

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	<b>Vereloome tüvirakuproduktist <math>\alpha/\beta</math> T- ja CD19+ B-lümfotsüütide ex vivo eemaldamine, vereloome tüvirakuproduktist CD34+ rakkude ex vivo positiivne seleksioon</b>
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberkanjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1460
<b>Kuupäev</b>	27.04.2021

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Tervishoiuteenuse näidustuseks on haploidense allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise võimaldamine patsientidel, kes vajavad allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist, kuid kellel ei leidu sobivat registridoonorit või haiguse kulu tõttu ei ole piisavalt aega registridoonori otsinguks. Teenuse läbiviimiseks on vajalik vereloome tüvirakuproduktist  $\alpha/\beta$  T- ja CD19+ B-lümfotsüütide ex vivo eemaldamine ja CD34+ rakkude ex vivo positiivne seleksioon. Teenust osutatakse lapseas patsientidele.

Taotluses esitatud näidustus on asjakohane ja Eestis oludes põhjendatud. Taotlus on uus teenus, mis on seni Eestis puudunud, kuid mille järgi on vajadus. Teenuse alternatiiviks võib pidada allogeenset nabaväadi tüvirakkude siirdamist, mida Eestis ei teostata. Seni on Eestis patsiendid saadetud erikokkuleppel allogeense nabaväadi tüvirakkude siirdamiseks Rootsiga Karolinska Ülikooli Haiglas Huddinges. Haploidense allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise teenuse osutamiseks on Eestis olemas vajalik kompetents.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Tervishoiuteenuse meditsiiniliseks näidustuseks on kõik diagnoosid, mille puhul kasutatakse allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist. Siirdamise näidustused on hiljuti publitseeritud Euroopa Vere ja Luuüdi Siirdamise Seltsi (ingl. k. The European Society of Blood and Bone Marrow Transplantation, EBMT) poolt (Duarte RF et al., 2019). Allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise näidustusteks on nii maliigsed kui healoomulised kasvaja, soliidtuumorid ja immunoloogilised haigused. Taotluses esitatud tervise seisundi iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane. Hea kliinilise tava kohaselt soovitatakse allogeense doonori valikul täielikku (100%) sobivust, erandjuhul võib sobivus olla 90%. HLA identse sugulasdoonori leidmise tõenäosus on 25% ja registridoonori tõenäosus on 60%. Taotletav teenus, haploidense allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise võimaldamine lastel, on ravivõimalus lapseas patsientide jaoks, kellele sobivat doonorit ei leidu või tulenevalt tervise seisundist ei ole aega registridoonori otsinguks, mis võib kesta üle 3 kuu. Tänapäevane tehnoloogia on teinud võimalikuks haploidense vereloome tüvirakkude siirdamise (Aversa F et al., 1998). Haploidentne doonor on ühe haplotüübi osas sobiv doonor (sobivus 50%) ning doonoriks sobib reeglina patsiendi ema või isa või ka ühe haplotüübi osas sobivad õed ja vennad. Haploidense vereloome tüvirakkude siirdamise korral on vajalik siirikust (tüvirakkude korjest) eemaldada rakud, mis põhjustavad trasnplantaat-peremehe vastu reaktsiooni, (ingl. k. graft versus host

disease, GVHD) ja jätta siirikusse rakud, mis vastutavad immuunsüsteemi taastumise eest. Täiskasvanutel kasutatakse rakkude eemaldamist in vivo ja lastel ex vivo tehnoloogiaid (Im HJ et al., 2016).

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

Taotluses on esitatud ravi tulemuslikkuse kohta üks prospektiivne uuring (Locatelli F et al., 2017) ja üks retrospektiivne registripõhine uuring (Bertania A et al., 2018). Esitatud uuringud on asjakohased, mis otseselt seostuvad taotletava teenusega. Prospektiivsesse uuringusse kaasati 80 patsienti vanuses <21 eluaasta ägeda lümfoblastse leukeemia (56 patsienti) või ägeda müeloblastse leukeemia (24 patsienti) diagnoosiga, kellel oli näidustatud allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine, kuid kellel puudus sobiv sugulus- või registridoonor või kellel haiguse kulu tõttu oli vaja teostada transplantatsioon kiiremini kui 2 kuu jooksul. Uuringu esmase tulemusnäitaja tulemus näitas, et transplantaat pesastus 78-l patsiendil 80-st, 30%-l patsientidest tekkis I-II astme naha GVHD, mis on tagasihoidlik mitte-eluohtlik tüsistus. Krooniline GVHD tekkis 5%-l patsientidest, kelle elumus ületas 100 siirdamisjärgset päeva. Siirdamisest tulenevatest põhjustest suri 4 patsienti. Haiguse retsidiiv tekkis 19-l patsiendil (24%), 15-l neist tekkis retsidiiv aasta jooksul peale allogeenset transplantatsiooni. 5-aasta elumus oli 72% ja 5-aasta leukeemia vabaelumus oli 71%. Uuringu tulemus on hea ja näitab taotletava teenuse efektiivsust.

