ravi efektiivsust mitmetes kitsamates ALL-i patsientirühmades (esmaravile refraktaarsed, kemorefraktaarsed, allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt retsidiveerunud, teise või hilisema retsidiiiviga). Sihtrühmade haiguskoormus, prognoos ja ravi valikud on erinevad ning sihtrühmi käsitlevate andmete puudumise tõttu ei ole võimalik anda konkreetseid ravijuhiseid. Samuti ei olda üksmeelel, millises ALL-i ravi etapis on CAR-T-ravi kõige otstarbekam rakendada ning millised on alternatiivsete ravimeetodite ja CAR-T kombineerimise eelised ja ohud.

ELIANA uuringu, seda toetavate uuringute, reaalmaailma kasutuskogemuse ning kaudsete võrdluste põhjal võib tisageenlekleutseel olla sobilik meetod püsiva remissiooni saavutamiseks ning pikema elulemuse tagamiseks r/r ALL-iga laste ja noorte täiskasvanute hulgas, kelle ravi alternatiivsete ravimeetoditega on korduvalt ebaõnnestunud. Siiski ei ole täpsemaid andmeid selle kohta, milliste patsientide sihtrühmade puhul ning milliste raviskeemide osana tisageenlekleutseel parimaid tulemusi annab.

5. CAR-T-ravimite valmistamine haiglaerandi korras

CAR-T-ravimid on uut tüüpi bioloogilised ravimid, mis on Euroopa Liidu seadusandluses koondatud uudse ravimi mõiste alla (ingl *advanced therapies*). Kuigi CAR-T-ravi tulemused on paljutootavad, on ravi rakendamine mitmes riigis problemaatiline. Uudsete ravimite kättesaadavust mõjutavad arendamise ja kasutuselevõtuga seotud kulud, mis võivad muuta investeeringute tasuvuse ravimitootjatele küsitavaks, eriti kui arvestada ravimite kasutamiseks ettenähtud sihtrühmade väiksust. Kuigi kõrged hinnad võivad stimuleerida uudsete ravimite arendamist, piiravad need neile ligipääsetavust ja võivad isegi viia nende turult kõrvaldamiseni. Uudsete ravimite turult kõrvaldamist võivad põhjustada muu hulgas tootmisvõimsuse säilitamise, patsiendiregistrite pidamise ja riskijuhtimise protseduuride rakendamise, turustamisjärgsete uuringute, arendustegevuse ning analüüside valideerimise või regulatiivse ümberhindamise ja muude regulatiivsete kontrollidega kaasnevad suured kulud. [44]

Kuigi ravimite, sealhulgas teatud bioloogiliste ravimite ja meditsiiniseadmete geneeriliste toodete turg on võimaldanud langetada hindu ning parandada ravimite kättesaadavust, on bioloogiliselt sarnaste toodete turu loomine uudsete ravimite puhul palju suurem väljakutse. Uudsete ravimite arendamise regulatsioon on võrreldes juba väljakujunenud ravimite, bioloogiliste ainete ja meditsiiniseadmete regulatsiooniga komplekssem ja dünaamilisem. Uudsete ravimite bioekvivalentsuse demonstreerimine on keeruline, sest need on sageli komplekssete toimeainetega, patsiendispetsiifilised (autoloogsed) või nõuavad doonori ja retsiptendi hoolikat sobitamist (allogeensed).

Võimaldamaks suurema arvu uudsete ravimite jõudmist patsientideni ja müügiloa saamiseni, näeb Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ (inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta) artikli 3 lõige 7 ette võimaluse erandkorras valmistada ja kasutada uutset ravimit patsiendipõhiselt eriarsti ainuisikulisel kutsealasel vastutusel [45]. Sellist uudse ravimi erandkorras valmistamist ja kasutamist nimetatakse haiglaerandiks. Selleks, et luua ühtsed nõuded uudsetele ravimitele, tagada patsientide tervise kaitse ning samas võimaldada ravimite turustamist üle Euroopa Liidu, võtsid Euroopa Parlament ja nõukogu 13. novembril 2007 vastu määruse (EÜ) nr 1394/2007 uudsete ravimite ning direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta [46]. Sellega on antud põhimõtteline võimalus valmistada uudseid ravimeid väljaspool tavapäraste kliiniliste uuringute või tootmise nõudeid. Selleks peavad liikmesriigid kehtestama haiglaerandi reeglid ja normid, sest haiglaerandi ravimid peavad vastama samadele kvaliteedi-, ohutus- ja

jälgitavuse nõuetele nagu müügiloaga uued ravimid. Eestis on ravimiseadusega kehtestatud haiglaerandi ravimi valmistamise ja kasutamise tingimused [47]. Kõigi tingimuste täitmise korral on alternatiivina kommertsiaalsetele ravimitele võimalik valmistada analoogsed ravimid kohapeal kas haiglaerandi või kliinilise uuringu raames [48].

5.1. Haiglaerandi rakendamise nõuded Eestis

Erinevalt müügilubadest, mida väljastab Euroopa Ravimiamet, annavad haiglaerandi loa riiklikud pädevad asutused, mis võimaldab kasutada uudeid ravimeid eritingimustel: (1) kasutamine on piiratud konkreetse Euroopa Liidu liikmesriigiga selle spetsiifiliste määruste alusel, (2) kasutamine on piiratud volitatud haiglaga ja (3) ravimit kasutatakse selle haigla personali vastutusel.

Haiglaerandi luba võib aidata edendada uudsete ravimite kasutamise heakskiitmist konkreetsetel meditsiinilistel näidustustel, mille jaoks hetkel puuduvad Euroopa Ravimiameti müügiloaga ravimid või mis on müügiloa ootel. Sama kehtib harvaesinevate näidustuste korral, mille puhul ravi vajavate patsientide eeldatav arv on väike, mistõttu ravimitootjad pole huvitatud investeerima Euroopa Ravimiameti müügiloa saamiseks vajalikke ressursse.

Haiglaerandi luba võimaldab ravida patsiente, kelle ravivajadused pole olemasolevate müügiloaga ravimitega kaetud, samuti kohandada ravi vastavalt patsiendispetsiifilistele vajadustele juba ravimi tootmise faasis. Tänu tootmis- ja transpordikulude vähendamisele on ravimite valmistamine haiglaerandi korras ka soodsam. [49]

Haiglaerand nõuab kvaliteedi, jälgitavuse ja ravimiohutuse järelevalve siseriiklike nõuete järgimist, mis on samaväärsed müügiloaga ravimitele kehtestatudega. See võimaldab patsientidel saada uudset ravimit kontrollitud tingimustel olukorras, kus müügiloaga ravim ei ole kättesaadav. Lisaks sellele soodustab haiglaerand mittetulundusühenduste (teadusringkonnad ja haiglad) teadus- ja arendustegevust uudsete ravimeetodite valdkonnas ning võib olla väärtuslikuks teabe hankimise vahendiks enne müügiloa taotlemist.

Euroopa Komisjoni Euroopa Parlamendile koostatud aruandes on öeldud, et oluline on, et autoloogsete uudsete ravimite suhtes kohaldatavad nõuded oleks proportsionaalsed ja kooskõlas nende eriomadustega. Näiteks nõue, et autoloogsed tooted, mida valmistatakse enne patsiendile siirdamist haiglas, vastaks standardsete kemikaalipõhiste ravimite kvaliteedikontrolli ja tootmise nõuetele, pärsiks nende ravimeetodite arengut, kuna iga ravi kohta oleks vaja tootepartii vabasse ringlusse lubamise sertifikaati ja iga haigla vajaks

tootmislicentsi [50]. Uudsete ravimite iseloomustus ja eeldatava ravitoime analüüs võib olla palju keerukam, kui see on valdavalt valgupõhiste bioloogiliste ravimite puhul, sest uudne ravim võib sisuliselt olla elus rakk või nakatamisvõimeline viirus. Sellest tingituna on paratamatu, et valmis ravimis esinevad varieeruvused – uudsete ravimite lähtematerjalid on üldiselt bioloogiliselt varieeruvad. Lisaks on tihti ebaselge, kui kriitiliselt võib ravimi kvaliteeti (nt rakkude eluvõimet ja ravitoimet) mõjutada valmistamise protsess. [51]

Eestis ei ole eraldi haiglaerandi seadust, kuid 15.12.2021 võeti riigikogus vastu ravimiseaduse muutmise ja sellega seonduvalt teiste seaduste muutmise seadus, millega viidi ravimiseadus kooskõlla Euroopa Liidu õigusaktidega ning millega nähakse ette reeglid tervishoius kasutatavate ravimite kliiniliste uuringute, veterinaarravimite kliiniliste uuringute ja haiglaerandi ravimi kohta [52]. Haiglaerandit puudutavad nõuded on seega esitatud ravimiseaduses ning kahes sellega seotud määruses: „Nõuded pädeva isiku kvalifikatsioonile ja kvalifikatsiooni tõendavate dokumentide loetelu“ [53] ja „Haiglaerandi ravimi loa taotlemise tingimused“ [54].

Ravimiseaduse muutmise ja sellega seonduvalt teiste seaduste muutmise seaduse eelnõu seletuskirjas on selgitatud, et haiglaerand võimaldab patsientidel saada uudset ravimit kontrollitud tingimustes juhul, kui müügiloaga ravim ei ole kättesaadav ning uudse ravimi kohta ei ole EL-is alustatud ühtegi kliinilist uuringut, millega konkreetne patsient saaks liituda [48]. See avardab patsiendi ravivõimalusi olukorras, kus muud ravimeetodid on ammendunud või kättesaamatud, kuid haiglal on kompetents ja võimalus haiglaerandi korras eriarsti individuaalse tellimuse alusel konkreetsele patsiendile ravimit valmistada ja manustada. Haiglaerandit ei saa pidada alternatiivseks ravimeetodiks, mida jäädakse kasutama müügiloaga ravimi asendusena. Haiglaerandi ravimi kasutamise käigus saadud andmed ravimi kasu-riski suhte kohta peavad võimaldama hinnata, kas ravimi efektiivsus ja ohutus on piisav, et suunata ravim edasi kliinilistesse uuringutesse.

Ravimiseaduse kohaselt võib haiglaerandi korras taotleda haiglaerandi ravimi valmistamise ja kasutamise luba, kui loa taotlemine vastab kõigile järgmistele tingimustele [47]:

- sama näidustusega ja samale patsiendirühmale mõeldud müügiloaga uudne ravim puudub või seda ei turustata;
- sama näidustusega ja samale patsiendirühmale suunatud kliiniline uuring Euroopa Liidus puudub või patsienti ei ole kaasatud uuringusse;

- sama näidustusega ja samale patsiendirühmale mõeldud sarnane haiglaerandi ravim Eestis puudub;
- olemasolevad ravivõimalused on ammendunud ja ravimi kasutamine konkreetse patsiendi raviks on meditsiiniliselt põhjendatud;
- ravimi kohta on piisavalt teadusandmeid, mis lubavad eeldada, et ravimist saadav kasu ületab ravimi kasutamisega kaasnevad võimalikud riskid;
- ravimit valmistatakse Eestis eriarsti individuaalse tellimuse alusel ning kasutatakse selle eriarsti kutsealasel vastutusel konkreetse patsiendi raviks haiglas;
- ravimi valmistamine vastab uudsete ravimite headele tootmistavadele;
- ravimiohutuse järelevalve ja ravimi jälgitavus vastavad haiglaerandi ravimi kohta kehtestatud nõuetele.

CAR-T-ravimil tisageenlekleutseel on Euroopa Ravimiameti müügiluba, kuid Eestis seda ei turustata. Praegu ei ole Euroopa Liidus teadaolevalt käimasolevaid sama näidustusega ja samale patsiendirühmale suunatud kliinilisi uuringuid, mille registreerimisfaas oleks avatud. Samuti oleks Eesti patsiente keeruline kaasata teistes riikides läbiviidava detsentraliseeritud tootmise uuringutesse. Sama näidustusega ja samale patsiendirühmale mõeldud haiglaerandi ravimit Eestis ei ole. Tisageenlekleutseeli kohta on piisavalt teadusandmeid, mis lubavad eeldada, et ravimist saadav kasu ületab ravimi kasutamisega kaasnevad võimalikud riskid. Eeldusel, et haiglaerandi loa saamise korral kasutatakse toodetud CAR-T-ravimit Eestis muude ravivõimaluste ammendumise korral ja vaid juhul, kui selle kasutamine oleks meditsiiniliselt põhjendatud, ning seda valmistatakse eriarsti individuaalse tellimuse alusel uudsete ravimite heade tootmistavade kohaselt ning kasutatakse selle eriarsti kutsealasel vastutusel konkreetse patsiendi raviks, tagades ravimiohutuse järelevalve ja ravimi jälgitavuse vastavuse haiglaerandi ravimi kohta kehtestatud nõuetele, vastab CAR-T-ravi haiglaerandi loa taotlemise tingimustele. Nüüdseks on ravimiamet väljastanud ühe uudsete ravimite tootmise tegevusloa. Samuti on raporti koostamise ajaks Eestis väljastatud üks haiglaerandi luba. Ravimiametile esitati 2020. aastal haiglaerandi loa taotlus, mille amet võttis menetlusse juhindudes riigikohtu halduskolleegiumi 16.06.2010 kohtuasjas nr 3-3-1-36-10 tehtud otsusest [48].

5.2. CAR-T-ravimi valmistamine haiglas

Hispaanias anti veebruaris 2021 haiglaerandi luba akadeemiliselt välja töötatud ja valmistatud CD19-vastasele CAR-T-ravimile (*varnimcabtagene autoleucel*; ARI-0001) üle 25-aastaste

patsientide r/r ALL-i raviks. Ravim on täielikult välja töötatud Barcelona ülikoolihaiglas (Hospital Clinic de Barcelona), hõlmates prekliinilisi uuringuid, vektori ja rakkude arendamist ning tootmist ja kliinilisi uuringuid. Autorite hinnangul kinnitab selle haiglaerandi heakskiitmine, et taoliste uudsete ravimite tootmine keskmise suurusega akadeemilises keskuskes on võimalik ja asjakohane. Peamisteks väljakutseteks olid tootmise kvaliteedi ja võimekuse tagamine, õigeaegse ravi võimaldamine ning piisavalt esindusliku patsientide valimi kaasamine ravimi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks. [55]

Uudseid ravimeid tootvad asutused peavad reguleerivatelt asutustelt loa saamiseks vastama rangetele kvaliteedinõuete standarditele, mis hõlmavad personalialaseid, struktuurilisi ja rahalisi ressursse. CAR-T-rakkude valmistamise etapid ja võimalikud raskused haiglas tootmise korral on järgmised [55]:

- CAR-T-ravi näidustusega patsiendi seisundi hindamine ja teadva nõusoleku allkirjastamine – patsiendile tuleb teha analüüsid ja uuringud, et kontrollida, kas patsiendi haigusseisund võimaldab ravi alustada. Vajaduse korral tuleb alustada patsiendi CAR-T-raviks ettevalmistavat ravi, eelistatavalt pärast T-rakkude kogumist.
- T-rakkude kogumine (leukotsüütide aferees) – võimaluse korral tuleks teha siis, kui on teada, et CAR-T-rakkude valmistamist on võimalik kohe alustada. Vastasel juhul tuleb rakud krüosäilitada.
- T-rakkude töötlemine ja CAR-T-rakkude valmistamine – T-rakkude aktivatsioon ja CAR-geeni ülekande viirusvektoriga ning CAR-T-rakkude paljundamine. Tootmiseks vajalike vahendite, eelkõige viirusvektori hankimine võib osutada problemaatiliseks. Enamiku ravimite puhul võtab CAR-T-rakkude valmistamine aega seitse kuni kümme päeva. USA-s on Novartise tisageenlekleutseeli (Kymriah) tsentraalse valmistamise puhul seatud ajaliseks eesmärgiks 22 päeva [56]. Valmis ravimit saab manustada pärast krüosäilitamist või n-ö värskena.
- Kvaliteedikontroll – võib kaua aega võtta, juhul kui tellitakse väljastpoolt haiglat. Juhul kui tulemus(ed) ei ole rahuldav(ad), tuleb kvaliteedikontrolli korrata. Tootmisprotsessi vea korral tuleb korrata kogu tootmisprotsessi, mis võib põhjustada patsiendi ravis märkimisväärse viivituse. Eesti puhul tuleb arvestada ka kvaliteedikontrolliks nõutavate testide kättesaadavust ja võimalikku vajadust neid tellida väljastpoolt Eestit, mis võib mõjutada nii raha- kui ka ajakulu.

- Rakkude infusioon – vajab patsiendi haiglasse sisse kirjutamist, mis võib olla takistatud voodikohtade puuduse, patsiendi kaasuvate infektsioonide või muude probleemide tõttu. Kui valmistatud CAR-T-rakud vastavad kõigile spetsifikatsioonidele, plaanitakse lümfodepleteerivat keemiaravi, mida alustatakse ligikaudu üks nädal enne CAR-T-rakkude infusiooni. Teatud patsientidel (nt raske neutropeenia korral) võib olla ka lümfodepleteeriva keemiaravi läbiviimiseks vajalik statsionaarne haiglaravi. Rakud infundeeritakse tavaliselt ühe korraga, kuid mõne ravimiprotokolli puhul on rakkude infusioon jagatud kolmeks või neljaks fraktsiooniks (sel juhul saab n-ö värskena manustada vaid esimese fraktsiooni, teised infundeeritakse juba krüosäilitatuna).

CAR-T-rakkude tsentraalne tootmine nõuab algmaterjali külmutamist ja transporti tootmiskohta ning valmisprodukti tagasitransporti temperatuuril -120° kuni -150° , enamasti üle mitmete ajavööndite pikkade vahemaade taha, mis suurendab protsessi keerukust ja maksumust ning pikendab veenist-veenini aega (aeg afereesist kuni CAR-T rakuprodukti ülekandmiseni). [57]

Detsentraalne CAR-T tootmisprotsess ei erine oma põhiolemuselt tsentraalsest tootmisest, küll aga puudub vajadus algmaterjali ja valmisprodukti külmutada ja transportida pikkade vahemaade taha, mis vähendab tunduvalt logistilise protsessi keerukust ning seega ka maksumust. Lisaks lüheneb veenist-veenini aeg, mis tsentraalse tootmise korral on 30–91 päeva [58], detsentraalselt toodetud CAR-T produktide korral on aga näidatud tootmisaega kestusega 9–10 päeva [59] kuni 28 päeva [57].

