

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakkklümfoomi ravikuur polatuzumabi ja immuunkemoteraapiaga
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberkanalil hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1425
Kuupäev	22.04.2020

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Eestis ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobimatute retsidiveerunud või ravirefraktaarse difuusse B-suurrakkklümfoomiga (r/r DLBCL) patsientide teise ja kolmanda valiku raviks registreeritud ühtegi ravimit või raviskeemi. Kasutatakse rituksimabi kombinatsiooni bendamustiiniga või nn päästvaid raviskeeme (DHAP, GemOx, ICE). Polatuzumabvedotiin kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga on kliinilistes uuringutes osunud praegu kasutusel olevatest raviskeemidest oluliselt efektiivsemaks suurendades täieliku ravivastuse saavutamise tõenäosust ning pikendades oluliselt nii progressioonivaba kui ka üldist elulemust. Taotlus polatuzumabvedotiini kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga lisamiseks tervishoiuteenuste nimekirja retsidiveerunud ja refraktaarse difuusse B-suurrakkklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilikud kandidaadid, on meditsiiniliselt asjakohane ja põhjendatud.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses on lühidalt ja ülevahtlikult kirjeldatud mitte-Hodgkini lümfoomide heterogeenset gruppi. Muuhulgas on adekvaatselt ära toodud GLOBOCAN 2018 andmed Eestis diagnoositud lümfoomide arvu kohta. Õige on väide näidustuse aluseks oleva difuusse B-suurrakkklümfoomi kui kõige sagedasema lümfoomi histoloogilise alatüübi kohta, aga ka väide, et tegemist on agressiivse lümfoomiga, mille ravita jätmine lõpeb kiiresti surmaga. Standardraviga R-CHOP skeemi alusel õnnestub kontrolli alla saada umbes 60% DLBCL-i juhtudest. Kahjuks 30-40% patsientidest ei allu esmavaliku ravile või tekib ravivastuse saavutamise järel retsidiiv. Taotluses on asjakohaselt kirjeldatud sellistes situatsioonides noorematel ja oluliste terviseprobleemideta patsientidel nn päästvate raviskeemide kasutamist sellele järgneva kõrgdoosis keemiaravi ja vereloome tüvirakkude siirdamise rakendamiseks. Aga ka peale siirdamist täheldatakse haiguse taasteket ligi pooltel juhtudel. Eksperdina kinnitan, et vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobivatel patsientidel kasutatakse teises ravireas enamasti rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni. Kolmandas ravireas Eestis efektiivset raviskeemi ei ole ja üldise elulemuse mediaan on ~6 kuud. Seega on õige taotleja väide, et

refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakkklümfoomi raviks on vajadus uute parema efektiivsuse ja soodsa ohutusprofiiliga ravimite järele nii patsientidel, kellel ei saa siirdamist teostada, aga ka patsientidel, kellel on tekkinud transplantatsioonijärgne haiguse retsidiiv.

Uus ravim polatuzumabvedotiin sai kasutusloa Euroopa Liidus 16.01.2020. Ravim on registreeritud kasutamiseks kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga retsidiveerunud/refraktaarse difuusse B-suurrakkklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi vereloome tüvirakkude siirdamine. Taotluses on asjakohaselt ära toodud polatuzumabvedotiini toime ning oluliselt kõrgem efektiivsus võrreldes praeguse alternatiivse raviskeemiga.

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

Taotluse tõenduspõhisus toetub uuringule GO29365 (ClinicalTrials.gov registreerimisnumber NCT02257567), selle II faasi r/r DLBCL kohortile, mis oli polatuzumabvedotiini kasutamistähtsuse registreerimise aluseks.

GO29365 on rahvusvaheline mitmekeskuseline avatud disainiga Ib/II faasi uuring, mille II faasi r/r DLBCL kohortis hinnati rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust koos polatuzumabvedotiiniga või ilma polatuzumabvedotiini lisamiseta r/r DLBCL diagnoosiga patsientidel.

Uuring hõlmas 80-st eelnevalt ravitud DLBCL-iga patsiendist koosnevat randomiseeritud kohorti. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama polatuzumabvedotiini pluss bendamustiini ja rituksimabi (Pola-BR) või ainult bendamustiini ja rituksimabi (BR) kuue 21-päevase tsükli vältel. Patsiendid stratifitseeriti viimase eelneva raviga saavutatud ravivastuse kestuse järgi (≤ 12 kuud või > 12 kuud). Uuringusse sobivad patsiendid ei olnud autoloogseks vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilikud kandidaadid ning neil oli retsidiveerunud või refraktaarne haigus pärast vähemalt ühe eelneva süsteemse kemoterapia raviskeemi saamist. Demograafilised andmed ja uuringueelsed tunnused olid ravirühmade vahel üldiselt tasakaalus.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli täielik ravivastus (complete response, CR) ravi lõpus hinnatuna PET-CT põhjal sõltumatu hindamiskogu (Independent Review Committee, IRC) poolt. IRC hinnangul saavutas täieliku ravivastuse oluliselt enam Pola-BR rühma patsiente kui BR rühmas: Pola-BR rühmas 16 patsienti (40%) ja BR rühmas 7 patsienti (17,5%) (ravivastuse määra erinevus 22,5% (95% CI: 2,62 – 40,2); $p = 0,026$).

