

TERVISEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	AbbVie OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Rävala pst 4, 10145 Tallinn
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	madis.aaren@abbvie.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Madis Aaren
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	madis.aaren@abbvie.com

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi ravi epkoritamabiga, 1 annus
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) <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) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, Tervisekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Tervisekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2	

2.4 Taotluse eesmärgi kokkvõtlik selgitus

Taotleme epkoritamabi (TEPKINLY) lisamist tervishoiuteenuste loetellu monoterapiiana **retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B suurrakklümfoomi** (R/R DLBCL) raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enamat süsteemset ravi.

Tavapärase kemoimmuunraviga on R/R DLBCL elulemus kolmandas reas 10,6 kuud ja neljandas reas 6,1 kuud. Epkoritamab on faas 1/2 kliinilises uuringus EPCORE NHL-1 näidanud kõrget ravivastuse määra (ORR 61,9%), sealhulgas kõrget täieliku ravivastuse määra (CR 40,3%) ning kestvaid ravivastuseid (CR-iga patsientide ravivastuse kestus 17,3 kuud), andes seeläbi kolmanda või hilisema rea ravi vajavatele R/R DLBCL patsientidele võimaluse saavutada pikaajaline (≥ 2 aastat) remissioon.

Nende varajaste uuringutulemuste põhjal andis Euroopa Ravimiamet (EMA) epkoritamabile tingimusliku müügiloa, tunnustades, et epkoritamabiga kaasneb oluline terapeutiline eelis (*major therapeutic advantage*, MTA) olemas olevate ravide ees ning leides, et ravimi varasem kättesaadavus kaalub üles riskid, mis on seotud täiendavate kliiniliste tõendite ootamisega [1,2].

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Epkoritamab on näidustatud monoterapiiana retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enamat süsteemset ravi.

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

Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Ülevaade haigusest – B-suurrakklümfoom

Pahaloomuline lümfoom on haigus, mida iseloomustab lümfoidkoest pärit rakkude pahaloomuline transformatsioon. Ajalooliselt on lümfoomid jagatud Hodgkini lümfoomiks (HL) ja mitte-Hodgkini lümfoomiks (NHL). NHL pärineb enamikul juhtudel (>90%) B-rakkudest, vähem kui 10% T-rakkudest ja harva NK-rakkudest [3]. NHL-i korral esineb DNA muutus lümfotsüütide eellasrakus, mistõttu lümfotsüüt hakkab kontrollimatult jagunema ja kasvama. Kasvajaliste lümfotsüütide kuhjumine lümfisõlmedesse ja muudesse organitesse, nagu luuüdi või põrn, tekitab lümfisõlme suurenemist ja kasvajat massi ning avaldab patoloogilisi tagajärgi [4]. Ligikaudu veerandil patsientidest tekib ekstrapodaalne haigus (st mis mõjutavad muid organeid peale lümfisüsteemi), näiteks kesknärvisüsteemis, maksas või nahas, ning nende prognoos on eriti halb [4].

Kasvamis- ja levikukiiruse alusel jaotatakse NHL-id aeglase progresseerumiskiirusega indolentseteks ja kiiresti progresseeruvateks **agressiivseteks lümfoomideks**. Agressiivsed lümfoomid kasvavad kiiresti ja vajavad viivitamatut ravi, kuna ravita jätmise lõpeb enamasti kiiresti surmaga. Kõige sagedasem agressiivse lümfoomi vorm on **difuusne B-suurrakklümfoom** (*diffuse large B-cell lymphoma*, **DLBCL**), moodustades ligikaudu 30–33% kõigist NHL-i juhtudest [5–7]. DLBCL areneb B-rakkude prekursoritest ja seda iseloomustavad suured kasvajat massid ja hajus kasvumuster [8]. See võib tekkida *de novo* või transformatsiooni teel indolentsest NHL-ist [8,9].

Seotud mõiste „B-suurrakklümfoom“ (LBCL) hõlmab lisaks DLBCL-ile ka järgmisi haruldasemaid alatüpe:

- Kõrgmaliigne astme B-rakklümfoom (*high grade B-cell lymphoma*, HGBCL),
- primaarne mediastinaalne B-rakklümfoomiga (*primary mediastinal B-cell lymphoma*, PMBCL) ja
- follikulaarne lümfoom (FL) astmega 3B.

Taotletava ravimi epkoritamabi kliiniline uuring kaasas peamiselt DLBCL-ga patsiente, kuid 11,5% uuringu populatsioonist olid ülalmainitud haruldasemate LBCL alatüüpidega.

Kliiniline pilt

Kõikidele lümfoomi alatüüpidele on iseloomulikud palavik, öine higistamine, seletamatu kehakaalu langus ja sügelus [4]. Kõige sagedasem esmane sümptom on lümfisõlmede suurenemine. DLBCL-le iseloomulikud üldised sümptomid on valu rinnus, kõhus või luudes, nahalööve ja väsimus [4]. Lisaks võivad sümptomid oluliselt varieeruda sõltuvalt haiguse paiknemisest ja levikust organismis: seedetrakti lümfoomide puhul võib esineda kõhulahtisus ja veritsus; suurenenud lümfisõlmed rindkeres võivad põhjustada hingamisraskust, köha või valu; kesknärvisüsteemi lümfoomi korral võib muuhulgas peavalu; luuüdi haaratuse korral võib esineda aneemia (äärmuslik väsimus), kõrgeenenud infektsioonide risk ja veritsushäired.

Haigusümptomid omavad negatiivset mõju patsientide elukvaliteedile. Uuring, mis võrdles DLBCL-ga patsientide elukvaliteeti üleüldise vähihaigete populatsiooniga leidis, et DLBCL-ga patsientidel oli EORTC QLQ-C30 küsimustik põhjal oluliselt kehvem ($p < 0.001$) üldine tervise staatuse skoor ning oluliselt kehvemad funktsionaalsete domeenide skoorid (füüsiline, emotsionaalne, kognitiivne, sotsiaalne ja rolli funktsioneerimine). DLBCL-ga patsientidel olid ka oluliselt kehvemad sümptomiskoorid väsimuse, iivelduse ja oksendamise, õhupuuduse, söögiisu kaotuse ja kõhulahtisuse jaoks võrreldes üleüldise vähihaigete populatsiooniga. Elukvaliteedi skoorid olid oluliselt madalamad 3+ ravireas patsientidel võrreldes 1. ja 2. ravireas patsientidega. [10]

Diagnoosimine ja haigusstaadiumi määramine

NHL-i alatüübi täpne diagnoosimine on oluline, kuna ravivalikud ja ravitulemused varieeruvad erinevate lümfoomide vahel oluliselt. NHL diagnoosi aluseks on biopsia. Lümfoomi diagnoositakse eelistatavalt lümfisõlme, aga ka kasvaja massist võetud koetükikese või luuüdi proovi mikroskoopilise uuringu alusel. Lisaks NHL leviku ulatuse ja haiguse staadiumi hindamiseks teostatakse kogu keha kompuutertomograafiat (KT). Mõnede lümfoomi tüüpide korral on kasutusel spetsiifilisem positronemissioontomograafia (PET) uuring. [11]

Haigusstaadiumi määramisel on kasutusel Ann Arbor klassifikatsioonisüsteem, mis jaotab haiguse nelja staadiumi (I-IV) vahel (Tabel 1).