Mõne uuringu tulemused viitavad, et CAR-T-rakkude krüosäilitamine (ja sulatamine) võib mõjutada nende funktsionaalsust, mistõttu võib olla eelistatav neid manustada värskena. Seejuures on oluline arvestada, et värskete CAR-T-rakkude kasutamisel on spetsiifilised tingimused: manustada saab vaid ühe annusena, ajalise piirangu tõttu ei saa valmistatud ravimi kvaliteeti kinnitada mikrobioloogiliste külvidega, lümfodepleteerivat ravi alustatakse juba enne valmistatud ravimi kasutamiseks heakskiitu (ravimi valmistamise ebaõnnestumise korral võivad patsiendil seega kaasneda asjatud keemiaravi kõrvaltoimed), patsiendi tervises seisund ja haiguse kulg peab olema suhteliselt stabiilne (ajalise piirangu tõttu ei õnnestu ravi muude haiguste või tervises seisundi halvenemise tõttu edasi lükata). [55]

Detsentraalseks tootmiseks on võimalik kasutada mitmeid tehnoloogilisi lahendusi, üks selline on kinnise poolautomaatse bioreaktori CliniMACS Prodigy® kasutamine, kus ühes kinnises

süsteemis toimub nii rakkude *ex vivo* selektsioon, viirusvektori ülekande kui ka CAR-T-rakkude ekspansioon.

Detsentraalselt toodetud CAR-T-rakkude maksumus on tunduvalt odavam kui tsentraalselt toodetud toodetel. Tsentraalselt toodetud CAR-T-rakkude hind, arvestamata leukotsüütide afereesi, keemiaravi ja infusioonijärgset ravi, võib patsiendi kohta varieeruda vahemikus 373 000 – 475 000 dollarit. CAR-T-ravi kogukulu patsiendi kohta on hinnanguliselt vahemikus 421 624 – 579 999 dollarit. Seevastu akadeemilistes keskustes toodetud CAR-T-rakud maksvad hinnanguliselt 40 000 – 78 849 dollarit, kuigi on võimalik, et teatud kulud (nt palgafond või infrastruktuur) ei ole nendes majandusanalüüsidest piisavalt arvesse võetud. ARI-0001 puhul hüvitab Hispaania reguleeriv asutus La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios praegu ravi kogusummas 89 270 eurot, mis hõlmab nii leukotsüütide afereesi protseduuri, CAR-T-rakkude tootmise kui ka patsiendi ravi CAR-T-ravi perioodil. [57]

Novartise tsentraalselt toodetud tisageenlekleutseeli (Kymriah) hind on erinevates Euroopa riikides vahemikus 300 000 – 320 000 eurot. Mitu allikat on viidanud, et kohapeal toodetud ravimi tootmiskulud on kuni neli korda odavamad [60]. Rani jt 2020. aasta artiklis [61] leiti, et arvestades vaid tootmisprotsessi ühekordseid kulusid, oleks detsentraalse tootmise korral CAR-T produkti tootmiskulu ligikaudu 35 000 eurot. Samas ei arvestatud kulu hindamisel vajaliku kompetentsi loomise, taristu ülesehitamise ega püsikuludega (nt seadmete kasutamine ja hooldus, seadmeid kasutava personali ja tehnikute töötasu).

Arvestades, et ravim tuleb toota iga patsiendi jaoks individuaalselt, saab ühe suletud bioreaktoriga toota korraga ainult üht toodet, mistõttu on seadme hinnanguline maksimaalne tootmisvõimsus 18 toodet aastas. Juhul kui suletud tootmiseks kasutatakse ainult ühte seadet, on tootmise arvestuslik püsikulu ligikaudu 440 000 eurot aastas. Suurema toodangu korral jaguneb tootmise iga-aastane püsikulu rohkemate toodete vahel, seega on püsikulud ühe toote kohta väiksemad. Tegelik tootmiskulude hindamisel tuleb niisiis arvestada vastava näidustustega patsientide arvuga Eestis, samuti lisanduvad tootmiseks vajaliku kompetentsuse ja taristu ülesehitamisega seotud kulud. [61]

Haiglaerandi loa kehtivuse tingimused on seotud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 3 lõikes 7 kehtestatud põhimõttega, mille kohaselt võib uudset ravimit valmistada erandkorras [45]. Samas ei ole ühtset tähendust sõnale „erandkorras“, mistõttu on liikmesriigid erandkorras valmistamist erinevalt defineerinud. Eesti on valinud uudse ravimi erandkorras valmistamise ja kasutamise tingimusliku määramise, valides tingimuseks nii ajalise piirangu kui ka ravimit

saavate patsientide maksimaalse arvu. Haiglaerandi luba kaotab kehtivuse sõltuvalt sellest, kumb tingimustest saabub varem. Seega on erandkorras valmistamise muutumine rutiinseks tootmiseks piiratud loa kaheaastase kehtivusperioodiga või kuni kümne patsiendi raviga.

Arvestades prognoositavat CAR-T-ravi vajadust ALL-i näidustusel Eestis (keskmiselt üks-kaks patsienti aastas) ja investeringute mahtu (puhasruum, aparatuur, inimressurss, kvaliteedisüsteemi täiustamine) CAR-T-ravi tootmise alustamiseks, võib vajalik ressursivajadus osutada selliste väikeste tootmismahtude juures ülemääraseks ning haiglaerand ei täida oma eesmärki muuta uudsed ravimid paremini kättesaadavaks. Ravimiseaduse kohaselt olukorras, kui ravimit on valmistatud kuni kümnele patsiendile, kuid kaheaastane loa kehtivuse aeg on lõppenud, võib ravimiamet loa kehtivust pikendada, et mitte kaotada teadusressursse ja erandkorras valmistatud uudset ravimit, kui senised ravimi kasutamise kogemused on näidanud efektiivsust ning ravimi kasu ja riski suhe on osutunud soodsaks. CAR-T-ravimeid ei saa aga ette valmis teha, sest need on autoloogsed ravimid, mis valmistatakse igale patsiendile individuaalselt. Seega ei pruugi haiglaerandi rakendamine nende puhul Eestis mõistlik olla.

5.3. CAR-T-ravimi tootmine kliinilise uuringu raames

Alternatiiv haiglaerandile on kliiniline uuring, sest see ei piirdu kahe aastaga ega kümne patsiendiga, vaid on pikema ajaperspektiiviga. Ravimiseaduse kohaselt on uudse ravimi erandkorras valmistamise üks tingimustest asjaolu, et Euroopa Liidus puudub sama näidustusega ja samale patsiendirühmale suunatud kliiniline uuring, millega patsiendil oleks võimalik liituda [47]. Ravimi kliinilise uuringu eelduseks on piisava informatsiooni olemasolu ravimi efektiivsuse ja ohutuse kohta, mis tagab patsiendile suurema kaitse ja ravimi potentsiaalse efektiivsuse. Kliinilised uuringud võivad hõlmata nii esmakordset uue ravimi kasutust kui ka juba kasutusel olevate ravimitega tehtavaid uuringuid. Mõlemal juhul on uuringu eesmärk avastada või tõestada uuritava ravimi kliiniline, farmakoloogiline või muu toime eesmärgiga määrata kindlaks ravimi ohutus ja efektiivsus.

Kliinilises uuringus osalemine on patsientide jaoks võimalus saada ravi olukorras, kus riik ravi ei rahasta, kuid samas on võimalus, et nimetatud ravim on just konkreetsele patsiendile näidustatud ja tulevikus hästi toimiv. Seega tekib patsiendi jaoks vaatamata kaasnevatele riskidele potentsiaalne võimalus terveneda olukorras, kus kõik teised ravivõimalused on ammendunud. Seetõttu on oluline, et ravimi kliinilisi uuringuid tehakse Eestis ja et võimalikud uudsed ravimeetodid on patsientidele kättesaadavad. [48]

Inimtervishoigus kasutatavate ravimite kliiniliste uuringute suhtes kohaldatakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrust (EL) nr 536/2014, milles käsitletakse inimtervishoigus kasutatavate ravimite kliinilisi uuringuid [62]. Ravimi kliinilist uuringut võib teha terviseametis registreeritud arst oma pädevuse piires [47].

Uuringu sponsor on üksikisik, ettevõtte, institutsioon või organisatsioon, kes vastutab kliinilise uuringu algatamise, juhtimise ja/või rahastamise korraldamise eest. Sponsor esitab ühe asjaomase liikmesriigi aruandvaks liikmesriigiks. Juhul kui Eesti saab ravimi kliinilise uuringu loamenetluses aruandvaks riigiks, täidab ravimiamet aruandva liikmesriigi ülesandeid ning koordineerib asjaomaste liikmesriikide koostööd ettenähtud tähtaja ja kohustuste ulatuses. Juhul kui kliiniline uuring hõlmab ainult üht riiki, siis on see riik ka aruandev liikmesriik. [62]

Kuna tisageenlekleutseelil on Euroopa Liidus müügiluba, võiks Eestis tisageenlekleutseeli kliinilise uuringu viia läbi väheseckuva või I/II faasi kliinilise uuringuna. Väheseckuv kliiniline uuring on uuring, mille puhul on täidetud üks järgmistest tingimustest: 1) uuritavatel ravimitel (välja arvatud platseebod) on müügiluba; 2) kliinilise uuringu plaani kohaselt: a) kasutatakse uuritavaid ravimeid vastavalt müügiloa tingimustele või b) uuritavate ravimite kasutamine on tõenduspõhine ja neid toetavad avaldatud teaduslikud tõendid uuritavate ravimite ohutuse ja efektiivsuse kohta mis tahes asjaomases liikmesriigis; 3) diagnostilised või jälgimisega seotud lisaprotseduurid kujutavad endast vaid minimaalset täiendavat riski või koormust uuringus osalejate ohutusele võrreldes asjaomase liikmesriigi tavapärase kliinilise praktikaga. Samas määratletakse uudsete ravimite puhul teatud juhtudel uue toimeainena ka selline toimeaine, mis on valmistatud originaalist märkimisväärselt erinevate meetoditega. Seega võidakse ka kliinilises uuringus kasutatav tisageenlekleutseeli toimeaine defineerida uueks toimeaineks ning vajalikuks osutub I/II faasi kliinilise uuringu läbiviimine.

Uuritavate ravimite tootmiseks Euroopa Liidus ja liitu importimiseks on vaja luba. Loa saamiseks peab taotleja vastama järgmistele nõuetele: 1) tema käsutuses on tootmiseks või importimiseks sobivad ja piisavad ruumid, tehnilised seadmed ja kontrollivahendid, mis vastavad sätestatud tingimustele; 2) ta saab alaliselt ja pidevalt kasutada vähemalt ühe sellise pädeva isiku teenuseid, kes vastab direktiivis 2001/83/EÜ sätestatud kvalifikatsiooni-tingimustele [45].

Taotleja täpsustab loataotluses toodetava või imporditava uuritava ravimi tüübid ja ravimvormid, tootmis- või imporditoimingud, vajaduse korral tootmisprotsessi, uuritavate

ravimite eeldatava tootmiskoha või selle koha liidus, kuhu neid imporditakse, ja üksikasjaliku teabe pädevate isikute kohta.

Uuritavate ravimite tootmisel kohaldatakse tootmistava, mis kindlustab nimetatud ravimite kvaliteedi, et tagada uuringus osaleja ohutus ning kliinilise uuringu käigus saadud andmete usaldusväärsus ja stabiilsus („hea tootmistava“). [62]

Kliinilise uuringu tegemiseks on vaja konkreetset uurimisküsimust, mille püstitamine on aga raskendatud, sest vastava näidustusega ja samale patsiendirühmale mõeldud originaalravim on juba Euroopa Raviametis registreeritud, kuigi seda Eestis ei turustata. Samuti on tisageenlekleutseeli ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks Euroopas käimas kliinilisi uuringuid, millesse osalejate registreerimine on lõppenud. Uuringuplaani koostamisel peab arvestama ka eetiliste aspektidega. Kuna tegemist on muude ravivõimaluste ammendumisel kasutatava ravimiga, ei saa tisageenlekleutseeli puhul kasutada uuringus võrdlusrühma (platseebo või töötlemata T-rakkude uuringurühm), sest see ei oleks eetiline. Lisaks kliinilisele efektiivsusele võiks uurimisküsimus hõlmata ka CAR-T-ravimite Eestis valmistamise rahalist otstarbekust ja selle organisatoorset teostatavust, et hinnata, kas selline lahendus on Eestis optimaalne.

Kliiniline uuring vajab rahastust, kuid rahastajate leidmine võib olla keeruline. Tisageenlekleutseeli Eestis kliinilise uuringu raames valmistamise puhul võiks potentsiaalselt rahastajaks olla Eesti Haigekassa, ravimitootja Novartis või CAR-T-rakkude tootmisplatvormi valmistaja, kuid on küsitav, kas siin tehtav kliiniline uuring annaks neile piisavalt lisaväärtust, et seda finantseerida.

CAR-T-ravimi tootmisega kliinilise uuringu raames kaasneb sarnaselt haiglaerandiga samuti ressursivajadus ning lisaks võib patsientide hulk olla kliiniliseks uuringuks ebapiisav. Kliinilise uuringu tegemise eeldus on konkreetne uurimisküsimus ja vajaliku rahastuse saamine, mis võib olla praegusel juhul keeruline.

6. Tisageenlekleutseeli kulutõhususe uuringute ülevaade

Järgnevalt antakse ülevaade tisageenlekleutseeli kulutõhusust alternatiivsete ravimeetoditega võrrelnud uuringutest ja raportitest. Teaduskirjanduse otsingu tulemusena (vt lisa 2) kaasati siinsesse raportisse üheksa uuringut, milles hinnati tisageenlekleutseeli kulutõhusust r/r ALL-i ravis lastel [63–65] või lastel ja noortel täiskasvanutel (< 25 eluaastat) [66–71]. Ülevaatesse kaasatud uuringutes hinnati tisageenlekleutseeli kasutamise kulu ja tervisetulemeid ning esitati täiendkulu tõhususe määr (ICER, ingl incremental cost-effectiveness ratio) võidetud eluaasta (LY, ingl life year) ja/või kvaliteetse eluaasta (QALY, ingl quality-adjusted life-year) kohta.

Lisaks teadusajakirjades avaldatud kulutõhususe uuringutele kirjeldati siinses raportis viit tisageenlekleutseeli kulutõhususe raportit [72–76], milles anti hinnang ravimitootja tehtud kulutõhususe analüüsidele ja/või arvatati tisageenlekleutseeli kasutamise kulu, tervisetulemid ja täiendkulu tõhususe määr r/r ALL-i ravis lastel ja noortel täiskasvanutel.

6.1. Kulutõhususe uuringute metoodika ja tulemused

Raportisse kaasatud tisageenlekleutseeli kulutõhususe uuringutest kõik olid tehtud arengutaseme poolest Eestiga sarnastes, väga kõrge inimarenguindeksiga [77] riikides – kolm Ameerika Ühendriikides ning üks Kanadas, Hispaanias, Hollandis, Jaapanis, Šveitsis ja Singapuris. Kulutõhususe raportid olid koostatud Ameerika Ühendriikide, Suurbritannia, Norra, Kanada ja Austraalia andmetel. Neist ühe, Ameerika Ühendriikide andmetel põhineva raporti, oli koostanud sõltumatu teadusasutus ICER (ingl Institute for Clinical and Economic Review), ülejäänud neljas anti hinnang tootja poolt riiklikule rahastamisotsuse tegijale esitatud kulutõhususe analüüsidele. Suurbritannia, Norra ja Kanada raportites täiendas ja korrigeeris raporti koostaja tootja esitatud sisendeid ning arvutas ka omapoolsed tulemused. Austraalia raportis andis raporti koostaja vaid hinnangu tootja arvatatud tulemustele. Kaasatud kulutõhususe uuringute ja raportite metoodika kokkuvõte on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Tisageenlekleutseeli kulutõhususe uuringute ja raportite metoodika

Uurimus	Riik	Perspektiiv	Mudel	Ajaperspektiiv	Kulu	Tervise-tulem	Diskonto-määr
Tisageenlekleutseeli kulutõhususe artiklid							
Lin <i>et al.</i> 2018 [63]	USA	rahastaja	Markovi mudel	eluiga	2018 USD	LY, QALY	3%
Whittington <i>et al.</i> 2018 [66]	USA	rahastaja	otsustuspuu + elulemusanalüüsi mudel	eluiga	2017 USD	LY, QALY	3%
Sarkar <i>et al.</i> 2019 [64]	USA	rahastaja, ühiskond	mikrosimulatsiooni mudel	eluiga	2018 USD	QALY	3%
Furzer <i>et al.</i> 2020 [65]	Kanada	rahastaja	mikrosimulatsiooni mudel	50 aastat	2018 CAD	LY, QALY	1,5%
Ribera Santasusana <i>et al.</i> 2020 [67]	Hispaania	rahastaja	elulemusanalüüsi mudel	eluiga	2018 EUR	LY, QALY	3%
Thielen <i>et al.</i> 2020 [68]	Holland	rahastaja, ühiskond	elulemusanalüüsi mudel	eluiga	– EUR	LY, QALY	kulu: 4% QALY: 1,5%
Wakase <i>et al.</i> 2021 [69]	Jaapan	rahastaja	otsustuspuu + elulemusanalüüsi mudel	eluiga	2018 JPY	LY, QALY	2%
Moradi Lakeh <i>et al.</i> 2021 [70]	Šveits	rahastaja	elulemusanalüüsi mudel	eluiga	2018 CHF	LY, QALY	3,5%
Wang <i>et al.</i> 2022 [71]	Singapur	rahastaja	otsustuspuu + elulemusanalüüsi mudel	eluiga (88 aastat)	2020 SGD	LY, QALY	3%
Tisageenlekleutseeli kulutõhususe raportid							
ICER 2018 [72]	USA	rahastaja	otsustuspuu + elulemusanalüüsi mudel	eluiga	2017 USD	LY, QALY	3%
NICE 2018 [73]	Suurbritannia	rahastaja	otsustuspuu + elulemusanalüüsi mudel	eluiga (88 aastat)	2017 GBP	LY, QALY	3,5%
NoMA 2018 [74]	Norra	rahastaja	elulemusanalüüsi mudel	eluiga (88 aastat)	2018 NOK	LY, QALY	4%
CADTH 2019 [75]	Kanada	rahastaja	elulemusanalüüsi mudel	eluiga (70 aastat)	2017 CAD	LY, QALY	1,5%
MSAC 2019 [76]	Austraalia	rahastaja	elulemusanalüüsi mudel	eluiga (88 aastat)	–	LY, QALY	5%

USD – USA dollar, CAD – Kanada dollar, EUR – euro, JPY – Jaapani jeen, CHF – Šveitsi frank, SGD – Singapuri dollar, GBP – Suurbritannia nael, NOK – Norra kroon, ICER – Institute for Clinical and Economic Review, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NoMA – Norwegian Medicines Agency, CADTH – The Canadian Agency for Drugs and Technologies, MSAC – Medical Services Advisory Committee

Enamik uuringutest ja raportitest tehti tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist, arvestades vaid ALL-i patsientide otseste ravi- ja jälgimise kuludega. Kahes uuringus analüüsiti kulusid lisaks ühiskonna perspektiivist ning võeti arvesse ALL-iga seotud kaudsed kulud (transpordikulu, mitteametlik hooldus, tootlikkuse vähenemine jne) [64, 68].

