

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE  
TAOTLUS**

<b>1. Taotluse algataja</b>	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Hematoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa 8, Tartu 50406
1.3 Taotleja telefoninumber	-
1.4 Taotleja e-posti aadress	info@hematologia.ee
1.5 Kaastaotleja	Roche Eesti OÜ
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	Marika.Lepaste@roche.com
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Mari Punab
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	■
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Mari.Punab@kliinikum.ee

<b>2. Taotletav tervishoiuteenus</b>	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakklümfoomi ravikuur polatuzumabvedotiini ja immuunkemoteraapiaga
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <sup>4</sup>	

<sup>1</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>5</sup>
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>6</sup>

## 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

*Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.*

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-suurrakkklümfoomiga (*diffuse large B cell lymphoma*, DLBCL) patsientidel.

Difuusne B-suurrakkklümfoom (DLBCL) on agressiivne haigus, mille korral sümptomid arenevad tavaliselt kiiresti ning mis ilma ravita lõpeb enamasti kiiresti surmaga.

DLBCL-i ravi eesmärgiks on tervistumine, paraku 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.

DLBCL-i esmavaliku ravi standardiks on aastaid olnud immuunkemoterapia R-CHOP skeemiga (rituksimab kombinatsioonis tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisolooniga), millega terveneb lümfoomist umbes 60% patsientidest. 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.

R-CHOP skeem võeti kasutusele aastal 2002. Pärast seda ei õnnestunud ligi 20 aasta jooksul ühegi uue ravikombinatsiooniga näidata DLBCL-i esmavaliku ravis R-CHOP-ist paremaid tulemusi. Esimeseks raviskeemiks, millega see õnnestus, oli polatuzumabvedotiin kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (Pola-R-CHP), mis näitas topeltpimedas platseebokontrollitud III faasi uuringus POLARIX olulist progressioonivaba elulemuse paremust võrreldes standardse R-CHOP skeemiga, olles seejuures R-CHOP-iga võrreldava ohutusprofiiliga ning tagades patsientidele R-CHOP-iga sarnase elukvaliteedi.

Polivy (polatuzumabvedotiin) kombinatsioonis R-CHP-ga registreeriti Euroopa Liidus eelnevalt ravimata DLBCL-i raviks täiskasvanud patsientidel 2022. aasta mais.

Polatuzumabvedotiini rahastamine võimaldaks parandada ravitulemusi DLBCL-i esimeses ravireas ning vähendada koormust hilisemates raviridades.

## 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

### 3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

**NB!** Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, v.a. juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid

Polivy kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (R-CHP) on näidustatud eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakkklümfoomi (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) raviks täiskasvanud patsientidele<sup>1</sup>

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

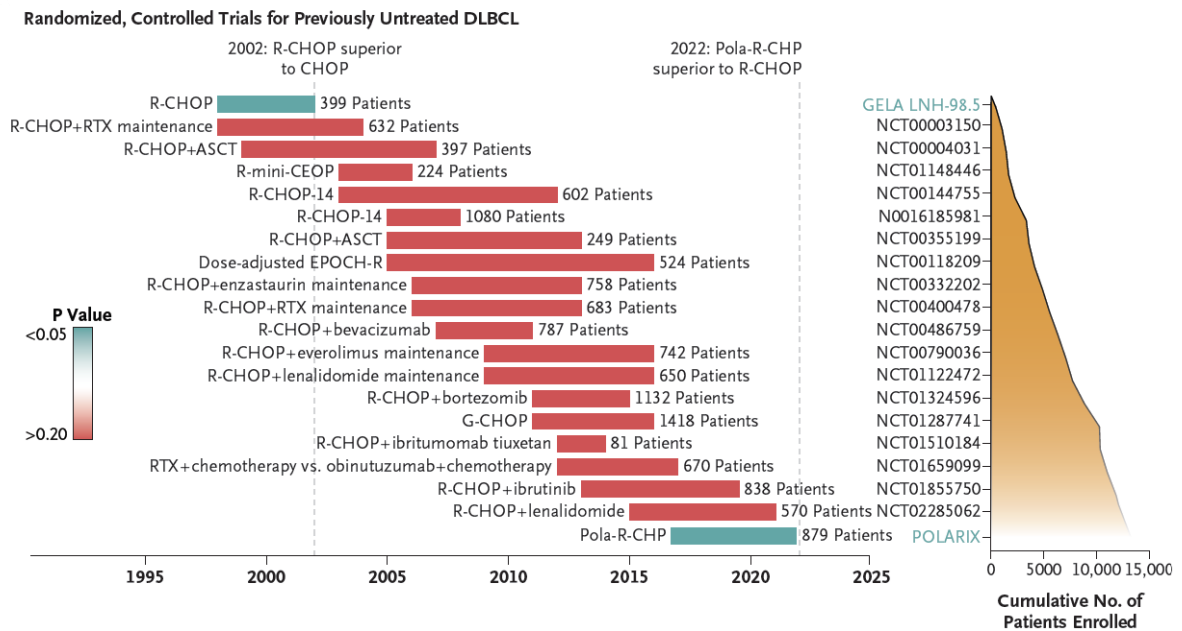
<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

<i>ravitulemus ja võrdlusravi eri näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</i>	
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C83.3 (Difuusne) suurrakklümfoom
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, ehelust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p><b>Difuusne B-suurrakklümfoom (DLBCL)</b> on kõige sagedasem mitte-Hodgkini lümfoomide histoloogiline alatüüp, mis moodustab 30-48% (Eestis kuni 60%) kõigist NHL-i juhtudest. See on agressiivne lümfoom, mille ravita jätmise lõpeb enamasti kiiresti surmaga.</p> <p>Tervise Arengu Instituudi uuringu “Vähk Eestis: haigestumus 2020, elulemus 2016–2020 ja hematoloogilised kasvaja 2011–2020” andmetel diagnoositi Eestis aastatel 2011-2015 470 DLBCL-i esmasjuhtu (keskmiselt 94 esmasjuhtu aastas) ja aastatel 2016-2020 490 esmasjuhtu (keskmiselt 98 esmasjuhtu aastas).<sup>2</sup></p> <p>DLBCL-i haigestumus tõuseb vanusega, enamasti diagnoositakse haigus vanuses 65–74 aastat.<sup>3</sup></p> <p>DLBCL-i sümptomiteks on valu lümfisõlmede suurenemine ühes või mitmes piirkonnas, öine liighigistamine, seletamatu kehakaalu langus ja palavik, mis ei ole seotud infektsioonidega. Lisanduvad lümfisõlmede suurenemise lokaalsed mõjud (valu, ümbritsevatele kudedele/organitele avalduvast survest tingitud funktsionaalsed häired), luuüdi puudulikkuse mõjud ja psühholoogilised mõjud (unetus, ärevus, pidev hirm retsidiivi ja surma ees). Kurnav haigus ja selle ravi halvendavad oluliselt tervisega seotud elukvaliteedi (HRQoL) erinevaid aspekte, sh füüsilist funktsiooni ja jõudlust.<sup>4</sup></p> <p><b>DLBCL-i esmavaliku ravi</b> standardiks on juba aastaid olnud immuunkemoteraapia R-CHOP skeemiga (rituksimab kombinatsioonis tsüklofosfamidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisolooniga), millega terveneb lümfoomist umbes 60% patsientidest. 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 (<i>activated B-cell-like</i>, ABC) või MYC/BCL2 topeltekspressiooniga (<i>double-expressor lymphomas</i>, DEL) lümfoomi korral.</p> <p>Enamus esmavaliku ravi järgseid DLBCL-i retsidiive tekib esimese 24 kuu jooksul ravi algusest. Patsientidel, kellel 24 kuud pärast esimese ravi algust haiguse progressiooni ei esine, on elulemus kliiniliselt sama kui üldpopulatsioonis ja nende remissoon on eeldatavalt püsiv.<sup>5-7</sup></p> <p>Retsidiveerunud või ravirefraktaarse haiguse (r/r DLBCL) korral on elulemus enamasti madal. Patsientidel, kes vajavad teist ja järgmisi raviliini, on prognoos halb. Võimalus pikaajaliseks tervistumiseks väheneb iga järgneva raviliiniga; enamik patsiente, kellel on retsidiveerunud või ravirefraktaarne DLBCL, kogevad veel retsidiive või surevad lümfoomi tõttu.<sup>8</sup> Haiguse progressiooniga patsientidel on suurem risk kõrvaltoimete tekkeks ja suurem koormus tervishoiusüsteemile.<sup>9-11</sup> Haigusega kaasnevad kõrged otsesed ja kaudsed kulud tervishoiusüsteemile.<sup>12-16</sup></p> <p>Parim võimalus DLBCL-ist tervistuda on esimeses ravireas. Suurim mõju DLBCL-iga patsientidele oleks haiguse retsidiivi või progressiooni täielik vältimine.<sup>17</sup> Seetõttu püsib DLBCL-i esmaliini ravi jätkuvalt vajadus uute kõrgema efektiivsuse ja soodsa ohutusprofiiliga potentsiaalselt tervistava ja haiguse progresseerumist peatava ravi järele.</p> <p>Praegune DLBCL-i esmavaliku ravi standardskeem R-CHOP võeti kasutusele ligi 20 aastat tagasi. Pärast seda ei ole eelnevalt ravimata DLBCL-iga patsientide ravivõimalustes arenguid sisuliselt olnud - kahe aastakümne jooksul ei õnnestunud ühegi uue ravikombinatsiooniga näidata R-CHOP-</p>	

ist paremat efektiivsust. Esimeseks raviskeemiks, millega see õnnestus, oli polatuzumabvedotiin kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (Pola-R-CHP), mis näitas topeltpimedas platseebokontrollitud III faasi uuringus POLARIX olulist progressioonivaba elulemuse paremust võrreldes standardse R-CHOP skeemiga, olles seejuures R-CHOP-iga võrreldava ohutusprofiiliga ning tagades patsientidele R-CHOP-iga sarnase elukvaliteedi.<sup>18</sup>

### Joonis 1. Randomiseeritud kontrollitud uuringud eelnevalt ravimata DLBCL patsientidel



**Polatuzumabvedotiin** on monoklonaalse antikeha ja ravimi konjugaat, mis on suunatud B-lümfotsüütide pinnaantigeeni CD79b vastu (on ekspresseeritud enamusel B-rakuliste tuumoritel, sh >95% DLBCL-dest). Antikeha-ravimi konjugaadiga on võimalik viia tugevatoimeline tsütotoksiline aine (monometüülaauristiin E, MMAE) otse kasvajakoesse B-rakkudesse, maksimeerides toimet kasvajale ning vähendades tervete kudede kokkupuudet tsütotoksilise ainega.