Tabel 1. Ann Arbor'i klassifikatsioon [12]

Stadium	Kirjeldus
I	Ühe lümfipiirkonna (I) või üksiku lümfivälise elundi või paikme lokaalne haaratus (IE)
II	Diafragma ühel küljel asuva kahe või enama lümfipiirkonna haaratus (II) või ühe lümfivälise elundi või paikme ja ühe või enama diafragma ühel küljel paikneva lümfipiirkonna lokaalne haaratus (IIE)
III	Diafragma mõlema külje lümfipiirkondade kaasamine
IV	Ühe või mitme lümfivälise elundi difuusne või dissemineerunud haaratus lümfisüsteemi haaratusega või ilma

„E“ tähistab piiratud haigusega patsientidel ekstranodaalse haiguse esinemist.

Riskikategooriaid võib kasutada ravivaliku tegemiseks. Rahvusvaheline Prognostiline Indeks (IPI) defineerib neli riskikategooriat põhinedes vanusele, LDH tasemele, ECOG staatusel, haigusstaadiumile diagnoosi ajal ning ekstranodaalsele haaratusele (Tabel 2). See süsteem tuvastab patsiendid, kellel on parem või halvem tõenäosus saada esmavaliku raviga terveks, nagu ilmneb 3-aastasest üldisest elulemusest (madal risk: 91%, kõrge risk: 59%) [13].

Tabel 2. IPI riskihinnang ja vastav 3-aasta elulemus (OS) [13]

IPI		Hinnanguline 3-aasta OS (95% CI)	
Riskitegurid <i>Igat tegurit hinnatakse kas jah=1, ei=0, ja koguskoor on vahemikus 0...5 punkti.</i>	Vanus >60 aastat		
	Seerumi LDH üle normi		
	Stadium III–IV		
	ECOG PS 2–4		
	Ekstranodaalseid paikmeid >1		
Riskikategooriad	Madal	0–1	91 (89–94)
	Madal keskmine	2	81 (73–86)
	Kõrge keskmine	3	65 (58–73)
	Kõrge	4–5	59 (49–69)
Vanusekohandatud IPI (patsiendid vanuses ≤60 aastat)			
Riskitegurid	Seerumi LDH üle normi		
	Stadium III–IV		
	ECOG PS 2–4		
Riskikategooriad	Madal	0	98 (96–100)
	Madal keskmine	1	92 (87–95)
	Kõrge keskmine	2	75 (66–82)
	Kõrge	3	

Epidemioloogia

DLBCL-i levimus on hinnanguliselt 1–5 juhtu 10 000 elaniku kohta [14], mis Eestis oludes vastab 135–675 isikule. Tervisekassa andmetel kasutas 2023. aastal DLBCL diagnoosiga (C83.3) tervishoiuteenuseid kokku 465 isikut, olles vastavuses rahvusvaheliste levimusandmetega.

DLBCL esinemissagedus USA-s, Kanadas ja Euroopa riikides on 3–9 juhtu 100 000 kohta [15–19]. Viie aasta suhteline elulemus Euroopas on ligikaudu 50–60% (2002–2007), kuid väheneb koos vanusega [20]. Enamik vähispetsiifilisi surmajuhtumeid esineb kahe esimese aasta jooksul pärast diagnoosimist [21]. Eestis diagnoositi aastatel 2017–2021 NHL-i vahemikus 188–239 juhtu aastas [22]. Arvestades, et DLBCL moodustab ligikaudu 30–33% kõigist NHL-i juhtudest [5–7], võiks Eestis esineda 56–79 DLBCL esmasjuhtu aastas.

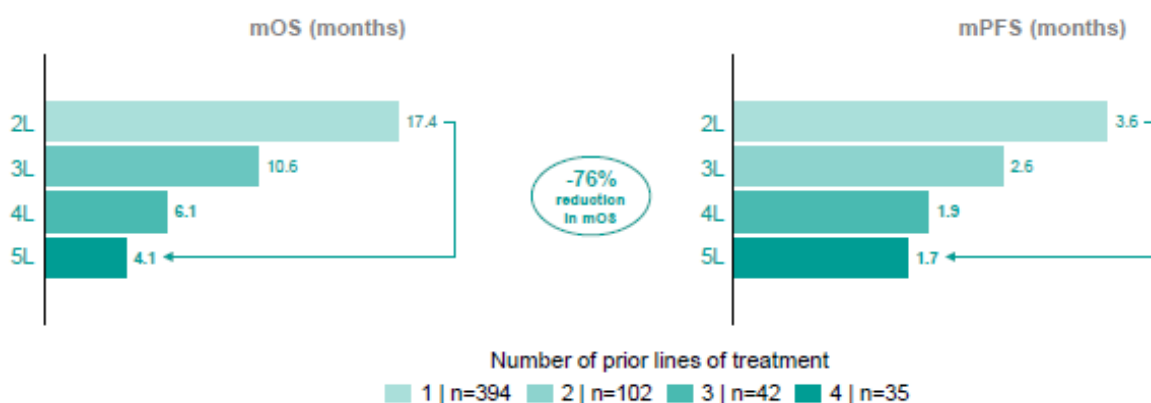
Prognoos ja elulemus

Erinevalt paljudest hematoloogilistest vähkidest, võivad DLBCL-ga patsiendid kogeda olulist muutust prognoosis juhul, kui nad retsidiiveeruvad pärast esimese rea ravi. Esialgne prognoos võib olla soodne, kuna kuni 60% patsientidest saavutavad esmase raviga pikaajalise remissiooni ja võivad terveneda [23]. Prognoos muutub oluliselt halvemaks kohe, kui esineb retsidiiv või kui patsient on refraktaarne esimese rea ravile (R/R DLBCL). USA elektrooniliste terviseandmete andmebaasi analüüs leidis, et OS ja progressiooni-vaba elulemus (PFS) langesid iga järgneva ravireaga: kui **teises**

ravireas oli mediaan OS 17,4 kuud, siis kolmandas ravireas oli see pea poole lühem (10,6 kuud) ja neljandas ravireas ligi kolm korda lühem (6,1 kuud) (Joonis 1) [24].

Esmase ravi ebaõnnestumine, tervistava ravi võimaluse kadumine, ja kaasnev kehv elulemusprognos võivad patsiendile põhjustada olulist psühholoogilist stressi. Retsidiveerunud ja refraktaarse (R/R) haigust seostatakse kõrgete depressiooni, ärevuse ja distressi skooridega [25].

Taotletav ravim epkoritamab on näidanud elulemustulemuste paranemist 3+ ravireas: 10,7-kuulise jälgimisajaga oli mediaanne OS saavutamata (95% usaldusintervall [CI] 11,3 kuud – saavutamata).



Joonis 1. Retsidiveerunud ja refraktaarse DLBCL-ga patsientide mediaan OS ja PFS vastavalt ravireale [24]

Retsidiveerunud ja refraktaarse (R/R) DLBCL ravivõimalused

R/R DLBCL ravi eesmärk on saavutada remissioon, et pikendada elulemust ja säilitada hea elukvaliteedi tase.

Alates saajandivahetusest on enamikku B-rakulise lümfoomiga patsiente esmavaliku ravi osana ravitud rituksimabiga (CD20-le suunatud monoklonaalne antikeha), kas üksi või kombinatsioonis keemiaraviga. Rituksimabi kasutatakse ka hilisemates raviliinides, kuigi ravivastuse (sh täieliku ravivastuse) määrad vähenevad ja ravivastuse kestus lüheneb [24,26,27].