Kulutõhususe hindamiseks kasutati valdavalt elulemusanalüüsi mudelit. Arvestamaks asjaoluga, et osa tisageenlekleutseelravile määratud patsientidest ei jõua infusioonini, kombineeriti kolmes uuringus ja kahes raportis elulemusanalüüsi mudelit otsustuspuu mudeliga. Ühes uuringus kasutati kulutõhususe arvutamiseks Markovi [63] ja kahes mikrosimulatsiooni mudelit [64, 65]. Kulusid ja tervisetulemeid modelleeriti kõigis analüüsides patsientide oodatava eluea perspektiivis, eeldades, et ALL-i retsidiveerumine leiab aset kuni viie aasta jooksul peale tisageenlekleutseeli või sellega võrreldava ravi alustamist.

Ülevaatesse kaasatud kulutõhususe uuringutes ja raportites võrreldi tisageenlekleutseelravi immuunravimiga blinatumomab, klofarabiini kombinatsioonteraapiaga, klofarabiini monoterapiaga ja/või päästva kemoterapiaga (fludarabiin/tsütarabiin/idarubitsiin). Tabelis 2 on esitatud tisageenlekleutseeli täiendavad tervisetulemid ja täiendkulu inimese kohta ning täiendkulu tõhususe määrad võrreldes eelnimetatud alternatiivsete ravivalikutega. Tabelis on ainult tervishoiu rahastaja perspektiivist tehtud analüüsides tulemused, kuna ühiskonna perspektiivist analüüsiti kulutõhusust vaid kahes uuringus ning neisse kaasatud kuluandmete valik oli erinev. Raportites oli tootjapoolsete konfidentsiaalsusnõuete tõttu tulemuste esitamine valikuline, mistõttu ei ole nende puhul võimalik kõiki tulemusnäitajaid esitada.

Tabel 2. Tisageenlekleutseeli kulutõhususe uuringute ja raportite tulemused

Uurimus	Täiendav tervisetulem inimese kohta	Täiendkulu inimese kohta	Tulemused (ICER)
Võrdluses blinatumomabi immuunraviga			
Lin <i>et al.</i> 2018 [63] ^a	3,75 LY 1,93 QALY	291 408 €	77 709 €/LY 150 989 €/QALY
Thielen <i>et al.</i> 2020 [68] ^b	10,84 LY 9,01 QALY	209 270 €	19 305 €/LY 23 226 €/QALY
Wakase <i>et al.</i> 2021 [69]	9,30 LY 8,50 QALY	124 924 €	13 433 €/LY 14 697 €/ QALY
Moradi Lakeh <i>et al.</i> 2021 [70]	6,88 LY 6,22 QALY	234 068 €	34 022 €/LY 37 632 €/QALY
Wang <i>et al.</i> 2022 [71]	8,70 LY 7,50 QALY	279 340 €	32 108 €/LY 37 245 €/QALY
NICE 2018 [73]	–	–	32 112 €/QALY
MSAC 2019 [76]	5,47 LY 4,08 QALY	–	–

Uurimus	Täiendav tervisetulem inimese kohta	Täiendkulu inimese kohta	Tulemused (ICER)
Võrdluses klofarabiini kombinatsiooniteraapiaga			
Lin <i>et al.</i> 2018 [63] ^a	3,75 LY 1,98 QALY	199 279 €	53 141 €/LY 100 646 €/QALY
Sarkar <i>et al.</i> 2019 [64] ^b	8,18 QALY	528 941 €	64 663 €/QALY
Thielen <i>et al.</i> 2020 [68] ^b	11,55 LY 9,56 QALY	273 494 €	23 679 €/LY 28 608 €/QALY
Wakase <i>et al.</i> 2021 [69]	10,60 LY 9,50 QALY	182 618 €	17 228 €/LY 19 223 €/QALY
Moradi Lakeh <i>et al.</i> 2021 [70]	7,39 LY 6,65 QALY	237 385 €	32 122 €/LY 35 697 €/QALY
NoMA 2018 [74]	4,33 LY 3,68 QALY	241 144 €	55 691 €/LY 65 528 €/QALY
Võrdluses klofarabiini monoterapiaga			
Lin <i>et al.</i> 2018 [63] ^a	4,70 LY 2,38 QALY	259 363 €	55 184 €/LY 108 976 €/QALY
Whittington <i>et al.</i> 2018 [66]	7,91 LY 7,18 QALY	329 960 €	41 714 €/LY 45 955 €/QALY
Thielen <i>et al.</i> 2020 [68] ^b	13,27 LY 10,77 QALY	295 626 €	22 278 €/LY 27 449 €/QALY
ICER 2018 [72]	7,92 LY 7,18 QALY	329 960 €	41 714 €/LY 45 955 €/QALY
Võrdluses standardse/päästva kemoterapiaga			
Furzer <i>et al.</i> 2020 [65] ^c	4,67 LY 3,33 QALY	360 817 €	77 263 €/LY 108 353 €/QALY
Ribera Santasusana <i>et al.</i> 2020 [67]	10,10 LY 8,97 QALY	258 378 €	25 582 €/LY 28 805 €/QALY
Moradi Lakeh <i>et al.</i> 2021 [70]	8,86 LY 7,90 QALY	260 987 €	29 457 €/LY 33 036 €/QALY
Wang <i>et al.</i> 2022 [71]	11,78 LY 9,87 QALY	279 340 €	23 713 €/LY 32 851 €/QALY
NICE 2018 [73]	–	–	52 567 €/QALY
CADTH 2019 [75]	13,43 LY 10,60 QALY	434 227 €	32 333 €/LY 40 965 €/QALY
MSAC 2018 [76]	7,25 LY 5,37 QALY	–	–

^a Tulemused on esitatud stsenaariumi kohta, milles eeldatakse, et tisageenlekleutseeli viie aasta sündmustevaba elulemus on 20%. Uuringus olid arvatud ka stsenaariumid, milles vastav näitaja oli 0% või 40% ning kus tisageenlekleutseeli kasutati sillana vereloome tüvirakkude siirdamiseni. Mida suuremat sündmustevaba elulemust eeldati, seda madalam oli ICER.

^b Uuringutes arutati tulemused ka ühiskondlikust perspektiivist. Ühiskondlikust perspektiivist arvatud ICER-id olid mõlemas uuringus kõrgemad kui rahastaja perspektiivist arvatult.

^c Tulemused on esitatud stsenaariumi kohta, milles eeldatakse, et tisageenlekleutseeliga on terveks saamise tõenäosus 20%. Uuringus olid arvatud ka stsenaariumid, milles vastav näitaja oli 10% või 40%. Mida suuremat tervenemise tõenäosust eeldati, seda madalam oli ICER.

Kõikides kulutõhususe uuringutes ja raportites leiti, et võrreldes alternatiivsete ravivalikutega elavad tisageenlekleutseelravi saavad inimesed kauem ning ka nende kvaliteetne eluiga on pikem. Tisageenlekleutseelraviga võideti ülejäänud ravivalikutega võrreldes 3,75–13,27 eluaastat ning kvaliteetne eluiga oli 1,93–10,77 aasta võrra pikem. Tisageenlekleutseeliga võrreldavatest ravivalikutest oli blinatumomabravi kõige efektiivsem, seega oli blinatumomabraviga võrreldes saadav kasu kõige väiksem – keskmiselt 6,21 kvaliteetset eluaastat (1,93–9,01 QALY). Kõige suurem oli tisageenlekleutseeli tervisevõit võrreldes päästva kemoterapiaga, kuna selle efektiivsus oli võrreldavatest ravivalikutest kõige väiksem.

Kõikides uuringutes ja raportites olid ka tisageenlekleutseelraviga seotud kulud ülejäänud ravivalikutega võrreldes kõige suuremad. Ravikulused mõjutas enim tisageenlekleutseeli hind, kuid olulise mõjuga olid ka ravi kõrvaltoimete ja ALL-iga seotud hospitaliseerimiste kulud. Kõige kõrgem oli tisageenlekleutseeli hind Ameerika Ühendriikide uuringutes [63, 64, 66, 72], millest tulenevalt oli neis täiendkulu võrreldes alternatiivse raviga valdavalt suurem. Selleks, et uuringute tulemusi võrrelda, konverteeriti erinevates rahaühikutes esitatud tulemused Eesti Panga 30. augusti 2022 kursiga eurodesse. Võrreldes blinatumomabiga oli tisageenlekleutseeli täiendkulu inimese kohta 124 924 – 291 408 euro võrra suurem. Vähem efektiivsete, aga odavamate ravivalikutega võrreldes oli tisageenlekleutseeli täiendkulu veelgi suurem – kuni 434 227 eurot päästva kemoterapia korral.

Täiendkulu tõhususe määr varieerus kõikide võrdluste puhul suures ulatuses. Võrreldes blinatumomabi immuunraviga oli täiendkulu tõhususe määr kvaliteetse eluaasta kohta vahemikus 14 697 – 150 989 eurot. Klofarabiini kombinatsioonteraapia korral jäi see vahemikku 19 223 – 100 646 eurot, klofarabiini monoterapia korral vahemikku 27 449 – 108 976 eurot ja päästva kemoterapia korral vahemikku 28 805 – 108 353 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Uuringutes, kus hinnati täiendkulu tõhususe määra peale kvaliteetse eluaasta ka eluaasta kohta, oli täiendkulu tõhususe määr täiendava eluaasta kohta madalam kui täiendava kvaliteetse eluaasta kohta.

Hoolimata sellest, et kasutatud kliiniline tõendus ja mudeli struktuur olid uuringuti valdavalt sarnased, esines täiendkulu tõhususe määrades suur varieeruvus. Erinevus uuringutulemustes oli seotud nii analüüsi tegemise riigi, aja kui ka analüüsi eelduste ja sisendite valikuga. Enim mõjutasid tulemust ravimite hinnad, mis varieerusid uuringuti palju. Samuti sõltus kulutõhusus eeldusest ravi pikaajalise efektiivsuse kohta. Uuringute ja raportite autorid leidsid, et tisageen-

lekleutseeli kulutõhususe arvutamisel on kõige suurem takistus võrdlusuuringute ja pikaajaliste jälgimisandmete puudumine.

Valdavalt hinnati kulutõhususe uuringutes tisageenlekleutseelravi võrreldes alternatiivsete ravivalikutega kulutõhusaks. Hinnangut tisageenlekleutseeli kulutõhususe kohta konkreetses riigis mõjutas lisaks täiendkulu tõhususe määrale riigi maksevalmidus ehk kui suur on ühiskonna seisukohalt vastuvõetav kvaliteetse eluaasta maksumus. Kuna tegu on raviga, mis on näidustatud väiksele hulgale patsientidest, hinnati uuringutes maksevalmidust enamasti tavapärasest suuremaks. Tisageenlekleutseeli järel paremuselt järgmiseks ravivalikuks oli kulutõhususe uuringute andmetel blinatumomabi immuunravi, millele järgnesid klofarabiini kombinatsioonteraapia, klofarabiini monoterapia ja päästev kemoterapia.

6.2. Kokkuvõte tisageenlekleutseeli kulutõhususest

Tisageenlekleutseeli kulutõhususe hindamiseks võrreldes alternatiivsete ravivalikutega (blinatumomabi immuunravi, klofarabiini kombinatsioon- või monoterapia ja päästev kemoterapia) kasutati avaldatud kulutõhususe uuringutes valdavalt elulemusanalüüsi mudelit, mida kombineeriti otsustuspuu mudeliga. Kulutõhusust hinnati r/r ALL-iga lastel või lastel ja noortel täiskasvanutel eluea jooksul tervishoiu rahastaja perspektiivist.

Ülevaatesse kaasatud kulutõhususe uuringute tulemuste põhjal võib öelda, et võrreldes alternatiivsete meetoditega on tisageenlekleutseelravi kallim ja efektiivsem, pikendades märgatavalt nii sihtrühma eluiga kui ka kvaliteetset eluiga. Täiendkulu tõhususe määr varieerus uuringuti suures ulatuses – võrreldes blinatumomabraviga vahemikus 14 697 – 150 989, klofarabiini kombinatsioonteraapiaga 19 223 – 100 646, klofarabiini monoterapiaga 27 449 – 108 976 ja päästva kemoterapiaga 28 805 – 108 353 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Hinnang ravi kulutõhususele sõltus konkreetse riigi maksevalmidusest.

Erinevus analüüsi tulemustes oli seotud nii analüüsi korraldamise riigi, aja, võrreldava ravimeetodi kui ka analüüsi eelduste ja sisendite valikuga. Analüüsi sisenditest mõjutasid tulemust enim ravimite hinnad. Oluline mõju tulemuste usaldusväärsusel oli ka sellel, et võrreldavate ravivalikute puhul puuduvad võrdlusuuringud ning pikaajalised jälgimisandmed. Sellest tulenevalt oli analüüsides vaja sisendeid ekstrapoleerida ja teha ravi pikaajalist efektiivsust puudutavaid eeldusi.

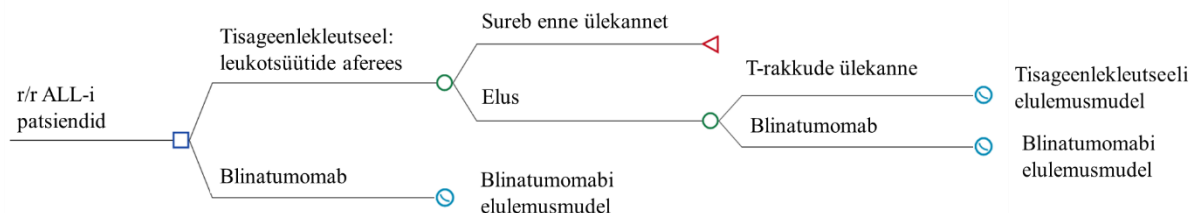
7. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetel

7.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika

Siinse kulutõhususe analüüsi eesmärk on võrrelda tisageenlekleutseeli kulusid ja tervisetulemeid blinatumomabiga r/r ALL-i ravis. Tisageenlekleutseeli võrdlusravimiks valiti blinatumomab, sest see on Eestis eelnimetatud sihtrühma ravimiseks parim saada olev toimeaine. Analüüsis lähtuti rahastaja (Eesti Haigekassa, EHK) perspektiivist, käsitledes vaid otseseid ravimi- ja ravikulusid ning tervisega seotud elukvaliteeti. Tervisetulemeid mõõdeti eluaastates ja kvaliteetsetes eluaastates. Kulud ja tervisetulemid diskonteeriti määraga 5% aastas. Kulutõhusust hinnati täiendkulu tõhususe määrana ehk lisakuluna ühe kvaliteetse eluaasta kohta.

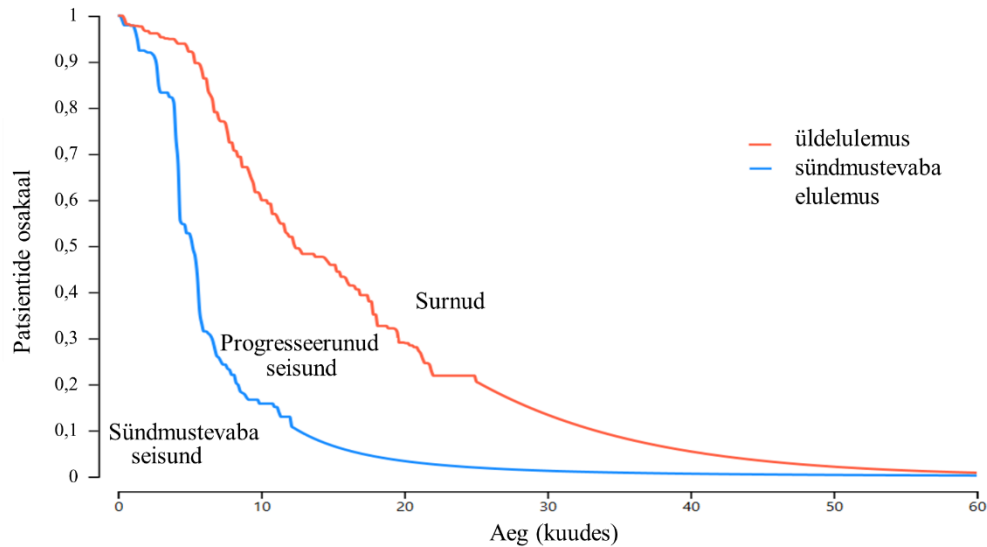
7.1.1. Mudeli kirjeldus

Retsidiveerunud või refraktaarse ALL-i ravikulu ja tervisetulemite võrdlemisel ning kulutõhususe hindamisel kombineeriti otsustuspuu ja elulemusanalüüsi mudelit. Otsustuspuu mudelit kasutati CAR-T-rakkude ülekandele eelneva protsessi modelleerimiseks ning r/r ALL-i ravi ja selle järgset haiguse kulgu modelleeriti elulemusanalüüsi mudelit kasutades. CAR-T-rakkude ülekandele eelnev protsess on esitatud joonisel 4.



Joonis 4. Ravivalikud ja CAR-T-rakkude ülekandele eelnev protsess

Tisageenlekleutseelravi algab mudelis leukotsüütide afereesiga, millele järgneb CAR-T-rakkude tootmine. Mudelis on arvestatud sellega, et kõigile leukotsüütide afereesi läbinud patsientidele ei ole võimalik teha T-rakkude ülekannet, mistõttu jätkavad nad ravi blinatumomabiga. Osa leukotsüütide afereesi läbinud patsiente sureb enne rakkude ülekannet.



Joonis 5. Elulemusanalüüsi mudeli struktuur

Elulemusanalüüsi mudelit iseloomustab patsientide jaotumine kolme tervises seisundi vahel: sündmustevaba vähk, progresseerunud vähk ja surm (vt joonis 5). Sündmustevaba elulemus väljendab aega ravi algusest kuni ajani, mil toimub esimene haiguse progresseerumisega seotud sündmus, progresseerunud vähi seisundis on patsiendid vähi progresseerumisest surmani. Siinse elulemusanalüüsi aluseks on Kaplan-Meieri kõverad sündmustevaba elulemuse (EFS) ja üldise elulemuse (OS) andmetega tisageenlekleutseeli kliinilisest uuringust ELIANA ja blinatumomabi kliinilisest uuringust RIALTO [22, 31, 36]. Nimetatud uuringute elulemusandmeid ja nende kasutamist on kirjeldatud alapeatükis 7.1.2.3 ning ELIANA ja RIALTO elulemuskõverad on esitatud lisas 4.

Mudeli koostamisel lähtuti teaduskirjanduse ülevaates kirjeldatud kulutõhususe analüüside struktuurist ja sisendandmete valikust (vt ptk 5). Mudel koostati programmis TreeAge Pro 2022 (TreeAge Software Inc.).

7.1.2. Mudeli eeldused ja sisendid

7.1.2.1. Populatsioon ja ajaperspektiiv

Ravi alustavate patsientide vanuse mediaan oli ELIANA uuringus 11 ja RIALTO uuringus 8,5 aastat. Eksperdi hinnangul on Eestis ravi alustavad patsiendid keskmiselt nooremad, mistõttu arvestati mudelis ravi alustavate patsientide vanuseks 8 eluaastat. Kuna lähteülesandes esitatud kitsamate sihtrühmade kohta uuringuandmeid ei ole, siis hinnati siinses analüüsis vaid laiemat, kliinilistes uuringutes kirjeldatud sihtrühma tervisetulemeid ja kulusid.

