

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

| | |
|------------------------|---|
| Teenuse nimetus | Totsilizumab tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks lastel ja täiskasvanutel CAR-T rakuravi ja bispetsiifilise antikeha ravi tüsistusena. |
| Taotluse number | 1551 |
| Kuupäev | 09.05.2023 |

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotletakse totsilizumabi kasutuse laiendamist, et kasutada seda CAR-T ja bispetsiifilise antikeharavi tüsistusena tekkinud tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome, CRS*) raviks. Seni on totsilizumab olnud kompenseeritud reumatoidartriidi ja temporaalarteriidi korral.

Teenuse osutamise näidustus on õige ning asjakohane. CAR-T (NK) rakuravi ja ravi bi- (ning tri-)spetsiifiliste antikehadega toimib läbi T-rakulise immuunmehhanismi käivitumise. Ka selle ravi kõrvaltoime, tsütokiinide vabanemise sündroom, vallandub üle T-lümfotsüütide aktivatsiooni. Tsütokiinide vabanemise sündroomi tekkes on kesksel kohal nn. võtmemediaatorina interleukiin 6 (IL-6).

Totsilizumab on monoklonaalne antikeha, mis seondub spetsiifiliselt nii lahustuvate kui membraaniga seondunud IL-6 retseptoritega (sIL-6R ja mIL-6R), inhibeerides nende poolt vahendatud signaale. Totsilizumab on 2017 a. FDA ja EMA poolt saanud heakskiidu kasutamiseks raske tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Tsütokiinide vabanemise sündroom on efektor-T-rakkude vahendatud äge süsteemne üliaktiivne põletikureaktsioon rohke põletikumediaatorite vabanemisega, mis võib kulgeda kergest ainult palavikuga kulgevast iselimeeruvast variandist eluohtliku sündroomini hulgiorganpuudulikkuse väljakujunemisega.

Taotluses on asjakohaselt kirjeldatud sündroomi olemust ja selle erinevaid raskusastmeid ning kliinilist pilti.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi on kirjeldatud ägeda lümfoblastleukeemiaga haigetel CAR-T ravi foonil ca 80%-l (1/2 raskusaste ca 60%, 3/4 aste ca 20%), ravi korral bispetsiifiliste antikehadega kuni 15% (3/4 aste 2-5%); lümfoomihagetel CAR-T ravi foonil ca 88%-l (1/2 raskusaste ca 72%, 3/4 aste ca 16%), ravi korral bispetsiifiliste antikehadega kuni 63% (3/4 aste ca 4%); müeloomihagetel CAR-T ravi foonil ca 87%-l (3/4 aste kuni 6%), ravi korral bispetsiifiliste antikehadega 67-76% (3/4 aste 0,2-0,6%).

Kui CAR-T rakuravi algusaegadel kasutati tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks esmaliinis ka deksametasooni kartuses, et totsilizumab pidurdab CAR-T või bispetsiifilise antikeha kasvavastase toime, siis nüüdseks on see seisukoht ümber hinnatud. Uuringutes on näidatud, et totsilizumab ei mõjuta negatiivselt CAR-T rakkude või bispetsiifiliste antikehade

raviefekti. Lisaks on näidatud, et deksametasoon vähendab CAR-T rakkude hulka ja seeläbi selle ravi efektiivsust. Sellest teadmised lähtudes on ravijuhistes tsütokiinide vabanemise sündroomi ravis esimesel kohal totalsilizumab. Kui sellega ei saavutata kontrolli tsütokiinide vabanemise sündroomi üle, siis lisatakse deksametasoon. Samuti on näidatud, et totalsilizumabi kasutamine varases järgus vähendab tsütokiinide vabanemise sündroomi esinemist bispetsiifilise antikeha järgmistel manustamiskordadel (näiteks kui teklistamabi manustamisel tekkinud tsütokiinide vabanemise reaktsiooni I episoodi korral kasutati totalsilizumabi, siis järgneval teklistamabi manustamisel tekkis tsütokiinide vabanemise sündroom ainult 20% võrreldes 62,2% neil, kes ei saanud tsütokiinide vabanemise sündroomi I episoodi raviks totalsilizumabi (Martin T. jt.).

