

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakklümfoomi polatuzumabvedotiini ja immuunkemoteraapiaga
Taotluse number	1592
Kuupäev	mai 2024

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakklümfoomi ravikuur polatuzumabvedotiini ja immuunkemoteraapiaga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Taotleja kirjelduse järgi on difuusne B-suurrakklümfoom (*diffuse large B cell lymphoma*, DLBCL) (RHK-10 järgi C83.3) mitte-Hodgkini lümfoomidest (NHL) kõige sagedasem histoloogiline alatüüp, moodustades 30-48% (Eestis taotleja hinnangul kuni 60%) kõigist NHL-i juhtudest. Tegemist on agressiivse lümfoomivormiga, mis ravita jätmise korral lõpeb enamasti vähem kui aasta jooksul patsiendi surmaga¹. Raviga on Eestis aastatel 2016-2020 olnud sellist tüüpi kasvajat 5 aasta suhteline elulemus 60%, 10 aasta korral 51%².

DLBCL-i suhteliselt kõrge suremuse peamiseks põhjuseks on umbes 40%-l patsientidest esinev esmane refraktaarsus kasutatud esmavaliku ravimitele või ravivastuse saavutamisele järgnevalt haiguse taasteke ehk retsidiiv. DLBCL-i esmavaliku ravi standardiks on aastaid olnud immuunkemoteraapia **R-CHOP skeemiga (rituksimab kombinatsioonis tsüklofosamiidi, doksorubiitsiini, vinkristiini ja prednisolooniga)**, millega terveneb lümfoomist umbes 60% patsientidest. Enamus esmavaliku ravi järgseid DLBCL-i retsidiive tekib esimese 24 kuu jooksul ravi algusest. Patsientidel, kellel 24 kuud pärast esmase ravi algust haiguse progressiooni ei esine, on elulemus kliiniliselt sama kui üldpopulatsioonis ja nende remissioon on eeldatavalt püsiv^{3,4,5}. Parim võimalus DLBCL-ist terveneda on esimeses ravireas, iga järgneva raviliiniga on ravitulemused halvemad. Retsidiveerunud või ravirefraktaarse haiguse korral on elulemus madal ning raviga kaasneb märkimisväärne koormus ja toksilisus. Seetõttu püsib vajadus tervistava ja haiguse progresseerumist peatava DLBCL-i esmavaliku ravi järele.

Polivy (polatuzumabvedotiin)⁶ kombinatsioonis immuunkemoteraapiaga registreeriti Euroopa

¹ Rovira, J. et al. (2015). Prognosis of patients with diffuse large B cell lymphoma not reaching complete response or relapsing after frontline chemotherapy or immunochemotherapy. *Ann Hematol* 94, 803–812.

² <https://tai.ee/et/valjaanded/vahk-eestis-haigestumus-2020-elulemus-2016-2020-ja-hematoloogilised-kasvajad-2011-2020>

³ Maurer MJ, et al (2014). Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1066-1073.

⁴ Maurer MJ, et al (2018). Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2018; 29: 1822-1827. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy203>

⁵ Shi Q, et al (2018). Progression-free survival as a surrogate end point for overall survival in first-line diffuse large B-cell lymphoma: an individual patient-level analysis of multiple randomized trials (SEAL). *J Clin Oncol*, 36:2593-2602. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.9124>

⁶ https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/polivy-epar-product-information_et.pdf

Liidus esmalt 2020. aasta jaanuaris retsidiveerunud/refraktaarse DLBCL-i ja seejärel 2022. aasta mais eelnevalt ravimata DLBCL-i raviks täiskasvanud patsientidel.

Taotluse eesmärgiks on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus teenus, mis hõlmab endas kombineeritud ravi CD79b vastu suunatud antikeha ja ravimi konjugaadi **polatuzumabvedotiini, rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisolooni kombinatsiooniga (Pola-R-CHP)** eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakklümfoomiga patsientidel.