Analüüsi aluseks oleva ELIANA uuringu pikaajalised ravitulemused näitavad, et 5,9 aasta jooksul ei jõua tisageenlekleutseelravi saanud patsiendid elulemuse mediaanini ning pikaajaline remissioonimäär lubab pidada CAR-T-ravi tervistavaks [36]. Ka varem avaldatud kulutõhususe analüüsides on eeldatud, et peale vähemalt viieaastast r/r ALL-i patsientide sündmustevaba elulemuse nende haigus enam ei progresseeru. Sellest tulenevalt jälgiti mudeli baasstaariumis r/r ALL-i kulgu eluea ehk 70 aasta perspektiivis.

7.1.2.2. Võrreldavad ravimid

Siinses raportis võrreldi kahte toimeainet, tisageenlekleutseeli ja blinatumomabi, r/r ALL-i ravis. Toimeainete manustamise sagedus ja kestus on esitatud järgnevas tabelis 3.

Tabel 3. Toimeainete manustamise sagedus ja kestus

Toimeaine	Ravimi nimi	Manustamine
tisageenlekleutseel	Kymriah	ühekordne intravenoosne infusioon; T-rakkude kontsentratsioon sõltub patsiendi kehakaalust
blinatumomab	Blinicyto	intravenoosne püsiinfusioon, kaks ravitsükli kestusega 28 päeva, ravitsükli vahel 14 päeva ravivaba; toimeaine kogus sõltub patsiendi kehakaalust ja varieerub ravitsükli kestel

Tisageenlekleutseelravile eelneb protsess, mille käigus eraldatakse patsiendi verest T-rakud, mida seejärel geneetiliselt muundatakse (vt ptk 4.2). CAR-T-rakud kantakse tagasi ühekordse intravenoosse infusiooni teel. Enne rakkude manustamist saab patsient leukotsüütide hävitamiseks lühikese keemiaravikuuri. Vahetult enne infusiooni antakse patsiendile ka infusioonireaktsioonide riski vähendavaid ravimeid (paratsetamool, antihistamiin). [78, 79]

Blinatumomabravi koosneb kahest ravitsüklist kestusega 28 päeva. Järjestikuste ravitsükli vahel jääb 14-päevane ravivaba periood. Toimeainet manustatakse intravenoosselt püsiinfusioonina ning manustatav kogus sõltub patsiendi kehakaalust. Patsiendid, kelle kehakaal on vähemalt 45 kg, saavad fikseeritud annuse blinatumomabi: esimese ravitsükli 1.–7. päeval 9 µg ööpäevas, 8.–28. päeval 28 µg ööpäevas ning teises ravitsükli 1.–28. päeval 28 µg ööpäevas. Patsientidel, kelle kehakaal on kuni 45 kg, arvutatakse annus kehapiinna suuruse alusel: esimese ravitsükli 1.–7. päeval 5 µg/m² ööpäevas, 8.–28. päeval 15 µg/m² ööpäevas ning teises ravitsükli 1.–28. päeval 15 µg/m² ööpäevas. Enne blinatumomabravi ja selle ajal on soovitatav intratekaalne profülaktiline keemiaravi, et vältida ALL-i taasteket kesknärvisüsteemis. Iga ravitsükli alguses antakse patsientidele palavikku alandavaid ravimeid (nt paratsetamooli). [80]

Mõlemale ravimile võib ravivastuse puudumisel või haiguse progresseerumisel järgneda allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamine.

7.1.2.3. Elulemusandmed

Peatükis 4.3 kirjeldatud tisageenlekleutseeli kliinilistest uuringutest valiti analüüsi aluseks ELIANA, sest see oli võrreldes ülejäänud uuringutega suurim ning pikima jälgimisajaga. Blinatumomabravi modelleerimisel kasutati sisendeid RIALTO kliinilisest uuringust, mille patsientide populatsioon oli ELIANA omaga kõige sarnasem.

Tisageenlekleutseeli puhul arvestati mudelis, et T-rakkude ülekandeni jõuab 81% leukotsüütide afereesi läbinud patsientidest. Nendest, kes ülekandeni ei jõua, sureb 39% enne infusiooni, ülejäänud jätkavad ravi blinatumomabiga [36].

Lühiajaline elulemus

Ravijärgset elulemust modelleeriti kliiniliste uuringute tulemustel avaldatud Kaplan-Meieri kõverate põhjal viie aasta perspektiivis, sest sarnaselt teiste kulutõhususe analüüsidega loeti tervistunuks patsiendid, kelle haigus esimese viie ravijärgse aasta jooksul ei progresseerunud. ELIANA jälgimisaja mediaan oli 60,1 kuud (25,3–68,6 kuud) [31, 36], mis võimaldas tisageenlekleutseeli rühmas nii üldist kui ka sündmustevaba elulemust modelleerida kliinilise uuringu andmetel kogu viieaastase vaatlusperioodi jooksul. Elulemusandmete kasutamiseks mudelis digiteeriti avaldatud Kaplan-Meieri kõverad programmiga WebPlotDigitizer (versioon 4.5, <https://apps.automeris.io/wpd/>).

RIALTO uuringus tsenseeriti elulemus 18. kuul peale ravi alustamist [22], mistõttu oli blinatumomabi ravitulemuste modelleerimiseks vaja uuringuandmeid ekstrapoleerida. Blinatumomabi elulemuse kirjeldamiseks peale uuringu lõppu kuni viienda ravijärgse aastani ekstrapoleeriti elulemuse kõverat erinevaid parameetrilisi jaotusi kasutades (Weibull, loglogistiline, gamma, üldistatud gamma, eksponentsiaalne, log-normaalne, Gompertz). Selleks loodi digiteeritud andmete põhjal patsiendipõhised andmed, kasutades Guyot' jt 2012 algoritmi [81]. Sobivaim parameetriline jaotus valiti eelkõige ekstrapoleeritud andmete kliinilise usutavuse põhjal. Valituks osutus Weibulli jaotus, mille kasutamisel kujunes blinatumomabriga tervenenuid patsientide osakaaluks 11%, mis on samas suurusjärgus NICE 2018. aasta kulutõhususe raportis esitatud viie aastaga tervistuvate patsientide osakaaluga [73]. Üleminek RIALTO andmetelt parameetrilisele kõverale toimus ajahetkel, mil Kaplan-Meieri kõver ristus valitud

parameetrilise kõveraga – 17. kuul peale ravi alustamist. Patsiendipõhised andmed loodi ja elulemusandmed ekstrapoleeriti programmis R (versioon 4.1.1, R Core Team 2021).

Lisaks elulemusele hinnati RIALTO-s vaid retsidiivivaba elulemust patsientidel, kes olid saavutanud täieliku remissiooni. See ei ole võrreldav ELIANA-s mõõdetud sündmustevaba elulemusega, mida defineeriti ajana ravimi manustamisest kuni 1) ravivastuse puudumiseni, 2) retsidiveerumiseni enne remissiooni vähemalt 28 päeva pikkust püsimist või 3) retsidiveerumiseni pärast täieliku remissiooni saavutamist [31]. Seetõttu leiti sarnaselt varem avaldatud kulutõhususe analüüsidega blinatumomabi sündmustevaba elulemus tisageenlekleutseeli sündmustevaba ja üldise elulemuse suhte kaudu ehk eeldati, et progresseerunud haiguse kulgu on mõlemas ravirühmas sarnane. Analüüsi aluseks olevates uuringutes avaldatud elulemuskõverad ja RIALTO uuringu andmetel prognoositud parameetrilised kõverad on esitatud lisas 4.

Pikaajaline elulemus

Kuna analüüsi aluseks oleva ELIANA uuringu ligi kuue aasta ravitulemused lubavad pidada tisageenlekleutseelravi tervistavaks, eeldati siinses analüüsis sarnaselt varem avaldatud kulutõhususe uuringutega, et peale vähemalt viieaastast sündmustevaba elulemust haigus enam ei progresseeru. Samas puuduvad selle eelduse kinnitamiseks pikemaajalised andmed, mistõttu arvestati siinses analüüsis, et ka tervistunud r/r ALL-i patsientide elulemus on tavarahvastikuga võrreldes madalam. Samu eeldusi rakendati ka võrdlusrühmas.

Tervistunud r/r ALL-i patsientide pikaajalise elulemuse modelleerimiseks kasutati Eesti vanusespetsiifilisi suremustõenäosusi, mis saadi statistikaameti andmebaasist 2021. aasta seisuga [82]. Suremuse riski korrigeeriti ALL-i patsientidel hinnatud standarditud suremuskordajaga (ingl *standardized mortality ratio*) 15,2 (95% CI 14,3–16,2) [83]. Tisageenlekleutseel- ja blinatumomabravi saanud patsientide pikaajalised elulemuse kõverad on esitatud lisas 4.

7.1.2.4. Kulud

Ravimitega seotud kulu

Tisageenlekleutseeli (Kymriah) raviprotsess algab patsiendi verest T-rakkude eraldamisega (EHK kood 8105, vereloome tüvirakkude / terapeutiliste rakkude aferees, 702,44 eurot), millele järgneb CAR-T-rakkude tsentraalne tootmine. CAR-T-rakkude ülekandele eelneb lümfo-

depleteeriv keemiaravikuur (fludarabiin + tsüklofosfamiid), mille maksumus on 177,20 eurot (Tartu Ülikooli Kliinikumi andmed). CAR-T-rakud kantakse patsiendile üle ühekordse veeniinfusioonina. Tisageenlekleutseel ei ole raporti koostamise ajal Eestis kättesaadav, mistõttu hinnati selle maksumuseks teiste Euroopa Liidu riikide hindade põhjal ligikaudu 300 000 eurot [60]. Lisaks arvestati analüüsis sellega, et tisageenlekleutseeli ülekande järel on patsiendid keskmiselt 27 päeva haiglaravil (EHK kood 2065, sisehaigused, 151,16 eurot) ning kolm päeva III astme intensiivravil (viimasega arvestatud kõrvalnähtude ravikulude juures).

Blinatumomabi (Blincyto) kulu arvutati tervishoiuteenuse 286R (retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga (lapsed), 1 µg, 37,37 eurot) hinna ja ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud annustamisskeemi (vt ptk 7.1.2.2) põhjal. Laste kehapiinna suuruse arvutamisel arvestati kaheksa-aastase lapse keskmiseks kehakaaluks 30 kg ja pikkuseks 133 cm [84, 85], mille põhjal arvutatuna on lapse kehapiinna suurus 1,06 m² (arvutatud Du Bois' valemi järgi [86]). Mudelis arvestati, et kuna blinatumomabravi tehakse püsiinfusioonina, siis vajab patsient kogu ravi kestuse (2 × 28 päeva) jooksul haiglaravi (EHK kood 2065, sisehaigused, 151,16 eurot päev). Samuti eelneb blinatumomabravile intratekaalne keemiaravi (tsütarabiin + prednisoloon + metotreksaat), mille maksumus on Tallinna Lastehaigla r/r ALL-i patsientide andmetele tuginedes 128,65 eurot.

Tisageenlekleutseeli ja blinatumomabi raviaegeid jälgimiskulusid (arstivisiidid, diagnostika jne) analüüsis ei arvestatud, kuna need on Eesti ekspertide hinnangul mõlemas ravirühmas sarnased.

Siirdamise kulu

Vastavalt Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumitele rahastatakse blinatumomabravi vaid r/r ALL-i patsientidel, kellel on plaanis vereloome tüvirakkude siirdamine [87]. Seetõttu eeldati mudelis, et kõigil blinatumomabravi saanud patsientidel tehakse raviga samal aastal ka allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamine. ELIANA uuringus jõudis siirdamiseni 22% tisageenlekleutseeli saanud patsientidest [36].

ALL-i diagnoosiga patsientidel teostatud siirdamise keskmise ravikulu hindamiseks tehti päring haigekassasse. Vaatluse alla võeti laste allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamised vahemikus 1.01.2018–30.09.2021 ja kulud aasta jooksul peale siirdamist. Päringu tulemuste põhjal tehti vaadeldaval perioodil siirdamine 14 lapsel ja keskmiseks siirdamisega seotud kuluks kujunes 88 940 eurot (95% CI 62 949 – 151 890). Lisaks tehti haigekassale täiendav

päring siirdamisele eelnevate kulude (doonori identifitseerimine, tema tervisliku seisundi hindamine, doonorakkude hankimine ja transport jne) hindamiseks. Päringuga küsiti andmeid eraldi registri- ja sugulasdoonoritega seotud kulude kohta. Registridoonorid seostati otseselt eelneva päringuga identifitseeritud ALL-i diagnoosiga siirdamise läbinud patsientidega, sugulasdoonorite kulu leiti kõigi perioodil 1.01.2022–30.09.2022 vereloome tüvirakke ja/või luuüdi annetanud doonorite kulude keskmisena. Päringu tulemusena leiti, et pooltel ALL-i diagnoosiga patsientide siirdamistel kasutati registridoonoreid ning siirdamiseelsed kulud on registri- ja sugulasdoonorite kasutamisel samas suurusjärgus. Haigekassa andmete põhjal arvestati mudelis siirdamiseelseks kuluks 24 000 eurot (vt päringud lisas 5).

Teisi tisageenlekleutseel- ja blinatumomabravi järgseid kulusid mudelis ei arvestatud, sest need on ravirühmiti sarnased ning sõltuvad pigem haigusest ja selle kulust, mitte valitud ravimeetodist.

Kõrvalnähtude ravikulu

Ravimite kõrvalnähtudest arvestati analüüsis vaid kolmanda ja kõrgema astme (edaspidi rasked) kõrvalnähtudega, millega kaasnevad Eesti ekspertide hinnangul olulised kulud või elukvaliteedi kadu. Sellisteks kõrvalnähtudeks olid võrreldavates ravirühmades tsütokiinide vabanemise sündroom ja febriline neutropeenia, mille esinemissagedus, ravi ja ravikulu on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Raskete kõrvalnähtude esinemine, ravi ja ravikulu patsiendi kohta

Kõrvalnäht	Raskete kõrvalnähtude esinemissagedus		Kõrvalnähtude ravi	Ravikulu eurodes
	ELIANA	RIALTO		
Tsütokiinide vabanemise sündroom	46,7%	3,6%	III astme intensiivravi, 7 päeva kõigil patsientidel	7200
			totsilizumab, 8 mg/kg, kuni 4 annust 80%-l patsientidest	1614
Febriilne neutropeenia	34,7%	11,8%	haiglaravi, 10 päeva kõigil patsientidel	1516
			antibakteriaalne ravi, 10 päeva kõigil patsientidel	355

Raske CRS esines ELIANA uuringus 46,7%-l (35/75) ravi saanud patsientidest, kes kõik vajasisid intensiivravi ning kellest 80% (28/35) vajab ka totsilizumabravi [31]. Blinatumomabi puhul oli raske CRS-i esinemissagedus 3,6% (4/110) [22]. ELIANA uuringu andmete põhjal vajavad raske CRS-iga patsiendid keskmiselt seitse päeva III astme intensiivravi (EHK kood 2072, 1028,62 eurot päev), mis teeb haiglaravi kogukuluks 7200,34 eurot patsiendi kohta.

Totsilizumabi manustatakse CRS-i ilmnemisel 8 mg kilogrammi kohta. Juhul kui seisund ei parane, korratakse ravi kuni neli korda [78]. ELIANA publitseerimata andmete kohaselt sai 63% totsilizumabravi vajanud patsientidest ühe annuse, 26% kaks annust ja 11% kolm annust ravimit [72]. Totsilizumabi ühe ravikuuri hind on 1090,28 eurot (EHK kood 224R, 2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, neljanädalane ravikuur). Arvestades ravimi annustamist ja teenuse hinda, kujunes totsilizumabravi keskmiseks maksumuseks 1613,61 eurot patsiendi kohta.

Raske febriline neutropeenia esines ELIANA-s 34,7%-l ja RIALTO-s 11,8%-l patsientidest [22, 31]. Eesti ekspertide hinnangul on febrilise neutropeenia korral suurimaks kuluallikaks haiglaravi, mille kestus on keskmiselt kümme päeva (EHK kood 2065, sisehaigused, 151,16 eurot), mis teeb kogukuluks 1516,00 eurot haiglaravi vajava patsiendi kohta. Haiglaravil viibimise ajal saavad raske febrilise neutropeeniaga patsiendid keskmiselt kahe toimeaine sepsise antibakteriaalset ravi (EHK kood 484R, sepsise antibakteriaalne ravi, ühe toimeaine päevane raviannus, 17,76 eurot), mille kulu on 355,20 eurot patsiendi kohta.

Analüüsis arvestatud kulud on koondatud tabelisse 5.

Tabel 5. Võrreldavate raviskeemidega seotud keskmine kulu patsiendi kohta

Kuluartikkel	Maksumus €	Allikas
Tisageenlekleutseelravi ja sellega kaasnevad kulud		
Kymriah	300 000	Heine <i>et al.</i> 2021 [60]
Leukotsüütide aferees	702	EHK tervishoiuteenuste loetelu, teenus 8105 [87]
Ravile eelnev keemiaravi	177	Tartu Ülikooli Kliinikumi andmed
Voodiravi päevad	4081	EHK tervishoiuteenuste loetelu, teenus 2065 × 27 [87]
Blinatumomabravi ja sellega kaasnevad kulud		
Blinicyto	30 508	EHK tervishoiuteenuste loetelu, teenus 286R × ravimi annustamine [87]
Ravile eelnev keemiaravi	129	Tallinna Lastehaigla andmed
Voodiravi päevad	8464	EHK tervishoiuteenuste loetelu, teenus 2065 × (28 + 28) [87]
Allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamine ja sellega kaasnevad kulud		
Doonori otsimisega seotud kulud	24 000	EHK andmed, päring lisas 5
Siirdamine, jälgimine ja kõrvalnähtude ravi	88 940	EHK andmed, päring lisas 5

Kuluartikkel	Maksumus €	Allikas
Kõrvalnähtude ravikulud		
Tsütokiinide vabanemise sündroom	8491	EHK tervishoiuteenuste loetelu, teenus 2072 × 27, teenus 224R × 1,5 [87]
Febriilne neutropeenia	1871	EHK tervishoiuteenuste loetelu, teenus 2065 × 10, teenus 484R × 2 × 10 [87]

7.1.2.5. Elukvaliteedi hinnangud

Patsientide elukvaliteet oli mudelis vanusspetsiifiline ja põhines 2012. aasta Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringule [88]. Nimetatud uuringus küsiti EQ-5D küsimustikku kasutades 16–64-aastaste inimeste tervise enesehinnangu kohta. Analüüsis arvutati uuringusse mittekaasatud vanuserühmade elukvaliteedi hinnangud, kasutades lineaarset ekstrapoleerimist.