Hiljuti on Euroopas DLBCL 3. rea või 3+ rea raviks heakskiidu saanud uudsed ravimeetodid: **CAR-T ravid** (aksikabtageentsiloleutseel, tisageenlekleutseel, lisokabtageenmaraleutseel), **polatumabvedotiin** (CD79b vastu suunatud antikeha-ravimi konjugaat); **tafasitamab** (Fc-võimendatud CD19-vastane monoklonaalne antikeha); **lonkastuksimabtesiriin** (CD19 vastu suunatud antikeha-ravimi konjugaat), **selineksor** (XPO1-inhibiitor), **glofitamab** (CD3xCD20 bispetsiifiline antikeha) ning taotletav **epkoritamab** (IgG1-bispetsiifiline antikeha).

R/R DLBCL ravikäsitus Eestis

Eestis on Tervisekassa poolt DLBCL raviks soodustatud järgnevad valikud:

- Esimese valiku ravi:
 - R-EPOCH skeem (rituksimab + keemiaravi)
- Teise valiku ravid:
 - RB skeem (rituksimab + bendamustiin)
 - Rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga (DHAP; ICE; GDP skeemid)
 - Polatumabvedotiin + RB

- **Kolmanda valiku ravi:**

- **RB skeem**
- **Polatumabvedotiin + RB**
- Piksantroon (märkus: ravimi müügiloa kehtivus Eestis lõppes 11.07.2024; Raviameti andmetel toodi ravimit viimati maale 3 aastat tagasi)

Praktikas puuduvad kolmandas reas alternatiivsed ravivalikud – võimalik on korrata RB ravi ± polatumabvedotiin. Viimast kompenseeritakse Tervisekassa poolt heas või rahuldavas üldseisundis (ECOG 0–2) täiskasvanud patsientidele, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilikud või kellel on tüvirakkude siirdamine ebaõnnestunud.

2024. aastal on menetluses taotlus glofitamabi lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu DLBCL-i raviks pärast kahte või enam süsteemset ravi liini. Haiglaravimite komisjoni soovitus oli taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hüvitamisega ei kaasne lisakulu Tervisekassa eelarvele [28]. Lisaks jätkub 2021. aastal alanud tisageenlekleutseeli menetlus.

Katmata vajadus R/R DLBCL ravis

Nagu eelnevalt kirjeldatud, on 3+ rea ravis süsteemsete ravidega mediaanne elulemus <12 kuud ning remissioon kestab üldjuhul vaid mõned kuud [24,29–35]. Allogeenne tüvirakkude siirdamine võib elulemust pikendada, kuid see on piiratud heas üldseisundis patsientidele ja ei pruugi kõigile patsientidele sobida [11,30]. CAR T-raku teraapiad on tõhusad ja võivad saavutada tervistava tulemuse, kuid on samuti piiratud heas seisundis patsientidele [30] ning ei ole hetkel Tervisekassa poolt soodustatud.

Epkoritamab (TEPKINLY)

Epkoritamab on oma klassi esimene ravim, olles IgG1-bispetsiifiline antikeha, mis seondub CD20-ga B-rakkudel ja CD3-ga T-rakkudel. Nende rakkude samaaegne sidumine indutseerib T-rakkude aktivatsiooni ja tsütotoksilise toime pahaloomuliste CD20+ B-rakkude vastu, tuues kaasa kasvajakude surma [36].

Epkoritamab arendati subkutaanse manustamisvõimalusega koos ülestitrimise skeemiga, et vähendada tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS) riski – see on potentsiaalselt tõsine kõrvaltoime, mis kaasneb T-rakke aktiveerivate ravidega [37].

NCCN ravijuhised soovivad epkoritamabi ühe eelistatud variandina pärast kahte või enam süsteemset ravi [3]. Eelistatud variantide hulgas on ka glofitamab ja tisageenlekleutseel (2024. aastal Eestis menetluses olevad taotlused). Eestis teises ja kolmandas reas soodustusel olev polatumabvedotin on NCCN poolt soovitatud vaid teise rea ravis, kuid mitte enam kolmanda rea ravis.

Epkoritamabi kliiniline väärtus

Faas 1/2 kliiniline uuring EPCORE NHL-1 näitas, et epkoritamab on R/R DLBCL ravis efektiivne üle laia patsiendipopulatsiooni, sealhulgas paljusid raviridu läbinud patsiendid (36,7% DLBCL populatsioonist oli saanud 4 või enam eelnevat raviliini) ning kõrgelt ravirefraktaarsed patsiendid (75,8% uuringupopulatsioonist oli refraktaarne vähemalt kahele järjestikusele raviliinile) [38]. Uuringu populatsioon hõlmas lisaks DLBCL-ga patsientidele (n=139) ka teisi harvaesinevaid LBCL alatüpe (HGBCL, PMBCL ja 3B astmega FL, kokku n=18).

Aprill 2023 vaheanalüüsi ajal olid DLBCL alarühmas ravivastuse saavutanud 61,9% patsientidest, sealhulgas täieliku ravivastuse (CR) saavutasid 40,3%-i [38,39]. Mediaanne

ravivastuse kestus oli 17,3 kuud [39]. Need tulemused on oluliselt paremad võrreldes ajalooliselt refraktaarse DLBCL populatsioonis nähtud 20-39% ORR-iga ja 2-15% CR-ga [29].

Aprill 2023 vaheanalüüsi seisuga oli **mediaanne OS 19,4 kuud [39]**, näidates et epkoritamab pikendab elulemust märkimisväärselt võrreldes ajalooliselt nähtud <12-kuuliste elulemustulemustega 3+ raviridades (vt ka Joonis 1).

Täieliku ravivastusega patsientide mediaan PFS oli saavutamata [39]. Üleüldine mediaan PFS oli DLBCL alarühmas 4,3 kuud ning 12-kuu PFS määr oli 38,6% [39].

Lisaks raporteerisid patsiendid olulist positiivset mõju tervisega seotud elukvaliteedile, ning paranemist haigussümptomite skoorides (valu, palavik, öine higistamine, energiapuudus, väsimus, kehakaalu langus) [38].

Epkoritamabi ravi on seotud tsütokiini vabanemise sündroomi (CRS) ja immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (ICANS) riskiga, eriti esimeste ravitsükli ajal, kuid Euroopa Ravimiamet hindas, et need riskid on hallatavad sobilike jälgimis- ja ravimeetmetega [2].

Kokkuvõttes, epkoritamab on kliinilises uuringus näidanud kõrget ravivastuse määra ning kestvaid ravivastuseid, andes seeläbi kolmanda või hilisema rea ravi vajavatele R/R DLBCL patsientidele võimaluse saavutada pikaajaline (≥ 2 aastat) remissioon.

Nende tulemuste põhjal andis Euroopa Ravimiamet (EMA) epkoritamabile varajase tingimusliku müügiloo, tunnustades, et epkoritamabiga kaasneb oluline terapeutiline eelis (*major therapeutic advantage*) olemas olevate ravide ees (vt lisaks punkt 5.3) [1].