1.2. Taotletav teenus

Ravimi toimet on hinnatud III faasi rahvusvahelises mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus POLARIX (*data cutoff* 28.06.2021, jälgimisaja mediaan 28,2 kuud)⁷, milles võrreldi R-CHOP skeemi efektiivsust ja ohutust polatuzumabvedotiini sisaldava Pola-R-CHP skeemiga, millest kõrvaltoimete profiili kattuvuse tõttu oli välja jäetud vinkristiin. Elulemusandmeid presenteeriti ka jälgimisaja mediaaniga 39,7 (*data cutoff* 15.06.2022)⁸. Kliiniline uuring ei ole veel lõppenud. Uuringusse kaasati 879 eelnevalt ravimata CD20-positiivse DLBCL-iga patsienti, kes randomiseeriti 1:1 saama kas polatuzumabvedotiini, rituksimabi ja CHP kombinatsioonravi (Pola-R-CHP; n=440) või rituksimabi ja CHOP kombinatsiooni (R-CHOP; n=439). Uuringusse kaasatud patsiendid olid keskmise või kõrge riskiga haigusega: ligikaudu 90%-l patsientidest oli III-IV staadiumi kasvaja, üle 60%-l IPI (rahvusvaheline prognostiline indeks, mille korral suurem number tähendab haiguse halvemat prognoosi) skoor 3-5, ligi 40%-l suure kasvajamassiga haigus ja MYC/BCL2 topeltekspressiooniga lümfoom ning umbes kolmandikul patsientidest aktiveeritud B-rakulist (ABC) tüüpi lümfoom. Patsiendid said kaheksa 21-päevast ravitsükli: 1) 6 tsükli kas Pola-R-CHP või R-CHOP (C1-6), 2) järgnes kaks rituksimabi monoterapia tsükli (C7-8 1.päeval).

POLARIX uuringu peamiseks tulemusnäitajaks oli:

1) **progressioonivaba elulemus (*progression-free survival, PFS*)**: uurijate poolt hinnatud, kalkuleeriti *time-to-event* analüüsil, sündmusteks loeti uurijate hinnatud haiguse progressiooni või retsidiivi või mis tahes põhjusel surma.

- **28,2-kuulise jälgimisaja mediaani** (vahemik: 0,1–43,4) korral oli haiguse progressiooni, retsidiivi või surma risk Pola-R-CHP rühmas oluliselt väiksem kui R-CHOP rühmas (HR 0,73; 95% CI 0,57-0,95; p=0,02). **2 aasta progressioonivaba elulemus oli Pola-R-CHP rühmas 6,5 protsendipunkti kõrgem kui R-CHOP rühmas** (76,7% [95% UV 72,7-80,8] vs 70,2% [95% UV 65,8-74,6]).
- PFS kasu Pola-R-CHP vs R-CHOP püsis ka pikema, **39,7-kuulise mediaaniga jälgimisaja korral: haiguse progressiooni, retsidiivi või surma risk oli Pola-R-CHP rühmas oluliselt väiksem kui R-CHOP rühmas** (HR 0,76; 95% UV 0,60-0,97). **3 aasta progressioonivaba elulemus oli Pola-R-CHP rühmas 7,7 protsendipunkti kõrgem kui R-CHOP rühmas.**
- Uuringusse kaasatud keskmise või kõrge riskiga haigusega patsientide populatsioonis, kellest ligikaudu kolmandikul oli halvema prognoosiga seostuv aktiveeritud B-rakulist tüüpi DLBCL ja umbes kahel kolmandikul kõrget riski näitav IPI algväärtus 3-5, kaasnes **Pola-R-CHP raviga 27% madalam haiguse progressiooni, retsidiivi või surma risk kui R-CHOP skeemiga, mis on kliiniliselt oluline erinevus.**

Uuringu teisesteks pealisteks tulemusnäitajateks olid:

⁷ Tilly H. et al (2022). Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):351-363. doi: 10.1056/NEJMoa2115304.

⁸ <https://medically.gene.com/content/dam/pdmahub/restricted/haematology/ash-2022/ASH-2022-presentation-herrera-risk-profiling-of-patients.pdf>

1) **juhuvaba elulemus (event-free survival, EFS):** hinnatud uurijate poolt.