Polivy (polatuzumabvedotiin) kombinatsioonis immuunkemoterapiaga registreeriti Euroopa Liidus esmalt 2020. aasta jaanuaris retsidiiveerunud/refraktaarse DLBCL-i ja seejärel 2022. aasta mais eelnevalt ravimata DLBCL-i raviks täiskasvanud patsientidel.

Polatuzumabvedotiini rahastamine eelnevalt ravimata DLBCL-iga patsientidel võimaldaks parandada esimese rea ravi tulemusi ning vähendada koormust hilisemates raviridades.

## 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

*Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimise ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).*

Otsisime uuringuid PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) märksõnadega „previously untreated dlbl polatuzumab“ ja valikukriteeriumitega „täistekstina kättesaadav“ ja „kliinilised uuringud“. Otsingu tulemusel leidsime 2 artiklit – polatuzumabvedotiini registreerimisuuringu

POLARIX tulemused eelnevalt ravimata DLBCL näidustusel ja sama uuringu Aasia subpopulatsiooni analüüsi.<sup>19,20</sup> Neist on järgnevalt kajastatud vaid esimene, kuna Aasia subpopulatsiooni andmed ei ole Eestile kohased. Lisaks on POLARIX uuringu tulemusi presenteeritud hiljutistel rahvusvahelistel erialakongressidel (ASCO 2022, EHA 2022, ASH 2022, ICML 2023). Neist olulisemad on kajastatud ka taotluses.<sup>21-23</sup>

III faasi uuring POLARIX (GO39942, ClinicalTrials.gov registreerimisnumber NCT03274492) on rahvusvaheline mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, milles võrreldi polatuzumabvedotiini ja R-CHP kombinatsiooni ning R-CHOP skeemi efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat eelnevalt ravimata DLBCL-i diagnoosiga patsientidel.

#### 4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

##### 4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

*Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.*

Uuringusse kaasati 879 eelnevalt ravimata CD20-positiivse DLBCL-iga patsienti:

- vanuses 18...80 aastat,
- rahvusvahelise prognostilise indeksi IPI skooriga 2...5,
- ECOG sooritusvõime skooriga 0...2,
- adekvaatse hematoloogilise, neeru-, maksa- ja kardiaalse funktsiooniga,
- kellel ei esinenud kesknärvisüsteemi haaratust ega >1. astme perifeerset neuropaatiat.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas polatuzumabvedotiini, rituksimabi ja CHP kombinatsioonravi (Pola-R-CHP; n=440) või rituksimabi ja CHOP kombinatsiooni (R-CHOP; n=439).

Randomiseerimine stratifitseeriti IPI skoori (2 vrs 3...5), suure kasvajamassiga haiguse (*bulky disease*) esinemise (esines vrs puudus) ja geograafiliste regioonide (Lääne-Euroopa, Ameerika Ühendriigid, Kanada ja Austraalia vrs muu maailm) alusel.

Patsientide ravigeelsed demograafilised ja haigust iseloomustavad näitajad olid rühmade lõikes võrreldavad:

Tunnus*	Pola-R-CHP (n = 440)	R-CHOP (n = 439)
Vanus		
Mediaan aastates (vahemik)	65 (19-80)	66 (19-80)
Vanusevahemik		
≤60 aastat	140 (31,8%)	131 (29,8%)
>60 aastat	300 (68,2%)	308 (70,2%)
Sugu		
Mehed	239 (54,3%)	234 (53,3%)
Naised	201 (45,7%)	205 (46,7%)
Geograafiline piirkond		
L-Eur, USA, Kanada, Austraalia	302 (68,6%)	301 (68,6%)
Aasia	81 (18,4%)	79 (18,0%)
Muu maailm	57 (13,0%)	59 (13,4%)

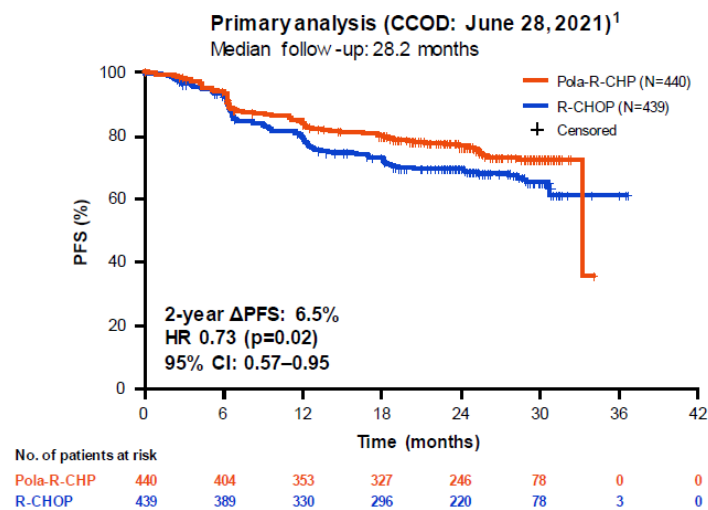
	<b>Ann Arbori staadium</b>		
	I-II	47 (10,7%)	52 (11,8%)
	III-IV	393 (89,3%)	387 (88,2%)
	<b>Ekstranodaalsete kollete arv</b>		
	0-1	227 (51,6%)	226 (51,5%)
	≥2	213 (48,4%)	213 (48,5%)
	Suure kasvajamassiga haigus ( <i>bulky disease</i> ) (≥7,5 cm)	193 (43,9%)	192 (43,7%)
	<b>ECOG skoor</b>		
	0-1	374 (85,0)	363 (82,7)
	2	66 (15,0)	75 (17,1)
	<b>Laktaatdehüdrogenaasi tase</b>		
	Normis	146 (33,2%)	154 (35,1%)
	Tõusnud	291 (66,1%)	284 (64,7%)
	<b>IPI skoor</b>		
	2	167 (38,0%)	167 (38,0%)
	3-5	273 (62,0%)	272 (62,0%)
	<b>Aeg emasest diagnoosist ravi alustamiseni (IQR)</b>		
	Mediaan päevades (vahemik)	26 (16,0-37,5)	27 (19,0-41,0)
	<b>Rakuline päritolu</b>		
	GCB ( <i>germinal center B-cell-like</i> )	55,8%	49,7%
	ABC ( <i>activated B-cell-like</i> )	30,9%	35,2%
	Klassifitseerimata	13,3%	15,1%
Topeltekspressiooniga lümfoom	38,4%	41,3%	
<i>Double-hit/Triple-hit</i> lümfoom	7,9%	5,7%	
* n (%), kui ei ole märgitud teisiti.			
Uuringusse kaasatud patsiendid olid keskmise või kõrge riskiga haigusega: ligikaudu 90%-l patsientidest oli III-IV staadiumi kasvaja, üle 60%-l prognoostiline IPI skoor 3-5, ligi 40%-l suure kasvajamassiga haigus ja MYC/BCL2 topeltekspressiooniga lümfoom ning umbes kolmandikul patsientidest aktiveeritud B-rakulist (ABC) tüüpi lümfoom.			
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>Polatuzumabvedotiin kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisolooniga (Pola-R-CHP), kaheksa 21-päevast ravitsükli:</p> <p>1) kuus Pola-R-CHP kombinatsioonravi tsükli (C1-6)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1,8 mg/kg polatuzumabvedotiini intravenosselt,</li> <li>- 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimabi intravenoosselt,</li> <li>- 750 mg/m<sup>2</sup> tsüklofosfamiidi intravenoosselt,</li> <li>- 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubitsiini intravenoosselt (kõik 1.-6. tsükli 1. päeval) ja</li> <li>- 100 mg prednisooni ööpäevas suukaudselt (1.-6. tsükli 1.-5. päeval),</li> </ul> <p>2) millele järgnes kaks rituksimabi monoteeraapia tsükli (C7-8)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimabi intravenoosselt (7.-8. tsükli 1. päeval).</li> </ul> <p>Klassikalisest R-CHOP skeemist oli (võimaliku polatuzumabvedotiiniga kattuva neuroloogilise toksilisuse tekkimise ohu tõttu) jäetud ära vinkristiin.</p>		