Jälgimisaja mediaan oli 22,3 kuud ning ka teised tulemusnäitajad olid jälgimisajal Pola-BR rühmas läbivalt oluliselt paremad kui BR rühmas. Üldise elulemuse (overall survival, OS) mediaan oli 12,4 kuud (95% CI: 9,0; NE) Pola-BR versus 4,7 kuud (95% CI: 3,7; 8,3) kontrollrühmas. Urija poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse (progression free survival, PFS) mediaan oli 7,6 kuud (95% CI: 6,0; 17,0) Pola-BR versus 2,0 kuud (95% CI: 1,5; 3,7) kontrollrühmas.

Taotluses esitatud kliiniline uuring on asjakohane, andmed uuringu tulemusnäitajate kohta ning tulemusnäitajate numbrilised väärtused, usaldusintervalli andmed ja olulisuse tõenäosuse näitajad on korrektselt esitatud, statistiliselt ja kliiniliselt olulised.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed ravi võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste kohta on asjakohased. Peamised kõrvaltoimed on aneemia, trombotsütopeenia, neutropeenia, väsimus, kõhulahtisus, iiveldus ja palavik. Esineb ka 1.-2. raskusastme polüneuropaatiat. Raskeks kõrvaltoimeks eelkõige infektsioon. Probleemiks võivad olla infusiooniga seotud reaktsioonid, mille kulg on indiviiditi väga erinev ning mille vältimiseks kasutatakse ennetavat premedikatsiooni. Eksperdina arvan, et taotletava teenuse võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste käsitus ning ravi ei erine oluliselt praegu kasutatavate alternatiivsete raviskeemide kõrvaltoimete ja tüsistuste ravist ning ravist saadav kliiniline kasu ületab tüsistuste riskid.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta on ravimuuringutele toetudes olemas.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses on alternatiividena toodud rituksimabi kombinatsioon bendamustiiniga või keemiaravimite kombinatsiooniga (DHAP, ICE, GDP). Antud ravi on praegu tavapraktika. Toetudes SCHOLAR-1 rahvusvahelisele retrospektiivsele uuringule on alternatiivsete raviskeemide kasutamise saavutatav üldise ravivastuse määr 26% ning üldise elulemuse mediaan 6,3 kuud. Eksperdina võin öelda, et kõige paremini on alternatiivsetest ravidest patsientidele talutav RB skeem. Võrreldes RB ja polatuzumabvedotiini-RB kombinatsiooni on üldise ravivastuse määr vastavalt 18% vs 45%, täisremissioon 18% vs 40%, keskmine progressioonivaba elulemuse mediaan 2 kuud vs 8 kuud, üldise elulemuse mediaan 5 kuud vs 12 kuud. Taotletava teenuse võrdlus alternatiiviga on esitatud korrektset ja tõenduspõhiselt.

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

Taotluses on esitatud pidevalt uuendatava Ameerika Ühendriikide Riikliku Vähivõrgustiku (US National Comprehensive Cancer Network, NCCN) ravijuhise soovitus kasutada siirdamiseks mitesobivatele patsientidele pärast kahte eelnevat ravirida polatuzumab/bendamustiin/rituksimabi kombinatsiooni. Sama ravijuhis annab teises ja järgnevates ridades alternatiivse ravina praegu meil kasutatavad skeemid. FDA ja EMEA kinnitasid polatuzumabvedotiini-RB näidustuse retsidiveerunud/refraktaarse difuusse B-suurrakkloomfoomi ravis vastavalt juunis ja novembris 2019 a. ning seetõttu ei sisaldu taotletav raviteenus veel enamuses kättesaadavates ravijuhistes. Taotluses viidatud ravijuhis (NCCN) toetab polatuzumabvedotiini, bendamustiini ja rituksimabi kombinatsiooni patsientidel, kellel 2 eelnevat ravirida pole andnud oodatud tulemust.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Teenuse ettevalmistavad tegevused on hematoloogidele standardravi läbiviimise tegevused. Teenust saab osutada statsionaaris, aga ka päevastatsionaari ja keemiaravi päevaosakonna tingimustes. Taotluses on välja toodud aspekt, et esimene ravikuur toimub reeglina statsionaaris, mis on oluline arvestades infusiooniga seotud reaktsioonide ja ülitundikkusreaktsioonide tekkeriski. Sellega seoses on asjakohane polatuzumabvedotiini infusiooniseelne premedikatsioon

