

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Retsidiveerunud või refraktaarse diffuusse B-suurrakklümfoomi ravi glofitamabiga, 2,5mg
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1593
Kuupäev	8.05.2024

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Difuusne B-suurrakklümfoom (DLBCL) on 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 kasvajate 5 aasta elulemus kuni 60%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 tsüklofosfamidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisolooniga), millega terveneb lümfoomist umbes 60% patsientidest. Parim võimalus DLBCL-ist terveneda on esimeses ravireas, iga järgneva raviliiniga on ravitulemused halvemad. Kolmandas ravireas kasutatavate ravimskeemide eesmärk on sisuliselt palliatiivne ning lootust tervenemiseks ei ole. Retsidiveerunud või ravirefraktaarse haiguse korral on elulemus seega madal ning raviga kaasneb märkimisväärne koormus ja toksilisus. Seetõttu püsib vajadus tervistava ja haiguse progresseerumist peatava retsidiveerunud või refraktaarse DLBCL-i ravi järele.

Taotleja annab korrektse ja adekvaatse ülevaate nii haiguse olemusest kui selle raviga seotud väljakutsetest, mis vastavad nii kirjanduses avaldatule kui ka Eesti tingimustele. Hindan näidustust retsidiveerunud või refraktaarse diffuusse B-suurrakklümfoomi raviks glofitamabiga, 2,5 mg, põhjendatuks ja asjakohaseks.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

DLBCL on agressiivne lümfoomivorm, mille sümptomiteks on valutu lümfisõlmede suurenemine ühes või mitmes keha piirkonnas, mis avaldub kiirelt suureneva massina. Lümfisõlmede suurenemise lokaalsed sümptomid võivad muu hulgas olla valu, ümbritsevatele kudedele/organitele ja suureneva massi survest tingitud funktsionaalsed häired. Niinimetatud B-sümptomitena võivad kaasneda öine liighigistamine, seletamatu kehakaalu langus ja palavik, mis ei ole seotud

infektsioonidega. Lisaks luuüdi puudulikkuse ja psühholoogilised mõjud (mh unetus, ärevus, pidev hirm retsidiivi ja surma ees). Kurnav on nii haigus kui selle ravi, mis kokkuvõttes halvendavad oluliselt tervisega seotud elukvaliteedi (HRQoL) erinevaid aspekte, sh füüsilist funktsiooni ja jõudlust³.

Tervise Arengu Instituudi uuringu “Vähk Eestis: haigestumus 2020, elulemus 2016–2020 ja hematoloogilised kasvaja 2011–2020“ andmetel diagnoositi Eestis aastatel 2011–2020 keskmiselt 94 kuni 98 DLBCL-i esmasjuhtu aastas². DLBCL-i haigestumus tõuseb vanusega, enamasti diagnoositakse haigus vanuses 65–74 aastat⁴.

Standardina DLBCL-i esmavaliku ravis kasutatakse immuunkemoteraapiat R-CHOP skeemiga (rituksimab kombineerituna tsüklofosfamidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisolooniga), sellega terveneb umbes 60% patsientidest. Viimastel aastatel on paljudes riikides saanud uueks esmaliini standardraviks Pola-R-CHP skeem (polatuzumabvedotiin kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamidi, doksorubitsiini ja prednisolooniga), mis näitas POLARIX topeltpimedas platseebokontrollitud III faasi uuringus olulist progressioonivaba elulemuse paremust võrreldes standardse R-CHOP skeemiga, aga mis Eestis veel rahastatud ei ole⁵. Kuigi DLBCL-i ravi eesmärgiks on tervistumine, esineb umbes 40%-l patsientidest kas esmane refraktaarsus kasutatud esmavaliku ravimitele või ravivastuse saavutamisele järgnev haiguse taasteke ehk retsidiiv, mis on DLBCL-i suhteliselt kõrge suremuse peapõhjuseks. Halvemaid ravitulemusi on kirjeldatud teatud kõrge riskiga patsiendirühmades, nt aktiveeritud B-rakulist tüüpi (activated B-cell-like, ABC) või MYC/BCL2 topeltekspressiooniga lümfoomi (double-expressor lymphoma, DEL) korral. 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 remissoon on eeldatavalt püsiv^{6–8}.