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

Taotluses on refereeritud analüüs prospektiivsetest kliinilistest uuringutest CAR-T rakkudega CTL019 (tisagenlecleutseel) ja KTE-C19 (aksikabtagen tsiloleutseel) refraktaarse/retsidiiveerunud ägeda lümfoblastleukeemia ja difuusse või primaarse mediastinaalse B-suurrakklümfoomiga patsientidel, kus ravi tüsistusena tekkinud tsütokiinide vabanemise sündroomi raske või eluohtliku vormi kupeerimiseks kasutati totalsilizumabi. Hinnati totalsilizumabi efektiivsust tsütokiinide vabanemise sündroomi ravis, esmaseks tulemusnäitajaks oli tsütokiinide vabanemise sündroomi lahenemine, mis oli defineeritud kui palaviku ja vasopressorse ravi vajaduse puudumine 24 tunni jooksul. Patsiendid hinnati totalsilizumabravile reageerivateks, kui 1) tsütokiinide vabanemise sündroom lahenes 14 päeva jooksul I totalsilizumabi doosi manustamisest; 2) ei olnud vaja enam kui 2 totalsilizumabi doosi; 3) tsütokiinide vabanemise sündroomi ravis ei olnud vaja muid ravimeid peale totalsilizumabi ja kortikosteroidi. Võrdlusgrupid puudusid.

Andmed on esitatud asjakohaste tulemusnäitajate kohta. Tulemusnäitajate väärtused, usaldusintervalli andmed ning p-väärtus on korrektsed, esitatud tulemused on kliiniliselt ja statistiliselt olulised. Lõplikuks hindamiseks sobis CTL019 grupist 45 III-IV astme tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsienti ja KTE-C19 grupist 15 III-IV astme tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsienti.

CTL019 grupis oli aeg tsütokiinide vabanemise sündroomi tekkest totalsilizumabi doosini keskmiselt 4 päeva (vahemik 0-18 päeva), peaaegu kõik patsiendid said I doosi päevas, totalsilizumabi manustati keskmiselt üks doos (1-4); 68,9% patsiendidest (95% usaldusintervall 53,4-81,8) said ravivastuse 14 päeva jooksul, mediaanaeg I doosist ravivastuse tekkeni oli 4 päeva (1-12 päeva).

KTE-C19 grupis oli aeg tsütokiinide vabanemise sündroomi tekkest totalsilizumabi doosini keskmiselt 3 päeva (vahemik 0-14 päeva), kolmandik patsientidest said 2-3 doosi päevas, totalsilizumabi manustati keskmiselt kaks doosi (1-13); 53,3% patsiendidest (95% usaldusintervall 26,6-78,7) said ravivastuse 14 päeva jooksul, mediaanaeg I doosist ravivastuse tekkeni oli 4,5 päeva (1-7 päeva).

Table 3. Resolution of cytokine release syndrome in the efficacy populations

| Analyses | CTL019 series (n = 45) responders n (%; 95% CI) | KTE-C19 series (n = 15) responders n (%; 95% CI) |
|---------------------|--|---|
| Primary analysis: | | |
| Response by day 14 | 31 (68.9, 53.4–81.8) | 8 (53.3, 26.6–78.7) |
| Additional analyses | | |
| Response by day 2 | 9 (20.0, 9.6–34.6) | 3 (20.0, 4.3–48.1) |
| Response by day 7 | 26 (57.8, 42.2–72.3) | 8 (53.3, 26.6–78.7) |
| Response by day 21 | 31 (68.9, 53.4–81.8) | 8 (53.3, 26.6–78.7) |

Abbreviation: CI, confidence interval.

Q.Le R., The Oncologist 2018

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud totalsilizumabi ohutuse andmed ja kõrvaltoimete esinemissagedus lähtudes reumatoidartriidi haigetega tehtud uuringutest, kus ravi kestis pikaajaliselt (kuni 3 aastat). Tsütokiinide vabanemise sündroomi ravis kasutatakse totalsilizumabi lühiajaliselt. Taotluses p.4.2. kirjeldatud CTL019 ja KTEC19 uuringutes oli totalsilizumabi dooside mediaan vastavalt 1 ja 2 ning totalsilizumabi manustamisega seotud kõrvaltoimeid ei täheldatud.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Maailmapraktikas ulatub totalsilizumabi kasutuskogemus 2008/2009/2010 aastasse, kui Jaapanis, Euroopas ja USAs registreeriti ravimi näidustus reumatoidartriidi ravis. Kogemus hematoloogiliste pahaloomuliste kasvujate korral on totalsilizumabi kasutatud alates 2013 aastast seoses bispetsiifiliste antikehade (blinatumomab) ja CAR-T ravi tüsistusena tekkinud tsütokiinide vabanemise sündroomi ravis, milline näidustus registreeriti FDA poolt 2017 a., mis põhines taotluse p.4.2. kirjeldatud CTL019 ja KTEC19-ga teostatud prospektiivsete kliiniliste uuringute retrospektiivsel analüüsil.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Alternatiivset raviviisi ei ole. Tsütokiinide vabanemise sündroomi tekkes on kesksel kohal võtmemediaatorina interleukiin 6 (IL-6), mistõttu ravis on pööratud selle retseptori blokeerimisele IL-6 retseptori inhibiitori totalsilizumabiga, mis seondub nii rakumembraanil olevate kui lahustuvate IL-6 retseptoritega. On uuritud ka monoklonaalseid IL-6 vastaseid antikehi, millest efektiivseim on siltuksimab. Uuringud sarilumabiga (IL-6 retseptori vastane monoklonaalne antikeha) COVID19 haigetel katkestati oodatust väiksema efektiivsuse tõttu. IL-1 ja TNF α hulga tõus tsütokiinide vabanemise sündroomi korral ei ole alati nii väljendunud, et IL-1 retseptori antagonist Anakinra või TNF α vastane monoklonaalne antikeha Infliksimab oleks end tõestanud selles kontekstis ravi I liinis. Küll on nad ravijuhistes soovitatud totalsilizumabi ja glükokortikoidi ebaefektiivsuse korral.