antihistamiinikumi ja antipüreetikumiga ning patsiendi jälgimine vähemalt 90 minuti jooksul peale esimest ja 30 minutit peale teist manustamiskorda. Adekvaatselt on kirjeldatud polatuzumabi manustamiseks vajaminevat infusioonisüsteemi koos filtriga. Ravimite annused, nende manustamise aeg ja ravikuuride intervall on taotluses esitatud asjakohaselt.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Taotluses on nimetatud tervishoiuteenuse osutajateks piirkondlike haiglate hematoloogia-onkoloogia kliinikud, millega nõustun, kuna raviks monoklonaalsete antikehadega ja kemoterapiaks on vajalikud teatud tingimused ning kogemus, mis teistes haiglates puuduvad.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Taotluses on esitatud raviteenuse osutamine nii statsionaaris, päevastatsionaaris kui ka ambulatoorselt, mis on adekvaatne. Arvestades esimese ravimiinfusiooniga kaasnevaid sagedasi kõrvaltoimeid, pean oluliseks ravi alustamist statsionaari tingimustes, et oleks tagatud parem jälgimine mitte ainult infusiooni ajal, vaid ka tunduvalt hiljem.

9.3. Raviarve eriala

Taotluses on erialana nimetatud hematoloogia, mis on asjakohane.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Polatuzumabvedotiini, rituksimabi ja bendamustiini manustatakse ravikuurina kokku 6 korda 21-päevase intervalliga. Antud ravimaht baseerub uuringu GO29365 andmetele.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Taotluses on märgitud, et personali täiendava väljaõppe vajadus puudub, mis on tõene. Regionaalhaiglate hematoloogia osakondades on pikaajaline kogemus immunokemoterapia läbiviimiseks.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Taotluses esitatud väide, et teenuseosutajad omavad valmisolekut ja väljaõpet teenuse rakendamiseks, on asjakohane.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotleja andmetel ei ole Eestis teenust varem osutatud. Eksperthinnangu andmise hetkeks on Eestis saanud ravi polatuzumabvedotiin-BR skeemi alusel kokku 5 patsienti alates 2019 aasta teisest poolest – 3 patsienti SA PERH-is ja 2 patsienti SA TÜK-is. Raviarvetel kodeeriti teenus koodiga 308R. Polatuzumabvedotiin on saadud Named Patient Program raames. Viiest patsiendist neli on saanud hea ravivastuse.

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

Taotlusest esitatud teenust vajavate patsientide arvuga 4 aasta lõikes võib nõustuda. Ühele patsiendile on vaja osutada maksimaalselt 6 raviteenust (ravikuuri) aastas, seega 18-nele nimesele kokku 108 teenust. Nõustuda tuleb ka väitega, et rohkem kui pooled teenused teostatakse SA PERH-is.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Taotluses on toodud tervishoiuteenused koodidega – eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või tervishoiuteenused päevaravis 3075 või sisehaiguste voodipäev 2065 ning tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine 7419. Toodud andmed on asjakohased ja õiged.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Alternatiivse teenuse osutamisel (308R) kajastuvad raviarvel samad tervishoiuteenuste koodid: eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või tervishoiuteenused päevaravis 3075 või sisehaiguste voodipäev 2065, tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine 7419.

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

Taotluses on välja toodud, et taotletav teenus asendab osaliselt 308R teenuskoodis olevaid raviskeeme, mis on tõene. Asendamise osakaalu hindamisel saab tugineda taotluse punkt 9 juures toodud arvutustele.

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

Nõustun, et taotletava teenuse puhul ei ole otseselt tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas tervishoiuteenuses 308R sisalduva keemiaravi asendamisega efektiivsema ravivõimalusega retsidiveerunud/refraktaarse difuusse B-suurrakk-lümfoomiga patsientidele.

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

Ekspertide pean asjakohaseks ja õigeks väidet, et taotletava teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite vajadus ei erine teiste immuunkeemiaravi skeemide kasutamisega kaasnevatest kuludest.

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

Alternatiivse raviteenuse rakendamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite vajadus ei erine taotletava teenuse osutamisega vajaminevatest meetmetest.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Teadadovalt ei ole selliseid tõendus põhiseid uuringuid tehtud.

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

Taotleja arvates ei ole patsiendi omaosalus vajalik.

Täiendavad selgitused punktidele:

1) *Kas teenuse osutamise taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda*

Ei ole saavutatav, kuna otsene alternatiiv puudub.