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Epkoritamab on oma klassi esimene ravim, olles IgG1-bispetsiifiline antikeha, mis seondub CD20-ga B-rakkudel ja CD3-ga T-rakkudel. Nende rakkude samaaegne sidumine indutseerib T-rakkude aktivatsiooni ja tsütotoksilise toime pahaloomuliste CD20+ B-rakkude vastu, tuues kaasa kasvajarakkude surma [36].

Euroopa Ravimiamet (EMA) andis 2023. aasta septembris epkoritamabile tingimusliku heakskiidu DLBCL ravis 1./2. faasi avatud uuringu **EPCORE NHL-1** (GCT3013-01) vahetulemuste põhjal, leides, et ravimi varasem kättesaadavus kaalub üles riskid, mis on seotud täiendavate kliiniliste tõendite ootamisega [2].

Lisaks on käimas 3. faasi uuring võrdluses rituksimabi-põhise keemiaraviga (EPCORE DLBCL-1; NCT04628494), mis algas 2021. aasta jaanuaris ning mille esmaseid tulemusi oodatakse 2025. aastal; uuring jälgib patsiente kuni 2028. aastani [40].

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv

Uuring EPCORE NHL-1 (GCT3013-01) oli faas 1/2 avatud ühe rühmaga uuring, mis kaasas täiskasvanud (≥ 18 a) patsiente, kellel oli retsiveerunud, progressiivne ja/või refraktaarne küps B-rakuline kasvaja.

uuringugruppide
lõikes

Uuring koosnes kolmest faasist:

- 1. Annuse eskaleerimise faasi** eesmärgiks oli defineerida maksimaalne talutav annus ja soovituslik teise faasi annus.
- 2. Laiendamise faas** hindas epkoritamabi efektiivsust ja ohutust eelnevas faasis defineeritud annusega.
- 3. Optimeerimise faas** uuris erinevaid annuse tõstmise skeeme, eesmärgiga vähendada 2+ raskusastmega tsütokiini vabanemise sündroomi (CRS) esinemist ilma ravi efektiivsust vähendamata.

Laiendamise faas on peamine efektiivsusandmete allikas, seetõttu keskendub käesolev taotlus laiendamise faasi tulemustele B-suurrakulise lümfoomi populatsioonis. Uuringu jaanuar 2021 vahetulemused on publitseerinud Thieblemont et al (2023) [38] ning aprill 2023 2-aasta tulemused on publitseerinud Thieblemont et al (2024) [39]. Lisaks on kasutatud andmeid Euroopa Raviameti epkoritamabi hindamisraportist [1].

Laiendamisfaasi kaasatud patsiendid jaotati kolme rühma vastavalt B-rakulise lümfoomi alatüüpidele:

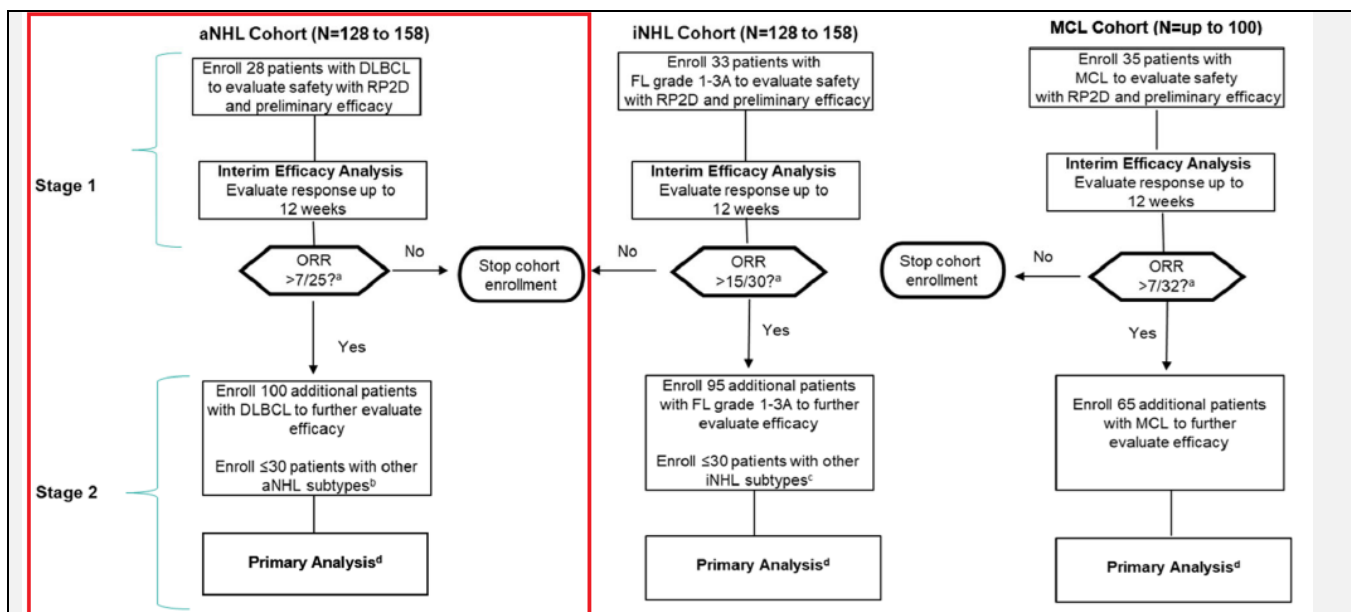
- **aNHL: agressiivne mitte-Hodgkin lümfoom (sealhulgas B-suurrakuline lümfoom ehk LBCL)**
 - Käesolevalt taotletav populatsioon on difuusne LBCL, mis moodustab 80% kõikidest LBCL juhtudest. Järgnevalt on kirjeldatud aNHL alarühma tulemused.
- iNHL: indolentne mitte-Hodgkin lümfoom
- MCL: mantelrakuline lümfoom

Laiendamisfaas viidi igas kohordis läbi kahes etapis (Joonis 2). Uuringu protokoll järgi ravitakse esimeses etapis aNHL rühmas 28 patsienti ja hinnatakse ravivastust 12. nädalal. Kui ravivastusemäär on piisav, võetakse teises etapis ravile täiendavad 100 DLBCL-ga patsienti ning kuni 30 muu aNHL alatüübiga patsienti. Reaalselt oli laiendusfaasi aNHL rühmas DLBCL-ga kokku 139 patsienti ning muu LBCL-ga 18 patsienti.

Tabel 3 võtab kokku patsientide baasandmed. DLBCL-ga patsientide mediaanne vanus oli 66 aastat. 47,5% patsiente olid nooremad kui 65 aastat ning 31,7% olid vanuses 65-74 aastat. 61,2% olid meessoost, 60,4% patsiente olid valged ja 19,4% asiaadid. Enamik (96,4%) patsiente olid ECOG staatusega 0 või 1. Kõik patsiendid olid saanud vähemalt 2 eelnevat lümfoomivastast ravi, 33,8% olid saanud 3 eelnevat ravi ning 36,7% olid saanud 4 või enam eelnevat ravi. 26 (18,7%) patsienti olid varasemalt läbinud autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise ning nendest 15 retsidiveerusid vähem kui aasta jooksul pärast siirdamist. 1 isiku (0,7%) oli läbinud allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise.