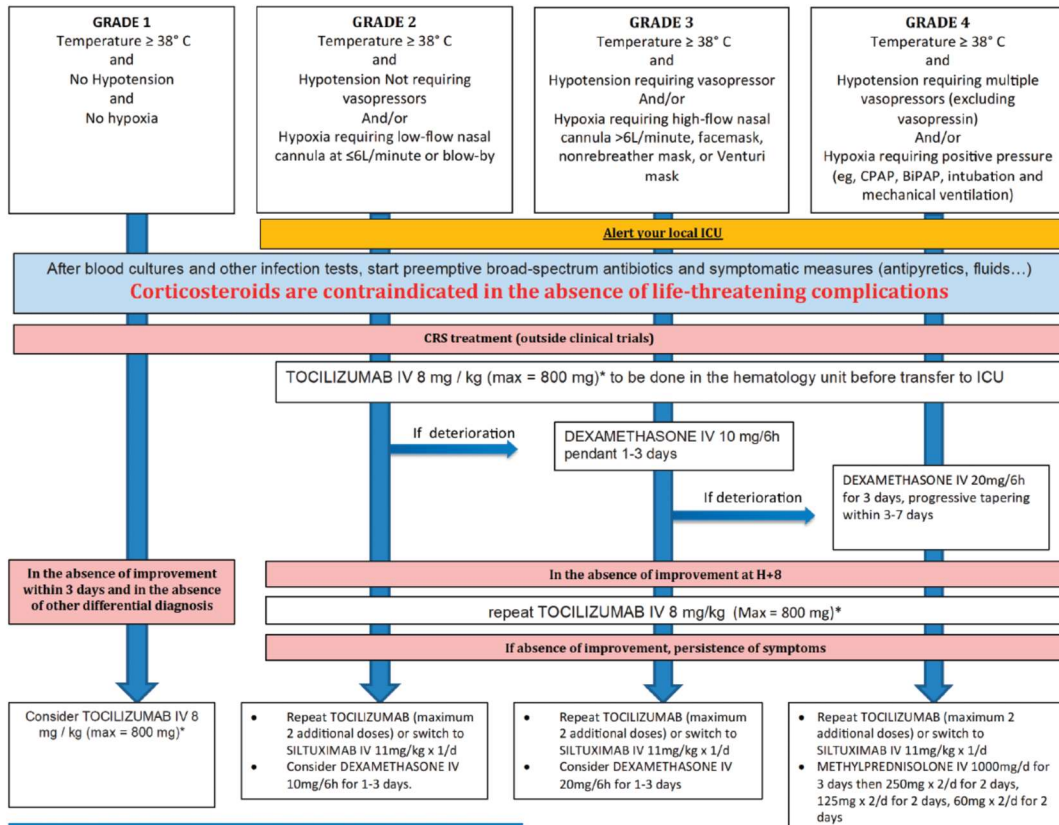
7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses kajastatud juhised on asjakohased. Enamus juhised soovivad I valikuna kasutada tsütokiinide vabanemise sündroomi korral totalsilizumabi, millele vajadusel lisatakse glükokortikoid (deksametasoon või metüülprednisoloon) alates sündroomi 2. raskusastmest. Neelapu et al (2018) toob I valikus totalsilizumabi kõrval alternatiivse võimaluse siltuksimabi, mida on küll edukalt kasutatud totalsilizumabi tarneraskuste korral, kuid mille kohta kliinilised uuringud tsütokiinide vabanemise sündroomi ravis puuduvad.

Kui esineb resistentsus totsilizumabile ja glükokortikoidile, siis tuleb arvesse IL-6 vastase monoklonaalse antikeha (siltuksimab) ja/või IL-1 retseptori antagonisti (Anakinra) lisamine.

