

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Täiskasvanute retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga, 1 vial
Taotluse number	Taotlus nr 1321
Kuupäev	20.05.2017

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Blinatumomab on näidustatud täiskasvanud patsientide retsidiveerunud või ravirefraktaarse Philadelphia kromosoom-negatiivse B-eellasrakuline lümfoblastleukeemia ravis, eeltoodud näidustus on välja toodud tootja poolt Ravimiomaduste Kokkuvõttes ning kinnitatud Euroopa Ravimiameti poolt (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003731/WC500198227.pdf).

Euroopa Ravimiamet on väljastanud tingimusliku müügiloa peamiselt ühe avatud mitmekeskuselise teise faasi uuringu alusel (*Topp et al., 2015*), milles osales kokku 189 retsidiveerunud või ravirefraktaarse Philadelphia kromosoom-negatiivse B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga täiskasvanud patsienti. Lisaks on müügiloa taotluses ravimifirma poolt esitatud ravimi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks veel ühe esimese ning kahe teise faasi kliinilise uuringu tulemused. Teise faasi uuringud on läbi viidud patsientidel, kellel oli:

- primaarselt ravirefraktaarne haigus (peale induktsioonravi)
- leukeemia retsidiveerunud ≤ 12 kuu jooksul pärast esmast remissiooni
- retsidiveerunud/refraktaarne leukeemia peale esimest või mitmendat ravikuuri
- retsidiveerunud ≤ 12 kuu jooksul pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamis

Taotleja poolt välja toodud näidustused on kooskõlas antud ravimi kasutamise näidustusega ning põhjendatud Eesti oludes.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Äge lümfoblastne leukeemia (ALL) on enamasti ebaselge etioloogiaga pahaloomuline progressiivne vereloomekoe haigus, millele on iseloomulik klonaalne ebaküpsete leukotsüütide vohamine luuüdis ja/või perifeerias ning eeltoodust otseselt ja kaudsemalt tulenevad sümptomid (kõige sagedamini väsimus, veritsused ja korduvad infektsioonid). Äge lümfoblastleukeemia on mitmete alavormidega heterogeenne

haigus, millest kõige sagedasem (85%) on B-eellasrakuline vorm CD19 markeri avaldumisega kasvajakudel.

ALL on kõige sagedasem pahaloomuline kasvaja lastel (ligikaudu 30% kõikidest kasvajatest ning 80% leukeemiatest) ning moodustab 20% täiskasvanutel esinevatest ägedatest leukeemiatest esinemissagedusega ligikaudu 1.2 – 1.4 uut juhtu 100000 inimese kohta aastas Euroopas (*Forman et al., accessed 05.2017*). ALL kuulub harvikaiguste kategooriasse.

Kui ALL diagnoosiga laste 5 aasta elulemus on ligikaudu 80%, siis täiskasvanutest saavutab pikema haigusvaba elulemuse ainult 40-50% ning probleemiks on osutunud haiguse taasteke (retsidiiv) peale esimest täisremissiooni. Elulemus peale haigus taasteket on vaid ligikaudu 10% (*Fielding et al., 2007*). Antud patsiendigrupil on teadaolevalt parim ravitulemus saavutatav allogeense luuüdi tüvirakkude siirdamisega täisremissioonis ning suurimaks väljakutseks püsiva(ma) remissiooni esilekutsumine, et valmistuda siirdamiseks. Retsidiveerunud ja/või keemiaravile allumatu haigusega patsientide mediaanne elulemus on kuni 6 kuud (*Saltman et al., 2015*).

Taotluses esitatud haiguse iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane.

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

Taotluses on esitatud kahe II faasi kliinilise uuringu (avatud, kontrollrühmata) tulemused (*Topp et al., 2014 ja 2015*) eesmärgiga hinnata ravi efektiivsust ning ohutust ja ühe kolmanda faasi randomiseeritud kliinilise uuringu esialgsed tulemused, kus võrreldi blinatumomabi efektiivsust ja ohutust standartse keemiaraviga (*Kantarajan et al., 2017*; avaldatud peale taotluse esitamist; vt. Tabel nr. 1) retsidiveerunud või ravirefraktaarse Philadelphia kromosoom-negatiivse B-eellasrakuline lümfoblastleukeemiaga patsientidel. Taotluses esitatud uuringud on asjakohased ning valitud tulemusnäitajad usaldusväärsed.