Tabel 3. Patsientide baasandmed, aNHL kohort. Punasega märgitud käesoleva taotluse jaoks asjakohane DLBCL alarühm [1]

Number of Treated Subjects, n (%)	aNHL Cohort		
	DLBCL (N=139)	Other Subtypes (N=18)	LBCL (N=157)
Age (years)			
Median (range: min: max)	66.0 (22, 83)	55.5 (20, 74)	64.0 (20, 83)
Age category (years)			
<65 years	66 (47.5%)	14 (77.8%)	80 (51.0%)
65 to <75 years	44 (31.7%)	4 (22.2%)	48 (30.6%)
≥75 years	29 (20.9%)	0	29 (18.5%)
Sex (at birth)			
Male	85 (61.2%)	9 (50.0%)	94 (59.9%)
Female	54 (38.8%)	9 (50.0%)	63 (40.1%)
Race			
White	84 (60.4%)	12 (66.7%)	96 (61.1%)
Asian	27 (19.4%)	3 (16.7%)	30 (19.1%)
Other	5 (3.6%)	2 (11.1%)	7 (4.5%)
Not reported ^a	23 (16.5%)	1 (5.6%)	24 (15.3%)
ECOG performance status			
0	67 (48.2%)	7 (38.9%)	74 (47.1%)
1	67 (48.2%)	11 (61.1%)	78 (49.7%)
2	5 (3.6%)	0	5 (3.2%)
DLBCL type			
De novo	97 (69.8%)	-	97 (61.8%)
Transformed	40 (28.8%)	-	40 (25.5%)
IPI (at study entry)			
0-2	55 (39.6%)	0	55 (35.0%)
≥3	82 (59.0%)	0	82 (52.2%)
Unknown	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)
Not applicable	0	18 (100%)	18 (11.5%)
Median number (min, max) of prior lines of anti-lymphoma therapy	3.0 (2, 11)	4.0 (2, 5)	3.0 (2, 11)
1	0	0	0
2	41 (29.5%)	5 (27.8%)	46 (29.3%)
3	47 (33.8%)	3 (16.7%)	50 (31.8%)
≥4	51 (36.7%)	10 (55.6%)	61 (38.9%)
Median time (min, max) from end of last-line anti-lymphoma therapy to first dose of epcoritamab (months)	2.5 (0, 153)	2.4 (1, 17)	2.4 (0, 153)



aNHL = aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; FL = follicular lymphoma; HGBCL = high-grade B-cell lymphoma; iNHL = indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma; IRC = independent review committee; MCL = mantle cell lymphoma; MZL = marginal zone lymphoma; ORR = overall response rate; PMBCL = primary mediastinal B-cell lymphoma; RP2D = recommended phase 2 dose; SLL = small lymphocytic lymphoma.

- For the interim analysis, response will be determined by Lugano criteria and assessed by the investigator and sponsor based on available data (eg, efficacy, safety, pharmacodynamics, biomarkers). The denominator for the interim analysis accounts for a 10% dropout rate.
- Other aNHL subtypes include HGBCL, PMBCL, and FL grade 3B.
- Other iNHL subtypes include MZL and SLL.
- For primary analysis, response will be determined by Lugano criteria and assessed by the IRC.

Joonis 2. Laiendamisfaasi detailid. Punasega märgitud käesoleva taotluse jaoks asjakohane aNHL kohort [1]

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

Epkoritamabi manustati subkutaanse süstena 4-nädalastes tsüklites (Tabel 4).

Tabel 4. Epkoritamabi annustamiskava

Annustamisskeem	Ravitsükel	Päevad	Epkoritamabi annus (mg) ^a
Iga nädal	1. tsükel	1	0,16 mg (1. tiitrimisannus)
		8	0,8 mg (2. tiitrimisannus)
		15	48 mg (esimene täisannus)
		22	48 mg
Iga nädal	2. kuni 3. tsükel	1, 8, 15, 22	48 mg
Iga kahe nädala järel	4. kuni 9. tsükel	1, 15	48 mg
Iga nelja nädala järel	10. ja järgmised tsüklid	1	48 mg

^a0,16 mg on algannus 0,8 mg on vaheannus ja 48 mg on täisannus.

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi kirjeldus

Võrdlusravi puudus.

4.2.4 Uuringu pikkus

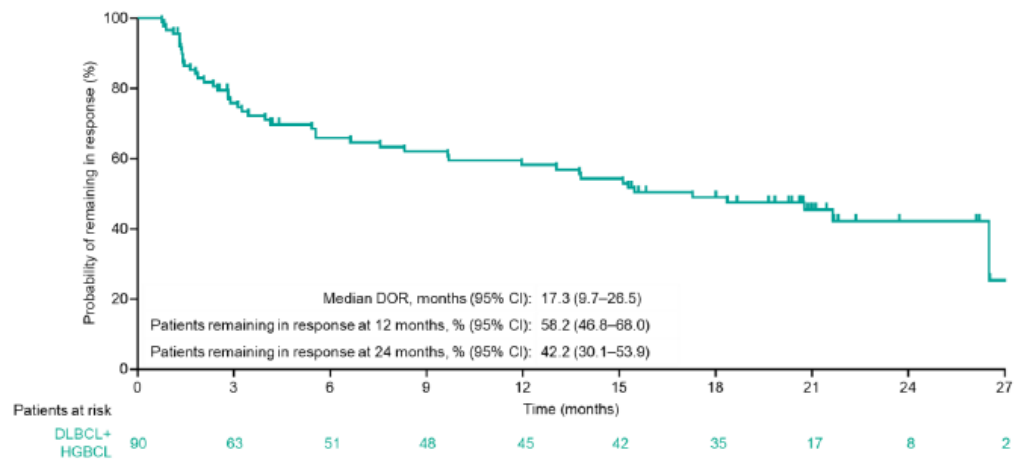
Uuring on käimasolev.

Thieblemont et al (2023) on publitseerinud **vahetulemused jaanuar 2022 seisuga**, mil mediaanne jälgimisaeg oli 10,7 kuud, DLBCL alarühma puhul 11,0 kuud. Mediaanne ravikestus oli 4,1 kuud (vahemik: 0-18 kuud). [38]

Lisaks on publitseeritud 2-aasta **tulemused aprill 2023 seisuga**, mil mediaanne jälgimisaeg oli 25,1 kuud [39].