Retsidiveerunud või ravirefraktaarse haiguse (r/r DLBCL) korral on elulemus enamasti madal. Iga järgmise raviliiniga on ravitulemused ja prognoos halvem. Võimalus pikaajaliseks tervistumiseks väheneb iga järgneva raviliiniga; enamik patsiente, kellel on retsidiveerunud või ravirefraktaarne DLBCL, kogevad veel retsidiive või surevad lümfoomi tõttu⁹. Haiguse progressiooniga kaasneb suurem risk kõrvaltoimete tekkeks ja suurem ravikoormus¹⁰. Haigusega kaasnevad kõrged otsesed ja kaudsed kulud tervishoiusüsteemile^{11,12}. Ravile mittereageerimise, lümfoomi esimese retsidiivi või algselt väga agressiivsete lümfoomi vormide korral kasutatakse noorematel ja oluliste terviseprobleemideta patsientidel teise valikuna nn „päästvaid“ raviskeeme (sagedamini rituksimabi kombinatsioonis platinapreparaatidel põhineva polükemoteraapiaga, randomiseeritud uuringutes pole seni tõestatud ühegi raviskeemi paremust teiste suhtes) ja seejärel konsolidatsiooniks kõrgdoosis keemiaravi koos vereloome tüvirakkude siirdamisega (autologous stem cell transplant, ASCT), millega võib lümfoomist tervistuda 30–40% ravitud patsientidest. Siirdamisjärgselt kirjeldatakse siiski haiguse retsidiive kuni 50% juhtudel. Vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobivatel patsientidel (vanuse, kaasuvate haiguste tõttu) kasutatakse teises ravireas ka rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni ning rituksimabi, bendamustiini ja polatuzumabvedotiini kombinatsiooni (viimane saab eeldatavasti Eestis rahastuse 2024. aastal).

Taotleja hindab, et glofitamabi sisaldava teenuse lisamine tervishoiuteenuste loetellu aitaks parandada retsidiveerunud või ravirefraktaarse difuusse B-suurrakk-lümfoomiga (r/r DLBCL) patsientide ravivõimalusi.

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

Otsing PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) märksõnadega „relapsing refractory dlbcl glofitamab“ ja valikukriteeriumitega „täistekstina kättesaadav“ ja „kliinilised uuringud“ annab vastuseks ühe artikli – glofitamabi r/r DLBCL näidustuse registreerimisuuringu NP30179 tulemused¹³.

NP30179 (NCT03075696) oli mitmekeskuseline, avatud disainiga annuse eskaleerimisega, mitme kohordiga I/II faasi uuring. Uuringu I faasis hinnati glofitamabi ohutust, farmakokineetikat ja maksimaalset talutavat annust r/r B-lümfootsütaarse NHL-iga patsientidel. II faasi üheharulises uuringus hinnati glofitamabi monoterapia ohutust ja efektiivsust DLBCL-iga patsientidel, kes on saanud vähemalt kaks eelnevat raviliini. Taotleja on teinud uuringust korrektse ja piisava detailsusega ülevaate, sestap alljärgnevalt lühike kokkuvõte.

Uuringusse kaasati 155 patsienti, kellest 154 said ravi. Kaasatud patsiendid olid rasked ja uuringule eelnevalt intensiivselt ravitud: üle pooltel patsientidest oli IV staadiumi kasvaja, 42%-l suure kasvajamassiga haigus, 58%-l primaarselt refraktaarne haigus ja 86%-l refraktaarsus viimasele eelnenud ravile, iga kolmas patsient oli saanud CAR-T-raku ravi ja iga viies patsient läbinud autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise. Uuring viidi läbi peamiselt Euroopas ja Austraalias. Kuna tegemist oli üheharulise uuringuga, siis puudus kontrollgrupp.