Lisan

1. Euroopa Luuüditransplantatsiooni Ühingu juhise (EBMT/ JACIE, Yakoub-Agha I. 2018)



2. Newcastle upon Tyne Hospitals juhendi ver.2.1.

| CRS Grade | Treatment |
|-------------------------|--|
| Grade 1 | <ul style="list-style-type: none">• Supportive care including analgesics and antipyretics,• If fever treat for neutropenic infections protocol• Consider tocilizumab for persistent (lasting >3 days) and refractory fever |
| Grade 2 | <ul style="list-style-type: none">• IV fluid bolus 500-1000ml to maintain SBP > 90mmHg.• Administer Tocilizumab early if persistent fever of $\geq 39^{\circ}\text{C}$, hypotension after initial fluid bolus or initiation of oxygen supplementation.• If persistent hypotension after two fluid bolus and Tocilizumab transfer to ICU for consideration of low-dose vasopressor therapy.• Add Dexamethasone 10mg IV 6 hourly if hypotension persists after anti-IL-6 therapy, high risk for severe CRS, worsening hypoxia or clinical concern |
| Grade 3 | <ul style="list-style-type: none">• Intensive care should be considered• Administer Tocilizumab• Add steroids if unresponsive within 24 hours Dexamethasone 10 mg IV every 6 hours;• If refractory increase to 20 mg IV every 6 hours.• If unresponsive CRS add Anakinra• Consider anti-tumour necrosis factor (TNF) antibodies as clinically appropriate.• Perform echo if persistent hypotension |
| Grade 4 | <ul style="list-style-type: none">• Intensive care.• Administer tocilizumab• High dose methylprednisolone 1 g/day IV• If unresponsive CRS add Anakinra [3]• If unresponsive, consider alternative agents such as• anti-TNF, and other agents as appropriate. |
| Grade 5 Death | |

8. **Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotluses on esitatud andmed ja kirjeldused teenuse osutamiseks on asjakohased ja õiged.

9. **Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Tervishoiuteenust osutavad SA Tartu Ülikooli Kliinikum, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja SA Tallinna Lastehaigla

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Tervishoiuteenust osutatakse statsionaaris

9.3. Raviarve eriala

Hematoloogia

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Ei ole asjakohane, sest tehnilisest aspektist on tegemist ravimi tavapärase lahustamise protseduuri ning intravenoosse infusiooniga.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Personali väljaõppe on toimunud *compassionate use* programmide raames ning täiendava väljaõppe vajadust ei ole.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Piirkondlikel haiglatel (SA PERH, SA TÜK, SA Tallinna Lastehaigla) on olemas valmisolek teenuse osutamiseks.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eestis on kasutatud totalsilzumabi pahaloomulise hematoloogilise kasvujaga haigetel 2018. aastast SA PERH-s ja SA TÜK-is.

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

Ravi CAR-T rakkude ja bi(ja tri-)spetsiifiliste antikehadega kasutatakse retsidiveerunud, refraktaarse või kõrge retsidiivi riskiga ägeda lümfoblastleukeemia, kõrgmaliigse lümfoomi, müeloomtõve korral. Tsütokiinide vabanemise sündroomi esinemissagedus nende diagnoosidega haigetel CAR-T ravi ja bispetsiifiliste antikehade korral on kirjeldatud p.2. Lisaks sõltub vajadus totalsilzumabi kasutamiseks ravi kättesaadavusest CAR-T rakkude ja bispetsiifiliste antikehadega. Kõike seda arvestades on totalsilzumabi täpset kasutust keeruline prognoosida.

Eeltoodust lähtuvalt võib siiski taotluses p.9. kirjeldatud teenust vajavate isikute ja teenuse osutamise kordade arvu lugeda asjakohaseks. Teenuse osutamise koradade arv aastast ravisutuste lõikes võiks jaguneda järgmiselt: SA PERH – 10-20; SA TÜK - 10-15, SA Tallinna Lastehaigla – kuni 1.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Ravijuhule lisandub haigusspetsiifilise ravi kood, sisehaiguste voodipäeva kood, toetava raviga seotud koodid (sepsise ravi, granulotsüütide kasvufaktorid, asendusülekanded verekomponentidega) vastavalt kliinilisele näidustusele.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Ka alternatiivse teenuse kasutamisel lisanduksid arvele haigusspetsiifilise ravi kood, sisehaiguste voodipäeva kood, toetava raviga seotud koodid (sepsise ravi, granulotsüütide kasvufaktorid, asendusülekanded verekomponentidega) vastavalt kliinilisele näidustusele.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?