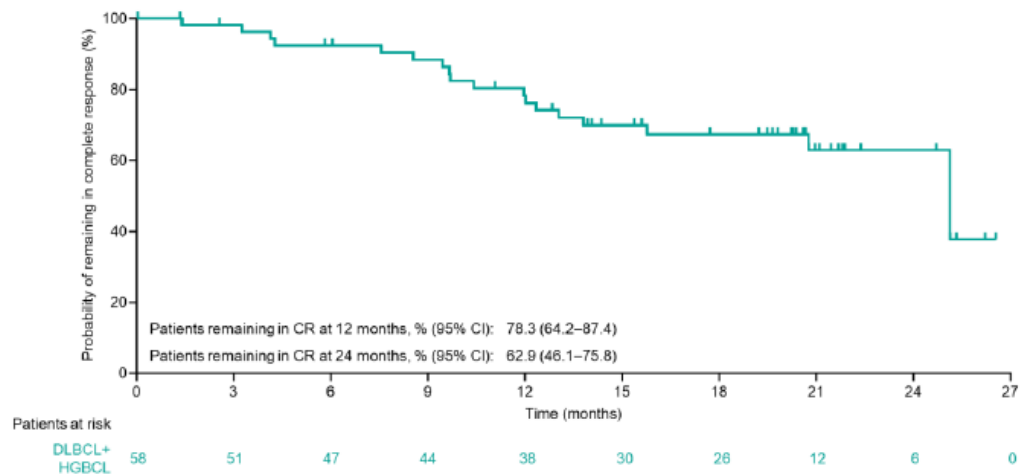
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	Laiendusfaasi esmane tulemusnäitaja oli objektiivne ravivastuse määr (ORR) hinnatuna Lugano kriteeriumide järgi sõltumatu hindamiskomitee (<i>independent review committee</i> , IRC) poolt.																																							
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Epkoritamabiga saavutati kõrge ravivastuse määr:</p> <p>Jaauar 2022 seisuga oli DLBCL kohordis (n=139) ORR 61,9%. Täieliku ravivastuse (CR) määr oli 38,8% ja osalise ravivastuse (PR) määr oli 23,0% [1].</p> <p>Muude LBCL alarühmadega patsientide (n=18) hulgas oli ORR veelgi kõrgem: 72,2%, sealjuures CR ja PR määrad olid vastavalt 38,9% ja 33,3% [1].</p> <p>Kogu LBCL populatsioonis (DLBCL + muud alatüübid) oli ORR 63,1% ja CR 38,9%.</p> <p>Need tulemused on oluliselt paremad võrreldes ajalooliselt refraktaarse DLBCL populatsioonis nähtud 20-39% ORR-iga ja 2-15% CR-ga [29].</p> <p>Tabel 5. Ravivastuse tulemused, aNHL kohort, jaauar 2022 vaheanalüüs [1]</p> <table border="1" data-bbox="507 913 1525 1308"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">aNHL Cohort</th> </tr> <tr> <th>DLBCL (N=139)</th> <th>Other Subtypes^a (N=18)</th> <th>LBCL (N=157)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall response rate (ORR)^b (95% CI)^c</td> <td>86 (61.9%) (53.3, 70.0)</td> <td>13 (72.2%) (46.5, 90.3)</td> <td>99 (63.1%) (55.0, 70.6)</td> </tr> <tr> <td>Complete response rate (CR rate) (95% CI)^c</td> <td>54 (38.8%) (30.7, 47.5)</td> <td>7 (38.9%) (17.3, 64.3)</td> <td>61 (38.9%) (31.2, 46.9)</td> </tr> <tr> <td>Best overall response</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Complete response (CR)</td> <td>54 (38.8%)</td> <td>7 (38.9%)</td> <td>61 (38.9%)</td> </tr> <tr> <td>Partial response (PR)</td> <td>32 (23.0%)</td> <td>6 (33.3%)</td> <td>38 (24.2%)</td> </tr> <tr> <td>Stable disease (SD)</td> <td>4 (2.9%)</td> <td>1 (5.6%)</td> <td>5 (3.2%)</td> </tr> <tr> <td>Progressive disease (PD)</td> <td>33 (23.7%)</td> <td>4 (22.2%)</td> <td>37 (23.6%)</td> </tr> <tr> <td>Not evaluable (NE)</td> <td>16 (11.5%)</td> <td>0</td> <td>16 (10.2%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: aNHL = aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma; CI = confidence interval; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; IRC = independent review committee; LBCL = large B-cell lymphoma</p> <p>^a Other includes 9 subjects with high-grade B-cell lymphoma (HGBCL), 5 subjects with follicular lymphoma (FL) grade 3B, and 4 subjects with primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL).</p> <p>^b CR+PR. Includes 10 subjects who had a PR or CR after an assessment of PD or indeterminate response (ie, pseudoprogression).</p> <p>^c Based on the Clopper and Pearson method.</p> <p>Data cutoff date: 31 Jan 2022</p> <p>ORR ja CR tulemused olid sarnased enamikes eeldefineeritud alarühmades (sh vanus, sugu, rass, eelnev raviridade arv, eelnev CAR-T ravi, eelnev autoloogne tüvirakkude siirdamine, prognostiline skoor) [38]. ORR ja CR määr oli oluliselt kõrgem alarühmas, kes olid retsidi veerunud haigusega; ORR määr oli oluliselt madalam patsientidel, kes olid eelneva CAR-T ravi suhtes refraktaarsed.</p> <p><u>Aprill 2023</u> [39] seisuga püsis ORR määr sama ning CR määr tõusis 40,3%-ni, demonstreerides täielike ravivastuste püsivust ja süvenemist.</p>		aNHL Cohort			DLBCL (N=139)	Other Subtypes ^a (N=18)	LBCL (N=157)	Overall response rate (ORR) ^b (95% CI) ^c	86 (61.9%) (53.3, 70.0)	13 (72.2%) (46.5, 90.3)	99 (63.1%) (55.0, 70.6)	Complete response rate (CR rate) (95% CI) ^c	54 (38.8%) (30.7, 47.5)	7 (38.9%) (17.3, 64.3)	61 (38.9%) (31.2, 46.9)	Best overall response				Complete response (CR)	54 (38.8%)	7 (38.9%)	61 (38.9%)	Partial response (PR)	32 (23.0%)	6 (33.3%)	38 (24.2%)	Stable disease (SD)	4 (2.9%)	1 (5.6%)	5 (3.2%)	Progressive disease (PD)	33 (23.7%)	4 (22.2%)	37 (23.6%)	Not evaluable (NE)	16 (11.5%)	0	16 (10.2%)
	aNHL Cohort																																							
	DLBCL (N=139)	Other Subtypes ^a (N=18)	LBCL (N=157)																																					
Overall response rate (ORR) ^b (95% CI) ^c	86 (61.9%) (53.3, 70.0)	13 (72.2%) (46.5, 90.3)	99 (63.1%) (55.0, 70.6)																																					
Complete response rate (CR rate) (95% CI) ^c	54 (38.8%) (30.7, 47.5)	7 (38.9%) (17.3, 64.3)	61 (38.9%) (31.2, 46.9)																																					
Best overall response																																								
Complete response (CR)	54 (38.8%)	7 (38.9%)	61 (38.9%)																																					
Partial response (PR)	32 (23.0%)	6 (33.3%)	38 (24.2%)																																					
Stable disease (SD)	4 (2.9%)	1 (5.6%)	5 (3.2%)																																					
Progressive disease (PD)	33 (23.7%)	4 (22.2%)	37 (23.6%)																																					
Not evaluable (NE)	16 (11.5%)	0	16 (10.2%)																																					