Antud kontekstis kõige olulisema ja usaldusväärsema kolmanda faasi randomiseeritud uuringu tulemuste alusel (randomiseeritud 405 patsienti suhtega 2:1) saab väita, et üldine elulemus blinatumomabi grupis on statistiliselt oluliselt suurem (üldine elulemus 7.7 vs 4 kuud; $P=0.01$; surma riskitiheduse suhe (HR) 0.71 95% CI 0.55 – 0.93). Täieliku remissiooni täieliku, osalise või ebapiisava hematoloogilise taastumisega saavutavad statistiliselt oluliselt suurem hulk patsiente (44% vs. 25%, $P<0.001$). 6 kuu sündmustevaba eulemus (EFS) oli blinatumomabi saanud patsiendigrupis suurem kontrollgrupiga võrreldes (31% vs 12%, $P<0.001$), remissiooni püsimise kestus oli blinatumomabi grupis pikem (7.3 vs 4.6 kuud). 24% kummastki grupist teostati vereloome tüvirakkude siirdamine, kellest omakorda 25% blinatumomabi ja 25% kontrollgrupist surid (mediaanne jälgimisperiood vastavalt 206 ja 279 päeva). 15-18 kuud peale uuringusse hõlmamist on elulemus blinatumomabi ja kontrollgrupi vahel võrreldav.

Antud uuring on lõpetatud ennetähtaegselt sõltumatu andmete ja ohutuse monitoorimise komitee soovitusel oluliselt parema raviefekti tõttu blinatumomabi grupis.

Euroopa Ravimiamet ja Ameerika Toidu- ja Ravimiamet on andnud ravimile kiirendatud korras tingimusliku müügiloa.

Arvestades antud väga komplitseeritud ja väga halva prognoosiga patsiendipopulatsiooni standardravi vähest efektiivsust on kirjeldatud üldise ja haigusvaba elulemuse pikenedamine kliiniliselt oluline. Lisaks oli patsiendi poolt raporteeritud elukvaliteet parem blinatumomabi monoterapia grupis võrrelduna standardravi grupiga.

Tabel nr 1.

Uuringu autorid	Uuringu iseloomustus	Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlus ravi	Uuringu pikkus/jälgi misperiood	Esmane tulemusnäitaja ja tulemus	Teised tulemusnäitaja ja tulemused
2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Kantar ijan et al, 2017</i>	Randomiseeritud (2: 1; blinatumomab vs standartne keemiaravi), multikeskuseline, avatud III faasi uuring	405 täiskasvanud uuritavat Philadelphia kromosoom-negatiivse B-eellasrakulise ägeda lümfoblastleukeemiaga, mis oli retsidiveerunud <1 aasta jooksul pärast eelnevat ravi Vähemasti ühe doosi blinatumomabi sai 271 ja keemiaravi 134 patsienti	Blinatumomabi püsiinfusioon 28 µg/ööpäev 4 nädalat, millele järgnes 2-nädalane ravivaba periood (1 ravitsükkel). 1. tsüklis suurendati annust astmeliselt: 1 nädalal manustati 9 µg/ööpäev, seejärel 3 nädalat 28 µg/ööpäev. Premedikatsioon deksametasooniga .	Standartne keemiaravi (vt. punkt 6)	Mediaan jägimisperiood (esmane tulemusnäitaja) 11.9 vs 11.8 kuud	Üldine elulemus (OS): blinatumomabi grupis OS 7.7 kuud ning standardse keemiaravi grupis 4.0 kuud (surma HR 0.71; 95% usaldusvahemik 0.55 kuni 0.93; P=0.01)	Täisremissioon (CR) 12 nädalat peal ravi alustamist a) CR täieliku hematoloogilise taastumisega (34% vs. 16%, P<0.001); b) CR täieliku, osalise või ebapiisava hematoloogilise taastumisega (44% vs. 25%, P<0.001). 6 kuu EFS 31% vs 12% (HR 0.55; 95% CI, 0.43 to 0.71; P<0.001) blinatumomab vs kontrollgrupp, vastavalt Remissiooni püsimine 7.3 kuud blinatumomabi ja 4.6 kuud kontrollgrupis

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Ravimiomaduste kokkuvõttes välja toodud blinatumomabi ohutuse hinnang retsidiveerunud või ravirefraktaarse Philadelphia kromosoom-negatiivse B-eellasrakuline lümfoblastleukeemiaga täiskasvanud patsientidel põhineb peamiselt ühel teise faasi uuringul (n=189; monoterapia fikseeritud päevadoosiga 9-28 µg/day) (*Tropp et al., 2015*). Eeltoodud raviskeem on esitatud taotluses.