- 28,2-kuulise jälgimisaja mediaani korral oli suhteline risk surma, haiguse progressiooni või retsidiivi või muu sündmuse (järgnev lümfoomi ravi või biopsiaga kinnitatud jääktuumor pärast ravi) tekkeks Pola-R-CHP rühmas oluliselt madalam kui R-CHOP rühmas (HR 0,75; 95% UV 0,58-0,96; p=0,02).
- 2 aasta EFS oli Pola-R-CHP ja R-CHOP rühmades vastavalt 75,6% (95% UV 71,5-79,7) ja 69,4% (95% UV 65,0-73,8), (HR 0,75; 95% UV 0,58-0,96; p=0,02).

2) **täielik ravivastus (complete response, CR):** hinnatud sõltumatul tsentraalsel pimehindamisel PET-CT-ga.

- CR-i saavutas 28,2-kuulise jälgimisaja mediaani korral 78,0% Pola-R-CHP rühma ja 74,0% R-CHOP rühma patsientidest. Rühmadevaheline erinevus ei olnud statistiliselt oluline (p=0,16).
- Täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel oli ravivastus Pola-R-CHP rühmas püsivam kui R-CHOP rühmas, seda nii haigusvaba elulemuse kui ravivastuse kestuse aspektist.

3) **üldine elulemus (overall survival, OS):**

- Esmase analüüsi ajal ei olnud üldise elulemuse andmed veel küpsed ja OS ei olnud rühmade lõikes statistiliselt erinev: Pola-R-CHP grupis 88,7% (95% UV, 85,7-91,6) ja R-CHOP grupis 88,6% (95% UV 85,6-91,6), (HR 0,94; 95% UV 0,65-1,37; p=0,75).
- 39,7-kuulise mediaaniga jälgimisaja korral olid tulemused sarnased, mediaan OS oli saavutamata (HR 0,94; 95% UV 0,67-1,33; p=0,73).

Lisaks on veel uuritud järgevat lümfoomravi vajadust ning hinnatud tervisega seotud elukvaliteet (HRQoL). Avaldatud andmete põhjal⁹ vajasisid Pola-R-CHP rühma patsiendid 2. liini ravi 34% väiksema tõenäosusega kui R-CHOP rühma patsiendid (HR 0,66; 95% UV 0,49-0,88). Patsientide poolt hinnatud tervisetulemite tulemused kinnitasid, et Pola-R-CHP-ravi tagab patsientidele samaväärse elukvaliteedi kui praegune standardravi R-CHOP¹⁰.

Üldine ohutusprofiil oli Pola-R-CHP ja R-CHOP rühmades sarnane. Raporteeritud kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus oli rühmade lõikes sarnane, uusi ohutussignaale ei tuvastatud.

Uurijate hinnangul ei olnud uuringu jälgimisaeg piisavalt pikk, et tuvastada progressioonivaba elulemuse kasu mõju üldisele elulemusele. Varasemalt on näidatud, et PFS ja 2 aasta EFS on DLBCL-ga patsientidel tihti OS-i surrogaatideks ja neid võib kasutada varaste efektiivsuse tulemusnäitajatena^{5,11,12}. Meditsiiniline ekspert toob välja, et kuigi uuringu avaldamise hetkel ei olnud statistiliselt olulist erinevust rühmade vahel üldise elulemuse näitaja osas, siis ka pikem progressioonivaba elulemus tähendab patsientidele paremat elukvaliteeti ja seda

⁹ Boissard F, et al. (2022). Epidemiological Impact of Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone (Pola-R-CHP) Use in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in Terms of Second Line (2L) Treatment: An Ad Hoc Analysis from the POLARIX Study. Presented at the 2022 American Society of Hematology Annual Meeting. Blood.140 (Supplement 1): 6645–6647.

¹⁰ Friedberg JW, et al. (2022). Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Treated with Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone (Pola-R-CHP) versus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) in the Phase III POLARIX Study. Poster 2949. Presented at the 2022 American Society of Hematology Annual Meeting.140 (Supplement 1): 6623–6626. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-157761>

¹¹ Sehn LH, et al. (2015). Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biological heterogeneity. Blood 1;125(1):22-32. doi: 10.1182/blood-2014-05-577189.