Esmane tulemusnäitaja oli sõltumatu hindamiskogu (independent review committee, IRC) poolt hinnatud täieliku ravivastuse määr (complete response, CR). CR oli defineeritud kui patsientide osakaal, kelle parim objektiivne ravivastus oli CR. Esmasel efektiivsuse analüüsil võrreldi uuringu esmast tulemusnäitajat eeldefineeritud täieliku ravivastuse määra ajaloolise kontrolliga, 20%-lise täieliku ravivastusega, mis oli eelnevalt leitud 19 r/r DLBCL uuringu meta-analüüsil.

12,6-kuulise jälgimisaja mediaani korral saavutas IRC hinnangul täieliku ravivastuse 61 glofitamabi monoterapiaga ravitud patsienti ehk 39% patsientidest (95% CI 32–48). Kirjeldatud CR määr oli oluliselt kõrgem kui eeldefineeritud 20%-line ajalooline CR kontroll ($p < 0,0001$), sellest järeldub, et uuring oli eeldefineeritud esmase efektiivsuse tulemusnäitaja osas edukas.

Peamised teised tulemusnäitajad olid IRC ja uurijate hinnatud objektiivne ravivastuse määr (objective response rate, ORR), täieliku ravivastuse kestus (duration of complete response, DOCR), progressioonivaba elulemus (progression free survival, PFS) ja üldine elulemus (overall survival, OS).

Jälgimisaja mediaanväärtuse 12,6 kuu juures, oli IRC hinnangul objektiivse ravivastuse saavutanud 52% patsientidest ja uurijate hinnang samas suurusjärgus. Ravivastuse kestuse mediaan oli IRC hinnangul 18,4 kuud. Täieliku ravivastuse kestuse mediaanini (IRC hinnatuna) andmeanalüüsi ajaks ei jõutud. Ravivastuse säilitas vähemalt 12 kuuks 78% täieliku ravivastuse saavutanutest ja 64% kõigist ravivastuse saavutanutest. PFS mediaan oli IRC hinnangul 4,9 kuud, 12 kuu PFSi saavutas 37% patsientidest.

OS mediaan oli 11,5 kuud, 12. kuu OS oli 50%.

Ravile vastavad patsiendid saavutasid ravivastuse reeglina kiiresti- mediaanaeg esmase ravivastuseni ja esmase täieliku ravivastuseni oli 42 päeva.

Eeldefineeritud alarühmaanalüüsil täheldati täieliku ravivastuse määra 20-71% erinevates patsientide alarühmades. Retsidiveerunud haigusega patsientidest saavutas täieliku ravivastuse 70% patsientidest vs 34% ravirefraktaarsetest patsientidest.

Täielikku ravivastust täheldati patsientidel sõltumata haiguse histoloogilisest alatüübist, v.a. kõrgmaliigse (high-grade) B-rakk-lümfoomi korral.

Pikemate jälgimisaja mediaanidega järgmiste vaheanalüüside suuliselt ettekantud ja posterettekannetena erialakongressidel avaldatud tulemused viitavad glofitamabi ravivastuse püsivusele. Enamus patsiente, kellel oli ravi lõpus täielik ravivastus, olid jätkuvalt remissioonis ka 21,2 ja 25,8 kuu pikkuste mediaanjälgimisaegade korral.

Arvestades DLBCLi muidu halba prognoosi 3. ja järgnevate raviridade korral on glofitamabi ravi efektiivne ning avaldatud andmed näitavad, et fikseeritud kestusega glofitamabi monoterapiaga võib retsidiveerunud või refraktaarse DLBCL-i korral saavutada soodsaid pikaajalisi tulemusi.