Blinatumomabi manustamise ajal esineda võivad tõsised kõrvaltoimed (*serious adverse reaction*) on järgnevad: infektsioonid (31,7%), neuroloogilised juhud (16,4%), neutropeenia/febriilne neutropeenia (15,3%), tsütokiini vabanemise sündroom (0,5%) ja tuumori lüüsi sündroom (0,5%).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed blinatumomabi manustamise ajal on: infusiooniga seotud reaktsioonid (67,2%), infektsioonid (63,0%), palavik (59,8%), peavalu (34,4%), febrilne neutropeenia (28%), perifeerne turse (25,9%), iiveldus (24,3%), hüpokaleemia (23,8%), kõhukinnisus (20,6%), aneemia (20,1%), köha (18,5%), kõhulahtisus (18,0%), treemor (17,5%), neutropeenia (17,5%), kõhuvalu (16,9%), unetus (15,3%), väsimus (15,3%) ja külmavärinad (15,3%).

Taotluse esitamise järgselt Eesti Haigekassale on avaldatud lisaks üks prospektiivne randomiseeritud III faasi kliiniline uuring (*Kantarijan et al., 2017*), milles võrreldakse blinatumomabi standardse keemiaraviga antud seisundi korral, milles leiti tõsiste kõrvaltoimete (3 staadium või kõrgem) 87% patsientidest blinatumomabi grupis ning 92% patsientidest standardse keemiaravi grupis (*Kantarijan et al. 2017*)

Tabel nr 2. Kõrvaltoimete esinemissagedus blinatumomab'i ja standardse keemiaravi uuringurühmas (*Kantarijan et al., 2017*).

	Blinatumomab (n=267)	Standard keemiaravi (n=109)
Kõik kõrvaltoimed	263 (98.5 %)	108 (99.1%)
Tõsine kõrvaltoime (SAE)	165 (61.8%)	49 (45.0%)
Fataalne tõsine kõrvaltoime	51 (19.1%)	19 (17.4%)
Ravi katkestamise põhjustanud kõrvaltoime	33 (12.4%)	9 (8.3%)
Vähemasti 3. staadiumi kõrvaltoime, mis esines vähemasti 5% patsientidest		
Neutropeenia	101 (37.8%)	63 (57.8)
Infektsioon	91 (34.1%)	57 (52.3%)
Maksaensüümide taseme tõus	34 (12.7%)	16 (14.7%)
Keksnärvisüsteemi kahjustus	25 (9.4%)	9 (8.3%)
Tsütokiinide vabanemise sündroom	13 (4.9%)	0

Esitatud andmete alusel esines tõsiseid kõrvaltoimeid blinatumomabi rühmas rohkem (61.8% vs 45%), samas fataalsete kõrvaltoimete esinemissagedus oli võrreldav (19% vs 17%, vastavalt). Surma põhjuseks olid peamiselt sepsis, septilise šokk, multiorganpuudulikkus, hingamispuudulikkus, baktereemia. Uurijate arvamuse alusel oli raviga seotud surmasid blinatumomabi grupis 3% ja standardravi grupis 7%. Neutropeeniat ning infektsiooni kulgevaid kõrvaltoimeid esines rohkem kontrollgrupis, samas neuroloogilis kõrvaltoimeid esines enam blinatumomab-grupis.

Taotluses esitatud andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuset kohta on asjakohased ja teaduspõhised. Esitatud ja avaldatud andmete alusel on Blinatumomab ravi kõrvaltoimed antud patsiendipopulatsioonil võrreldavad standartse keemiaravi kõrvaltoimete esinemisprofiiliga ning ei tohiks olla ravimi mitte kasutamise põhjuseks. Kõrvaltoimete käsitlus on antud patsiendipopulatsioonil sarnane.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud andmed blinatumomabi kasutamise kogemuse kohta Euroopas, maailmas ja Eestis on korrektsed ja asjakohased. Lisaks on taotluse esitamise järgselt avaldatud kolmanda faasi kliinilise uuringu tulemused (*Kantarijan et al., 2017*), mis kirjeldasid blinatumomabi efektiivsust ja ohutust standartse keemiaraviga võrreldes (Euroopa Raviameti nõue tingimusliku müügiloa väljastamisel; antud uuringul põhinev efektiivsuse ja ohutuse ülevaade ära toodud punktides 3 ja 4).

6. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Retsidiveerunud/ravirefraktaarse ägeda leukeemia ravis puudub universaalselt aksepteeritud ühtne teaduspõhine raviprotokoll. Vastavalt Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia organisatsiooni kliinilisele juhisele (*Hoelzer et al., 2015*) võiks antud seisundis patsiente ravida ühega järgnevatest keemiaraviskeemides võrreldava/sarnase efektiivsuse ja kõrvaltoimete profiiliga:

1. fludarabiini- ja antratsükliini sisaldavad protokollid (näiteks FLAG-Ida)
2. Klofarabiinil baseeruvad protokollid, mis sisaldavad tsütarabiini, tsüklofosfamiidi või etoposiidi
3. Liposomaalset vinkristiini sisaldav raviskeem
4. Nelarabiini sisaldav raviskeem

Blinatumomabi efektiivsust on võrreldud standardse keemiaraviga ühes prospektiivses randomiseeritud kolmanda faasi uuringus (*Kantarijan et al., 2017*).

Uurijal oli võimalik valida nelja ravikseemi vahel kui patsient randomiseeriti kontrollgruppi:

1. FLAG (fludarabiin, tsütarabiin, G-CSF) ± antratsükliini sisaldav raviskeem (Idarubitsiin, fludarabiin, tsütarabiin);
2. suureannuseline tsütarabiin arabinsosiid ± antratsükliin ja/või kombinatsioon asparaginaasi, vinkristiini, steroidi, etoposiidi või alküleeriva ravimiga

3. Suureannuseline metotreksaat kombinatsioonis asparaginaasi, vinkristiini, steroidi, etoposiidi või alküleeriva ravimiga

4. Klofarabiin või klofarabiini sisaldav raviskee

Eeldootud raviskeemid on üldiselt aksepteeritud keemiaravi valikud antud seisundi korral.

Eeltoodud randomiseeritud uuringu andmete alusel oli üldine elulemus blinatumomabi grupis 7.7 kuud ning standardse keemiaravi grupis 4.0 kuud (täpsemalt vt. punkt nr 3). Kõrvaltoimete osas olulise erinevusega (vt. punkt nr 4).

Eeltoodud andmete alusel on taotluses nimetatud alternatiivid kohased ning käsitletav standardravina. Oodatavad tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega teaduspõhine ja korrektne (taotluse esitamise ajal ei olnud kliinilise uuringu lõplikud andmed publitseeritud).

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

Tegemist on hiljuti Euroopas tingliku müügiloa saanud ravimiga, mille tõttu aksepteeritud ravijuhistes antud ravimit hindajale teadaolevalt veel ei sisaldu.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud vajalike tegevuste kirjeldus on kooskõlas ravimitootja ning Euroopa Ravimiameti juhistega ning vastab Ravimiamaduste Kokkuvõttes välja toodud ravimi manustamise kirjeldusele. Esitatud kuluandmed on usutavad.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed teenuseosutaja valmisoleku kohta teenuse osutamiseks on asjakohased ja piisavad. Teenust võib osutada raviasutus, kus on spetsialiseeritud hematoloogia osakond, eritingimused tsütostaatilise ravi läbiviimiseks ning kvalifitseeritud personal. Lisavahendid ja /või lisaoskusi ei ole vajalikud.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Kuna tegemist on Euroopa Liidus hiljuti müügiloa saanud ravimiga, siis antud hetkel ravimi kasutamise kogemuse Eestis teadaolevalt puudub.

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

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on usutavad arvestades ägeda B-eellasrakulise lümfoblastleukeemia esinemissagedust täiskasvanutel ning ravirefraktaarse/retsidiveerunud ägeda lümfoblastleukeemia esinemissagedust. Aastate lõikes võib antud ravi vajavate haigete arv siiski varieeruda tulenevalt seisundi harvast esinemist ja Eesti rahvaarvust.