¹² Karlin L, et al (2013). Improving survival and preventing recurrence of diffuse large B-cell lymphoma in younger patients: current strategies and future directions. Onco Targets Ther.31;6:289-96. doi: 10.2147/OTT.S42574.

pikemaks ajaks, sest lükkab edasi seda hetke kui patsiendi raviks peaks kasutama teise ravirea ravimeid, mis on potentsiaalselt toksilised ja võivad olla ebaefektiivsed. Esimese tulemusnäitaja põhjal tehtud järeldusi toetab ka teisene tulemusnäitaja, juhvaba elulemus (EFS), mis oli Pola-R-CHP rühmas statistiliselt oluliselt parem kui R-CHOP rühmas. Kuigi uuringus osalejate arv ei võimaldanud uuringu kõikide tulemusnäitajate osas piisavat statistilist võimsust, võib polatuzumabvedotiini sisaldav Pola-R-CHP raviskeemi tõendus põhisedelt pidada vähemalt sama efektiivseks või paremaks kui ravi R-CHOP raviskeem.

1.3. Alternatiiv

Eestis on DLBCL patsientidele kättesaadav teenus **308R** „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur“, sisaldab järgmisi raviskeeme:

1. **esimese valiku ravi:** CHOP või CHOP analoogi kombinatsioon, R-EPOCH ja CD20+ korral tsütostaatilise ravi kombinatsioon rituksimabiga,
2. **teise valiku ravi:** rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga (DHAP; ICE; GDP) ja rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga (RB);
3. **kolmanda valiku ravi:** piksantroon või rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga;

Alates 2024. a jaanuarist on polatuzumabvedotiin patsientidele kättesaadav teises või kolmandas ravireas rituksimabi ja bendamustiiniga (teenus **418R** „Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklymfoomi ravi polatuzumabvedotiiniga, 10 mg“).

NCCN¹³ (National Comprehensive Cancer Network) 2024. aastal välja antud B-rakuliste lümfoomide ravisuunistes on R-CHOP soovitatud esmaliini raviskeemina I-II staadiumis haigusega patsientidele (v.a. ulatusliku mesenteriaalse haaratusega) ning ühena kahest eelistatud esmaliini raviskeemist II staadiumis haigusega (ulatusliku mesenteriaalse haaratusega) või III-IV staadiumis haigusega patsientidele, soovitude tugevused vastavalt 2A ja 1. Sama ravisuuniste järgi on Pola-R-CHP soovitatud ühena kahest eelistatud esmaliini raviskeemist II staadiumis haigusega (ulatusliku mesenteriaalse haaratusega) või III-IV staadiumis haigusega patsientidele IPI skooriga ≥ 2 , soovitude tugevus 1.

Ravijuhis soovib polatuzumabvedotiini koos rituksimabi ja bendamustiiniga (Pola-RB) refraktaarse/retsidiveerunud DLBCL korral vereloome tüvirakkude siirdamiseks mitesobilikele kandidaatidele teises ja enamas ravireas.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Müügiloahoidja esindaja pakub ravimile püsiallahindlust:

- Polivy 140 mg viaal N1 hind haiglaapteegile ■■■ EUR;
- Polivy 30 mg viaal N1 hind haiglaapteegile ■■■ EUR;

Polivy soovitatav annus on 1,8 mg/kg manustatuna intravenoosse infusioonina iga 21 päeva järel kombinatsioonis 6 tsükli vältel. Enne Polivy manustamist tuleb patsientidele manustada premedikatsiooni antihistamiini ja antipüreetikumiga.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE, 2023)¹⁴ soovib kasutada polatuzumabvedotiini koos R-CHP skeemiga eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakklymfoomiga (*diffuse large B cell lymphoma*, DLBCL) patsientidel, kelle IPI skoor on 2...5, juhul kui ettevõtte tagab ravimi vastavalt