Mudelis arvestati, et võrreldes tavarahvastikuga on r/r ALL-i patsientide elukvaliteet halvem. Sündmustevaba ja progresseerunud seisundite elukvaliteedi protsentuaalne vähenemine tugines Suurbritannia [73] ja Norra [74] kulutõhususe raportites esitatud ELIANA elukvaliteedi hinnangutele. Sündmustevabas seisundis arvestati mudeli elukvaliteedi languseks 20% ja progresseerunud seisundis 37%. Mudelis eeldati, et esmase ravi ja selle kõrvaltoimetega seotud elukvaliteedi kaoga on ELIANA elukvaliteedi hinnangute puhul juba arvestatud ning neid enam täiendavalt arvesse ei võetud. Pikaajalise elulemuse elukvaliteedi koefitsient (0,91) saadi sarnaselt varem avaldatud kulutõhususe uuringutega teaduskirjandusest [89, 90].

Lisaks seisunditepõhiste elukvaliteedi hinnangutele arvestati analüüsis, et allogeensete tüvirakkude siirdamine on seotud täiendava elukvaliteedi kaoga. Mudelis arvestati, et siirdamisega seotud elukvaliteet on madalam kahe kuu jooksul peale siirdamist ning siirdamisega seotud elukvaliteedi kadu on –0,57 [74, 91], mis teeb aastaseks elukvaliteedi kaoks –0,095. Mudelis arvestatud elukvaliteedi hinnangud on koondatud tabelisse 6.

Tabel 6. Mudeli elukvaliteedi hinnangud

Terviseseisund	Elukvaliteet	Allikas
Tavarahvastiku elukvaliteet vanuserühmiti		
6–15	0,903	ekstrapoleeritud [88] andmete pealt
16–24	0,861	[88]
25–34	0,838	[88]
35–44	0,811	[88]
55–54	0,770	[88]
55–64	0,724	[88]
65–74	0,697	ekstrapoleeritud [88] andmete pealt
75–84	0,663	ekstrapoleeritud [88] andmete pealt

Tervise seisund	Elukvaliteet	Allikas
Seisundite ja kliiniliste sündmustega seotud elukvaliteet		
Sündmustevaba	vanusepõhine elukvaliteet $\times 0,8$	[73, 74]
Progresseerunud	vanusepõhine elukvaliteet $\times 0,63$	[73, 74]
Pikaajaline elulemus	vanusepõhine elukvaliteet $\times 0,91$	[74, 89, 90]
Tüvirakkude siirdamine	vanusepõhine elukvaliteet $-0,095$	[74, 91]

7.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused

7.2.1. Baasstsenaariumi tulemused

Eesti andmetel tehtud kulutõhususe analüüsis kaasnes tisageenlekleutseelraviga täiendav ravimikulu (+217 381 eurot), kuid kokku hoiti ravi- (-876 eurot) ja siirdamiskuludelt (-80 165 eurot), seega oli keskmine lisakulu patsiendi kohta 136 340 eurot (vt tabel 7). Tisageenlekleutseelraviga võideti eluea jooksul keskmiselt 5,35 eluaastat ja 4,36 kvaliteetset eluaastat patsiendi kohta. See on sarnases suurusjärgus varem avaldatud kulutõhususe uuringutes leituga, kus tisageenlekleutseeliga võideti 3,75–10,84 eluaastat ja 1,93–9,01 kvaliteetset eluaastat (vt ptk 6.1). Täiendkulu tõhususe määr oli Eesti andmetel tehtud analüüsis 31 279 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

Tabel 7. Diskonteeritud kulud ja tervisetulemid patsiendi kohta eluea jooksul ravistrateegiate kaupa ning täiendkulu tõhususe määr

	Tisageenlekleutseel	Blinatumomab	Erinevus
Kulu kokku	288 909	152 569	+136 340
...ravimikulu	247 889	30 508	+217 381
...ravikulu	8 244	9 120	-876
...siirdamiskulu	32 776	112 940	- 80 165
Eluaastad	8,44	3,09	+5,35
QALY-d	6,58	2,22	+4,36
ICER võidetud QALY kohta			31 279

ICER – täiendkulu tõhususe määr, QALY – kvaliteetne eluaasta

Märkimisväärne tervisevõit tuleneb asjaolust, et vaatluse all on potentsiaalselt tervistav ravi ja analüüsi sihtrühmaks lapsed, kellel on tervenemise korral pikk elu ees. Peamine tervisekasu tekib juba lühikese ajaga – esimesel kümnel aastal võidetakse 1,75, järgmisel kümnel aastal 1,36 ja ülejäänud 50 aasta jooksul 1,25 kvaliteetset eluaastat. Arvestades, et lisakulu ilmneb esimestel ravijärgsetel aastatel, kujuneb täiendkulu tõhususe määraks 10-aastase ajaperspektiivi korral 78 074 eurot ja 20-aastase ajaperspektiivi korral 43 894 eurot lisanduva eluaasta kohta (võrdluseks, 70-aastase ajaperspektiivi korral oli see 31 279 eurot).

7.2.2. Tundlikkuse analüüs

Tundlikkuse analüüsis hinnati iga sisendparameetri ja eelduse mõju täiendkulu tõhususe määrale. Tabelis 8 on toodud kulutõhususe analüüsi tundlikkuse analüüsi stsenaariumid, milles mudeli parameetreid varieeriti tõenäolises suunas ja ulatuses, võttes arvesse teisi andmeallikaid ja/või baasstsenaariumi sisenditega seotud määramatust. Kokku testiti 56 stsenaariumi.

Tabel 8. Tundlikkuse analüüsi stsenaariumid ja sisendite väärtused baasstsenaariumis ja tundlikkuse analüüsis

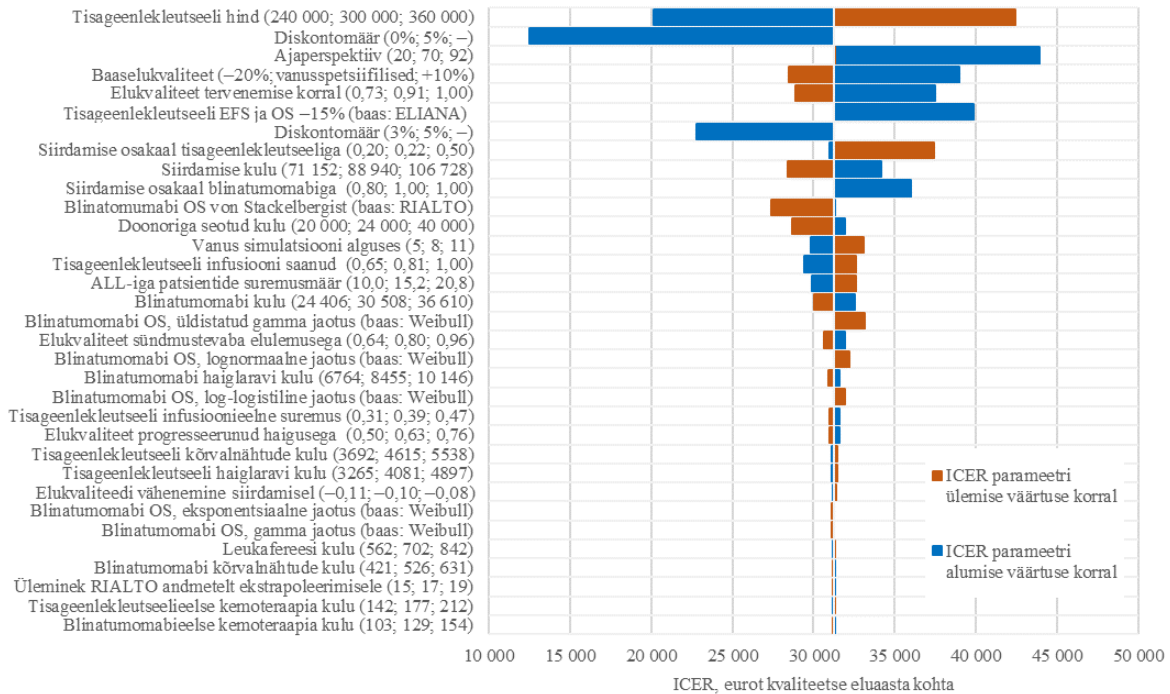
Tundlikkuse analüüsi stsenaarium	Baasstsenaariumi väärtus	Tundlikkuse analüüsi väärtused
Vanus simulatsiooni alguses	8 aastat	5 aastat, 11 aastat
Ajaperspektiiv	70 aastat	20 aastat, 92 aastat
Tisageenlekleutseeli saanute osakaal	81%	20% väiksem, 100% (eeldus)
Tisageenlekleutseeli infusiooni eelne suremus	39%	20% väiksem, 20% suurem
Tisageenlekleutseeli sündmustevaba ja üldine elulemus	ELIANA	15% väiksem
Blinatumomabi elulemuse andmeallikas	RIALTO [22]	von Stackelberg <i>et al.</i> 2016 [19]
Blinatumomabi elulemuse ekstrapoleerimiseks kasutatud parameetrilised jaotused	Weibull	loglogistiline, gamma, log-normaalne, eksponentsiaalne, üldistatud gamma, Gompertz
Aeg, millest alates kasutatakse blinatumomabi elulemuse kirjeldamiseks ekstrapolatsiooni	17. kuu peale ravi algust	15. kuu, 19. kuu
ALL-iga patsientide suremusmäär võrreldes rahvastiku keskmise suremusmääraga	15,2	10 (eeldus), 20,8 [92]
Siirdamiste osakaal tisageenlekleutseeliga	22%	20%, 50% (eeldus)
Siirdamiste osakaal blinatumomabiga	100%	80% (eeldus)
Ravimi- ja ravikulud ^a	vt tabel 5	20% väiksemad, 20% suuremad; v.a doonoriga seotud kulu, mis oli 20 000 ja 40 000 eurot
Vanusspetsiifiline elukvaliteet tervel inimesel	vt tabel 6	20% väiksemad, 10% suuremad
Elukvaliteedi vähenemine ALL-i ja siirdamise tõttu ^b	vt tabel 6	20% väiksemad, 20% suuremad
Diskontomäär	5%	3%, 0%

^a Ühekaupa varieeriti tisageenlekleutseeli ja blinatumomabi hinda ning leukotsüütide afereesi, voodipäevade, ravieelse keemiaravi, tüsistuste ravi, doonorite otsimise ja siirdamise kulu.

^b Ühekaupa varieeriti elukvaliteedi vähenemist ALL-i tõttu sündmustevaba elulemuse, progresseerunud haiguse ja tervenemise korral ning siirdamise tõttu.

ALL – äge lümfoblastleukeemia

Tundlikkuse analüüsist selgus, et kõige rohkem mõjutavad täiendkulu tõhususe määra tisageenlekleutseeli hind, diskontomäär, analüüsi ajaperspektiiv, baaselukvaliteet, elukvaliteet tervenemise korral, siirdamiste osakaal ja kulu ning elulemus blinatumomabraviga.



Joonis 6. Täiendkulu tõhususe määr eurodes, võrreldes tisageenlekleutseelravi blinatumomabraviga sisendandmete muutmise korral. Vertikaaltelg ristub horisontaalteljega baasstsenaariumi täiendkulutõhususe määra 31 279 juures

ALL – äge lümfoblastleukeemia, ICER – täiendkulu tõhususe määr, OS – elulemus

Tisageenlekleutseeli hinna 360 000 eurot korral oli täiendkulu tõhususe määr 42 429 ja 20-aastase ajaperspektiivi korral 43 894 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Need olid ka ainukesed sisendparameetrite muutused, mille korral tõusis täiendkulu tõhususe määr üle 40 000 euro lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Baaselukvaliteedi, tervenenuetele omistatud elukvaliteedi, tisageenlekleutseeli rühma sündmustevaba ja üldise elulemuse, blinatumomabi rühmas siirdatute osakaalu ja siirdamise kulu väiksemate väärtuste korral oli täiendkulu tõhususe määr vahemikus 34 176 – 39 831 ja tisageenlekleutseeli rühmas siirdatute suurema osakaalu korral 37 445 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Stsenaariumi korral, milles kõik tisageenlekleutseeli näidustusega patsiendid jõudsid tisageenlekleutseeli infusioonini, oli täiendkulu tõhususe määr 32 595 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Diskontomäära vähendamine ja von Stackelbergi jt 2016 uuringu [19] andmete kasutamine blinatumomabi elulemuse

kirjeldamisel vähendasid oluliselt täiendkulu tõhususe määra. Teiste parameetrite muutuste mõju oli ebaoluline (täiendkulu tõhususe määra muutus oli < 10%).

7.3. Kulutõhususe analüüsi kokkuvõte

Analüüsis hinnati tisageenlekleutseeli kulutõhusust võrreldes blinatumomabiga r/r ALL-i ravis. Kulused, tervisetulemeid ja täiendkulu tõhususe määra hinnati ühe inimese kohta eluea ehk 70 aasta perspektiivis.

Võrreldes blinatumomabiraviga võitsid r/r ALL-i patsiendid tisageenlekleutseeli kasutades keskmiselt 5,35 eluaastat ja 4,36 kvaliteetset eluaastat ning peamine tervisekasu tekkis juba lühiajalises perspektiivis. Samas oli tisageenlekleutseeli kasutamine seotud täiendava kuluga – keskmiselt 136 340 eurot patsiendi kohta. Täiendkulu tõhususe määr oli Eesti andmetel tehtud analüüsis 31 279 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. 10- ja 20-aastase ajaperspektiivi korral oli täiendkulu tõhususe määr vastavalt 78 074 ja 43 894 eurot kvaliteetse eluaasta kohta.

Tundlikkuse analüüsis jäi täiendkulu tõhususe määr võrreldes blinatumomabiga vahemikku 12 500 – 43 900 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Enim mõjutasid analüüsi tulemust tisageenlekleutseeli hind ja lühema (20-aastase) ajaperspektiivi kasutamine. Ülejäänud sisendparameetrite muutmise mõju oli väiksem ning leitud täiendkulu tõhususe määrad ei ületanud kulutõhususe piirmäära (40 000 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta). Tulemuste tõlgendamisel on oluline silmas pidada, et analüüsis on avaldatud lühiajalistele (~6 aasta) uuringuandmetele tuginedes eeldatud, et viie aasta sündmustevaba elulemuse järel võib r/r ALL-i patsiendid lugeda tervistunuks. Samas ei ole praegu pikaajalisi andmeid, et nimetatud eeldust kinnitada või ümber lükata.

8. Eelarve mõju analüüs ja tisageenlekleutseeli rahastusmudel

Siinses peatükis hinnatakse tisageenlekleutseeli kasutamise mõju Eesti Haigekassa eelarvele ja antakse ülevaade võimalikest rahastusmudelitest, mis võimaldaksid eelarve mõju vähendada.

8.1. Eelarve mõju analüüsi sisendid ja tulemused

Tisageenlekleutseelravi on näidustatud kitsale r/r ALL-i patsientide sihtrühmale, kes vastavad kõigile alljärgnevale kriteeriumitele [3, 31, 93]:

- algselt diagnoositud kõrgriski ALL (leukotsütoos diagnoosimisel $\geq 50 \times 10^9/l$ või vanus ≥ 10 aastat);
- peale esimest konsolideerivat ravi ei ole saavutanud remissiooni (MRD 0,01% < 5%);
- 29. ravipäeval on blastseid rakke alla 25%;
- tegemist ei ole hüpodiploidse leukeemiaga (karüotüübis < 44 kromosoomi);
- tegemist ei ole persisteeruva kesknärvisüsteemi leukeemiaga.

Samuti on tisageenlekleutseel näidustatud patsientidele, kelle ALL on retsidiveerunud peale allogeensete tüvirakkude siirdamist. Nendele kriteeriumitele ning Eesti patsientide arvule tuginedes on tisageenlekleutseel ekspertide hinnangul näidustatud keskmiselt 1,5 patsiendile aastas.

Eelarve mõju analüüsis võeti aluseks kulutõhususe analüüsi sisendid ravi- ja ravimikulude ning siirdamise ja kõrvalnähtude esinemise tõenäosuste kohta (vt ptk 7.1.2.4). Tisageenlekleutseelravi kulu on arvatud nii eeldusel, et infusioonini jõuavad kõik tisageenlekleutseelravi näidustusega patsiendid (stsenaarium 1), kui ka eeldusel, et sarnaselt kulutõhususe analüüsiga jõuab T-rakkude ülekandeni 81% leukotsüütide afereesi läbinud patsientidest (stsenaarium 2). Kuna ravimite vahel esineb oluline kulude erinevus vaid esimesel ravijärgsel aastal, siis järgnevalt on esitatud ravimeetodite kogukulud ja nende erinevused sihtrühmas ühe aasta kohta (vt tabel 9).

Tabel 9. Tisageenlekleutseeli kasutamisega kaasnev aastane lisakulu eurodes Eesti Haigekassale võrreldes blinatumomabraviga sihtrühma kohta

Kululiik	Blina- tumomab	Tisageenlekleutseel		Erinevus	
		Stsenaarium 1	Stsenaarium 2	Stsenaarium 1	Stsenaarium 2
Kulu kokku	228 853	501 873	433 363	+273 020	+204 510
...ravimikulu	45 762	452 107	371 833	+406 345	+326 071
...ravikulu	13 680	13 310	12 367	-370	-1314
...siirdamiskulu	169 411	36 455	49 164	-132 955	-120 247

Eelarve mõju analüüsis leiti, et tisageenlekleutseelraviga kaasneb võrreldes blinatumomabraviga aastane lisakulu 204 510 – 273 020 eurot. Lisakulu tuleneb eelkõige märkimisväärselt kõrgemast ravimikulust, ravi- ja siirdamiskulude arvelt saavutatakse tisageenlekleutseeli kasutades kulude kokkuhoid. Juhul kui tisageenlekleutseeli ravimikulu oleks 20% väiksem (240 000 eurot), väheneks lisakulu rohkem kui 30% võrra, olenevalt stsenaariumist 131 610 – 183 020 eurole. Samas kui tüvirakkude siirdamist tuleb teha rohkematele tisageenlekleutseeli patsientidele (22% asemel 50%-le), siis suureneks lisakulu pea 30% võrra, 243 593 – 321 270 eurole.