<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisolooni kombinatsioon (R-CHOP), kaheksa 21-päevast ravitsükli:</p> <p>1) kuus R-CHOP kombinatsioonravi tsükli (C1-6)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1,4 mg/m<sup>2</sup> vinkristiini intravenosselt,</li> <li>- 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimabi intravenoosselt,</li> <li>- 750 mg/m<sup>2</sup> tsüklofosfamiidi intravenoosselt,</li> <li>- 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubitsiini intravenoosselt (kõik 1.-6. tsükli 1. päeval) ja</li> <li>- 100 mg prednisooni ööpäevas suukaudselt (1.-6. tsükli 1.-5. päeval),</li> </ul> <p>2) millele järgnes kaks rituksimabi monoteeraapia tsükli (C7-8)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimabi intravenoosselt (7.-8. tsükli 1. päeval).</li> </ul>																					
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Tilly jt artiklis kajastatud andmed olid 28.06.2021 seisuga, mil jälgimisaja mediaan oli 28,2 kuud (vahemik: 0,1–43,4).<sup>19</sup></p> <p>2022 ASH kongressil presenteeriti elulemusandmeid seisuga 15.06.2022 ja jälgimisaja mediaaniga 39,7 kuud.<sup>21</sup></p>																					
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Uurijate poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (<i>progression-free survival, PFS</i>)</p> <p>PFS kalkuleeriti <i>time-to-event</i> analüüsil, sündmusteks loeti uurijate hinnatud haiguse progressioon või retsidiiv või mis tahes põhjusel surm.</p>																					
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>28,2-kuulise jälgimisaja mediaani 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).</p> <p>2 aasta progressioonivaba elulemus oli Pola-R-CHP rühmas 6,5 protsendipunkti kõrgem kui R-CHOP rühmas (76,7% [95% CI 72,7-80,8] vrs 70,2% [95% CI 65,8-74,6]).</p> <table border="1" data-bbox="774 1612 1476 1998"> <thead> <tr> <th>Tunnus</th> <th>Pola-R-CHP (n = 440)</th> <th>R-CHOP (n = 439)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Progressioonivaba elulemus*</b></td> </tr> <tr> <td>Haiguse progressiooniga, retsidiiviga või surnud patsientide arv, n (%)</td> <td>107 (24,1%)</td> <td>134 (30,5%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">HR 0,73 (95% CI 0,57-0,95) P = 0,0177</td> </tr> <tr> <td>Varaseim sündmus</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Surm, n</td> <td>19</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>  Progressioon või retsidiiv, n</td> <td>88</td> <td>114</td> </tr> </tbody> </table>	Tunnus	Pola-R-CHP (n = 440)	R-CHOP (n = 439)	<b>Progressioonivaba elulemus*</b>			Haiguse progressiooniga, retsidiiviga või surnud patsientide arv, n (%)	107 (24,1%)	134 (30,5%)		HR 0,73 (95% CI 0,57-0,95) P = 0,0177		Varaseim sündmus			Surm, n	19	20	Progressioon või retsidiiv, n	88	114
Tunnus	Pola-R-CHP (n = 440)	R-CHOP (n = 439)																				
<b>Progressioonivaba elulemus*</b>																						
Haiguse progressiooniga, retsidiiviga või surnud patsientide arv, n (%)	107 (24,1%)	134 (30,5%)																				
	HR 0,73 (95% CI 0,57-0,95) P = 0,0177																					
Varaseim sündmus																						
Surm, n	19	20																				
Progressioon või retsidiiv, n	88	114																				

1 aasta PFS (95% CI)	83,9% (80,4-87,4)	79,8% (75,9-83,6)
2 aasta PFS (95% CI)	76,7% (72,7-80,8)	70,2% (65,8-74,6)

\* Uurijate poolt hinnatud.

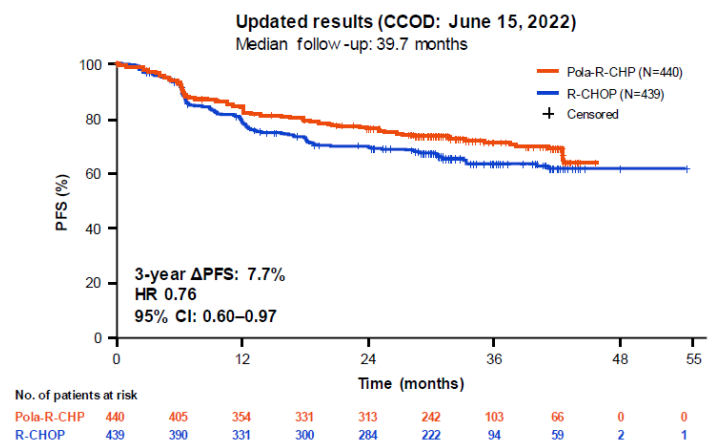
## Joonis 2. PFS Kaplan-Meieri kõverad



PFS kasu Pola-R-CHP vrs 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% CI 0,60-0,97).<sup>23</sup>

3 aasta progressioonivaba elulemus oli Pola-R-CHP rühmas 7,7 protsendipunkti kõrgem kui R-CHOP rühmas.

## Joonis 3. PFS Kaplan-Meieri kõverad (uendatud andmed)



Pola-R-CHP-raviga kaasnes varem ravimata DLBCL patsientidel oluline PFS kasu võrreldes standardraviks oleva R-CHOP raviskeemiga.



	<p>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.</p> <p>Tegemist on esimese randomiseeritud kontrollitud kliinilise uuringuga pärast ~20 aastat, kus eelnevalt ravimata DLBCL patsientidel õnnestus näidata paremust vrs praegune standardravi R-CHOP.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Peamised teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad, mida hinnati hierarhilises järjestuses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uurijate poolt hinnatud juhevaba elulemus (<i>event-free survival, EFS</i>),</li> <li>• sõltumatu tsentraalsel pimehindamisel PET-CT-ga hinnatud täielik ravivastus (<i>complete response, CR</i>) ravi lõpus,</li> <li>• üldine elulemus (<i>overall survival, OS</i>).</li> </ul> <p>Muud teisesed tulemusnäitajad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uurijate poolt PET-CT-ga hinnatud täielik ravivastus (<i>complete response, CR</i>) ravi lõpus,</li> <li>• uurijate poolt PET-CT-ga hinnatud objektiivse ravivastuse määr (<i>objective response rate, ORR</i>) ravi lõpus,</li> <li>• uurijate poolt hinnatud 2 aasta progressioonivaba elulemus (PFS24),</li> <li>• uurijate poolt hinnatud haigusvaba elulemus (<i>disease free survival, DFS</i>),</li> <li>• ravivastuse kestus (<i>duration of response, DoR</i>).</li> <li>• patsientide poolt hinnatud tervisetulemid (hinnatuna elukvaliteedi küsimustikega EORTC QLQ-C30 ja FACT-Lym LymS).</li> </ul> <p>Uurimuslikud tulemusnäitajad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS erinevates tuumori alarühmades (rakulise päritolu löikes, topeltekspressiooniga lümfoom, <i>double-/triple-hit</i> lümfoom).</li> </ul> <p>Ohutusalsed tulemusnäitajad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kõrvalnähtude esinemissagedus, iseloom ja raskus ravirühmade löikes.</li> </ul>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>28.06.2021 seisuga, mil jälgimisaja mediaan oli 28,2 kuud, oli juhevaba elulemus Pola-R-CHP korral oluliselt kõrgem kui R-CHOP korral ja kuigi täieliku ravivastuse saanud patsientide osakaal ei erinenud</p>

rühmade vahel oluliselt, olid remissioonid Pola-R-CHP rühmas püsivamad kui R-CHOP rühmas. Üldise elulemuse andmed ei olnud veel küpsed ja OS ei olnud rühmade vahel statistiliselt erinev.

Efektiivsuse tulemuste detailsem kokkuvõte on toodud järgnevas tabelis ja joonistel.

Tunnus	Pola-R-CHP (n = 440)	R-CHOP (n = 439)	Riskitiheduste suhe (HR) (95% CI)	p-väärtus
<b>Juhuvaba elulemus (EFS)*</b>				
Surnud, haiguse progressiooniga või retsidiiviga või muu sündmusega patsientide arv <sup>‡</sup>	112 (25,5%)	138 (31,4%)	0,75 (0,58-0,96)	0,02
Varaseim sündmus				
Surm, n	18	20		
Progressioon või retsidiiv, n	86	106		
Muu, n <sup>‡</sup>	8	12		
2 aasta EFS (95% CI)	75,6% (71,5-79,7)	69,4% (65,0-73,8)		
<b>Ravivastus ravi lõpus**</b>				
Objektiivse ravivastuse määr (ORR)	376 (85,5%)	368 (83,8%)	1,63 (-3,32; 6,57)	
Täieliku ravivastuse määr (CR)	343 (78,0%)	325 (74,0%)	3,92 (-1,89; 9,70)	0,16
Osalise ravivastuse määr (PR)	33 (7,5%)	43 (9,8%)		
Stabiilne haigus	8 (1,8%)	6 (1,4%)		
Progresseerunud haigus	22 (5,0%)	28 (6,4%)		
Ei hinnatud või andmed puudusid	34 (7,7%)	37 (8,4%)		
<b>Üldine elulemus (OS)</b>				
Surnud patsientide arv	53 (12,0%)	57 (13,0%)		
2 aasta OS (95% CI)	88,7% (85,7-91,6)	88,6% (85,6-91,6)	0,94 (0,65-1,37)	0,75
<b>Haigusvaba elulemus (DFS)*</b>				
Hinnatavate patsientide arv, n	381	363		
Surnud või haiguse retsidiiviga patsientide arv	62 (16,3%)	79 (21,8%)	0,70 (0,50-0,98)	
Varaseim sündmus				
Surm, n	8	13		
Retsidiiv, n	54	66		

Andmed on esitatud kujul n (%), kui ei ole märgitud teisiti.