¹³ <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>

¹⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta874>

konfidentsiaalsele kokkuleppele. Ei ole selge, kas polatuzumabvedotiin koos R-CHP-ga pikendab inimeste elulemust võrreldes R-CHOP-iga. Nõustuti, et POLARIX uuringut ei disainitud patsientide alarühmade võrdlemiseks piisava võimsusega. Subgrupianalüüsid olid uurimuslikud, signaali otsivad ja hüpoteese genereerivad, sündmuste arv ja valimi suurus on piiratud. Lisaks ei näidanud POLARIX-i üldise elulemuse analüüs statistiliselt olulist erinevust polatuzumabvedotiini ja R-CHP vs R-CHOP, kuna usaldusvahemik ületas 1-te, jõudis komisjon järeldusele, et on ebakindel, kas Pola-R-CHP ravil on üldisele elulemuse osas eelis võrreldes R-CHOP skeemiga. Arvestatakse, et tegemist on elu pikendava raviga, kuna selliste patsientide prognoos on kasin (ravimata DLBCL-iga patsiendid, kes saavad R-CHOP raviskeemi, on oodatav eluiga rohkem kui 24 kuud). Seega järeldati, et polatuzumabvedotiin koos R-CHP skeemiga ei vasta eluea lõpu ravimi kriteeriumidele. NICE tõi välja, et vastuvõetav ICER oleks 20 000–30 000£/QALY kohta ning järeldas, et polatuzumabvedotiin koos R-CHP skeemiga on tõenäoliselt kulutõhus.

Šotimaa (SMC, 2023)¹⁵ - Ravim on kättesaadav konfidentsiaalse hinnakokkuleppega *Patient Access Scheme* (PAS) kaudu. Toodi välja, et olemasolevad andmed ei näita Pola-R-CHP ravi üldist elulemuse paranemist võrreldes R-CHOP-iga. Pärast 39,7 kuud kestnud järelkontrolli olid üldised elulemuse tulemused veel ebaküpsed ega vastanud nõuetele, uuringul puudub jõud üldiseks ellujäämiseks isegi lõplikuks analüüsiks. Selle peamise põhjusena võib välja tuua hinnanguliselt 60% ravivastuse, mistõttu peaks statistilise jõu piisavuseks olema suurem uuringusse kaasatud patsientide hulk või veelgi pikem jälgimisperiod. Täiendkulutõhususe määr jääb vahemikku 26 000-35 000 £/QALY kohta.

Kanada (CADTH, 2023)¹⁶ ei hüvita patsientidele polatuzumabvedotiini koos R-CHP skeemiga. Põhjenduseks tuuakse välja, et kliinilise uuringu tõendid näitasid, et 6,6% rohkem patsiente (kellel on äsja diagnoositud mõõduka kuni kõrge riskiga B-suurrakkklümfoom), olid elus haiguse progresseerumiseta 2 aastat pärast ravi Polivyga kombinatsioonis R-CHP võrreldes R-CHOP raviga. Siiski on ebaselge, kas see kliinilises uuringus täheldatud erinevus, tähendab olulist erinevust ka reaalelus. Uuring ei näidanud ka, et Polivy kombineerituna R-CHP-ga pikendaks eluiga võrreldes R-CHOP-iga. Samuti on teadmata, kas Polivy kombinatsioonis R-CHP-ga vähendaks haiguse sümptomeid või parandaks patsientide funktsionaalsust võrreldes R-CHOP-iga, sest nende osas ei olnud kahe rühma vahel erinevusi. Lisaks toodi välja, et GOYA uuringuandmete kaasamist on selle mudeli kontekstis raske kinnitada ja neid ei kaasatud baasstenaariumi analüüsi. Ekspertide poolt teostatud kordusanalüüs näitas, et ICER on 394 163 dollarit QALY kohta (0,19 täiendavat QALY-d) Pola-R-CHP vs R-CHOP. Polatuzumabvedotiini hinnaalandus peaks olema vähemalt 66% (st hind alla 5015\$ 21-päevase tsükli kohta), et Pola-R-CHP oleks kulutõhus 50 000 dollarit QALY kohta.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja on esitanud Tervisekassale kulutõhususe analüüsi, kus hinnatakse polatuzumabvedotiini kulutõhusust R-CHP-ga võrreldes R-CHOP-ga eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakkklümfoomiga patsientidel. Hindamiseks on kasutatud parameetrilist elulemusmudelit ja *cure-mixture* mudelit. Mudel põhineb uuringu POLARIX⁷ (*data cut-off* juuni 2022) ja uuringu GOYA¹⁷ andmetel. Pikaajalise remissiooni hindamiseks on võetud

¹⁵ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/polatuzumab-vedotin-polivy-full-smc2525/>