Glofitamabiga pole teostatud otseseid võrdlusuuringuid alternatiivsete raviskeemidega, kuid taotleja on lisaks eelmainitud uuringule esitanud ka kaudse analüüsi arvulised väärtused PFS (progression-free survival, progressioonivaba elulemus) ja OS (overall survival, üldine elulemus) osas (Tabel 1). Võrreldi glofitamabi Eestis kasutatavate alternatiividega pola-BR (polatuzumabvedotiin kombinatsioonis rituksimabi ja bendamustiiniga), BR (rituksimabi ja bendamustiini kombinatsioon) ja piksantron. Nende kaudsete võrdlustulemuste alusel võib öelda, et glofitamabi monoterapia on tõhusam kui r/r DLBCL 3+ raviliini alternatiivid, mis on Eestis hetkel kasutusel.

Tabel 1. Glofitamabi kaudne võrdlus teiste Eestis kasutusel olevate 3+ raviliini alternatiividega

Võrdlusravi (andmete allikas)	Võrdlus- meetod	HR hindamise meetod	MAIC / PSA baasotsustamisi glofitamab vs võrdlusravi võrdluse tulened	
			OS	PFS
Päksantroon Eyve 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 ühisannuja 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 - riskiheduste suhe; INV - uurijate hinnatud; IPTW - ravi kaalumise pöördvõrdeline tõenäosus (*inverse probability of treatment weighting*); IRC - sõltumatu hindamiskohort; MAIC - sobitatud-kohandatud kaudse võrdluse (*matching-adjusted indirect comparison*); OS - üldine elulemus; PFS - progressioonivaba elulemus; PSA - tõenäosuspõhine analüüs (*propensity score analysis*).

Glofitamabi kasuks võrdlusetulemused on tähistatud rohelisega.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Kõrvaltoimeid esines 99%-l patsientidest (Tabel 2), kuid vaid 14 patsienti (9%) loobusid glofitamabist tingitud kõrvaltoimete tõttu ravist.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid tsütokiini vabanemise sündroom (CRS) (63%), neutropeenia (38%), aneemia (31%) ja trombotsütopeenia (25%).

Kõige sagedasemad tõsisemad kõrvaltoimed olid CRS (21%), sepsis (4%), kasvaja ägenemisreaktsioon (*tumor flare*) (3%), COVID-19 pneumoonia (3%) ja COVID-19 (3%).

Raskeid (≥ 3 . raskusastmega) kõrvaltoimeid kirjeldati 62% patsientidest. Kõige sagedasemad 3. või 4. astme kõrvalnähud oli neutropeenia (27%), trombotsütopeenia (8%) ja aneemia (6%).

Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid (v.a. haiguse progressiooni tõttu) raporteeriti 8 patsiendil (5%): COVID-19 pneumoonia 3-l, COVID-19 2-l, sepsis 2-l ja deliirium 1-l patsiendil; uurijate hinnangul ei olnud ükski surmajuhtum seotud glofitamab-raviga.