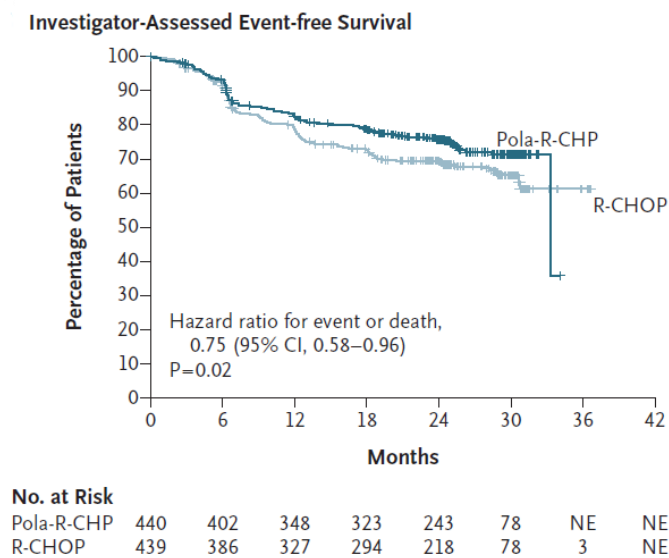
\* Uuriijate poolt hinnatud. \*\* Sõltumatu tsentraalse hindamiskogu poolt hinnatud. ‡ Muud sündmused: järgnev lümfoomi ravi või biopsiaga kinnitatud jääktuumor pärast ravi.

### Juhuvaba elulemus (EFS)

Suhteline risk surma, haiguse progressiooni või retsidiivi või muu sündmuse (järgnev lümfoomi ravi või biopsiaga kinnitatud jääktuumor pärast ravi) tekkeks oli Pola-R-CHP rühmas oluliselt madalam kui R-CHOP rühmas (HR 0,75; 95% CI 0,58-0,96; P = 0,02).

2 aasta EFS oli Pola-R-CHP ja R-CHOP rühmades vastavalt 75,6% [95% CI 71,5-79,7] ja 69,4% [95% CI 65,0-73,8].

### **Joonis 4.** Juhuvaba elulemus (EFS)



### Täielik ravivastus (CR)

Sõltumatu hindamiskogu hinnangul saavutas ravi lõpus täieliku ravivastuse 78,0% Pola-R-CHP rühma ja 74,0% R-CHOP rühma patsientidest. Kuigi tulemused olid numbriliselt Pola-R-CHP kasuks, ei olnud rühmadevaheline erinevus statistiliselt oluline (P=0,16).

Ka uurijate hinnangul oli ravi lõpus täieliku ravivastuse saavutanud patsiente Pola-R-CHP rühmas enam.

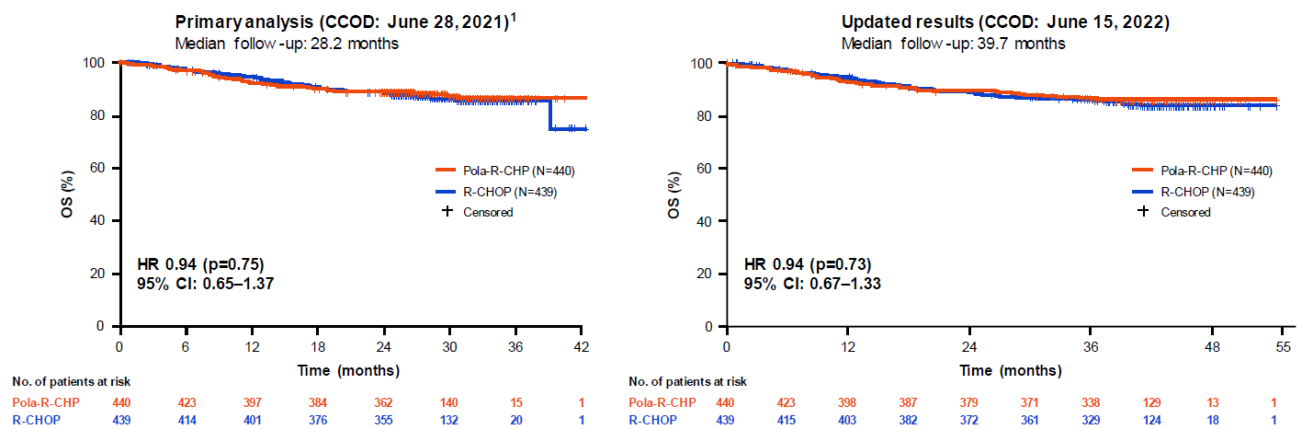
Kuna lisaks ravivastuse saavutamise määrale on oluline ka selle kestus, on oluline märkida, et täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel oli ravivastus Pola-R-CHP rühmas püsivam kui R-CHOP rühmas, seda nii haigusvaba elulemuse kui ravivastuse kestuse aspektist (vt altpoolt).

### Üldine elulemus (OS)

Esmase analüüsi ajal ei olnud üldise elulemuse andmed veel küpsed ja OS ei olnud rühmade lõikes statistiliselt erinev (stratifitseeritud riskitiheduste suhe 0,94; 95% CI 0,65-1,37; p = 0,75).

Ka pikema, 39,7-kuulise mediaaniga jälgimisaja korral olid tulemused sarnased (HR 0,94; 95% CI 0,67-1,33; p = 0,73).<sup>23</sup>

## Joonis 5. Üldine elulemus (OS)



OS tulemust mõjutab oodatust oluliselt väiksem raporteeritud OS sündmuste arv: 39,7-kuulise mediaaniga jälgimisperioodi lõpuks raporteeriti 131 sündmust, samal ajal kui algsel valimi suuruse kalkuleerimisel oli eeldatud 171 sündmust (mis oleks taganud POLARIX uuringule ~50%-lise võimsuse näidata OS olulist erinevust). Madalam sündmuste arv on tõenäoliselt seotud hiljutiste edusammudega r/r DLBCL-i ravis, mis on toonud kaasa progressioonijärgse elulemuse märgatava paranemise.

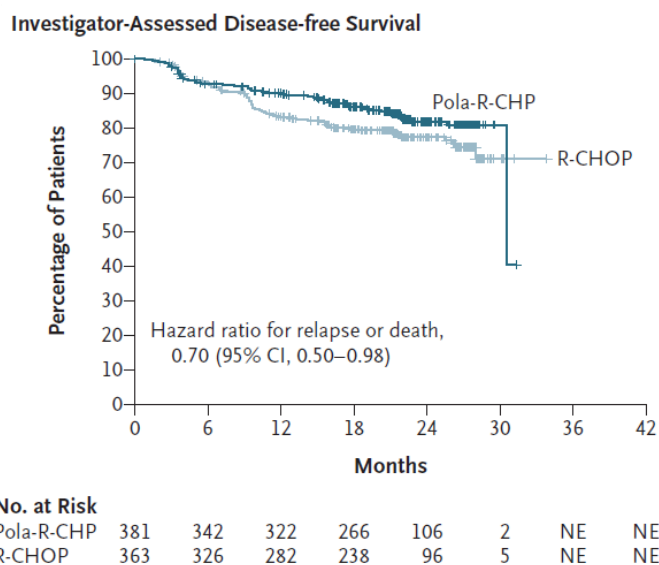
Varasemalt on näidatud, et PFS ja 2 aasta EFS on DLBCL-ga patsientidel tihti OS-i surrogaatideks ja neid võib kasutada varaste efektiivsuse tulemusnäitajana.<sup>7-9,18</sup> Mõlema tulemusnäitaja, nii PFS kui EFS osas kirjeldati POLARIX uuringus Pola-R-CHP olulist paremust vrs R-CHOP.

Urijate hinnangul ei ole jälgimisaeg olnud piisavalt pikk, et tuvastada progressioonivaba elulemuse kasu mõju üldisele elulemusele.

## Haigusvaba elulemus (DFS)

Pola-R-CHP raviga täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel oli remissiooni püsimine tõenäolisem kui R-CHOP raviga täieliku remissiooni saavutanud patsientidel (retsidiivi või surma riskisuhe 0,70; 95% CI 0,50-0,98).

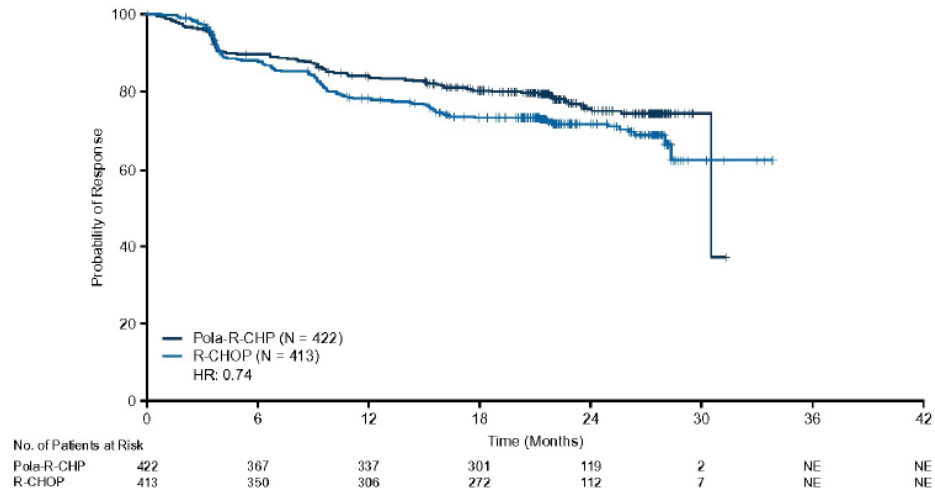
## Joonis 6. Haigusvaba elulemus (DFS)



## Ravivastuse kestus (DoR)

Täieliku või osalise ravivastuse saavutanud patsientidel oli ravivastus Pola-R-CHP rühmas püsivam kui R-CHOP rühmas.