	<p>Tabel 6. Ravivastuse tulemused, DLBCL alarühm, aprill 2023 vaheanalüüs [39]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpoint</th> <th>DLBCL (n = 139)</th> <th>DLBCL or HGBCL (n = 148)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Best overall response</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Overall response, No. (%) [95% CI]*</td> <td>86 (61.9) [53.3–70.0]</td> <td>90 (60.8) [52.5–68.7]</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>56 (40.3)</td> <td>58 (39.2) [31.3–47.5]</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>30 (21.6)</td> <td>32 (21.6) [15.3–29.1]</td> </tr> <tr> <td>SD, No. (%)</td> <td>4 (2.9)</td> <td>5 (3.4)</td> </tr> <tr> <td>PD, No. (%)</td> <td>33 (23.7)</td> <td>37 (25.0)</td> </tr> <tr> <td>Nonevaluable,† No. (%)</td> <td>16 (11.5)</td> <td>16 (10.8)</td> </tr> </tbody> </table>	Endpoint	DLBCL (n = 139)	DLBCL or HGBCL (n = 148)	Best overall response			Overall response, No. (%) [95% CI]*	86 (61.9) [53.3–70.0]	90 (60.8) [52.5–68.7]	CR	56 (40.3)	58 (39.2) [31.3–47.5]	PR	30 (21.6)	32 (21.6) [15.3–29.1]	SD, No. (%)	4 (2.9)	5 (3.4)	PD, No. (%)	33 (23.7)	37 (25.0)	Nonevaluable,† No. (%)	16 (11.5)	16 (10.8)
Endpoint	DLBCL (n = 139)	DLBCL or HGBCL (n = 148)																							
Best overall response																									
Overall response, No. (%) [95% CI]*	86 (61.9) [53.3–70.0]	90 (60.8) [52.5–68.7]																							
CR	56 (40.3)	58 (39.2) [31.3–47.5]																							
PR	30 (21.6)	32 (21.6) [15.3–29.1]																							
SD, No. (%)	4 (2.9)	5 (3.4)																							
PD, No. (%)	33 (23.7)	37 (25.0)																							
Nonevaluable,† No. (%)	16 (11.5)	16 (10.8)																							
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<p>Teisesed tulemusnäitajad olid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ravivastuse kestus (DOR) • Progressiooni-vaba elulemus (PFS) • Aeg järgmise lümfoomivastase ravini (TTNT) • Üldine elulemus (OS) • Täieliku ravivastuse (CR) määr • CR kestus • Aeg ravivastuse saavutamiseni (TTR) • Minimaalse residuaalse haiguse (MRD) negatiivsuse määr • Kõrvaltoimed • Patsientide raporteeritud tulemused 																								
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p><u>Ravivastuse kestus (DOR) ja aeg ravivastuse saavutamiseni (TTR)</u></p> <p><u>Jaauar 2022 vaheanalüüs</u> Osalise või täieliku ravivastusega LBLC populatsioonis (n=99) oli mediaanne DOR 12,0 kuud (95% CI 12.0 – saavutamata). Täieliku ravivastusega patsientide hulgas jäi mediaanne DOR saavutamata. CR-iga patsientidest olid 6. ja 9. kuul hinnanguliselt 88,7%-i jätkuvalt ravivastusega. Mediaanaeg ravivastuse saavutamiseni oli 1,4 kuud.</p> <p>Enamik CR-id saavutati esimese või teise kontrollvisiidi ajaks; see-eest 9 patsiendil paranes ravivastus osaliselt vastuselt täielikuks ravivastuseks kas 36. nädalal või hiljem.</p> <p><u>Aprill 2023 vaheanalüüs [39]</u> DLBCL-ga patsientide mediaanne DOR pikenes 17,3 kuuni (Joonis 3).</p>																								



Joonis 3. Ravivastuse kestus (DOR), aprill 2023 vaheanalüüs [39]

Täieliku ravivastusega (CR) patsientide 12-kuu DOR oli DLBCL alarühmas 77,4%, 24-kuu DOR oli 61,8% (Joonis 4).



Joonis 4. Täieliku ravivastuse kestus (DOR), aprill 2023 vaheanalüüs [39]

Progressiooni-vaba elulemus (PFS)

Jaanuar 2022 vaheanalüüs

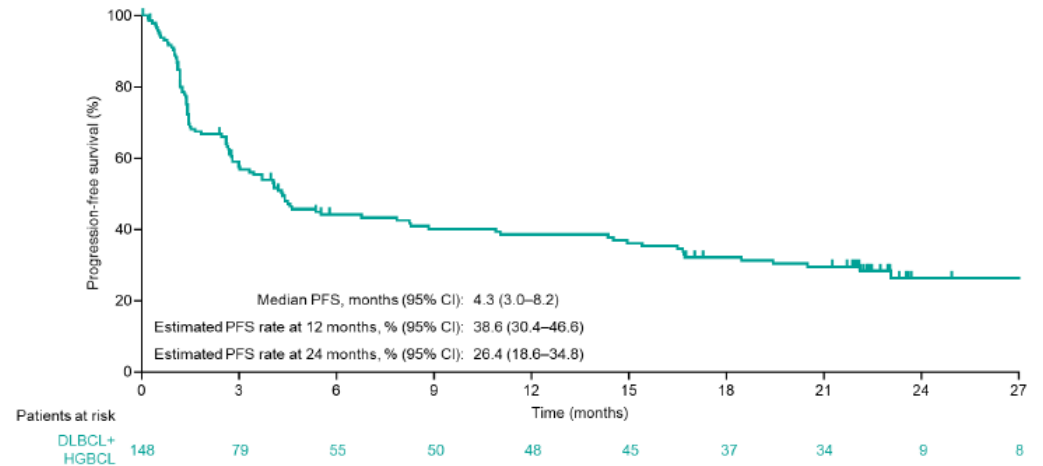
Kogu LBCL populatsioonis oli **mediaan PFS 4,4 kuud** (95% CI 3,0-7,9) ja 6-kuu PFS määr oli 43,9% (95% CI 35,7-51,7) [38]. Täieliku ravivastusega patsientide hulgas jäi mediaan PFS saavutamata (95% CI 14,5 – saavutamata) [38].

DLBCL alarühmas oli mediaan PFS 4,4 kuud (95% CI 3,0-8,2) ja 6-kuu PFS määr oli 44,1% (95% CI 35,4-52,4) [1].

Muu LBCL alarühmas oli mediaan PFS 3,8 kuud (95% CI 2,8 – saavutamata) ja 6-kuu PFS määr oli 42,9% (95% CI 35,4-52,4) [1].

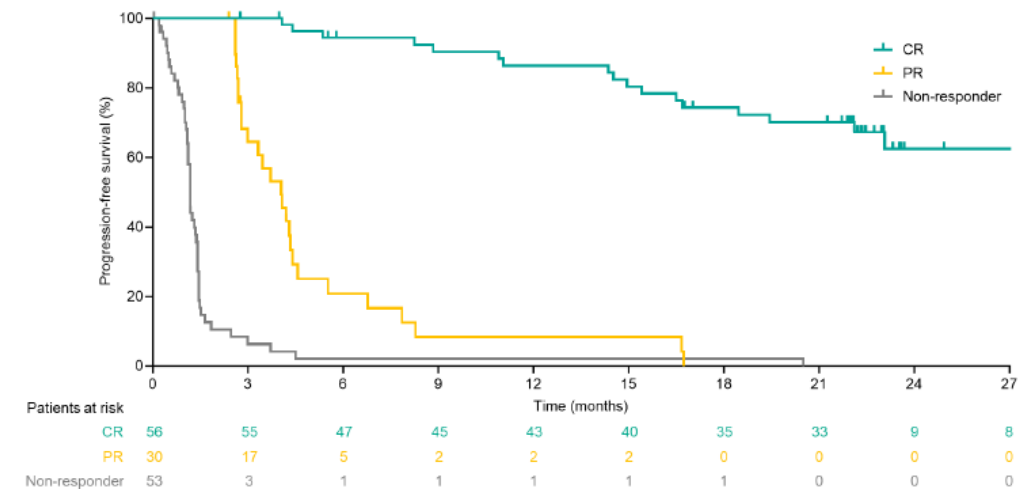
Aprill 2023 vaheanalüüs [39]

DLBCL alarühmas oli mediaan PFS 4,4 kuud ja kogu LBCL populatsioonis 4,3 Mediaan PFS kuud. DLBCL patsientide 12-kuu PFS määr oli 38,6% ning 24-kuu PFS määr 26,4% (Joonis 5).