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

Esitatud andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga on usutavad. Teenuse lisandumisel täieneb retsidiveerunud ja/või ravirefraktaarse ägeda lümfoblastleukeemiaga täiskasvanute ravi üldist elulemust pikendava ravivõimalusega (standartse keemiaraviga võrreldes) käesolevalt ravimatu seisundi korral. Taotletava teenuse rakendamise/rakendumise korral on patsientide käsitus üldjoontes sarnane alternatiivsete ravivõimalustega võrreldes. Teenuse lisandumine ei tekita uusi ravijuhte. Esitatud andmed kaasuva ravi kohta on tõesed (deksametasooni manustamine, antipüreetikumi manustamine, intratekaalne keemiaravi; tüsistuse käsitus on sarnane standartse keemiaraviga võrreldes) ning kooskõlas Ravimiomaduste Kokkuvõttes välja toodud soovitustega.

Avaldatud publikatsioonide valguses puudub oluline mõju patsientide töövõimele võrrelduna standartse keemiaraviga.

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

Antud seisundi ja taotletava ravimi kontekstis ei ole patsiendi omaosaluse taotlemine põhjendatud.

Teenuse on suunatud eluea pikendamisele käesolevalt ravimatu haigusega patsientidel.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Arvestades väga detailselt kirjeldatud antud ravi vajavat patsiendipopulatsiooni ei ole ravimi väär- või liigkasutamine tõenäoline.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Avaldatud andmete alusel ei ole põhjust eeldada patsiendi isikupära mõju ravi tulemustele.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenuse kohaldamisele tingimuste seadmine ei ole põhjendatud.

17. Kokkuvõte

Eesti Hematoloogide Seltsi poolt on Eesti Haigekassale esitatud tervishoiuteenuse loetellu lisamiseks taotlus "Täiskasvanute retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga". Teenuse hüvitamist taotletakse retsidiveerunud ja/või ravirefraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia näidustusega täiskasvanud patsientidel. Võrrelduna standartse keemiaraviga on blinatumomabi ohutust ja efektiivsust on hinnatud ühes randomiseeritud kolmanda faasi uuringus (*Kantarijan et al., 2017*). Antud uuringu tulemuste alusel oli surma risk blinatumomabi

grupis 29% väiksem (mediaanse jälgimisperioodi jooksul ligikaudu 11 kuud) ning üldise elulemuse mediaanväärtust 3.7 kuud pikem võrrelduna standardkeemiaraviga (üldine elulemus 7.7 vs 4 kuud; P=0.01; surma riskitiheduse suhe (HR) 0.71 95% CI 0.55 – 0.93). Eeltoodud näitajad on statistiliselt olulised ning käesolevalt ravimatu seisundi korral võib pidada antud progressioonivaba elulemuse pikenemist standardraviga võrreldavate kõrvaltoimete kontekstis kliiniliselt oluliseks. Eeltoodust tulenevalt on nii Euroopa Ravimimet kui Ameerika Toidu- ja Ravimiamet väljastanud blinatumomabile kiirendatud korras tingimusliku müügiloa nii Euroopas Liidus kui Ameerika Ühendriikides. Saadavat kliinilist efekti tuleb hinnata ravimi maksumuse ning üldise elatustame ning riigi tervishoiusüsteemi võimaluste kontekstis, antud ravimi hind ei ole käesolevalt hindajale teada. Kuna tegemist on hiljuti müügiloa saanud ravimiga, siis ravijuhistes hindajale teadaolevalt ravim veel ei sisaldu.

18. Kasutatud kirjandus

Saltman D, Barlev A, Seshagiri D, et al. Management and treatment of relapsed or refractory Ph(-) B-precursor ALL: a web-based, double-blind survey of EU clinicians BMC Cancer. 2015; 15: 771.

Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood. 2007;109:944–50.

Forman et al., D, Bray W, Brewster DH, et al. Cancer Incidence in Five Continents. <http://ci5.iarc.fr>. Accessed 31 Jan 2015.)

Hoelzer et al., Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v69–v82, 2016

Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2017 Mar 2;376(9):836-847.

Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):57-66. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71170-2. Epub 2014 Dec 16.

Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2014 Dec 20;32(36):4134-40. doi: 10.1200/JCO.2014.56.3247. Epub 2014 Nov 10.