

1. Olete kirjeldanud, et glofitamab on näidustatud r/r DLBCL-i raviks patsientidele, kes on saanud eelnevalt vähemalt kaks ravirida ehk alates kolmandast ravireast. Eestis on hetkel DLBCL-i kolmandas raviliinis rahastatud rituksimabi, bendamustiini ja polatuzumabvedotiini kombinatsioon, rituksimabi-bendamustiini kombinatsioon ja piksantroon. Kas ja kui palju vähendaks glofitamabi rahastusele võtmine eelnevalt loetletud ravivõimaluste kasutamist?

Jah, vähendaks.

Kui glofitamab oleks rahastatud, väheneks praegu kolmandas raviliinis rahastatud raviskeemide (Pola-BR, RR ja piksantroon) kasutus, kuna nende asemel kasutataks kolmandas raviliinis võimalusel glofitamabi kui potentsiaalselt efektiivsemat ravivõimalust.

Eesti Hematoloogide Seltsi juhatuse esimehe dr Mari Punabi hinnangul kahaneb piksantrooni ja BR kasutus kolmandas raviliinis pärast Pola-BR rahastamist eeldatavalt marginaalseks. Piksantroon ja BR on sisuliselt suboptimaalne ravi, mis on suunatud palliatsioonile ja mitte tervistumisele, mistõttu efektiivsemate ravivalikute olemasolul ei ole põhjust neid kasutada. Patsiendid, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilikud, kuid on heas või rahuldavas üldseisundis (ECOG 0–2), saavad alates jaanuarist 2024 teises reas BR asemel BR ja polatuzumabvedotiini kombinatsiooni (ehk Pola-BR), mida kolmandas reas enam ei korrata. Seega jääks glofitamabi rahastusele võtmise korral r/r DLBCL kolmandas ravireas kasutusele eelkõige glofitamabi monoterapia. Pola-BR valik kolmandas raviliinis jääks üksikutele patsientidele, kes pole jõudnud autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisele ja on teises raviliinis saanud muud ravi kui BR. Autoloogse siirdamise järgse retsidiivi korral on valik Pola-BR ja glofitamabi vahel, kus glofitamab-ravi võiks sobida kuni 2/3-le patsientidest.

2. Olete kirjeldanud, et aastatel 2022-2023 sai glofitamabi 9 Eesti patsienti *compassionate use* programmi raames. Kas on võimalik välja tuua, kaua nende patsientide ravi kestis, millises ravireas ravi toimus ja millised olid ravitulemused?

3. Olete kirjeldanud, et otsesed võrdlusuuringud glofitamabi ja Eestis kasutatavate alternatiivide vahel puuduvad ning seetõttu viidi läbi kaudne võrdlusanalüüs Pola-BR, BR, piksantrooni jt ravimitega. Kas oleks võimalik esitada kaudse analüüsi arvulised väärtused PFS ja OS osas:

- glofitamab vs pola-BR;

- glofitamab vs BR;

- glofitamab vs piksantroon.

Võrdlused viidi läbi sobitatud-kohandatud kaudsete võrdlustena (matched-adjusted indirect comparison, MAIC) (glofitamab vrs piksantroon ja BR) ja tõenäosuspõhiste analüüsidenä (propensity score analysis, PSA) (glofitamab vrs BR ja Pola-BR).

Sobitatud-kohandatud kaudsetel võrdlustel olid nii OS-i kui PFS-i riskitiheduse suhe (HR) tugevalt glofitamabi kasuks nii võrrelduna piksantrooni kui BR-ga, nii kohandamata kui kohandatud baasmudelites.

Tõenäosuspõhistel analüüsidel olid OS-i ja uurijate hinnatud PFS-i riskitiheduse suhe võrdluses BR-iga kohandamata baasmudelites tugevalt glofitamabi kasuks, sõltumatu hindamiskogu hinnatud PFS-i riskitiheduse suhe oli numbriliselt glofitamabi kasuks.

Tõenäosuspõhistel analüüsidel olid OS-i ja nii uurijate kui sõltumatu hindamiskogu hinnatud PFS-i riskitiheduse suhe glofitamabi ja Pola-BR võrdluses numbriliselt glofitamabi kasuks nii kohandamata baasmudelil, sobitatud valimis kui IPTW (inverse probability of treatment weighting) valimis.

Täpsed arvulised väärtused OS ja PFS osas on toodud järgnevas tabelis.

Võrdlusravi (andmete allikas)	Võrdlus- meetod	HR hindamise meetod	MAIC / PSA baasotsenaariumi glofitamab vs võrdlusravi võrdluse tulemused	
			OS	PFS
Piksantroon Eyre 2016 (n=90) 2L+ RR DLBCL patsiendid	MAIC	HR (95% CI) kohandamata Cox/logistilise regressiooni mudeli põhjal	0,325 (0,229 – 0,462)	0,426 (0,312 – 0,582) [INV]
		HR Bootstrap-mediaan (95% protsentili CI) kaalutud Cox/logistilise regressiooni mudeli põhjal	0,379 (0,239 – 0,585)	0,446 (0,300 – 0,675) [INV]
BR Hong 2018 (n=58) 2L+ RR DLBCL patsiendid	MAIC	HR (95% CI) kohandamata Cox/logistilise regressiooni mudeli põhjal	0,534 (0,374 – 0,762)	0,677 (0,481 – 0,953) [INV]
		HR Bootstrap-mediaan (95% protsentili CI) kaalutud Cox/logistilise regressiooni mudeli põhjal	0,573 (0,436 – 0,742)	0,644 (0,486 – 0,839) [INV]
BR GO29365 3L+ DLBCL patsientide kohort	PSA	Kohandamata (n=161)	0,54 (0,32 – 0,94)	0,59 (0,36 – 0,96) [INV] 0,71 (0,42 – 1,20) [IRC]
Pola-BR GO29365 3L+ DLBCL patsientide kohort	PSA	Kohandamata (n=233)	0,94 (0,67 – 1,33)	0,95 (0,70 – 1,29) [INV] 0,97 (0,71 – 1,33) [IRC]
		Optimaalne paaride sobitamine pluss ühismuutuja kohandamine (n=84 Glofitamab, 84 Pola-BR)	0,71 (0,46 – 1,13)	0,72 (0,50 – 1,15) [INV] 0,73 (0,50 – 1,17) [IRC]
		IPTW (ESS = ~129 Glofitamabi ja ~56,9 Pola-BR jaoks)	0,84 (0,57 – 1,26)	0,93 (0,66 – 1,31) [INV] 0,91 (0,64 – 1,28) [IRC]

CI - usaldusvahemik; ESS – efektiivne valimi suurus (*effective sample size*); HR – riskitiheduste suhe; INV – uurijate hinnatud; IPTW – ravi kaalumise pöördvõrdeline tõenäosus (*inverse probability of treatment weighting*); IRC – sõltumatu hindamiskogu; MAIC - sobitatud-kohandatud kaudne võrdlus (*matching-adjusted indirect comparison*); OS – üldine elulemus; PFS – progressioonivaba elulemus; PSA - tõenäosuspõhine analüüs (*propensity score analysis*).

Glofitamabi kasuks võrdlustulemused on tähistatud rohelisega.

Kaudsete võrdluste tulemused viitavad, et glofitamabi monoterapia on tõhusam kui Eestis hetkel kasutatavad r/r DLBCL 3+ raviliini alternatiivid.