Retrospektiivne registripõhine uuring põhines 13 Itaalia keskuse andmetel. 343 lapseas patsienti jaotati doonori järgi 3 rühma: 100% sobiv registridoonor (127 last), vähema kui 100%-lise sobivusega registridoonor (118 last) ja haploidentne doonor (98 last). Haploidentset vereloome tüvirakkude siirdamist pakuti patsientidele, kellel puudus sobiv registridoonor või kellel haiguse kulg ei võimaldanud oodata registridoonori otsinguks vajalikku aega. Uuringu esmased tulemusnäitajate tulemused näitasid, et transplantaat pesastus võrdselt nii registridoonori kui haploidentse doonori gruppides, mõlemas grupis oli transplandaadi ebaõnnestunud pesastumine 2%. Sobiva (127 last) ja mitte-sobiva (118 last) registridoonori grupis oli II kuni IV astme ja III kuni IV astme ägeda GVHD kumulatiivne esinemissagedus vastavalt 35% vs 44% ja 6% vs 18%, võrreldes 16%-ga ja 0% haploidentse doonori (98 last) grupis ( $P < 0,001$ ). Haploidentse doonoriga ravitud lastel oli ka üldise ja ulatusliku kroonilise GVHD esinemissagedus oluliselt väiksem ( $P < 0,01$ ). Kaheksa (6%) sobiva doonori, 32 (28%) mitte-sobiva doonori ja 9 (9%) haploidentse doonori patsienti surid siirdamisega seotud tüsistustesse. Keskmise 3,3-aastase järelkontrolli korral oli leukeemia-vaba elulemuse viie aasta tõenäosus kolmes rühmas vastavalt 67% (sobiv doonor), 55% (mitte-sobiv doonor) ja 62% (haploidentne doonor). Kolmes rühmas oli kroonilise GVHD-vaba / retsidiivivaba (GRFS) ellujäämise tõenäosus vastavalt 61%, 34% ja 58% ( $P < 0,001$ ). Võrreldes patsientidega, kellele manustati mitte-sobiva doonori hemopoeetilisi tüvirakke, oli haploidentse doonori retsipientidel madalam retsidiivi-vaba suremuse kumulatiivne esinemissagedus ja parem GRFS ( $P < 0,001$ ). Kokkuvõttes näitasid uuringu andmed, et haploidentne vereloome tüvirakkude siirdamine on sobiv raviviis ägeda leukeemiaga lastele, kellel ei leidu sobivat registri doonorit.

### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Vereloome tüvirakkude siirdamise korral on kõige olulisemaks ravitüsistuseks äge ja krooniline GVHD, milliste tekkesagedus ja raskus on kirjeldatud eelmise punkti (punkt 3) hinnangus. GVHD teke ei ole otseselt seotud transplantaadi päritoluga (registridoonor, haploidentne doonor). GVHD teke on multifaktoriaalne, milles on roll nii patsiendi enda, patsiendi haiguse ja siirdamise kulust tulenevatel faktoritel. Taotluses toodud andmed on asjakohased ja tõesed.

### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Maailmapraktikas on haploidentse vereloome tüvirakkude siirdamise esinemissagedus aasta-aastalt tõusnud. Rahvusvahelise Vere ja Luuüdi Siirdmise Uurimiskeskuse (inglise k. Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR) teostati Ameerika Ühendriikides 2019.a ligi 2000 haploidentset siirdamist (slaidid, <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx>). Euroopas on EBMT andmetel 2015. aastaks allogeense haploidentse vereloome tüvirakkude siirdamine tõusnud ligi 300% võrreldes 2005. aastaga. EBMT andmetel viidi Euroopas 2015.a läbi samuti ligi 2000 allogeenset haploidentset vereloome tüvirakkude siirdamist (Passweg JR et al., 2017).

## 6. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Taotluses on välja toodud, et alternatiiv puudub, mis on Eesti oludes tõene. Osaliseks alternatiiviks on nabaväädi tüvirakkude siirdamine, mida Eestis ei teostata. Osaliseks teoreetiliseks alternatiiviks on CAR-T ravi ehk kimäärse antigeeni retseptori T-rakkude ravi, mida samuti Eestis ei teostata.

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

CIBMTR andmetel nabaväädi tüvirakkude siirdamise sagedus on viimastel aastatel vähenenud, 2019.a teostati Ameerika Ühendriikides ligi 500 allogeenset nabaväädi tüvirakkude siirdamist (slaidid, <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx>). EBMT andmetel on ka Euroopas nabaväädi tüvirakkude siirdamise sagedus vähenenud, 2015.a viidi läbi veidi alla 500 nabaväädi tüvirakkude siirdamist (Passweg JR et al., 2017).