¹⁶ <https://www.cadth.ca/polatuzumab-vedotin>

¹⁷ Sehn LH et al (2020). A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. *J Hematol Oncol.* Jun 6;13(1):71. doi: 10.1186/s13045-020-00900-7.

konservatiivne lähenemisviis, mis eeldab mõlemas grupis võrdset raviefekti 42 kuu pärast. Lisaks on eeldatud, et patsiendid, kes ei progresseeru või ei sure enne progresseerumisvaba seisundit, võib pidada pikaajalise remissiooniga patsientideks. Mudeli ajahorisont on eluaegne (60 aastat), ravist saadavat kasu ja kulusid on diskonteeritud 5%-ga. Läbiviidud kulutõhususe analüüs näitas, et **Pola-R-CHP-raviga võrreldes R-CHOP raviskeemiga võidetakse ■ eluaastat ja ■ kvaliteedile kohandatud eluaastat ning kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta on ■ €.**

Tervisekassa märkused esitatud analüüsile:

1. Esitatud matemaatiline ekstrapolatsioon põhineb lühikese jälgimisaja andmetel, tulemused on modelleeritud väga pikale ajale (60 aastat), pikaajaline elulemuse kasu ei ole teada. Tervisekassa hinnangul võiks kasutada ka 30 aastast ajahorisonti. Muutes mudeli sisendit (**30 a ajahorisont**) on **ICER_{QALY} ■ eurot (võidetakse ■ eluaastat ja ■ QALY).**
2. Uuringu mediaan jälgimisaeg ei olnud uurijate hinnangul piisaval pikk jälgimisaeg, et tuvastada progressioonivaba elulemuse kasu mõju üldisele elulemusele. Lisaks on üldise elulemuse andmed ebaküpsed. Pola-R-CHP ja R-CHOP ravi OS ei olnud rühmade lõikes statistiliselt erinev, seega on ebakindel, kas Pola-R-CHP ravil on üldisele elulemuse osas eelis võrreldes R-CHOP skeemiga. Lisaks ei võimaldanud uuringus osalejate arv uuringu kõikide tulemusnäitajate osas piisavat statistilist võimsust. Antud asjaolud toovad välja ka kulutõhusust hinnanud riigid.
3. Erinevate allikate kasutamine modelleerimisel suurendab analüüsi ebakindlust. Lisaks põhiuuringule on andmeid kasutatud uurigust GOYA, kus obinutuzumabi + CHOP võrreldi R-CHOP-iga täiskasvanutel varem ravimata DLBCL-ga patsientidel. GOYA uuringu kliinilisi andmeid kasutati PFS-i pikaajaliste ekstrapolatsioonide kinnitamiseks. Uuringul oli pikem jälgimisaeg kui POLARIX-il (kuni 78,2 kuud, mediaan 47,4 kuud) ning mõlemas uuringus olnud PFS-id olid sarnased: R-CHOP uuringus POLARIX vs GOYA HR: 1,04 (0,81-1,33), kuid OS-i puhul oli erinevus kahe R-CHOP haru vahel juba suurem- 0,77 (0.55, 1.09). Lisaks saadi GOYA-st ka kasulikkuse (*utility*) andmed.
4. Mudelis on näidatud üldise elulemuse osas mõningast paremust Pola-R-CHP ravi korral, kuid kuna uuringus ei olnud esmase jälgimisaja korral OS rühmade lõikes statistiliselt erinev ning 39,7-kuulise mediaaniga jälgimisaja korral olid tulemused sarnased (mediaan OS oli saavutamata), tundub see väheusutav. Mudelis on võimalik uuringu andmetele tuginedes OS kasu mitte sisse arvestada. Sellisel juhul on kulutõhusus:
 - **60a** ajahorisondi korral **ICER_{QALY} ■ eurot, võidetakse xxx eluaastat ja ■ kvaliteedile kohandatud eluaastat**
 - **30a** ajahorisondi korral **ICER_{QALY} ■ eurot, võidetakse xxx eluaastat ja ■ kvaliteedile kohandatud eluaastat**

Uuringu tulemused on küll näidanud Pola-R-CHP raviskeemi korral pikemat progressioonivaba elulemust, kuid siiski on esitatud majandusmudeli põhjal ebaselge ning valitseb ebakindlus usaldusväärset elulemuskasu hindamisel ja seetõttu ka kulutõhususe hindamisel. Pikaajalised elulemuse andmed pole veel teada (uuringu *final data collection* 27.06.2024).