**Joonis 7.** Ravivastuse kestus (uurijate poolt hinnatud)

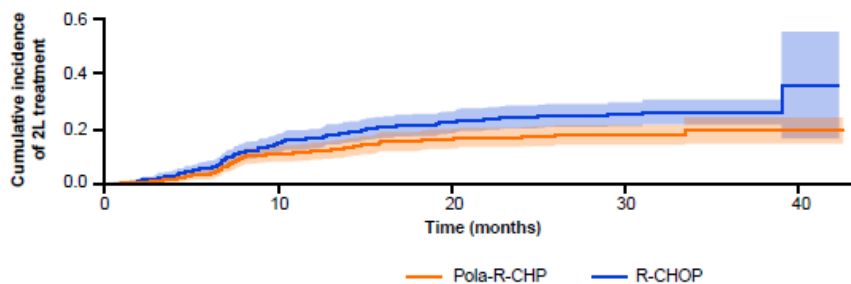


## Järgnev lümfoomiravi<sup>19,22</sup>

Esmase analüüsi ajal oli vähemalt ühe järgneva liini lümfoomiravi saanud Pola-R-CHP rühmas 99 patsienti 440-st (22,5%) ja R-CHOP rühmas 133 patsienti 439-st (30,3%). Kiiritusravi (eelnevalt planeeritud või planeerimata) saanud patsientide osakaal oli Pola-R-CHP rühmas madalam kui R-CHOP rühmas (9,3% vrs 13,0%), nagu ka süsteemset ravi saanud patsientide osakaal (17,0% vrs 23,5%), sh patsientide osakaal, kes olid tüvirakkude siirdamise (3,9% vrs 7,1%) ja saanud kimäärse antigeenireseptoriga (CAR) T-rakkude ravi (2,0% vrs 3,6%). Haiguse progressiooni järel lubati üksikutel patsientidel pimendamise muutmine ja 8 R-CHOP rühma patsienti said järgneva ravi osana polatuzumabvedotiini.

Pola-R-CHP rühma patsiendid vajasisid 2. liini ravi 34% väiksema tõenäosusega kui R-CHOP rühma patsiendid (HR 0,66; 95% CI 0,49-0,88).

**Joonis 8.** Teise liini ravi kumulatiivne intsidents



Teises raviliinis kasutatud ravid olid Pola-R-CHP ja R-CHOP saanud patsientidel sarnased, viidates, et Pola-R-CHP kasutamine esimeses raviliinis ei piira järgnevaid ravivalikuid.

*Ad hoc* analüüsil, mis tugines POLARIX andmetele ja USA, Kanada, Prantsusmaa, Saksamaa, Itaalia ja Ühendkuningriigi epidemioloogilistele andmetele ning mis hindas Pola-R-CHP kui esmavaliku ravi võimalikku mõju 2. liini ravile, näidati, et R-CHOP-i asendamine Pola-R-CHP-ga esmavaliku ravis IPI 2–5-ga patsientidel võimaldab vähendada teise liini ravi vajavate patsientide arvu 10 aasta jooksul 27% võrra, sh kõrge riskiga kasvajaga (nagu MYC/BCL2

topeltekspressiooniga) patsientidel.

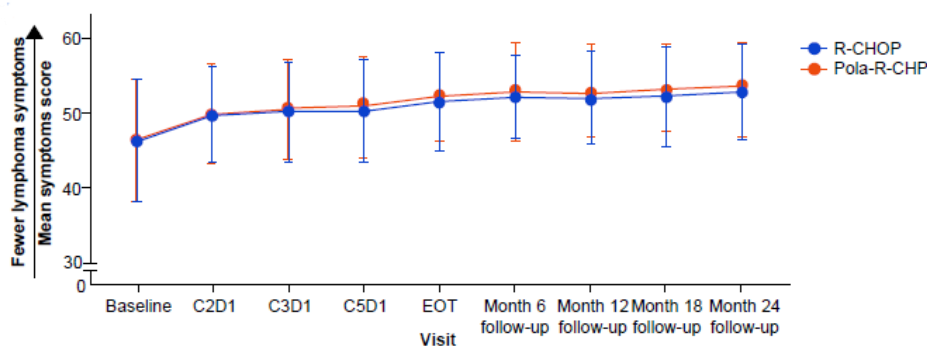
Kuna iga järgneva intensiivse kalli raviliiniga kaasneb märkimisväärne ravikoormus, toksilisus ja kulu, tähendab 27%-line teise liini ravi vajaduse langus olulist koormuse vähenemist nii patsientidele kui tervishoiusüsteemile nii teise kui ka edasiste raviliinde arvelt.

### Tervisega seotud elukvaliteet (HRQoL)<sup>23</sup>

Patsientide ravikogemuse hindamiseks kasutati patsientide poolt hinnatud tervisetulemeid: lümfoomiga seotud sümptomite skoori FACT LymS (*Functional Assessment of Cancer Therapy Lymphoma Subscale*) ja elukvaliteedi küsimustikku EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30*).

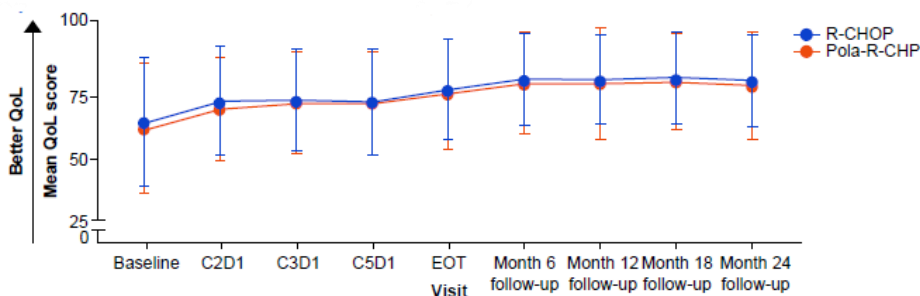
Lümfoomi sümptomite ravieelsed skoorid olid ravirühmades võrreldavad. Skoori kliiniliselt olulist paranemist täheldati 82,3% Pola-R-CHP ja 81,3% R-CHOP ravi saanud patsientidest. Mõlema raviskeemiga kirjeldati enamusel patsientidest juba esimese ravitsükli järel kiiret ja püsivat lümfoomi sümptomite skoori paranemist, mis püsis ravijärgse perioodini.

**Joonis 9.** Keskmise FACT LymS lümfoomi sümptomite skoori muutus aja jooksul

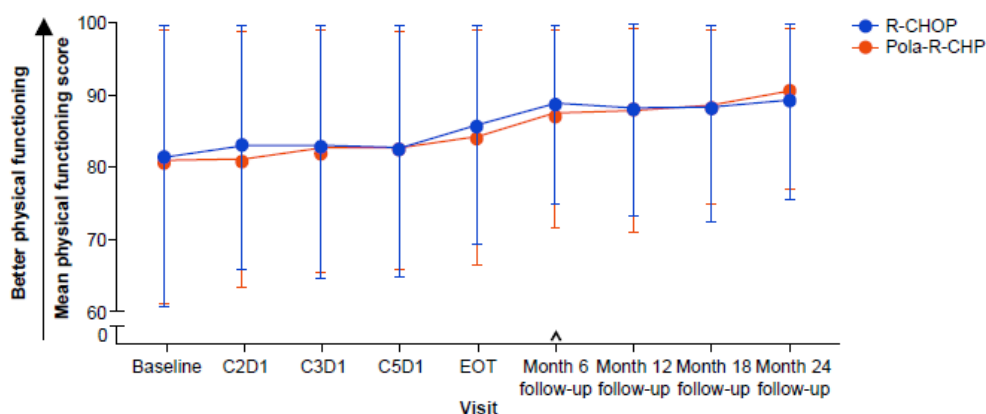


Elukvaliteedi ravieelsed skoorid olid ravirühmades võrreldavad. Ravi alustamise järgselt kirjeldati nii Pola-R-CHP kui R-CHOP rühmas kiireid positiivseid muutusi haigusega seotud elukvaliteedi kõigis aspektides (elukvaliteet, füüsiline funktsioon, nõrkus), mis püsisid ravi lõpuni ja ravijärgses perioodis.

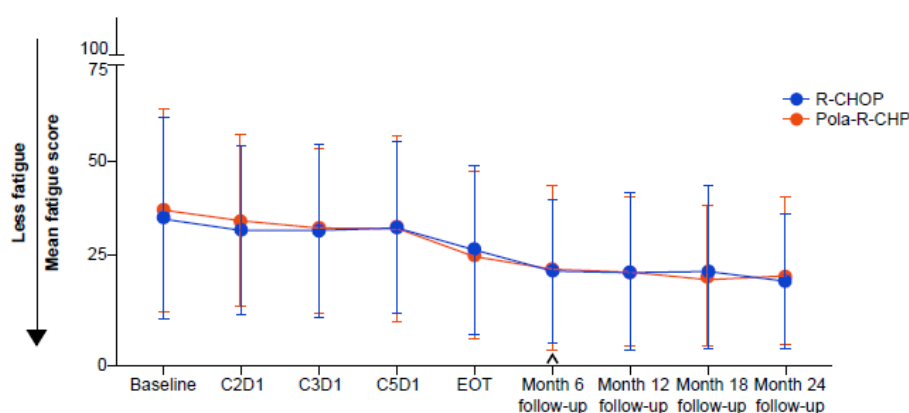
**Joonis 10.** Keskmise EORTC QLQ-C30 elukvaliteedi skoori muutus aja jooksul



**Joonis 11.** Keskmise EORTC QLQ-C30 füüsilise funktsiooni skoori muutus aja jooksul



**Joonis 12.** Keskmise EORTC QLQ-C30 väsimuse skoori muutus aja jooksul



Patsientide poolt hinnatud tervisetulemite tulemused kinnitasid, et Pola-R-CHP-ravi tagab patsientidele samaväärse elukvaliteedi kui praegune standardravi R-CHOP.