8.2. Võimalikud rahastusmudelid

Kuigi tisageenlekleutseeli lisamisega tervishoiuteenuste loetellu ei kaasne Eesti Haigekassale sihtrühma väiksuse tõttu märkimisväärset lisakulu, on lisanduv kulu ühe patsiendi kohta suur. Seetõttu on tähtis, et ravi saaksid need patsiendid, kelle puhul on ravi näidustatud ja tõendatult efektiivne. Lisakulu vähendamiseks või selle paremaks sihtimiseks on võimalik rakendada erinevaid rahastusmudeleid, sh nii neid, mille eesmärk on otsene kulude piiramine, kui ka neid, milles ravi rahastamine on seotud selle tulemuslikkusega [94]:

1. Ravi tulemuslikkusega seotud rahastusmudelid
 - a. raha tagastamise garantii – ravimitootja kompenseerib rahastajale ravi maksumuse juhul, kui patsient ei saavuta ravi eesmärke;
 - b. tingimuslik ravi jätkamine – rahastaja tasub vaid nende patsientide ravi jätkamise eest, kellele saavutatakse ravi eesmärgid;
 - c. ravi tulemuslikkusega seotud hind – ravimi hind on seotud iga patsiendi puhul ravi eesmärkide saavutamisega.
2. Hinna või kogukulu piiramisega seotud rahastusmudelid
 - a. soodustused ravi alustamisel – raviga alustamisel on ravimi hind soodsam, jõudes kindlaks määratud aja möödudes hinnakirja hinnani;
 - b. kasutuspiirangud – kindlaks määratud aja möödudes või mahu täitudes langetab ravimitootja ravimi hinda;
 - c. fikseeritud kulu patsiendi kohta – kogu ravikuurile määratakse kindel maksumus sõltumata ravikordade arvust;
 - d. hinnaläbirääkimised ravimitootja ja rahastaja vahel – erikokkulepped ravimi hinna osas;
 - e. kulupiirangud – ravi kogukulude piiramine, piiramata saada oleva ravimi koguhulka;

f. hinna-mahu kokkulepped – ravimi ühiku eest makstav hind on seotud ühikute koguarvuga.

Kuna tisageenlekleutseelravi on ühekordne, siis on ravi pikemaajalise kasutamisega seotud meetmed tisageenlekleutseeli puhul välistatud. Küll aga on tisageenlekleutseeli rahastamist võimalik seostada ravi eesmärkide saavutamise, leppides kokku raha tagastamise eesmärkide mitte saavutamise korral (1a) või seostades ravimi hinna ravi tulemuslikkusega (1c). Teaduskirjanduse andmetele tuginedes võib patsiendi ravi lugeda ebaõnnestunuks juhul, kui patsiendi B-lümfotsüüdid taastuvad varem kui 12 kuud peale CAR-T-ravi [95]. Samas loeti ELIANA uuringus ravi ebaõnnestunuks, kui patsiendi B-lümfotsüüdid taastusid varem kui 6 kuud peale CAR-T-ravi [96]. Kuna tisageenlekleutseeli näidustusega patsientide arv on väike, on võimalik teha ka üksikute patsientide ravitulemustel põhinevaid kokkuleppeid. Samuti on võimalikud hinnaläbirääkimised ravimitootja ja rahastaja vahel (2d).

9. Järeldused

1. Äge lümfoblastleukeemia (ALL) on kõige sagedasem lapsea pahaloomuline kasvaja maailmas. Eestis oli vahemikus 2014–2018 laste ALL-i esmashaigestumus keskmiselt 6,8 juhtu aastas, kusjuures pooled juhtudest esinesid alla viieaastastel lastel.
2. Esmavaliku ravi tulemusena tervistub ligikaudu 90% ALL-iga lastest ja 70–80% noortest täiskasvanutest. Primaarselt refraktaarne ALL esineb umbes 2%-l ja haigus retsidiiveerub 10–15%-l patsientidest. Esmase retsidiivi korral on ALL-i viie aasta elulemus ligikaudu 50%, järgnevate retsidiivide korral veelgi madalam. Eestis oli aastatel 2010–2016 ALL-i viie aasta elulemus 83,3%.
3. Vastavalt kasvaja rakutüübile eristatakse erineva küpsusastmega B- ja T-lümfotsütaarseid ägedaid lümfoblastleukeemiasid. B-rakulise ALL-i esmane ravivalik on keemiaravi. Retsidiiveerunud ja refraktaarse (r/r) B-rakulise ALL-i korral korratakse keemiaravi, mille ebaõnnestumisel on järgnevateks ravivalikuteks blinatumomab, inotuzumabosogamitsiin, tüvirakkude siirdamine ja CAR-T-ravi.
4. CAR-T-ravim tisageenlekleutseel on efektiivne r/r B-rakulise ALL-i ravis lastel ja noortel täiskasvanutel olukorras, kus haiguse ravi alternatiivsete ravimeetoditega on ebaõnnestunud. Uuringute tulemuste tõlgendamisel tuleb aga arvestada, et tegemist on suhteliselt väikeses patsientide populatsioonis läbi viidud ilma võrdlusrühmata uuringutega, milles ei ole võimalik eristada tisageenlekleutseeli ja järgnevate ravimeetodite mõju. Sihtrühma väiksus on ka põhjus, miks puudub tõendus tisageenlekleutseeli efektiivsuse kohta kitsamate sihtrühmade lõikes.
5. Tisageenlekleutseeli on teiste Eestis rahastatavate r/r ALL-i ravimeetoditega võrreldud vaid kaudselt. Neis uuringutes on leitud võrreldes blinatumomabi ja ajaloolise standardraviga tisageenlekleutseeli oluliselt parem võime saavutada täielikku remissiooni ning pikendada elulemust.
6. Avaldatud tisageenlekleutseeli kulutõhususe uuringutes jäi täiendkulu tõhususe määra võrreldes blinatumomabiga vahemikku 14 697 – 150 989, klofarabiini kombinatsioon-teraapiaga 19 223 – 100 646, klofarabiini monoterapiaga 27 449 – 108 976 ja päästva kemo-teraapiaga 28 805 – 108 353 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Erinevus analüüsi tulemustes oli seotud nii analüüsi tegemise riigi, aja kui ka analüüsi eelduste ja sisendite valikuga. Hinnang ravi kulutõhususele sõltus konkreetse riigi maksevalmidusest.

7. Põhinedes eeldusel, et viie aasta sündmustevaba elulemuse järel loetakse r/r ALL-i patsient tervistunuks, leiti Eesti andmetel tehtud kulutõhususe analüüsis, et võrreldes blinatumomabiga on 70 aasta perspektiivis võimalik tisageenlekleutseeli kasutades võita inimese kohta 5,35 eluaastat ja 4,36 kvaliteetset eluaastat. Tisageenlekleutseeli kasutamise lisakulu on 136 340 eurot inimese kohta, seejuures tuleb lisakulu vaid ravimikulu arvelt ning ravi- ja siirdamiskulude arvelt tekib kokkuhoid. Tisageenlekleutseeli täiendkulu tõhususe määra võrreldes blinatumomabiga oli 31 279 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige enam mõjutasid analüüsi tulemust tisageenlekleutseeli hind ja valitud ajaperspektiiv.

8. Eelarve mõju analüüsis hinnati tisageenlekleutseeli kasutamise aastast mõju Eesti Haigekassa eelarvele eeldusel, et tisageenlekleutseelravi saab keskmiselt 1,5 patsienti aastas. Tisageenlekleutseeli kasutamine r/r ALL-iga patsientidel tooks võrreldes blinatumomabiga kaasa ligikaudu 204 510 – 273 020 eurose kulude kasvu.

9. Lisakulu vähendamiseks või selle paremaks sihtimiseks on võimalik seostada tisageenlekleutseeli rahastamist ravi eesmärkide saavutamise ja saavutamise näidustusega patsientide arv on väike, on võimalik teha ka üksikute patsientide ravitulemustel põhinevaid kokkuleppeid.

10. Eeldusel, et haiglaerandi loa saamisel kasutatakse ravimit Eestis vastavalt kõigile ravimiseaduses sätestatud tingimustele, on CAR-T-rakkude tootmine haiglaerandi korras võimalik. Samas tuleb arvestada, et CAR-T-rakkude tootmine ja tootmiseks vajaliku kompetentsi ning taristu ülesehitamine on kulukad ja vastava näidustusega patsientide arv Eestis väike, mistõttu võib ka detsentraalselt toodetud CAR-T-rakkude kulu patsiendi kohta osutada märkimisväärseks. Samuti on detsentraalne tootmine Eestis piiratud ajaliselt ja patsientide arvuga. Arvestades, et haiglaerandi eesmärk on parandada ravimite kättesaadavust, võiks nimetatud piirangud seadusandluses üle vaadata.

Kasutatud kirjandus

1. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, et al. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control*. 2015; 26(11): 1627–42.
2. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood*. 2012; 119(1): 34–43.
3. Clinical Trials Registry. ALLTogether protocol – A treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (1–45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. 2020: (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03911128>).
4. Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. *Blood*. 2020; 136(16): 1803–12.
5. Paapsi K, Baburin A, Mikkel S, et al. Childhood cancer incidence and survival trends in Estonia (1970–2016): a nationwide population-based study. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 30.
6. Zimmermann M-L, Mägi M, Härmaorg P, et al. Vähihaigestumus Eestis 2018. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2021: (https://www.tai.ee/sites/default/files/2021-10/V%C3%A4hihaigestumus_Eestis_2018.pdf).
7. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *J Clin Oncol*. 2015; 33(27): 2938–48.
8. Hunger SP, Winick NJ, Sather HN, et al. Therapy of low-risk subsets of childhood acute lymphoblastic leukemia: when do we say enough? *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 45(7): 876–80.
9. Riehm H, Feickert HJ, Schrappe M, et al. Therapy results in five ALL-BFM studies since 1970: implications of risk factors for prognosis. *Haematol Blood Transfus*. 1987; 30: 139–46.
10. Rivera G, Pinkel D, Simone JV, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. 30 years' experience at St. Jude Children's Research Hospital. *N Engl J Med*. 1993; 329(18): 1289–95.
11. Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(3): 199–209.
12. Pieters R, de Groot-Kruseman H, Van der Velden V, et al. Successful therapy reduction and intensification for childhood acute lymphoblastic leukemia based on minimal residual disease monitoring: study ALL10 from the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2016; 34(22): 2591–601.
13. Lund B, Åsberg A, Heyman M, et al. Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56(4): 551–9.
14. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Leukemia*. 2009; 23(7): 1264–9.
15. Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica*. 2016; 101(1): 68–76.

16. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia*. 2008; 22(12): 2142–50.
17. Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol*. 2010; 28(14): 2339–47.
18. Rheingold SR, Ji L, Xu X, et al. Prognostic factors for survival after relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL): a Children's Oncology Group (COG) study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(15_suppl).
19. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2016; 34(36): 4381–9.
20. Elitzur S, Arad-Cohen N, Barzilai-Birenboim S, et al. Blinatumomab as a bridge to further therapy in cases of overwhelming toxicity in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: report from the Israeli Study Group of Childhood Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(10).
21. Locatelli F, Whitlock JA, Peters C, et al. Blinatumomab versus historical standard therapy in pediatric patients with relapsed/refractory Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(9): 2473–8.
22. Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, et al. Blinatumomab in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: RIALTO expanded access study final analysis. *Blood Adv*. 2022; 6(3): 1004–14.
23. Wynne J, Wright D, Stock W. Inotuzumab: from preclinical development to success in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2019; 3(1): 96–104.
24. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumabozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer*. 2019; 125(14): 2474–87.
25. O'Brien MM, Ji L, Shah NN, et al. A phase 2 trial of inotuzumabozogamicin (InO) in children and young adults with relapsed or refractory (R/R) CD22+ B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL): results from Children's Oncology Group protocol AALL1621. *Blood*. 2019; 134(suppl 1): 741.
26. Frandsen TL, Heyman M, Abrahamsson J, et al. Complying with the European Clinical Trials directive while surviving the administrative pressure – an alternative approach to toxicity registration in a cancer trial. *Eur J Cancer*. 2014; 50(2): 251–9.
27. Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Bondanza A, et al. Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Mol Med*. 2017; 9(9): 1183–97.
28. Novartis. Kymriah – Mechanism of action. [13.08.2022]: (<https://www.hcp.novartis.com/products/kymriah/acute-lymphoblastic-leukemia-children/mechanism-of-action/>).
29. Makita S, Yoshimura K, Tobinai K. Clinical development of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci*. 2017; 108(6): 1109–18.

30. Si Lim SJ, Grupp SA, DiNofia AM. Tisagenlecleucel for treatment of children and young adults with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(9).
31. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 439–48.
32. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 371(16): 1507–17.
33. Raetz EA, Bhatla T. Where do we stand in the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:129–36.
34. Maude SL, Teachey DT, Rheingold SR, et al. Sustained remissions with CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in children with relapsed/refractory ALL. *J Clin Oncol*. 2016; 34(15_suppl).
35. Maude SL, Pulsipher MA, Boyer MW, et al. Efficacy and safety of CTL019 in the first US phase II multicenter trial in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of an interim analysis. *Blood*. 2016; 128(22).
36. Rives S, Maude SL, Hiramatsu H, et al. Tisagenlecleucel in pediatric and young patients (pts) with relapsed/refractory (r/r) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL): final analyses from the ELIANA study. The European Hematology Association (EHA) Congress; 9–12.06.2022; Vienna.
37. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2020; 4(21): 5414–24.
38. Ma Q, Zhang J, O'Brien E, et al. Tisagenlecleucel versus historical standard therapies for pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Comp Eff Res*. 2020; 9(12): 849–60.
39. Verneris MR, Ma Q, Zhang J, et al. Indirect comparison of tisagenlecleucel and blinatumomab in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2021; 5(23): 5387–95.
40. Qi Y, Zhao M, Hu Y, et al. Efficacy and safety of CD19-specific CAR T cell-based therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia patients with CNSL. *Blood*. 2022; 139(23): 3376–86.
41. Jacoby E, Ghorashian S, Vormoor BJ, et al. Safety and efficacy of CD19 CAR T-cells for pediatric relapsed acute lymphoblastic leukemia with active CNS involvement. *Blood*. 2020; 136.
42. Fabrizio VA, Phillips CL, Lane A, et al. Tisagenlecleucel outcomes in relapsed/refractory extramedullary ALL: a Pediatric Real World CAR Consortium Report. *Blood Adv*. 2022; 6(2): 600–10.
43. Aamir S, Anwar MY, Khalid F, et al. Systematic review and meta-analysis of CD19-specific CAR-T cell therapy in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the pediatric and young adult population: safety and efficacy outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021; 21(4): e334–e47.
44. Seoane-Vazquez E, Shukla V, Rodriguez-Monguio R. Innovation and competition in advanced therapy medicinal products. *EMBO Mol Med*. 2019; 11(3).

45. Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2001/83/EÜ, 6. november 2001, inimtervishoius kasutatavid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta. 2001 [8.11.2022]: (<https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/eng>).
46. Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 1394/2007, 13. november 2007, uudsete ravimite ning direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta (EMPs kohaldatav tekst). 2007 [8.11.2022]: (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ET/ALL/?uri=celex:32007R1394>).
47. Ravimiseadus. [8.11.2022]: (<https://www.riigiteataja.ee/akt/120062022075>).
48. Ravimiseaduse ja sellega seonduvalt teiste seaduste muutmise seaduse eelnõu seletuskiri. [8.11.2022]: (<https://eelvoud.valitsus.ee/main/mount/docList/b93ff3e4-fe52-4dc4-87ac-340cd0f4ba3d?activity=2#NaFoONTs>).
49. Juan M, Delgado J, Calvo G, et al. Is hospital exemption an alternative or a bridge to European Medicines Agency for developing academic chimeric antigen receptor T-Cell in Europe? Our experience with ARI-0001. *Hum Gene Ther.* 2021; 32(19–20): 1004–7.
50. Komisjoni aruanne Euroopa Parlamendile ja nõukogule kooskõlas Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1394/2007 (uudsete ravimite ning direktiivi 2001/83/EÜ) ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta) artikliga 25. 2014 [8.11.2022]: (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ET/ALL/?uri=CELEX:52014DC0188>).
51. Tervise- ja tööministri määruse "Haiglaerandi ravimi loa taotlemise tingimused" eelnõu seletuskiri [8.11.2022]: (<https://eelvoud.valitsus.ee/main/mount/docList/cdb3b3cc-ea56-4386-9be3-bd86f299fb13?activity=1#4qw3I8oE>).
52. Ravimiseaduse muutmise ja sellega seonduvalt teiste seaduste muutmise seadus. [8.11.2022]: (<https://www.riigiteataja.ee/akt/103012022002>).
53. Sotsiaalministri määrus. Nõuded pädeva isiku kvalifikatsioonile ja kvalifikatsiooni tõendavate dokumentide loetelu. [8.11.2022]: (<https://www.riigiteataja.ee/akt/129102022015>).
54. Tervise- ja tööministri määrus. Haiglaerandi ravimi loa taotlemise tingimused. [8.11.2022]: (<https://www.riigiteataja.ee/akt/118012022025>).
55. Martinez-Cibrian N, Español-Rego M, Pascal M, et al. Practical aspects of chimeric antigen receptor T-cell administration: from commercial to point-of-care manufacturing. *Front Immunol.* 2022; 13.
56. Novartis. Kymriah® (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion. Fact sheet 2018. [8.11.2022]: (<https://novartis.gcs-web.com/static-files/a2272924-bf6c-47e4-9ece-14fb5547ab47>).
57. Saini KS, Svane IM, Juan M, et al. Manufacture of adoptive cell therapies at academic cancer centers: scientific, safety and regulatory challenges. *Ann Oncol.* 2022; 33(1): 6–12.
58. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(1): 45–56.
59. Itzhaki O, Jacoby E, Nissani A, et al. Head-to-head comparison of in-house produced CD19 CAR-T cell in ALL and NHL patients. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1).
60. Heine R, Thielen FW, Koopmanschap M, et al. Health economic aspects of chimeric antigen receptor T-cell therapies for hematological cancers: present and future. *Hemasphere.* 2021; 5(2).