Tabel 2. Kõrvaltoimed kõikidel glofitamabiga ravitud patsientidel

Event	Patients (N = 154)
	no. (%)
Any adverse event	152 (99)
Most common adverse events	
Cytokine release syndrome, per ASTCT	97 (63)
Cytokine release syndrome, per Lee et al. ²⁸	101 (66)
Neutropenia	58 (38)
Anemia	47 (31)
Thrombocytopenia [†]	38 (25)
Any glofitamab-related adverse event	140 (91)
Any grade 3 or 4 adverse event	87 (56)
Most common grade 3 or 4 adverse events	
Neutropenia	41 (27)
Anemia	10 (6)
Thrombocytopenia	12 (8)
Any glofitamab-related grade 3 or 4 adverse event	64 (42)
Any serious adverse event	73 (47)
Most common serious adverse events [‡]	
Cytokine release syndrome, per ASTCT	32 (21)
Sepsis	6 (4)
Tumor flare	5 (3)
Covid-19–related pneumonia	5 (3)
Covid-19	4 (3)
Adverse events of special interest	
Cytokine release syndrome, grade ≥ 2 per ASTCT	24 (16)
Cytokine release syndrome, grade ≥ 2 per Lee et al. ²⁸	28 (18)
Infection, any grade	59 (38)
Neurologic event, grade ≥ 2	23 (15)
Event grade consistent with ICANS, any grade [§]	12 (8)
Tumor flare, grade ≥ 2	11 (7)
AST, ALT, or total bilirubin elevation, grade ≥ 2	11 (7)
Febrile neutropenia, grade ≥ 3	4 (3)
Tumor lysis syndrome, grade ≥ 3	2 (1)
Any grade 5 adverse event	8 (5)
Any glofitamab-related grade 5 adverse event	0
Any adverse event leading to discontinuation of glofitamab	14 (9)
Any glofitamab-related adverse event leading to discontinuation of glofitamab	5 (3)
Any adverse event leading to interruption in glofitamab treatment	28 (18)
Any glofitamab-related adverse event leading to interruption in glofitamab treatment	14 (9)

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

On olemas tõendus põhised andmed kliinilise uuringu alusel nagu eespool kirjeldatud.

6. Tõendus põhised võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Tõendus põhiseks alternatiiviks glofitamabile on polatuzumabvedotiin kombinatsioonis rituksimabi ja bendamustiiniga (Pola-BR), mis on Eestis alates 2024. aastast rahastatud rahastatud ravimiteenusena 418R „Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-

suurrakklümfoomi ravi polatuzumabvedotiiniga, 10 mg“. Kuna tegemist on uue ravimiteenusega, siis hetkel ei ole võimalik öelda, milliseks kujuneb selle kasutamise kogemus Eestis.

Lisaks on sisalduvad ravimiteenuses 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur,, rituksimabi ja bendamustiini kombinatsioon (BR) ja piksantroon. Kumbki aga ole sisuliseks alternatiiviks glofitamabile- tegemist on suboptimaalse, sisuliselt palliatiivse, raviga.

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

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2023. aastal välja antud B-rakuliste lümfoomide ravisuunistes on glofitamab soovitatud DLBCL raviks 3. ja enamas ravireas pärast vähemalt kahte süsteemse ravi rida, sh patsientidel, kelle haigus progresseerub pärast siirdamist või CAR-T-raku ravi, soovituse tugevus ja tõendus põhiseaste 2A. Lisaks on soovitatud Pola-BR DLBCL 2. ravireas kui üks kolmest eelistatud raviskeemist patsientidel, kes ei ole siirdamiseks sobilikud kandidaadid ning kui sildamisravi CAR-T-raku ravile, kuid ei ole soovitatud DLBCL 3. ja enamas ravireas (kõik 2A taseme soovitusel). DLBCL 3. ja enamas ravireas on lisaks glofitamabile soovitatud veel: aksikabtagentsiloleutseel, lisokabtageenmaraleutseel, tisageenlekleutseel, eporitamab, lonkastuksimabtesiriin, selineksoor, millest kõik on samuti 2A taseme soovitusel, kuid ükski neist ei ole Eestis rahastatud.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja õiged, võtavad arvesse tavapraktikat Eestis ning kliinilises uuringus kirjeldatud kõrvaltoimeid ning nende ennetamise, märkamise ning ravimise soovitusi vastavalt kirjandusele.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Taotleja poolt välja toodud teenust osutavatel tervishoiuasutustel on olemas varasem kogemus sarnaste raviskeemidega ning valmisolek teenuse osutamiseks.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Kuigi glofitamabi sisaldavat teenust ei ole varasemalt Eestis Tervisekassa poolt rahastatud, siis on taotleja andmetel nii PERHi kui TÜKi hematoloogiakeskustes kogemus glofitamabi kasutamisega olemas. Aastatel 2022-2023 sai 9 Eesti patsienti glofitamabi *compassionate use* programmi raames. Kahjuks ei ole täpsustatud, millises ravireas glofitamabi kasutati, millised olid ravitulemused ning ravi kestus.