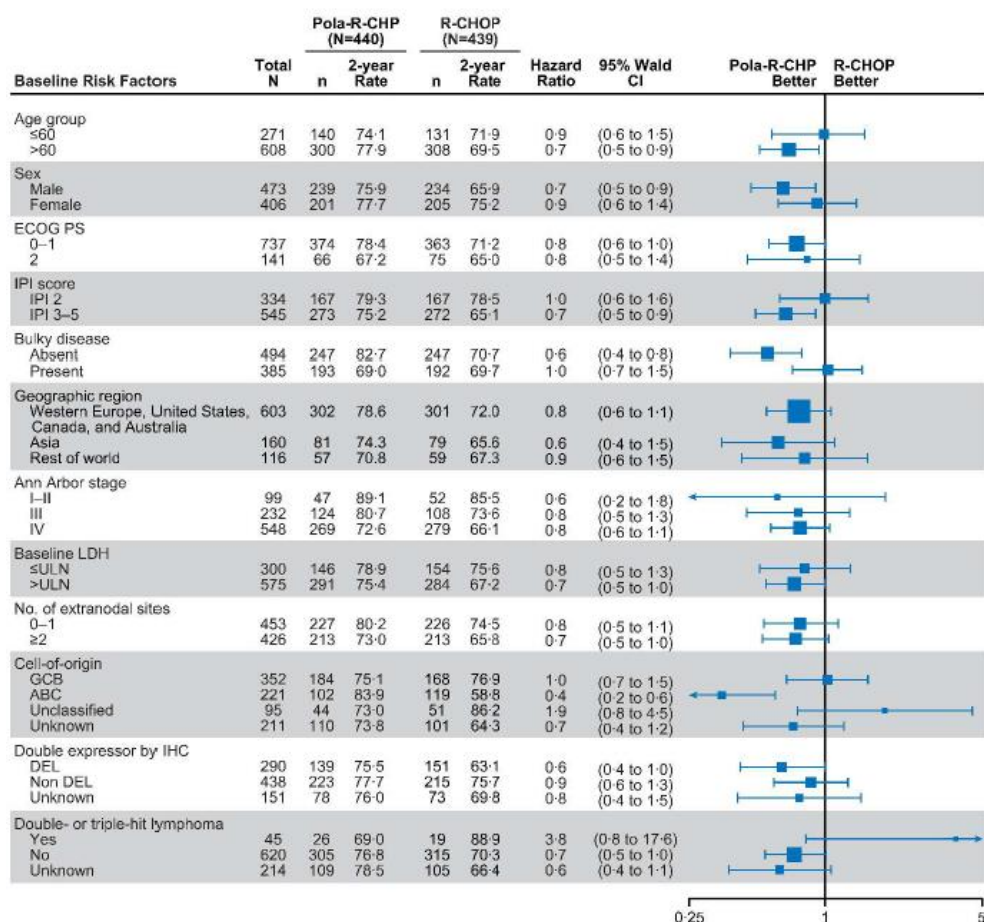
### Subgrupianalüüsid

POLARIX uuringut ei disainitud patsientide alarühmade võrdlemiseks piisava võimsusega. Subgrupianalüüsid olid uurimuslikud, signaali otsivad ja hüpoteese genereerivad, sündmuste arv ja valimi suurus on piiratud.

Kuna CD79b ekspresseerub kõigi küpsete B-rakuliste lümfoomide pinnal, võis eeldada, et Pola-R-CHP toimib kõigile küpsetele B-rakulistele lümfoomide alatüüpidele.

Uurimuslikul PFS subgrupianalüüsil varieerusid tulemused demograafilistele ja haigustunnuste lõikes, kuid ilmnis kindla suundumusega raviefekt, mis viitas Pola-R-CHP-ravi PFS kasule (HR<1) enamikus hinnatud alarühmades. Pola-R-CHP PFS kasu ilmnis selgelt üle 60-aastastel patsientidel, patsientidel, kelle IPI skoor oli vahemikus 3-5, aktiveeritud B-rakulist tüüpi haigusega patsientidel ja MYC/BCL2 topeltekspressiooniga patsientidel. Topeltekspressiooniga seotud halb prognostiline mõju näib olevat Pola-R-CHP rühmas vähenenud vrs R-CHOP. Siiski on oluline korrata, et subgrupianalüüsi andmed uurimuslikud ja vajavad täiendavat kinnitamist tulevastes uuringutes.

**Joonis 13.** Uurijate poolt hinnatud PFS subgrupianalüüs (ITT populatsioon)



#### 4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

##### 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Üldine ohutusprofiil oli Pola-R-CHP ja R-CHOP rühmades sarnane. Raporteeritud kõrvalnähtude tüüp ja esinemissagedus oli rühmade lõikes sarnane, seda nii mis tahes raskusastmega kui ka raskete (3.-4. raskusastmega) kõrvalnähtude osas. Uusi ohutussignaale ei tuvastatud. Pola-R-CHP skeemi ohutusprofiil oli kooskõlas üksikute ravimite teadaolevate ohutusprofiilidega.

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid perifeerne neuropaatia (Pola-R-CHP ja R-CHOP rühmades vastavalt 52,9%-l ja 53,9%-l patsientidest), iiveldus (41,6% ja 36,8%), neutropeenia (30,8% ja 32,8%) ja kõhulahtisus (30,8% ja 20,1%).

Tõsiseid kõrvaltoimeid raporteeriti 34%-l Pola-R-CHP-ga ja 30,6%-l R-CHOP-iga ravitud patsientidest. Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed olid Pola-R-CHP rühmas febriline neutropeenia (10,6%) ja pneumoonia (5,3%).

Raskeid (3. või enama raskusastmega) kõrvaltoimeid raporteeriti 60,7%-l Pola-R-CHP-ga ja 59,8%-l R-CHOP-iga ravitud patsientidest. Sagedasemad kirjeldatud 3. ja 4. raskusastmega kõrvaltoimed olid neutropeenia (Pola-R-CHP ja R-CHOP rühmades vastavalt 28,3%-l ja 30,8%-l patsientidest), febriline neutropeenia (13,8% ja 8,0%) ja aneemia (12,0% ja 8,4%).

Surmaga lõppenud (5. raskusastmega) kõrvaltoimeid raporteeriti 13-l Pola-R-CHP rühma patsiendil (3,0%) ja 10-l R-CHOP rühma patsiendil (2,3%); enamasti olid need seotud infektsioonidega (pneumoonia vastavalt 4-l ja 3-l patsiendil, sepsis 1-l ja 3-l patsiendil).



Vähemalt ühe uuringuravimi kasutamise katkestamiseni viinud kõrvaltoimeid esines Pola-R-CHP rühmas 6,2%-l ja R-CHOP rühmas 6,6%-l patsientidest. Kõrvaltoimete tõttu katkestas Pola-R-CHP rühmas polatuzumabvedotiini kasutamise 4,4% ja R-CHOP rühmas vinkristiini kasutamise 5,0% patsientidest, mõlemat peamiselt seoses neuroloogiliste sündmustega. Kõrvaltoime tõttu vähendati uuringuravimi annust 9,2%-l Pola-R-CHP-d saanud ja 13,0%-l R-CHOP-i saanud patsientidest.

Perifeerse neuropaatia esinemissagedus ei erinenud ravirühmade vahel oluliselt. Mis tahes raskusastmega perifeersest neuropaatiast teatati 52,9%-l Pola-R-CHP rühma ja 53,9%-l R-CHOP rühma patsientidest, 2. või kõrgema raskusastmega perifeersest neuropaatiast vastavalt 13,8%-l ja 16,7%-l patsientidest. Perifeerse neuropaatia tõttu katkestasid mis tahes ravi väga üksikud patsiendid (Pola-R-CHP ja R-CHOP rühmas vastavalt 0,2% ja 0,9% patsientidest). Patsientide osakaal, kellel perifeerse neuropaatia tõttu annust langetati, oli polatuzumabvedotiini saanud patsientide seas madalam kui vinkristiini saanud patsientide hulgas (vastavalt 4,4% vs 8,0%). Seega ei suurendanud polatuzumabvedotiin võrreldes vinkristiiniga perifeerse neuropaatia riski.

Kõrvaltoime /tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pneumoonia, ülemiste hingamisteede infektsioon</li> <li>- Neutropeenia, aneemia, febrilne neutropeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia</li> <li>- Hüpokaleemia, söögiisu vähenemine</li> <li>- Perifeerne neuropaatia</li> <li>- Köha</li> <li>- Iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, mukosiit, kõhuvalu</li> <li>- Alopeetsia</li> <li>- Palavik, väsimus, asteenia</li> <li>- Kehakaalu langus</li> <li>- Infusiooniga seotud reaktsioon</li> </ul>
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sepsis, herpesviirusinfektsioon, tsütomegaloviirusinfektsioon, kuseteede infektsioon</li> <li>- Lümfopeenia, pantsütopeenia</li> <li>- Hüpokaltseemia, hüpoalbumineemia</li> <li>- Pearinglus</li> <li>- Pneumoniit, düspnoe</li> <li>- Sügelus, nahainfektsioonid, lööve, naha kuivus</li> <li>- Liigesevalu, lihasevalu</li> <li>- Perifeersed tursed, külmavärinad</li> <li>- Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine, hüpofosfateemia</li> </ul>
Rasked kõrvaltoimed	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropeenia</li> <li>- Febriilne neutropeenia</li> <li>- Aneemia</li> <li>- Infektsioonid</li> </ul>
Võimalikud tüsistused	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infusiooniga seotud reaktsioonid</li> <li>- Tuumori lüüsi sündroom</li> </ul>

- Müelosupressioon
- Perifeerne neuropaatia
- Infektsioonid

#### 4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Infusiooniga seotud reaktsioonide (IRR) riski vähendamiseks eelneb polatuzumabvedotiini infusioonile premedikatsioon antihistamiinikumiga ja antipüreetikumiga. Infusiooni ajal jälgitakse patsiente hoolikalt. IRR-de ravi sõltub reaktsiooni raskusest. Kerged ja keskmise raskusega reaktsioonid tavaliselt ravi ei vaja ja taanduvad infusiooni aeglustamise või ajutise peatamise järgselt. Raske või eluohtliku reaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon otsekohe lõpetada ja patsient peab saama sobivat toetavat ravi (adrenaliin, antihistamiinikumid, kortikosteroidid, vasopressoorne ravi, kopsude kunstlik ventilatsioon vm). Eluohtliku reaktsiooniga patsientidel tuleb ravi polatuzumabvedotiiniga alaliselt lõpetada. Raskete reaktsioonide korral võib ravi jätkata ja infusiooni uuesti alustada alles pärast kõigi sümptomite taandumist ning vähendatud kiirusega.