61. Ran T, Eichmüller SB, Schmidt P, et al. Cost of decentralized CAR T-cell production in an academic nonprofit setting. *Int J Cancer*. 2020; 147(12): 3438–45.
62. Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EL) nr 536/2014, 16. aprill 2014, milles käsitletakse inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilisi uuringuid ja millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 2001/20/EÜ. 2014: (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ET/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014R0536&from=ET>).
63. Lin JK, Lerman BJ, Barnes JI, et al. Cost effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2018; 36(32): 3192–202.
64. Sarkar RR, Gloude NJ, Schiff D, et al. Cost-effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 2019; 111(7): 719–26.
65. Furzer J, Gupta S, Nathan PC, et al. Cost-effectiveness of tisagenlecleucel vs standard care in high-risk relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia in Canada. *JAMA Oncol*. 2020; 6(3): 393–401.
66. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, et al. Long-term survival and value of chimeric antigen receptor T-cell therapy for pediatric patients with relapsed or refractory leukemia. *JAMA Pediatr*. 2018; 172(12): 1161–8.
67. Ribera Santasusana JM, de Andrés Saldaña A, García-Muñoz N, et al. Cost-effectiveness analysis of tisagenlecleucel in the treatment of relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020; 12: 253–64.
68. Thielen FW, van Dongen-Leunis A, Arons AMM, et al. Cost-effectiveness of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-Cell therapy in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. A societal view. *Eur J Haematol*. 2020; 105(2): 203–15.
69. Wakase S, Teshima T, Zhang J, et al. Cost-effectiveness analysis of tisagenlecleucel for the treatment of pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Transplant Cell Ther*. 2021; 27(3).
70. Moradi-Lakeh M, Yaghoubi M, Seitz P, et al. Cost-effectiveness of tisagenlecleucel in paediatric acute lymphoblastic leukaemia (pALL) and adult diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in Switzerland. *Adv Ther*. 2021; 38(6): 3427–43.
71. Wang XJ, Wang YH, Ong MJC, et al. Cost-effectiveness and budget impact analyses of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia from the Singapore healthcare system perspective. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2022; 14: 333–55.
72. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell cancers: effectiveness and value. 2018: (https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_CAR_T_Draft_Evidence_Report_121917.pdf).
73. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years. 2018: (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta554>).
74. Norwegian Medicines Agency (NoMA). Tisagenlecleucel (Kymriah) for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in paediatric and young adult

- patients. 2018: ([https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tisagenlecleucel%20\(Kymriah\)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tisagenlecleucel%20(Kymriah)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)).
75. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Tisagenlecleucel for acute lymphoblastic leukemia: economic review report. 2019: (<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/car-t/op0538-tisagenlecleucel-economic-report-pALL-jan2019.pdf>).
76. Medical Services Advisory Committee (MSAC). Tisagenlecleucel (CTL019) for treatment of refractory CD19-positive leukaemia and lymphoma. 2019: (<http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1519-public>).
77. United Nations Development Programme (UNDP). Human development report 2021/2022. Uncertain times, unsettled lives: shaping our future in a transforming world. 2022: (https://hdr.undp.org/system/files/documents/global-report-document/hdr2021-22pdf_1.pdf).
78. Eesti Ravimiregister. Kymriah. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [1.11.2022]: (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_et.pdf).
79. Euroopa Ravimiamet. Kymriah (tisageenlekleutseel). Ülevaade ravimist Kymriah ja ELis müügiloa väljastamise põhjendus [1.11.2022]: (https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kymriah-epar-medicine-overview_et.pdf).
80. Eesti Ravimiregister. Blincyto. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [1.11.2022]: (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_et.pdf).
81. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012; 12: 9.
82. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas. RV046: Suremustõenäosused ja ellujääjad sünnipõlvkonna hulgast soo ja vanuse järgi. [1.11.2022]: (https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunaitajad-ja-koosseis__demograafilised-pehinaitajad/RV046).
83. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, et al. Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2016; 374(9): 833–42.
84. Lapse tervise jälgimise juhend, RJ-Z/29.1-2019. 2019: (<https://www.ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/191/lapse-tervise-jalgimise-juhend>).
85. World Health Organization (WHO). Growth reference data for 5–19 year. [1.11.2022]: (<https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/weight-for-age-5to10-years>).
86. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989; 5(5): 303–11; discussion 12–3.
87. Eesti Haigekassa. Tervishoiuteenuste loetelu seisuga 1.07.2022. [1.11.2022]: (<https://www.haigekassa.ee/partnerile/raviasutusele/tervishoiuteenuste-loetelu>).
88. Tervise Arengu Instituut. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2012. 2012: (https://intra.tai.ee/images/prints/documents/136479842690_TKU_2012.pdf).
89. Essig S, von der Weid NX, Strippoli MP, et al. Health-related quality of life in long-term survivors of relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One.* 2012; 7(5).

90. Kelly MJ, Pauker SG, Parsons SK. Using nonrandomized studies to inform complex clinical decisions: the thorny issue of cranial radiation therapy for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(5): 790–7.
91. Sung L, Buckstein R, Doyle JJ, et al. Treatment options for patients with acute myeloid leukemia with a matched sibling donor: a decision analysis. *Cancer*. 2003 ;97(3): 592–600.
92. MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, et al. Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(4): 460–7.
93. Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 449–59.
94. Walker S, Sculpher M, Claxton K, et al. Coverage with evidence development, only in research, risk sharing, or patient access scheme? A framework for coverage decisions. *Value Health*. 2012; 15(3): 570–9.
95. Pulsipher MA, Han X, Maude SL, et al. Next-generation sequencing of minimal residual disease for predicting relapse after tisagenlecleucel in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Discov*. 2022; 3(1): 66–81.
96. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-year update of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the ELIANA trial. *J Clin Oncol*. 2022.
97. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.

Lisa 1. Lähteülesanne

Kymriah (Tisageenlekleutseel) ehk CAR-T ravi kasutamise efektiivsus ja kulutõhusus retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia näidustusel

Eesmärk

- Hinnata Eesti oludes tisageenlekleutseeli efektiivsust ja kulutõhusust r/r ALL ravis lastel ja noortel täiskasvanutel (kuni 25 aastat k.a.);
- Ravi optimaalse rahastamise ja patsiendipõhise ravi tulemuslikkust arvestava süsteemi väljatöötamiseks ettepanekute tegemine ning selgete abikõlblikkuse kriteeriumite väljatöötamine sihtrühmiti.

Taust

Äge lümfoblastleukeemia (*edaspidi* ALL) (RHK-10 järgi C91.0) on kõige sagedasem lapseas esinev pahaloomuline kasvaja. Tegemist on progressiivse vereloomekoe haigusega, millele on iseloomulik ebaküpsete leukotsüütide vohamine luuüdis ja perifeerias. Patsientidel esinevad seetõttu sümptomid nagu väsimus, veritsused, korduvad infektsioonid ning luu- ja liigesevalu. Haigus jaguneb mitmeteks alagruppideks vastavalt esinevale rakuliinile (T või B rakuline), raku tüübile (küps või eellasrakuline) ja Philadelphia kromosoomi olemasolule (positiivne või negatiivne). Valdavalt esineb patsientidel B-eellasrakuline kromosoom negatiivne tüüp (85% juhtudest).

Maailmas on ALL esinemissagedus keskmiselt 2–4 juhtu 100 000 alla 20aastase inimese kohta aastas. Eesti vähiregistri andmeil esineb Eestis vanusgrupis ≤ 25 igal aastal ~9 esmasjuhtu. Üldiselt on ALL hea prognoosiga haigus, kuivõrd esmaliiniraviga tervistub ca 90% patsientidest (aastatel 2008-2018 oli Eestis ALL 5 aasta elulemus 1-18 aastastel lastel 87,5%). Samas, kui haigus ei allu keemiaravile, on patsiendi prognoos elule halb ja tervistumine vähetõenäoline ning edasise ravi eesmärgiks saab elulemuse pikendamine.

Teema olulisus

Ravimiturule on tulnud uus ravimipõlvkond – bioloogilise päritoluga uudsed ravimid (*advanced therapy medicinal product, ATMP*). Tegemist on olemuselt patsiendispetsiifiliste ravimitega, mis valmistatakse patsiendi enda verest ja immuunrakkudest, mis on *ex vivo*

geneetiliselt muundatud kasutades anti-CD19 kimäärset antigeeniretseptorit (tuntud ka kui CAR-T rakuteraapia). Selliseid ravimeid on võimalik valmistada:

- tsentraliseeritult – müügiloaga ravim, toodetud ravimite tootmise tegevusloa omaja tootmisüksuses;
- detsentraliseeritult – patsienti ravivas haiglas Ravimiameti väljastatud haiglaerandi loa alusel.

Innovaatiliste ravimite lisandumine muudab senist ALL raviteekonda ning pakub seni ravimatus kohordis potentsiaalselt kuratiivset võimalust. Eesti Haigekassa rahastusel seni nn CAR-T ravimid puuduvad. Sellise ravi ülikõrge hinna tingimuses tõusetub rahastaja perspektiivist mitmeid olulisi tehnoloogia kasutuselevõttuga lahendust vajavaid küsimusi ravi ratsionaalse ja tulemuslikkust arvestava rahastusmudeli väljatöötamiseks.

Tehnoloogiad

Eesti Hematoloogide Selts (EHS) on esitanud haigekassale taotluse müügiloaga immuunrakuravimi Kymriah (tisageenlekleutseel) lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu retsidiveerunud või refraktaarse B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia (ALL) raviks lastele ja noortele täiskasvanud patsientidele vanuses kuni 25 aastat (k.a.) (taotlus nr 1458¹).

Refraktaarse ja retsidiveerunud ägeda lümfoblastleukeemia ravi sõltub sellest, mitmenda retsidiiviga on tegemist, ning sellest, millised ravivõimalused on eelnevalt kasutatud ja kas eelnevalt on teostatud allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine. Eestis on r/r ALL patsientide raviks kättesaadavad erinevad keemiaraviskeemid ning monoklonaalsed antikehad blinotumomab ja inotuzumabosogamintsiin ning türosiinkinaasi inhibiitor imatiniib. Lisaks on võimalik teostada sobivas seisundis patsientidele allogeenset tüvirakkude siirdamist (nii HLA identne kui ka haploidentne).

Sihtrühm

B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemiaga lapsed ja noored täiskasvanud (≤ 25 e.a.), kes on:

- esmaravile refraktaarsed;
- kemorefraktaarsed;
- allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisjärgselt retsidiveerunud;
- teise või hilisema retsidiiviga.

¹ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2021/1458_tautlus_avalik.pdf

Uurimisküsimused

Lähteülesandest tulenevad järgmised uurimisküsimused:

1. Milline on olemasolev tõendus tisageenlekleutseeli efektiivsusest r/r ALL näidustusel lastel ja noortel ning sellest saadava kasu suurus võrdluses Eestis rahastatavate alternatiividega (inotuzumab, blinatumomab ning keemiaravi).

Lahendus: Teaduskirjanduse alusel antakse ülevaade tehnoloogia efektiivsusest ja ohutusest, esitatakse kokkuvõtte ning hinnang võrdlevalt Eestis rahastatavate alternatiividega (sihtrühmiti).

2. Milline on olemasolev tõendus tisageenlekleutseeli kulutõhususest r/r ALL näidustusel ning milline on see laste ja noorte subgrupis Eesti oludes (sh sihtrühmiti: esmaravile refraktaarsed, kemorefraktaarsed, allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisjärgselt retsidiveerunud, teise või hilisema retsidiiviga)?

Lahendus: Teaduskirjanduse alusel antakse ülevaade kulutõhususe uuringutest ning hinnatakse taotletava tehnoloogia kulutõhusust ja tervisevõitu Eesti oludes koos asjakohaste stsenaariumanalüüsidesega.

3. Milline peaks olema ratsionaalne rahastusmudel CAR-T raviga seonduvatest riskidest tuleneva ebasoodsa majandusmõju maandamiseks?

Lahendus: Teaduskirjanduse ja teiste maade kogemuse kaudu defineeritakse CAR-T ravi ja selle rahastamisega kaasnevad riskid, analüüsitakse nende mõju Eesti oludes ning antakse soovitusel ravi kättesaadavuseks, optimaalseks ülesehituseks ja rakendamiseks ning määratletakse sihtrühmiti abikõlblikkuse kriteeriumid.

4. Milline on tisageenlekleutseeli kasutuselevõtu eelarvemõju Eestis r/r ALL näidustusel laste ja noorte subgrupis?

Lahendus: Koostatakse eelarvemõju analüüs lähtudes optimaalsest rahastuskorraldusest, abikõlblikest patsientidest ja hinnatakse lisanduvate tervishoiuteenuste kasutusmahtu ning esitatakse hinnang, kas tehnoloogia rahastamisega võib esineda ebavõrdsust koos lahendusettepanekutega.

5. Selgitada kas ja kuidas oleks võimalik Eestis teostada detsentraliseeritud tootmist nn haiglaerandi korras ning selle ravikindlustussüsteemi kaudu rahastades?

Oodatavad tulemused

Raportis antakse tõenduspõhine ülevaade tisageenlekleutseeli kliinilisest tõenduspõhisusest ja kulutõhususest taotletaval näidustusel Eesti oludes (erinevates patsiendisegmentides).

Esitatakse segmentide suuruse hinnang ja eelarvemõju, kui ravikindlustus hakkaks rahastama taotletavat ravimit. Tehakse ettepanek ravi rahastamise optimaalseks korralduseks ning ravi tulemuslikkust arvestava rahastusmudeli väljatöötamiseks ja muid seonduvaid asjakohaseid ettepanekuid haigekassa tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelude täiendamiseks ja muutmiseks.

Lisa 2. Raporti metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu, efektiivse ja patsiendikeskse tervisepoliitika elluviimisel, mis taotleks parimat väärtust ühiskonnale. TTH väljund on raport, kus analüüsitakse süstemaatiliselt, läbipaistvalt ja erapooletult tõenduspõhist informatsiooni tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Teadusuuringute otsing tisageenlekleutseeli ja tavaravi efektiivsuse ja ohutuse kohta

Süstemaatiline teaduskirjanduse otsing viidi läbi 2022. aasta aprillis andmebaasis PubMed. Otsisõnu ja MESH-termineid kombineeriv päring koostati uuringute leidmiseks, mis käsitlevad tisageenlekleutseeli ja tavaravi efektiivsust ja ohutust ägeda lümfoblastleukeemia patsientidel:

((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR Acute lymphoblastic leukemia) AND ("tisagenlecleucel"[nm] OR "Receptors, Chimeric Antigen"[nm] OR "Receptors, Antigen, T-Cell"[nm] OR kymriah OR "Receptors, Chimeric Antigen"[Mesh] OR chimeric antigen receptor T-cell therapy[Title/Abstract] OR CAR T-cell therapy [Title/Abstract] OR tisagenlecleucel[Title/Abstract] OR CAR T therapies[Title/Abstract] OR chimeric antigen receptor T-cell therapies[Title/Abstract])) AND (Epidemiologic Studies[Mesh:NoExp] OR Case-Control Studies[Mesh] OR Cohort Studies[Mesh] OR Cross-Sectional Studies[Mesh:NoExp] OR (epidemiologic[Title/Abstract] AND (study [Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract]))) OR case control[Title/Abstract] OR (cohort [Title/Abstract] AND (study[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract]))) OR cross sectional [Title/Abstract] OR cohort analy[Title/Abstract] OR (follow up[Title/Abstract] AND (study [Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract]))) OR longitudinal[Title/Abstract] OR retrospective*[Title/Abstract] OR prospective*[Title/Abstract] OR (observ*[Title/Abstract] AND (study[Title/Abstract] or studies[Title/Abstract]))) OR adverse effect*[Title/Abstract]*

Otsing andis tulemuseks 275 allikat. Raportisse kaasati kolm tisageenlekleutseeli efektiivsust ja ohutust hinnanud kliinilist uuringut. Kuna kliinilised uuringud on viidud läbi väikestes patsiendipopulatsioonides, siis kajastati raportis ka ühte kliiniliste uuringute metaanalüüsi ja laiema patsiendipopulatsiooniga mitmekeskuselist prospektiivset jälgimisuuringut. Kõik tisageenlekleutseeli kliinilised uuringud on teostatud ühe ravirühmaga ning nende põhjal ei ole võimalik otseselt väita, et ravim omab eelist alternatiivsete ravimeetodite ees – seetõttu

kaasati raportisse ka kaks uuringut, milles kaudselt võrreldi tisageenlekleutseeli ravitulemusi alternatiivsete ravimeetoditega.

Ravimiresistentse ALL-i ja ALL retsidiivi tavaravi osas kirjeldati raportis blinatumomabi (2) ja inotuzumabosogamitsiini (3) efektiivsust käsitletud kliinilisi uuringuid.

Teadusuuringute otsing tisageenlekleutseeli ravi kulutõhususe kohta

Tisageenlekleutseeli ravi kulutõhusust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks tehti 2022. aasta augustis päring andmebaasis PubMed:

((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR Acute lymphoblastic leukemia) AND ("tisagenlecleucel"[nm] OR "Receptors, Chimeric Antigen"[nm] OR "Receptors, Antigen, T-Cell"[nm] OR kymriah OR "Receptors, Chimeric Antigen"[Mesh] OR chimeric antigen receptor T-cell therapy[Title/Abstract] OR CAR T-cell therapy [Title/Abstract] OR tisagenlecleucel[Title/Abstract] OR CAR T therapies[Title/Abstract] OR chimeric antigen receptor T-cell therapies[Title/Abstract])) AND (((cost AND effectiveness) OR cost-effectiveness OR (cost AND utility) OR cost-utility OR (economic AND evaluation) OR (economic AND burden) OR (cost AND benefit) OR cost-benefit OR (cost AND efficiency) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]))

Päring andis tulemuseks 60 vastet. Pealkirjade ja sisukokkuvõtete põhjal jäeti kõrvale 49 allikat, mis ei olnud kulutõhususe uuringud (43), olid kulutõhususe uuringute ülevaated (5) või hindasid tisageenlekleutseeli kulutõhusust ainult täiskasvanud patsientidel (1). Täistekstide läbivaatamisel hinnati kulutõhususe analüüside kvaliteeti Drummondi kriteeriumite [97] alusel:

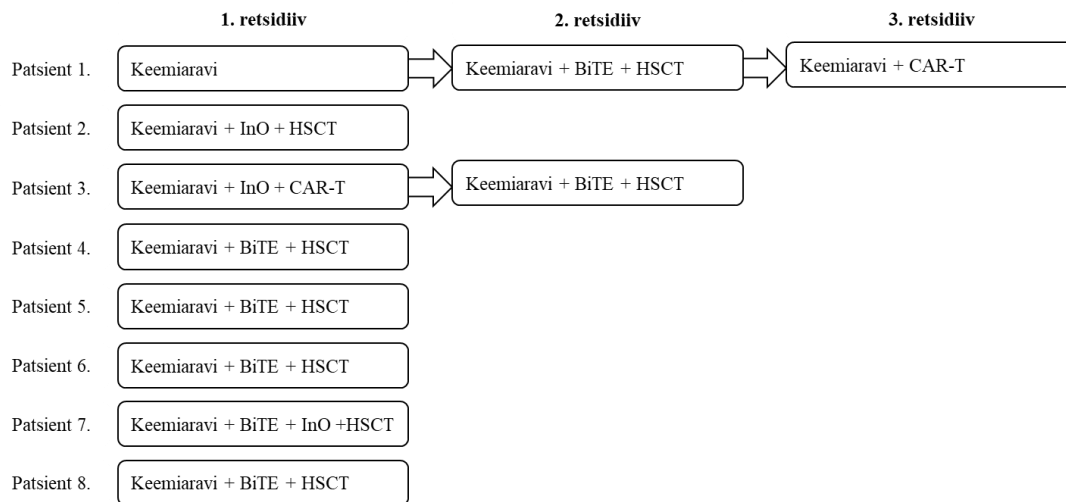
1. Uurimisküsimus on selgelt ja üheselt määratletud.
2. Võrreldavad alternatiivsed sekkumised on selgelt kirjeldatud.
3. Eri sekkumiste kliiniline efektiivsus on kirjeldatud.
4. Kõigi alternatiivide kulud ja väljundid on kindlaks määratud.
5. Kulused ja väljundeid mõõdetakse sobilikes ühikutes.
6. Kulud ja väljundid on hinnatud usaldusväärselt.
7. Kulude ja väljundite hindamisel on kasutatud diskonteerimist.
8. On leitud täiendkulu tõhususe määr.
9. On tehtud tundlikkuse analüüs.
10. Uuringu tulemused ja järeldused vastavad püstitatud uurimiseesmärgile.