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

Taotluses esitatud hinnang on adekvaatne ja võtab arvesse haigestumist, mis on Eestis olnud viimase aastakümne jooksul üsna stabiilselt veidi alla 100 esmasjahu aastas. Lisaks on korrektselt arvesse võetud ravivastuse määra eelnevate raviridade ravimitele ja sobivust taotletava ravimiteenuse jaoks. Kirjanduse andmeid on arvesse võetud ka teenuse keskmise kasutuskordade arvu hindamisel patsiendi kohta. Kokkuvõttes on taotletava ravimiteenuse

näol tegemist fikseeritud pikkusega raviga, mille maksimumkestus on 8,5 kuud ning milleks on taotleja hinnangul sobilikud aastas umbes 8 patsienti.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Glofitamabi esimese ravitsükli esimesel päeval manustatakse ühekordselt eelravi 1000 mg obinutuzumabiga et vähendada tsütokiini vabastamise sündroomi teket glofitamabravi jooksul.

Hetkel on obinutuzumab Eestis rahastatud ravimiteenustega 256R ja 257R follikulaarse lümfoomi ja kroonilise lümfoidse leukeemia näidustustel, seega glofitamabi ühekordse eelravi jaoks oleks vajalik obinutuzumabi kasutamise lubamine ka r/r DLBCL näidustusel (kas läbi ravimiteenuse 256R või 257R või spetsiaalselt loodud uue ravimiteenuse kaudu).

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Vastavalt eelmainitule lisandub obinutuzumabi kasutamise ravimiteenus kas eraldiseisva teenusena või olemasolevate ravimiteenuste näidustuse laiendamise kaudu.

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

Uus teenus asendab osaliselt (konkreetsetel r/r DLBCL-iga patsientidel 3+ raviliinis) teenuskoodi 308R või 418R.

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

Ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuste loetelus olevate raviskeemide asemel uue, efektiivsema ravimi kasutamisega olemasolevatel ja juba ravitavatel patsientidel.

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

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

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Vastavaid tõenduspõhiseid andmeid ei ole.

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

Patsiendi omaosalus ei ole kohane, sest lisaks haigusest tingitud elukvaliteedi ja tööväime langusele peavad osad patsiendid tegema ka lisakulutusi ravimiteenuse saamiseks vajalikku tervishoiuasutusse minemiseks. Taotletav ravimiteenusel on potentsiaali pakkuda ravirefraktaarse või retsidiveerunud DLBCL-i patsientidele senisest paremat ravivõimalust.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Teenuse väär-, ala- või liigkasutamine ei ole tõenäoline, sest teenuse osutamise näidustus on on reguleeritud ning teenust osutavad väljaõppega meditsiinitöötajad tervishoiuasutustes.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupäral puudub mõju ravi tulemustele.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenust osutavad piirkondlikud haiglad, kus on olemas infrastruktuur, kompetents ja võimekus immuunkeemiaravi läbiviimiseks ja võimalike kõrvaltoimete raviks. Muid kohaldamise tingimusi ei ole.