Tuumori lüüsi sündroomi (TLS) ennetamiseks rakendatakse enne polatuzumabvedotiin-ravi alustamist tavapäraseid profülaktilisi meetmeid: intensiivset hüdratatsiooni ja urikostaatikume (nt allopurinooli). TLS-i väljakujunemisel võib olla vaja manustada rasburikaasi (THT kood 490R). Patsientidel, kellel on kõrge risk TLS-i tekkeks (nt suure kasvajakoomuse ja/või kiiresti prolifereruva kasvaja ja/või neerukahjustuse korral), võidakse kaaluda rasburikaasi profülaktilist kasutamist (THT kood 490R).

Müelosupressiooni korral tuleb raviskeemi kohandada. 3. või 4. raskusastme neutropeenia ja/või trombotsütopeenia korral tuleb kogu ravi katkestada, kuni neutrofiilide absoluutarv on taastunud väärtuseni  $>1,0 \cdot 10^9/l$  ja/või trombotsüütide arv väärtuseni  $>75 \cdot 10^9/l$ . Ravi taasalustamisel võib olla vaja vähendada tsüklofosfamiidi ja/või doksorubitsiini annuseid 25-50% võrra. Sügava neutropeenia ja/või trombotsütopeenia korral võib olla vajalik verepreparaatide (st trombotsüütide) ülekanne, sügava neutropeenia korral ka ravi granuloosüütide kolooniat stimuleeriva faktoriga (filgrastiim, THT kood 304R). Febriilse neutropeenia korral võidakse manustada antibiootikume, vedelikke ja muud toetavat ravi.

Perifeerne neuropaatia (PN): 2. või 3. raskusastme PN korral tuleb ravi polatuzumabvedotiiniga katkestada kuni neuropaatia taandumiseni  $\leq 1$  raskusastmeni. Seejärel võib olla võimalik jätkata ravi polatuzumabvedotiini vähendatud annusega. 4. raskusastme PN korral ravi polatuzumabvedotiiniga lõpetatakse.

Infektsioonide ravi toimub vastavalt konkreetsele infektsioonile ja kohalikule ravipraktikale. Vastavalt olukorrale võib olla vaja kasutada nt antiviraalseid, antibakteriaalseid ravimeid ja/või sümptomaatilist ravi. Polatuzumabvedotiin-ravi ajal tuleb kaaluda infektsioonivastast profülaktikat. Aktiivse raske infektsiooni esinemisel ei tohi polatuzumabvedotiini manustada. Raskete infektsioonide tekkimisel tuleb ravi polatuzumabvedotiiniga ja igasugune samaaegne kemoterapia lõpetada.

#### 4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

*Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.*

Ei ole kohane - tõendus põhise andmed kliiniliste uuringute alusel on olemas ja eespool kirjeldatud.

## 5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
<i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
Tervishoiuteenus	R-CHOP	Sisaldub ravimiteenus 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteeraapiakuur„
		Ravimiteenus 308R sisalduvad veel R-EPOCH ning rituksimabi ja tsütostaatilise ravi kombinatsioon, kuid need ei ole Pola-R-CHP ravile sisulised alternatiivid, kuna on kasutusel harva ja väga konkreetsetel juhtudel.

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

*Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.*

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
NCCN ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ) Guidelines Version 6.2023 <sup>24</sup>	2023 (oktoober)	<u>Pola-R-CHP</u> on soovitatud <ul style="list-style-type: none"> <li>• ühena kahest eelistatud esmaliini raviskeemist II staadiumis haigusega (ulatusliku mesenteriaalse haaratusega) või III-IV staadiumis haigusega patsientidele IPI skooriga <math>\geq 2</math></li> </ul>	1
		<u>R-CHOP</u> on soovitatud <ul style="list-style-type: none"> <li>• esmaliini raviskeemina I-II staadiumis haigusega patsientidele (v.a. ulatusliku mesenteriaalse haaratusega)</li> <li>• ühena kahest eelistatud esmaliini raviskeemist II staadiumis haigusega (ulatusliku mesenteriaalse haaratusega) või III-IV staadiumis haigusega patsientidele</li> </ul>	2A  1

ESMO ( <i>European Society of Medical Oncology</i> ) DLBCL ravijuhis <sup>25</sup>	2015*  * Juhis on aegunud ja uuendamisel	<u>Pola-R-CHP</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>ei ole juhistes kajastatud, juhiseid on koostatud aastaid enne Polivy (polatuzumabvedotiin) EU müügiluba</li> </ul>	N/A
		<u>R-CHOP</u> on soovitatud <ul style="list-style-type: none"> <li>≤60-aastastele madala, keskmise ja kõrge IPI riskiga patsientidele</li> <li>heas üldseisundis 60-80-aastastele patsientidele</li> </ul>	I A, II B, III B  I A

### 5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

*Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.*

*Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.*

Kohane on võrdlus R-CHOP-iga, mis on praegune standardravi eelnevalt ravimata DLBCL-i korral. Pola-R-CHP ja R-CHOP skeeme võrreldi III faasi uuringus POLARIX, mis on kajastatud taotluse punktis 4.

POLARIX uuringu tulemuste põhjal võib R-CHOP asendamisel Pola-R-CHP skeemiga DLBCL-i esimeses ravireas oodata:

- haiguse progressioonide ja retsidiivide vähenemist,
- ravivastuse, sh remissioonide pikemat püsimist,
- kuna PFS-i ja EFS-i, mille osas POLARIX uuringus Pola-R-CHP vrs R-CHOP paremust näitas, peetakse OS surrogaatideks, siis teoreetiliselt pikemas ajaperspektiivis surmajuhtude vähenemist,
- R-CHOP-iga sarnast ohutusprofiili,
- R-CHOP-iga sarnast patsientide elukvaliteeti,
- järgnevate raviliinide kasutamise vajaduse vähenemist ja sellest tulenevalt koormuse langust nii patsientidele kui tervishoiusüsteemile.

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

*Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.*

Teenuse osutamine toimub kas statsionaari (esimene ravikuur toimub reeglina statsionaaris), päevastatsionaari või keemiaravi päevaosakonna tingimustes.

Polatuzumabvedotiini infusioonilahus valmistatakse manustamiseks ette haigla apteegis, järgides aseptika nõudeid ning antineoplastiliste ja tsütotoksiliste ravimite käsitlemise juhiseid. Infusioonilahuse kontsentradi pulber lahustatakse steriilse süsteveega ja lahjendatakse 0,9% või 0,45% naatriumkloriidi lahust või 5% glükoosilahust sisaldavas intravenoosse infusiooni kotis.

Kui premedikatsiooni ei ole eelnevalt kasutatud, tuleb enne polatuzumabvedotiini manustamist patsientidele manustada premedikatsiooni antihistamiinikumiga ja antipüreetikumiga.

Polatuzumabvedotiin manustatakse intravenoosse infusioonina spetsiaalse infusioonisüsteemi kaudu, millel on steriilne mittepürogeenne madala valgusiduvusega süsteemisine või lisatud filter (pooride suurusega 0,2 või 0,22 mikromeetrit) ja kateeter.

Polatuzumabvedotiini soovitatav annus on 1,8 mg/kg manustatuna iga 21 päeva järel kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisolooniga (R-CHP) 6 tsükli vältel. Rituksimabi soovitatav annus on 375 mg/m<sup>2</sup>, tsüklofosfamiidi soovitatav annus 750 mg/m<sup>2</sup>, doksorubitsiini soovitatav annus 50 mg/m<sup>2</sup> ja prednisolooni soovitatav annus 100 mg ööpäevas. Tsükli esimesel päeval võib pärast prednisooni manustamist manustada polatuzumabvedotiini, rituksimabi, tsüklofosfamiidi ja doksorubitsiini ükskõik millises järjekorras. Prednisooni manustatakse iga tsükli 1. kuni 5. päeval. 7. ja 8. tsükli ajal manustatakse rituksimabi monoterapiana.

Polatuzumabvedotiini algannus tuleb manustada 90 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Infusiooni ajal ja vähemalt 90 minuti jooksul pärast algannuse manustamise lõppu tuleb patsiente jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide (IRR) ja ülitundlikkusreaktsioonide suhtes.

Kui eelnev infusioon oli hästi talutav, võib järgneva annuse manustada 30 minutit kestva infusioonina ning patsiente tuleb jälgida infusiooni ajal ja vähemalt 30 minutit pärast infusiooni lõppu.

Kui ravimi manustamise ajal ilmnevad infusiooniga seotud reaktsioonid, tuleb infusioon katkestada ja alustada sobivat ravi.