2) *Kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele*

Teenus on suunatud haiguse ravimisele, mis toob kaasa ka elukvaliteedi paranemise ning oodatavaks tulemuseks on võimalikult pikaajaline kasvaja progresseerumise vältimine ja elulemuse pikenemine.

3) *Kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub*

Kindlustatud isikutel omaosalus ei ole põhjendatud ning üldjuhul ei ole patsiendid valmis ise raviteenuse eest tasuma.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses on märgitud, et tervishoiuteenuse väärkasutamine on vähetõenäoline, millega eksperdina nõustun, kuna teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev immuunkeemiaravi läbiviimisel, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise. Asjakohane on ka väide, et teenuse liigkasutus on vähetõenäoline, kuna teenuse osutamise näidustus ning ravi kestus on reglementeeritud.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Taotluses on kirjas, et patsiendi isikupära ravi tulemust ei mõjuta. See on minu arvates ainult osaliselt õige. Paratamatult mõjutab ravi tulemust patsiendi üldseisund, vanus, immuunstaatus.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluse esitaja peab oluliseks, et teenust võivad osutada ainult piirkondlikud haiglad, kus on olemas infrastruktuur, kompetents ja võimekus immuunkeemiaravi läbiviimiseks ja võimalike kõrvaltoimete raviks. Eksperdina nõustun, et muud teenuse kohaldamise tingimused ei ole vajalikud.

17. Kokkuvõte

Taotletav tervishoiuteenus „Refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakklümfoomi ravikuur polatuzumabi ja immuunkemoteraapiaga” on näidustatud retsidiveerunud ja refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilikud kandidaadid.

Tõenduspõhisuse aluseks oleva uuringu GO29365 II faasi r/r DLBCL kohort, kus hinnati rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust koos polatuzumabvedotiiniga või ilma polatuzumabvedotiini lisamiseta r/r DLBCL diagnoosiga patsientide, näitas oluliselt enam täieliku ravivastuse saavutamist Pola-BR rühmas. Samuti täheldati polatuzumabvedotiini lisamisel BR-le kõrgemaid

ravivastuse määrasid ning pikemat üldist elulemist, progressioonivaba elulemist, ravivastuse kestust ja parimat üldist ravivastust võrreldes BR rühmaga. Post-hoc analüüsil täheldati polatuzumabvedotiini lisamise elulemist parandavat mõju läbivalt kõigis testitud r/r DLBCL patsientide kliinilistes ja bioloogilistes alarühmades. Muuhulgas said polatuzumabvedotiini lisamisest raviskeemi kasu nii retsidiveerunud kui ravirefraktaarse haigusega patsiendid kui erineva varasema raviliinide arvuga patsiendid. Tegemist on esimese randomiseeritud uuringuga, kus on näidatud üldise elulemise paremust tüvirakkude siirdamiseks mittesobilikel r/r DLBCL patsientidel.

Ravi lõpuleviimise määr oli Pola-BR rühmas oluliselt kõrgem kui võrdlusrühmas, nagu ka saadud ravitsükli mediaanarv, tingituna peamiselt haiguse progresseerumise kõrgemast määrast BR rühmas.

Polatuzumabvedotiini infusiooniga seotud reaktsioonide vältimiseks kasutatakse ennetavat premedikatsiooni. Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid Pola-BR ravi saanud patsientidel aneemia, trombotsütopeenia, neutropeenia, väsimus, kõhulahtisus, iiveldus ja palavik. Kõrvaltoimetest esines 3.-4 raskusastme aneemiat ja trombotsütopeeniat Pola-BR rühmas küll enam, kuid transfusioonide sagedus oli Pola-BR ja BR rühmades sarnane. Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines Pola-BR rühmas vähem. Kõige sagedasemaks surma põhjustanud kõrvaltoimeks oli infektsioon (võrdselt 4 patsiendil mõlemas rühmas).

Polatuzumabvedotiin on uus ravim ning alles hiljuti saanud kasutamisloa. Pidevalt uuendatav NCCN ravijuhis toetab polatuzumabvedotiini, bendamustiini ja rituksimabi kombinatsiooni kasutamist patsientidel, kellel 2 eelnevat ravirida pole andnud oodatud tulemust.

Teenust võivad osutada ainult piirkondlikud haiglad, kus on olemas infrastruktuur, kompetents ja võimekus immuunkeemiaravi läbiviimiseks ja võimalike kõrvaltoimete raviks. Muud teenuse kohaldamise tingimused ei ole vajalikud.

Esitatud andmete alusel on taotletav teenus efektiivne ravivõimalus retsidiveerunud ja ravirefraktaarse difuusse B-suurrakkklümfoomiga patsientidele, kellele ei saa teostada vereloome tüvirakkude siirdamist.

18. Kasutatud kirjandus