17. Kokkuvõte

Käesolevas hinnangus hinnatakse taotlust, mille eesmärgiks on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus teenus – ravi kasvajakude hävitamise organismi enda T-rakke kaasava CD20/CD3-vastase bispetsiifilise antikehaga glofitamab. Antud ravimiteenus võimaldaks parandada retsiveerunud või ravirefraktaarse difuusse B-suurrakk-lümfoomiga (r/r DLBCL) patsientide ravivõimalusi. Glofitamab on näidustatud r/r DLBCL-i raviks patsientidele alates kolmandast ravireast. Kuigi nendele tingimustele vastavaid patsiente on vähe, on nende ravivõimalused hetkel piiratud ja ravitulemused olemasolevate võimalustega väga tagasihoidlikud. Eestis hetkel DLBCL-i kolmandas raviliinis rahastatud rituksimabi-bendamustiini kombinatsioon ja piksantroon on suboptimaalne, sisuliselt palliatiiivne ravi, mis ei ole suunatud tervistumisele. Seetõttu on uued efektiivsed, tervistumisvõimalusega, ravivõimalused r/r DLBCL ravis väga oodatud. Glofitamabi II faasi kliinilises uuringus saavutas r/r DLBCL 3+ raviliini eelnevalt tugevalt ravitud ja kõrge ravirefraktaarsusega raske haigusega patsientidest 52% ravivastuse ja 39% täieliku ravivastuse, mis on oluliselt parem kui praeguste ravivõimaluste korral. Täieliku ravivastuse määr oli ühtlane kõigis eeldefineeritud patsientide alarühmades, sealhulgas üle 65-aastastel patsientidel ja varasemalt CAR-T raku ravi või autoloogset tüvirakkude siirdamist saanud patsientidel. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli 12,6-kuulise jälgimisaja mediaani korral 5 kuud. Aasta pärast ravi algust oli elus 50% patsientidest ning täheldatud raviefekt püsis ka pikema, 2-aastase jälgimisperioodi korral.

Kokkuvõtteks, glofitamabi monoterapia on retsiveerunud või ravirefraktaarse DLBCL ravi 3+ liinis praegustest ravivõimalustest oluliselt efektiivsem, hallatava ohutusprofiiliga ja fikseeritud ravikuuri pikkusega ravi, mille lisamine tervishoiuteenuste loetellu aitaks oluliselt parandada patsientide ravivõimalusi.

18. Kasutatud kirjandus

1. Rovira, J. *et al.* 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 (2015).
2. Zimmermann, M.-L., Innos, K., Paapsi, K., Härmaorg, P. & Mägi, M. *Vähk Eestis: Haigestumus 2020, Elulemus 2016–2020 Ja Hematoloogilised Kasvajad 2011–2020*. <https://tai.ee/et/valjaanded/vahk-eestis-haigestumus-2020-elulemus-2016-2020-ja-hematoloogilised-kasvajad-2011-2020> (2023).

3. Tholstrup, D., Brown, P. D. N., Jurlander, J., Bekker Jeppesen, P. & Groenvold, M. Quality of life in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with dose-dense chemotherapy is only affected temporarily. *Leuk Lymphoma* **52**, 400–408 (2011).
4. Smith, A. *et al.* Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* **112**, 1575–1584 (2015).
5. Tilly, H. *et al.* Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* **386**, 351–363 (2022).
6. Maurer, M. J. *et al.* Event-Free Survival at 24 Months Is a Robust End Point for Disease-Related Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* **32**, 1066–1073 (2014).
7. Maurer, M. J. *et al.* Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Annals of Oncology* **29**, 1822–1827 (2018).
8. Shi, Q. *et al.* 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). *Journal of Clinical Oncology* **36**, 2593–2602 (2018).
9. Sehn, L. H. & Gascoyne, R. D. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood* **125**, 22–32 (2015).
10. Coiffier, B. & Karlin. Improving survival and preventing recurrence of diffuse large B-cell lymphoma in younger patients: current strategies and future directions. *Onco Targets Ther* 289 (2013) doi:10.2147/OTT.S42574.
11. Nowakowski, G. S. *et al.* Beyond RCHOP: A Blueprint for Diffuse Large B Cell Lymphoma Research. *J Natl Cancer Inst* **108**, djw257 (2016).
12. Sehn, L. H. & Salles, G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* **384**, 842–858 (2021).
13. Dickinson, M. J. *et al.* Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* **387**, 2220–2231 (2022).