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul on Eestis aastas 50 patsienti, mis on prognoositud arvestades, et vastavalt avaldatud andmetele ja varasematele praktikatele on vajadus Pola-R-CHP kasutamiseks eeskätt kõrgema riskiga patsientidel IPI skooriga ≥ 2 , hilisemas staadiumis haigusega, mitte-double-

hit/triple-hit lümfoomiga. Tuginedes TAI andmetele saab Eestis DLBCL esmasdiagnoosi ~100 patsienti aastas, mis on olnud suhteliselt muutumatu aastatel 2011-2020, selle arvu olulist muutumist ei prognoosita. Esmasdiagnoosi saanutest ~10% saab ainult sümptomaatilist ravi ja vähivastast ravi alustatakse vastavalt ~90% patsiendil. Vähivastast ravi alustavatest patsientidest ~5% on haprad ning ei sobi seetõttu ei R-CHOP ega Pola-R-CHP raviskeemiks. Mittehabrastest patsientidest ~70% ehk 60 patsienti on IPI skooriga 2...5. Enamusel IPI 2...5 skooriga patsientidest on haigus hilisemas staadiumis (POLARIX uuringus oli 88...89%-l patsientidest III-IV staadiumi haigus); II staadiumis ja ulatusliku mesenteriaalse haaratusega või III-IV staadiumis haigusega patsiente on hinnanguliselt 85...90% ehk 51...54 patsienti. Pola-R-CHP raviks sobimatu double-hit/triple-hit lümfoom on ~5%-l patsientidest, ülejäänud 95% võiksid saada Pola-R-CHP. **Seega on Pola-R-CHP ravi vajavate patsientide hulgaks igal aastal (sh 1.-4. aastal) hinnatud ~50. Iga patsient vajab 6 polatuzumabi sisaldavat ravitsükli. Teenuse osutamise kordade arvuks kujuneb: 50 patsienti x 6 tsükli = 300 ravijuhtu aastas.** Teenust vajavate patsientide arv aastate lõikes ei muutu. Iga patsient saab maksimaalselt 6 polatuzumabvedotiini sisaldavat ravikuuri. Tervisekassa statistikale tuginedes on patsientide prognoos realistlik. Taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuskoodis olevate raviskeemide asemel uue, efektiivsema skeemi kasutamisega olemasolevatel ja juba ravitavatel patsientidel.

Tabel 1. R-CHOP skeemi maksumus

R-CHOP***** (C1-6)		1 mg (€)	mg*	1 ravitsükli kulu (€)
	tsüklofosfamiid i.v.	0,0165244	1350	22,30794
	vinkristiin i.v.	3,1392	2,52	7,910784
	doksorubitsiin i.v.	0,231625	90	20,84625
1.-6.tsükli 1.-5. päeval	prednisoloon p.o.	0,0068888	360	2,479968
	rituksimab s.c.	1,200790714	189,0612721	227,02302
6 ravitükli kulu (€)				280,57
2 tsükli (C7-8 1.nädal) (€)	rituksimab i.v.	0,3003	1350	405,3983
Kokku				685,97
8 tsükli kulu kokku (€)				2 369,37

Tabel 2. R-CHP skeemi maksumus

R-CHP		1 mg (€)	mg*	1 ravitsükli kulu (€)
	tsüklofosfamiid i.v.	0,0165244	1350	22,30794
	doksorubitsiin i.v.	0,231625	90	20,84625
1.-6.tsükli 1.-5. päeval	prednisoloon p.o.	0,0068888	360	2,479968
	rituksimab s.c.	1,200790714	189,0612721	227,02302
6 ravitükli kulu (€)				272,66
2 tsükli (C7-8 1.nädal) (€)	rituksimab s.c.	0,3003	1350	405,3983
Kokku				678,06
8.tsükli kulu kokku (€)				2 314,00

Tabel 3. Ravimi kulu ravikindlustusele (arvestades pakutud püsiallahindlust)