EBMT on välja andnud ravijuhise haploidentse vereloome tüvirakkude siirdamise doonori valikuks (Ciurea SO et al., 2020)

## 8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on välja toodud, et vereloome tüvirakkude loovutamine toimub afereesi teel. Vastavalt vajadusele teostatakse aferees üks või kaks korda (ühel või kahel päeval). Afereesi produktist teostatakse  $\alpha/\beta$  T- ja CD19+ B-lümfotsüütide ex vivo eemaldamine ja CD34+ rakkude positiivne selektsioon. Mõlemaks protseduuriks kasutatakse Miltenyi Biotec CliniMACS Prodigy aparatuuri. Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased. Kuluandmeid taotluses ei ole esitatud põhjusel, et riigihankega aparatuuri soetamine ei ole veel lõppenud.

## 9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses on välja toodud, et teenuse osutajaks on Tartu Ülikooli Kliinikum. Tervishoiuteenust osutatakse nii ambulatoorselt kui statsionaarselt, sest doonori tüvirakkude aferees toimub ambulatoorsetes tingimustes ja doonori ex vivo töödeldud rakkude ülekande retsiptendile toimub statsionaarselt. Raviarve erialaks on hematoloogia. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks ei ole kohaldatav, personal vajab väljaõpet ja teenuseosutaja valmisolek tervishoiuteenuse osutamiseks on alates 2021 aastas II-III kvartalist. Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Teenust saab osutada tervishoiuteenuse osutaja, kus on olemas allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise kogemus. Uue teenuse juurutamisel on vajalik vastav aparaatuur ja ka personali väljaõpe.

## 10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses on välja toodud teenust toetav asjaolu, et allogeense haploidentse doonori siirdamise kogemus on Eestis olemas, mis on vajalik tervishoiuteenuse edukaks käivitamiseks. Tartu Ülikooli Kliinikumis on 3 korral teostatud siirdamist haploidentse doonori ex vivo töödeldud hemopoeetiliste tüvirakkudega. Nendel juhtudel on transplantaadi ex vivo töötlemine toimunud Helsingis, Lundis ja Kopenhaagenis. Taotluses esitatud andmed on korrektsed ja asjakohased.

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

Taotluses on välja toodud, et taotletavat teenust vajaksid Eestis järgmise nelja aasta jooksul 1-3 patsienti aastas. Ravijuhtude arv ühe isiku kohta on 1 kord aastas ja teenuse osutamise kordade arv aastas kokku on 1-3. Nelja aasta jooksul on oodatav teenuse vajadus kokku kuni 12 patsiendil. Patsientide prognoos on esitatud Tartu Ülikooli Kliinikumis teostatud allogeensete siirdamiste analüüsi põhjal. Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja õiged ning on vastavuses EBMT esitatud andmetega (746,4 miljonit elanikku Euroopas, suurusjärgus 2000 allogeenset haploidentse doonori vereloome tüvirakkude siirdamist aastas).

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

Taotluses on esitatud andmed, et taotletava teenuse kasutamisel lisanduvad ravijuhule kõik allogeense siirdamise käigus patsiendile osutatud tervishoiuteenused, mis on indiviiditi erinevad, sõltuvalt allogeense siirdamise kulust ja tüsistuste raksusest, mistõttu detailne tervishoiuteenuste loetelu koodid ei ole ära toodavad. Alternatiivseid teenuseid Eestis ei osutata, kuid kui kaudseks alternatiiviks on registridoonorilt pärinevad tüvirakud (haiguse kulg võimaldab piisava aja doonori otsinguks), siis jääb ära vajadus tasuda registridoonorilt vereloome tüvirakkude eemladamise ja transpordi eest. Jääb ära ka vajadus tasuda nabaväädi tüvirakkude siirdamise eest. Sobiliku doonori puudumine ei tähenda uute ravijuhude lisamist, sest ravi jätkatakse nendel juhtudel palliatiivse keemiaraviga. Alternatiiviks võib kujuneda ka CAR-T ravi. Taotletava teenuse kasutamisel lisanduvad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt patsiendile kõik allogeense siirdamise käigus, eelnevalt või järgnevalt patsiendile osutatud tervishoiuteenused, mis on indiviiditi erinevad, sõltuvalt allogeense siirdamise kulust ja tüsistuste raskusest, mistõttu detailne loetelu vajalikest tervishoiuteenustest ei ole ära toodavad. Teenust osutatakse lastele, kes ei ole veel töövõimelisse vanusesse jõudnud. Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased.