Kõrvale jäeti veel kolm eeltoodud kriteeriumitele mitte vastavat artiklit. Sirveotsinguga ehk päringuga leitud artiklite ja ülevaadete kasutatud kirjanduse põhjal lisati raportisse kaks sobivat artiklit. Kulutõhususe uuringute ülevaates kajastati ka viie tisageenlekleutseeli kulutõhususe raporti metoodikat ja tulemusi.

Kulutõhususe hindamine

Kulutõhususe hindamisel võrreldi tisageenlekleutseeli kulusid ja tervisetulemeid blinatumomabiga retsiveerunud või refraktaarse ägeda lüfoblastleukeemia ravis. Kuludena arvestati otseseid tervishoiu rahastaja (Eesti Haigekassa) kulusid ravimitele, haiglaravile ja allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamisele. Analüüsis hinnati tisageenlekleutseeli kasutamisega kaasnevat võitu elueas ja kvaliteetses elueas. Kulutõhususe hindamiseks kasutati elulemusanalüüsi mudelit, mis konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2021 (TreeAge Software Inc.).

Lisa 3. Retsidiveerunud ägeda lümfoblastleukeemia ravi Eestis

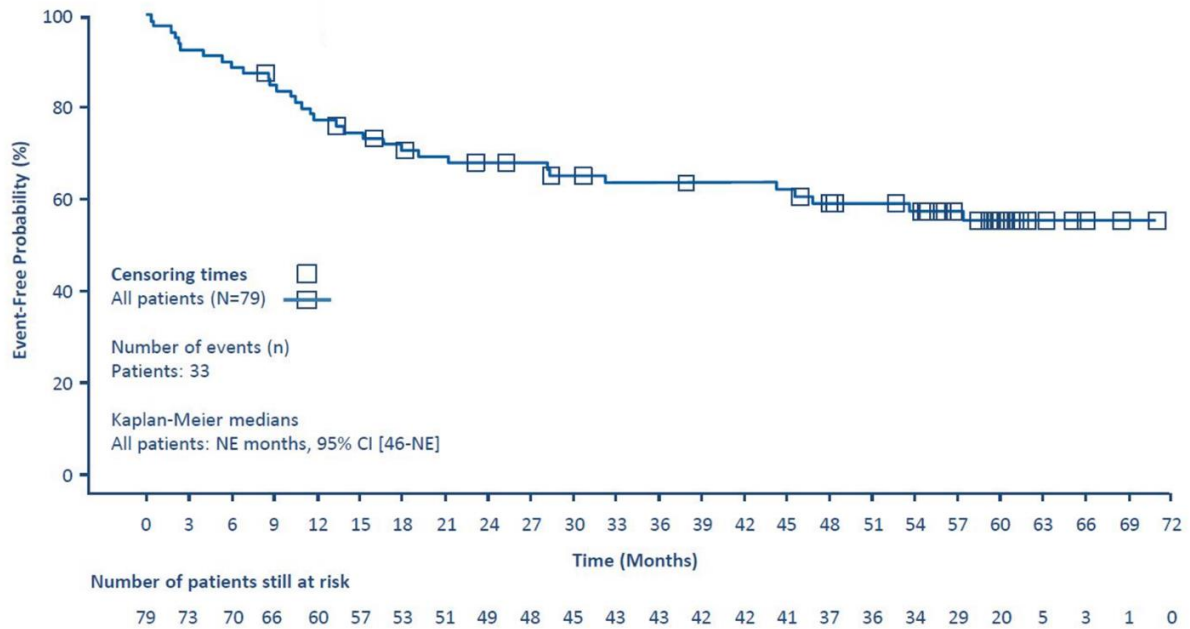


2016–2020. aastal diagnoositud retsidiveerunud ALL-i patsientide ravikulg

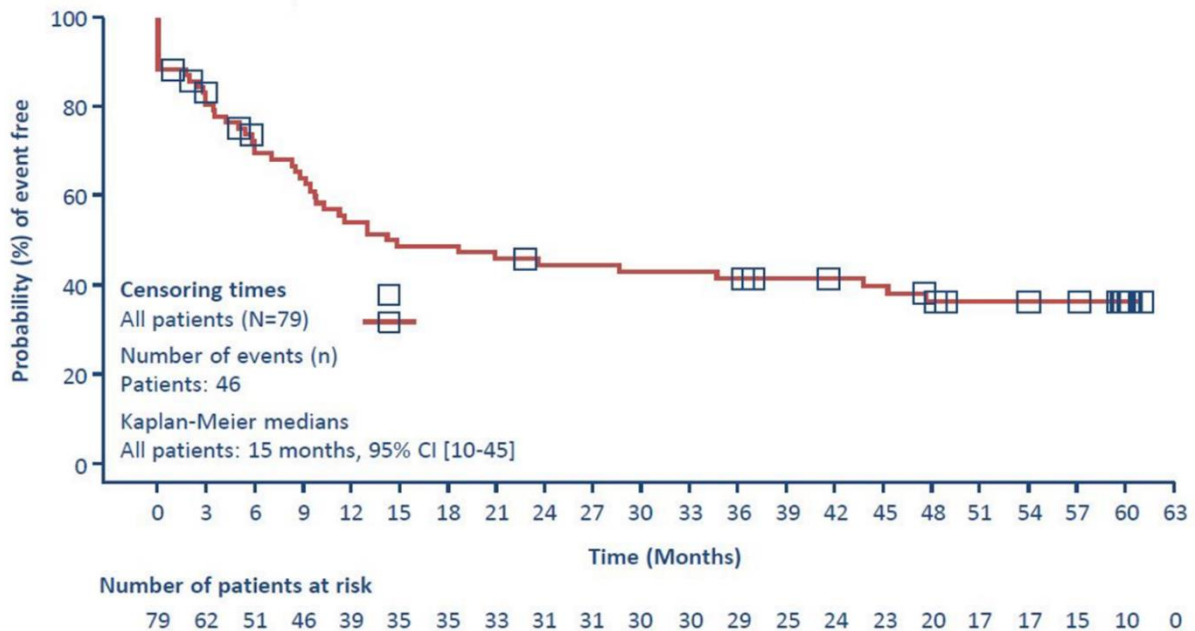
BiTE – blinatumomab, InO – inotuzumabosogamitsiin, HSCT – vereloome tüvirakkude siirdamine, CAR-T – kimmäärse antigeeniretseptori T-rakud

Lisa 4. Kliiniliste uuringute elulemuskõverad

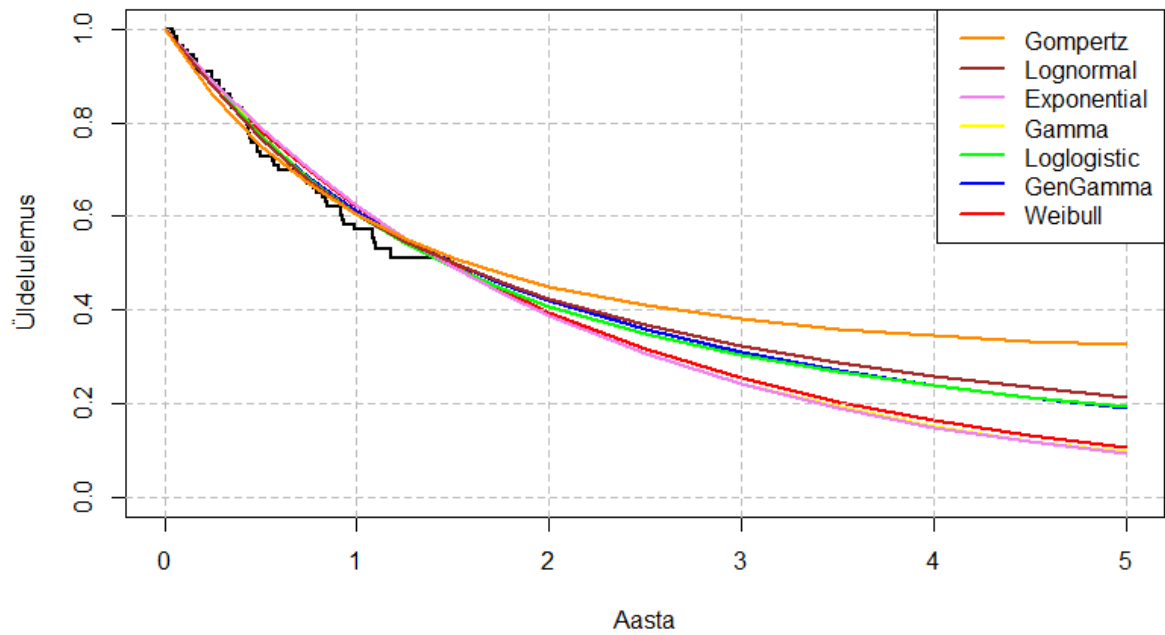
ELIANA, elulemus (OS)



ELIANA, sündmustevaba elulemus (EFS)



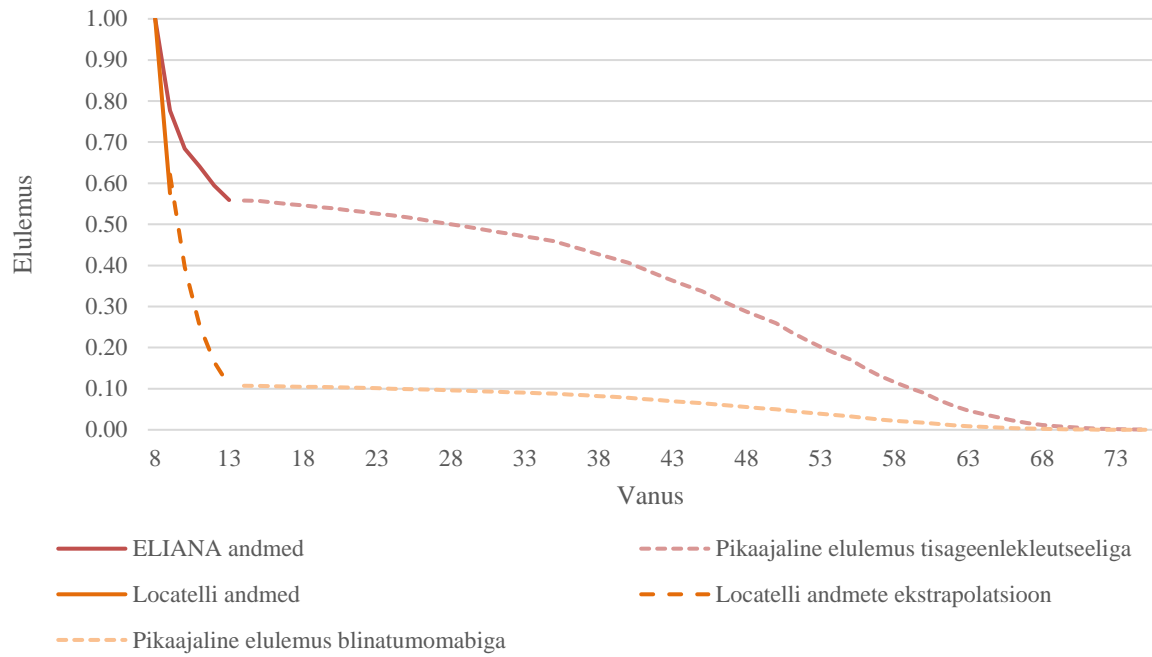
RIALTO, elulemus (OS) ja selle ekstrapoleerimine



	Raviaasta					
	0	1	2	3	4	5
Weibull ^a	100%	62%	40%	26%	17%	11%
Loglogistic	100%	61%	41%	30%	24%	19%
Gamma	100%	62%	39%	24%	15%	10%
Gen. gamma	100%	61%	42%	31%	24%	19%
Exponential	100%	62%	39%	24%	15%	9%
Lognormal	100%	61%	42%	32%	26%	21%
Gompertz	100%	61%	45%	38%	35%	33%

^a Baasstsenaariumisse valiti Weibulli jaotus, kuna see andis nii teaduskirjanduse kui Eesti ekspertide hinnangu kohaselt kõige usutavama prognoosi viie aasta elulemuse kohta blinatumomabi raviga.

Tisageenlekleutseel- ja blinatumomabravi saanud patsientide pikaajalise elulemuse prognoos



Lisa 5. Haigekassa andmepäringud

Andmepäring haigekassa raviarvete ja retseptide andmebaasidest, 4.11.2022

Eesmärk: hinnata allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise ravikulu lapseea ägeda lümfoblastleukeemiaga (ALL) patsientidel

Siirdamise läbinud ALL patsientideks loetakse isikuid, kellel perioodil 1.01.2018–30.09.2021 alustati raviarve, millel oli:

alustati raviarve, millel oli:

- põhi- või kaasuv diagnoos C91.0 JA
- defineeriv teenus 8102 (allogeensete vereloome tüvirakkude ja terapeutiliste rakkude siirdamine ja patsiendi jälgimine) JA
- kes defineeriva raviarve alguse hetkel oli alla 18-aastane JA
- kellel defineerivale raviarvele eelneva aasta jooksul ei esinenud ühtki arvet, millel oleks teenus 8102.

Ravikulud: kõik C91.0 põhi- ja kaasuva diagnoosiga raviarved ja retseptid alates defineerivat teenust 8102 sisaldavast raviarvest kuni ühe aasta jooksul JA

eraldi kõik C91.0 põhi- ja kaasuva diagnoosiga raviarved ja retseptid 3 kuud enne teenust 8102 sisaldavat raviarvet v.a. teenustega 395R ja 286R seotud kulud.

Palume väljastada andmed ravi alustajate arvu ning ravile eelneva 3 kuu ja järgneva aasta ravikulude kohta:

- haigekassa ja patsiendi kogukulu (eraldi defineeriva raviarve eelsed ja järgnevad kulud)
 - keskmine kulu isiku kohta
 - keskmise kulu standardviga
 - mediaan kulu isiku kohta
 - minimaalne kulu isiku kohta
 - maksimaalne kulu isiku kohta

Andmepäring haigekassa raviarvete ja retseptide andmebaasidest, täiendus

4.11.2022 esitatud andmepäringule

Eesmärk: 1) hinnata allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamisele eelnevat registridoonorite otsimise, doonorrakkude hankimise ja transpordiga seotud kulu lapseea ägeda lümfoblastleukeemiaga (ALL) patsientidel;

2) hinnata allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamisele eelnevat sugulasdoonorite identifitseerimise, doonori tervisliku seisundi hindamise, rakkude hankimise ja töötlemisega seotud kulu.

Registridoonoritega seotud kulud:

ALL patsiendid defineeritakse sarnaselt 4.11.2022 esitatud päringule:

Siirdamise läbinud ALL patsientideks loetakse isikuid, kellel perioodil 1.01.2018–30.09.2021 alustati raviarve, millel oli:

- põhi- või kaasuv diagnoos C91.0 JA
- defineeriv teenus 8102 (allogeensete vereloome tüvirakkude ja terapeutiliste rakkude siirdamine ja patsiendi jälgimine) JA
- kes defineeriva raviarve alguse hetkel oli alla 18-aastane JA
- kellel defineerivale raviarvele eelneva aasta jooksul ei esinenud ühtki arvet, millel oleks teenus 8102.

Patsientide arv ja ravikulud:

Kõik eelnevalt defineeritud sihtrühma patsientide Soome Punase Risti poolt esitatud arved kuni ühe aasta jooksul enne ja kolme kuu jooksul pärast defineerivat teenust 8102 sisaldavat raviarvet.

Sugulasdoonoritega seotud kulud:

Doonorid defineeritakse:

Sugulasdoonoriks loetakse isikuid, kellel on perioodil 1.01.2022–30.09.2022 alustatud raviarve, millel oli:

- põhi- või kaasuv diagnoos Z52.3 JA
- defineeriv teenus 8104 (luuüdi kogumine) JA/VÕI 8105 (vereloome tüvirakkude/terapeutiliste rakkude aferees) JA
- kellel defineerivale raviarvele eelneva aasta jooksul ei esinenud ühtki arvet, millel oleks teenus 8104 VÕI 8105.

Patsientide arv ja ravikulud:

Kõik eelnevalt defineeritud sihtrühma Z52.3 põhi- või kaasuva diagnoosiga raviarved kuni ühe aasta jooksul enne ja ühe kuu jooksul pärast defineerivat teenust 8104 JA/VÕI 8105 sisaldavat raviarvet.

Palume väljastada andmed eraldi sihtrühmade suuruste ning sihtrühmade ravikulude kohta:

- haigekassa ja patsiendi kogukulu
 - keskmine kulu isiku kohta
 - keskmise kulu standardviga
 - mediaan kulu isiku kohta
 - minimaalne kulu isiku kohta
 - maksimaalne kulu isiku kohta

Cost-effectiveness of tisagenlecleucel in the treatment of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of chimeric antigen receptor therapy (CAR-T) tisagenlecleucel compared to standard care in the treatment of relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL) in children and young adults in Estonia.

Methods: To meet the objective, a literature review of the effectiveness and safety of tisagenlecleucel and alternative r/r ALL treatment options was composed. In addition, an overview of the cost-effectiveness of tisagenlecleucel compared to standard care was compiled from published literature. Cost-effectiveness and budget impact in the Estonian setting were calculated compared to blinatumomab, which is the best available treatment option for the target population. Cost-effectiveness analysis with a time horizon of 70 years was performed by combining a decision tree and a partitioned survival model. The decision tree was used to model processes preceding tisagenlecleucel infusion; the partitioned survival model, characterized by the distribution of patients between event-free, progressed and dead health states, was applied to model the course of disease following alternative treatments. The model transitions for tisagenlecleucel and blinatumomab were derived from the ELIANA and RIALTO trials, respectively. Based on clinical trial data an assumption was made that patients who are event-free for at least five years can be considered cured and have the mortality of general population corrected by the standardized mortality ratio of ALL patients. Drug and treatment costs were calculated using Estonian Health Insurance Fund (EHIF) data, whose perspective the analysis employed. Quality of life estimates were derived from published literature. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%. Results were evaluated in terms of costs, life years (LY), quality-adjusted life years (QALY) and incremental cost-effectiveness ratios (ICER). Additionally, a budget impact analysis from the healthcare payer perspective was carried out.

Results: In the base case scenario the analysis showed that compared to blinatumomab treatment with tisagenlecleucel would enable to gain 5.35 LYs and 4.36 QALYs per patient with r/r ALL. The additional cost compared to blinatumomab treatment was estimated at €136,340 per patient, resulting in an ICER of €31,279 per QALY gained. In sensitivity analysis, the results were most influenced by the choice of time horizon and the price of tisagenlecleucel. The budget impact analysis showed that if the annual number of patients eligible for tisagenlecleucel treatment in Estonia were 1.5 the total additional cost of treatment would be €204,510 – €273,030 depending on the proportion of patients actually receiving the tisagenlecleucel infusion.

Conclusions: Based on the assumption that r/r ALL patients can be considered cured after five years without ALL related events, tisagenlecleucel is more effective at a higher cost compared to blinatumomab treatment.

Citation: Lutsar K, Alloja J, Kaare A, Saks K, Mürsepp M, Männik JM, Jürisson M. *Tisageenlekleutseel retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravis*, TTH60. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2023.