## 7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja</p> <p><i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>Teenuse osutaja on piirkondlik haigla, kus on tingimused ja kogemused raviks monokloonsete antikehadega ja keemiaravi läbiviimiseks.</p> <p>Eestis saab käesolevat raviteenust osutada kahes ravisutuses:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Onkoloogia- ja hematoloogiakliinik</li><li>• SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Hematoloogia-onkoloogiakliinik</li></ul>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?</p> <p><i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>Teenust osutatakse statsionaaris, päevastatsionaaris või ambulatoorselt.</p>
<p>7.3 Raviarve eriala</p> <p><i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Hematoloogia</p>
<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks</p> <p><i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse</i></p>	<p>Teenust osutatakse spetsialiseeritud hematoloogia-osakondades, kus on olemas väljaõppinud ja kogunud personal ning tingimused ja kogemused immuunkemoterapiaks ning kus teenuse kõrge kvaliteet on tagatud. Kvaliteetse teenuse osutamine ei ole seotud</p>

<i>osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	minimaalse tervishoiuteenuse osutamise kordade arvuga.
<b>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</b> <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
Teenust osutavad spetsialiseerunud hematoloogid ja manustavad väljaõppe saanud õed. Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.	
<b>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</b> <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Teenuse osutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks.	

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Mõlemas Eesti hematoloogiakeskuses on kogemus polatuzumabvedotiini kasutamisega olemas. Aastatel 2019-2020 sai kuus Eesti patsienti polatuzumabvedotiini <i>compassionate use</i> programmi raames. Lisaks on üks Eesti patsient saanud polatuzumabvedotiini vähiravifondi Kingitud Elu toel.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

<b>9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</b>	
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	1
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes	

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	50	6	300
2. aasta	50	6	300
3. aasta	50	6	300
4. aasta	50	6	300
<b>9.3 Prognoosi aluse selgitus</b> <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>Vajadus Pola-R-CHP kasutamiseks on eeskätt kõrgema riskiga patsientidel IPI skooriga <math>\geq 2</math>, hilisemas staadiumis haigusega, mitte-<i>double-hit/triple-hit</i> lümfoomiga.</p> <p>Tuginedes TAI andmetele saab Eestis DLBCL esmasdiagnoosi ~100 patsienti aastas.</p> <p>Neist ~10% saab ainult sümptomaatilist ravi ja vähivastast ravi alustatakse ~90 patsiendil.</p> <p>Vähivastast ravi alustavatest patsientidest ~5% on fragiilsed ega sobi ei R-CHOP ega Pola-R-CHP raviks.</p> <p>Mittefragiilsetest patsientidest ~70% ehk 60 patsienti on IPI skooriga 2...5.</p> <p>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 võiks olla 85...90% ehk 51...54 patsienti.</p> <p><i>Double-hit/triple-hit</i> lümfoom on ~5%-l patsientidest, ülejäänud 95% võiksid saada Pola-R-CHP.</p> <p>Seega võiks Pola-R-CHP ravi vajavaid patsiente olla igal aastal ~50.</p> <p>Iga patsient vajab 6 polatuzumabi sisaldavat ravitsükli.</p> <p>Teenuse osutamise kordade arvuks kujuneb: 50 patsienti x 6 tsükli = 300 ravijuhtu aastas.</p> <p>Teenust vajavate patsientide arv aastate lõikes ei muutu. Iga patsient saab maksimaalselt 6 polatuzumabvedotiini sisaldavat ravikuuri.</p>			
<b>9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel</b> <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Hematoloogia	66,6%	
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Hematoloogia	33,3%	

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Lisanduvad tervishoiuteenused ei erine tavapäraselt immuunkeemiaravi saavate patsientide jälgimisel ja ravimite manustamisel kasutatavatest: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eriarsti korduv vastuvõtt (kood 3004) või</li> <li>- Tervishoiuteenused päevaravis (kood 3075) või</li> <li>- Sisehaiguste voodipäev (kood 2065) ning</li> <li>- Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi (kood 7419)</li> </ul>
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Alternatiivse teenuse kasutamisel lisanduvad tervishoiuteenused ei erine polatuzumabvedotiini kasutamisel lisanduvatest teenustest.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Taotletav teenus asendab osaliselt teenuskoodis 308R olevaid raviskeeme.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	Taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuskoodis olevate raviskeemide asemel uue, efektiivsema skeemi kasutamisega olemasolevatel ja juba ravitavatel patsientidel.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i> <i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	Taotletava tervishoiuteenuse osutamisega kaasnevate tervishoiuteenuste, soodusravimite ja meditsiini-seadmete vajadus ei erine teiste immuunkeemiaravi skeemide puhusest.



<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p><i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Alternatiivsete teenuste osutamisega kaasnevate tervishoiuteenuste, soodusravimite ja meditsiini-seadmete vajadus ei erine polatuzumabvedotiin-ravi puhusest.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p><i>Kas töövõimetuslehel kestvuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Selliseid tõenduspõhiseid uuringuid ei ole läbi viidud.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Selliseid andmeid ei ole. Töövõimetuslehel viibimise aeg sõltub eelnevast haiguse kulust ja patsiendi seisundist.</p>

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

*Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulгимүүги väljamүүгihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).*

*Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“*

Ravimi hinna andmed esitab müügiloa hoidja esindaja.

Kontaktandmed: Marika.Lepaste@roche.com

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>7</sup> §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>8</sup>, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.*

Majandusliku analüüsi andmed esitab ravimi müügiloa hoidja esindaja.

Kontaktandmed: Marika.Lepaste@roche.com.

<sup>7</sup> Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

<sup>8</sup> Kättesaadav:

[https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoökonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf)

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Ei ole kohane (ravimiteenus).		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i> <i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i>		
Patsiendi omaosalus ei ole kohane.		

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Tervishoiuteenuse väärkasutamise on vähetõenäoline, kuna teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev immuunkemoterapia ja ravitüsistuse kõikides üksikasjades, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Teenus liigkasutamine on vähetõenäoline, kuna teenuse osutamise näidustus ning ravi kestus on reglementeeritud.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Patsiendi isikupäral puudub mõju ravi tulemustele.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei

## 12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

*Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.*

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

## 13. Kasutatud kirjandus

*Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:*

*Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.*

*Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.*

*Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paber kandjal koopiad.*

1. Polivy (polatuzumabvedotiin) ravimi omaduste kokkuvõte.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_et.pdf)
2. Zimmermann M-L, et al. Vähk Eestis: haigestumus 2020, elulemus 2016–2020 ja hematoloogilised kasvaja 2011–2020. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2023.  
<https://tai.ee/et/valjaanded/vahk-eestis-haigestumus-2020-elulemus-2016-2020-ja-hematoloogilised-kasvaja-2011-2020>
3. 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. 2015;112(9):1575-1584. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.94>
4. Tholstrup D, et al. Quality of life in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with dose-dense chemotherapy is only affected temporarily. Leuk Lymphoma 2011;52:400–408. <https://doi.org/10.3109/10428194.2010.541310>
5. Maurer MJ, 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. J Clin Oncol 2014; 32: 1066-1073. <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2013.51.5866?role=tab>
6. Maurer MJ, 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. Ann Oncol 2018; 29: 1822-1827. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy203>
7. 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). J Clin Oncol 2018; 36:2593-2602. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.9124>
8. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. Blood 2015;125:22–32. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-577189>
9. Karlin L, Coiffier B. Improving survival and preventing recurrence of diffuse large B-cell lymphoma in younger patients: current strategies and future directions. Onco Targets Ther

2013;6:289–296. <https://doi.org/10.2147/OTT.S42574>

10. Nowakowski GS, et al. Beyond RCHOP: A blueprint for diffuse large B cell lymphoma research. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djw257. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw257>
11. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021;384:842–858. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2027612>
12. Purdum A, et al. Direct costs associated with relapsed diffuse large B-cell lymphoma therapies. *Oncologist* 2019;24:1229–1236. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0490>
13. Tkacz J, et al. The economic burden to payers of patients with diffuse large B-cell lymphoma during the treatment period by line of therapy. *Leuk Lymphoma* 2020;61:1601–1609. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2020.1734592>
14. Yang X, et al. Real-world characteristics, treatment patterns, health care resource use, and costs of patients with diffuse large B-cell lymphoma in the U.S. *Oncologist* 2021;26:e817–e826. <https://doi.org/10.1002/onco.13721>
15. Yim SK, et al. Early risk stratification for diffuse large B-cell lymphoma integrating interim Deauville score and International Prognostic Index. *Ann Hematol* 2019;98:2739–2748. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03834-4>
16. Zhu J, et al. Association of progression-free or event-free survival with overall survival in diffuse large B-cell lymphoma after immunochemotherapy: a systematic review. *Leukemia* 2020;34:2576–2591. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0963-1>
17. Crump M, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130:1800–1808. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-769620>
18. Palmer AC, et al. Cell-of-Origin Subtypes and Therapeutic Benefit from Polatuzumab Vedotin. *N Engl J Med* 2023; 389:764–766. DOI: 10.1056/NEJMc2306105. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2306105>
19. Tilly H, et al. 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.
20. Song Y, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated DLBCL: an Asia subpopulation analysis from the phase 3 POLARIX trial. *Blood* 2023 Apr 20;141(16):1971–1981. doi: 10.1182/blood.2022017734.
21. Herrera AF, et al. Risk Profiling of Patients with Previously Untreated Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) by Measuring Circulating Tumor DNA (ctDNA): Results from the POLARIX Study. Presented at the 2022 American Society of Hematology Annual Meeting. *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 1297–1300. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-157559>
22. Boissard F, et al. 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* (2022) 140 (Supplement 1): 6645–6647.

<https://doi.org/10.1182/blood-2022-157904>

23. Friedberg JW, et al. 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. Blood (2022) 140 (Supplement 1): 6623–6626.

<https://doi.org/10.1182/blood-2022-157761>

24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - B-Cell Lymphomas. Version 6.2023. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)

25. Tilly H, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2015;26 (suppl 5):v116-v125.

<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv304>

Taotluse esitamise kuupäev	November 2023 (digitaalse allkirjastamise kuupäev)
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Mariken Ross (allkirjastatud digitaalselt)
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialatühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Kea Kapsta Stan Nahkor (allkirjastatud digitaalselt)