#### **Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Omaosaluse rakendamine ei ole põhjendatud. Taotletav teenus on tervistava eesmärgiga ja elu päästev. Teenust osutatakse lastele. Eestis puudub taotletavale teenusele alternatiiv.

#### **13. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus puudub. Esitatud andmed on õiged ja asjakohased. Raviotsuse teenuse kasutamiseks teeb ekspertkomisjon, hematoloogide konsiilium.

#### **14. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravitulemusele puudub. Esitatud andmed on õiged ja asjakohased. Ravitulemus sõltub eelkõige patsiendi põhihaiguse seisundist ja doonori valikust.

## 15. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks ei ole vaja kohaldada tingimuste sätestamist. Teenust osutatakse Tartu Ülikooli Kliinikumis, kus on üle 25. aastane kogemus allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisel.

## 16. Kokkuvõte

Taotletav tervishoiuteenuse näidustus võimaldab läbi viia haploidentse allogeense vereloome tüvirakkude siirdamist lastel, kes vajavad allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist, kuid kellel ei leidu sobivat registridoonorit või haiguse kulu tõttu ei ole piisavalt aega registridoonori otsinguks. Teenuse läbiviimiseks on vajalik vereloome tüvirakuproduktist  $\alpha/\beta$  T- ja CD19+ B-lümfotsüütide ex vivo eemaldamine ja CD34+ rakkude ex vivo positiivne seleksioon. Eestis on senine kogemus kolme haploidentse vereloome tüvirakkude siirdamine kolmel patsiendil, kus transplantaati on ex vivo töödeldud välismaal. Arvestades COVID-19 pandeemiat, viirusriski ja reisi- ning transpordipiiranguid on eesti patsiendile kõige ohutum, kui kogu teenus kõikides etappides viiakse läbi Eestis. Eestis ole võimalik pakkuda patsientidele võrdväärset alternatiivset tervistava iseloomuga teenust. Alternatiivseks teenuseks on palliatiivse iseloomuga vaevusi kergendav keemiaravi. Osaliseks alternatiivseks teenuseks on nabaväädi tüvirakkude siirdamine või teoreetiliseks alternatiiviks CAR-T ravi välismaal. Teenuse tulemuslikkus on hea, teenus annab võimaluse ellu jääda üle 70%-l teenuse saajatest, kes on lapsed. Allogeense siirdamise näidustused on kajastatud EBMT konsensusdokumentides. EBMT on samuti välja töötanud juhendi haploidentse doonori valikuks. Teenuse kohaldamise tingimusi ei ole vaja sätestada. Tervishoiuteenuse nimetuseks on vereloome tüvirakuproduktist  $\alpha/\beta$  T- ja CD19+ B-lümfotsüütide ex vivo eemaldamine, CD34+ rakkude ex vivo positiivne seleksioon. Teenust osutatakse lapseas patsientidele. Teenust vajavad eeldavalt järgmise 4. aasta jooksul kuni 12 last. Teenuse väärkasutuse ohtu ei ole. Teenuse osutaja poolt on tagatud tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalne kasutus. Teenust osutatakse Tartu Ülikooli kliinikumis, mis on Eestis allogeenste vereloome tüvirakkude siirdamise ainus keskus. Taotletav teenus on teadus- ja tõendus põhine.

## 17. Kasutatud kirjandus

Aversa F et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med.* 1998 Oct 22;339(17):1186-93. doi: 10.1056/NEJM199810223391702. PMID: 9780338  
[https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199810223391702?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199810223391702?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov)

Bertania A et al. Unrelated donor vs HLA-haploidentical alpha/beta T-cell- and B-cell-depleted HSCT in children with acute leukemia. *Blood.* 2018 Dec 13;132(24):2594-2607. doi: 10.1182/blood-2018-07-861575. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30348653  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120429362?via%3Dihub>

Ciurea SO et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell

transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020 Jan;55(1):12-24. doi: 10.1038/s41409-019-0499-z. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30833742  
<https://www.nature.com/articles/s41409-019-0499-z>

Duarte RF et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Oct;54(10):1525-1552. doi: 10.1038/s41409-019-0516-2. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30953028 Review.  
<https://www.nature.com/articles/s41409-019-0516-2>

Im HJ et al. Recent advances in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using ex vivo T cell-depleted graft in children and adolescents. *Blood Res.* 2016 Mar;51(1):8-16. doi: 10.5045/br.2016.51.1.8. Epub 2016 Mar 25. PMID: 27104186 Free PMC article. Review.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4828537/>

Locatelli F et al. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after alphabeta T-cell and B-cell depletion. *Blood.* 2017 Aug 3;130(5):677-685. doi: 10.1182/blood-2017-04-779769. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28588018  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120331396?via%3Dihub>

Passweg JR et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2017 Jun;52(6):811-817. doi: 10.1038/bmt.2017.34. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28287639  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5467246/>