Polatuzumabvedotiin	140mg viaal	30mg viaal
1mg*		
mg*		
N1 maksumus		
Ühes tsükli lähed vja viaale		
Kokku mg vja		
1 ravitsükli kulu (€)		
6 ravitükli kulu (€)		
Pola-R-CHP		
1 patsiendi ravikuuri kulu (€)		
50 patsiendi ravikuuri kulu (€)		
Lisakulu 1 pt (€)		
Lisakulu 50 pt (€)		

Ühe patsiendi ravikuuri maksumus oleks ca ■■■-■■■ eurot. Võttes arvesse asjaolu, et taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuskoodis olevate raviskeemide asemel uue skeemi kasutamiselega olemasolevatel ja juba ravitavatel patsientidel, oleks Polivy kasutuselevõttust tulenev lisakulu hinnanguliselt ühe patsiendi kohta ■■■■■ eurot ning 50 patsiendi korral ■■■-■■■ eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – on vähetõenäoline, kuna teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse kasutamisele peaksid kehtima järgnevad rakendustingimused:

Polatuzumabvedotiin kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (R-CHP) on näidustatud eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakkklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidele. Ravimit Polivy rakendatakse kuni 6 ravitsükli patsiendi kohta. Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Hematoloogide Seltsiga.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakkklümfoomi ravikuur polatuzumabvedotiini ja immuunkemoteraapiaga	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Jah	
Kulutõhusus	Tervisekassa kordusanalüüsil: 30 a ajahorisondi korral ICER _{QALY} ■■■ eurot OS kasu mitte arvestades: 60a ajahorisondi korral ICER _{QALY} ■■■ eurot 30a ajahorisondi korral ICER _{QALY} ■■■ eurot	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	Taotleja prognoosib ~50 patsienti aastas Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 300	
Teenuse piirhind	1 ravikuuri maksumus: ühe patsiendi kohta minimaalselt ■■■ eurot	
Kohaldamise tingimused	Polatuzumabvedotiin kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (R-CHP) on näidustatud eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakkklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidele. Ravimiteenust rakendatakse kuni 6 ravitsükli patsiendi kohta. Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Hematoloogide Seltsiga.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Võttes arvesse asjaolu, et taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuskoodis olevate raviskeemide asemel uue skeemi kasutamiselega olemasolevatel ja juba ravitavatel patsientidel, oleks Polivy kasutuselevõttust tulenev tulenev lisakulu hinnanguliselt 1 patsiendi kohta ■■■ eurot ning 50 patsiendi korral ■■■ miljonit eurot.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakkklümfoomi ravikuur polatuzumabvedotiini ja immuunkemoteraapiaga“ eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakkklümfoomiga patsientidel. Peamise ohutust ja tõhusust hindava uuringuna on välja toodud III faasi rahvusvahelise mitmekeskuselise randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrolliga POLARIX uuringu tulemused, kus polatuzumabvedotiini sisaldavat Pola-R-CHP raviskeemi võrreldakse otsese võrdluse teel ravi R-CHOP skeemiga.	

	<p>Uuringu tulemustest võib järeldada, et PolaR-CHP pakub patsientidele R-CHOP-iga sarnase ohutusprofiili juures statistiliselt ja kliiniliselt olulist paremust haiguse progressioonide ja retsidiivide vähenemise näol ja potentsiaalselt kehvema ravitulemusega raviliinide kasutamise vajaduse vähenemist. Kuid pikaajalised elulemused andmed ei ole teada, mistõttu on esitatud majandusmudeli põhjal ebaselge ning valitseb ebakindlus usaldusväärset elulemuskasu ja kulutõhususe hindamisel. Tervisekassa hinnangul jäävad ICER_{QALY} väärtused vahemikku ■■■-■■■ eurot. Taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuskoodis (teenus 308R) olevate raviskeemide asemel uue skeemi kasutamisega olemasolevatel ja juba ravitavatel patsientidel. Polivy kasutuselevõttust tulenev lisakulu hinnanguliselt oleks ühe patsiendi kohta ■■■■■ eurot ning 50 patsiendi korral ■■■-■■■ eurot.</p>
--	--