Joonis 5. Mediaan PFS, aprill 2023 vaheanalüüs [39]

Täieliku ravivastusega patsientide mediaan PFS-i ei saavutatud (Joonis 6).



Joonis 6. Mediaan PFS vastavalt ravivastuse tüübile (CR, PR, või ilma ravivastuseta), aprill 2023 vaheanalüüs [39]

Aeg järgmise lümfoomivastase ravini (TTNT)

Jaanuar 2022 vaheanalüüs

TTNT sündmus esines 82 (52,2%) LBLC-ga patsiendile. Mediaan TTNT oli 7,4 kuud (95% CI 5,9-10,8) [1].

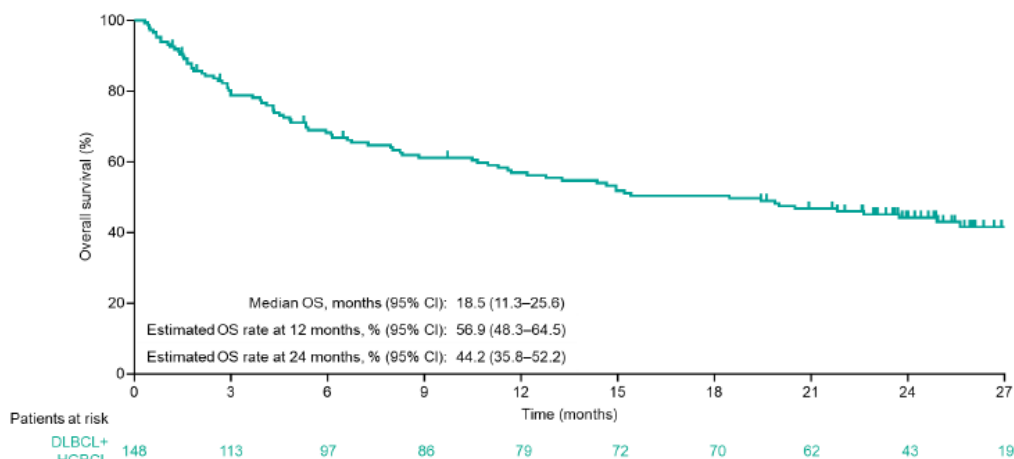
Üldine elulemus (OS)

Jaanuar 2022 vaheanalüüs

Mediaanne OS jäi saavutamata (95% CI 11,3 kuni saavutamata) [38]. 6-kuu OS määr oli kogu LBCL populatsioonis 70,6% (95% CI 62,7-77,2) ja 12-kuu OS määr oli 56,9% (95% CI 47,3-65,4) [1].

Aprill 2023 vaheanalüüs [39]

DLBCL alarühma patsientide mediaanne OS oli 19,4 kuud (95% CI 11,3 – 25,6) (Joonis 7). 12-kuu OS määr oli 56,9% ja 24-kuu OS määr oli 44,2%.



Joonis 7. Mediaan OS DLBCL ja HGBCL alarühma patsientidel, aprill 2023 vaheanalüüs [39]

Minimaalse residuaalse haiguse (MRD) negatiivsuse määr

Jaanuar 2022 vaheanalüüs

MRD staatus oli hinnatav 107 patsiendil. Nendest 49 (45,8%) olid MRD-negatiivsed (95% CI 36,1-55,7) [38].

Kõrvaltoimed

Jaanuar 2022 vaheanalüüs

≥3. raskusastme kõrvaltoimeid esines 61,1%-l patsientidest; raviga seotud ≥3. raskusastme kõrvaltoimeid esines 26,8%-l patsientidest [38].

Kõige sagedamad raviga seotud kõrvaltoimed olid CRS (49,7%), süstekoha reaktsioonid (19,7%) ja neutroopenia (17,8%). Enamik kõrvaltoimeid esinesid esimese 12 nädala jooksul (tsüklid 1-3), pärast seda kõrvaltoimete esinemissagedus langes. Pärast 12. nädalat esines ainult üks tõsine kõrvaltoime (1. raskusastme CRS).

Kõrvaltoimeid, mis viisid ravi katkestamiseni, esines 7,6%-l patsientidest. 9 patsiendil (5,7%) esines surmaga lõppev kõrvaltoime, nendest üks hinnati epkoritamabi raviga seotuks – ICANS sündmus patsiendil, kellel oli mitu kaasuvat haigust (diabeet, hüpertensioon, hüerlipideemia) ning kellel oli kopsuvähi tõttu teostatud parempoolne ülemine lobektoomia.

	<p>ICANS sündmuse esines kokku 10 patsiendil (6,4%), neist 7 juhtu olid 1. raskusastmega, 2 juhtu 2. raskusastmega ja üks surmaga lõpetatud juhtum.</p> <p>Vähemalt 1 CRS sündmus esines 49,7% patsientidel, enamasti 1. raskusastmega (n=50; 2. aste: n=24; 3. aste: n=4); 4. ja 5. raskusastme CRS-i ei esinenud. CRS lahenes 77-l patsiendil 78-st (98,7%); mediaanne aeg CRS-i lahenemiseks pärast esimest täisannust oli 48 tundi. CRS vajas ravi totalsilumabiga 28,2% patsientidel ja kortikosteroididega 20,5% patsientidel.</p> <p>Kliiniline tuumori lüüsi sündroom (TLS) tekkis kahel patsiendil (3. raskusaste) ja seda peeti raviga seotuks.</p> <p><u>Aprill 2023 vaheanalüüs [39]</u> Peamised erinevused eelneva vaheanalüüsiga olid, et mõnevõrra tõusis tõsisemate raviga seotud kõrvaltoimete esinemismäär (kokku 37,6% patsientidel) ja raviga seotud 3+ raskusastmega kõrvaltoimete esinemismäär (kokku 33,8% patsientidel). Kõrvaltoimeteid, mis viisid ravi katkestamiseni, esines 14,6%-l patsientidest.</p> <p><u>Patsientide raporteeritud tulemused</u> <u>Jaauar 2022 vaheanalüüs</u> Patsiendid teatasid lümfoomiga seotud sümptomite ja üldise elukvaliteedi paranemisest ravi ajal. FACT-Lymphoma, EQ-5D-3L ja VAS skoorides teatati kliiniliselt olulistest paranemistest [38].</p>
--	---

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta		
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus		
Kõrvaltoime/ esinemissagedus	tüsistuse	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)		<ul style="list-style-type: none"> • Viirusinfektsioon, pneumoonia, ülemiste hingamisteede infektsioon • Neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, lümfopeenia • Tsütokiinide vabanemise sündroom • Söögiisu vähenemine • Peavalu • Kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus • Lööve • Lihaste ja luustiku valu • Süstekoha reaktsioonid, väsimus, pürektsia, turse
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)		<ul style="list-style-type: none"> • Seeninfektsioon, sepsis, tselluliit • Kasvaja ajutine ägenemine • Febriline neutropeenia • Hüpokaleemia, hüpofosfateemia, hüpomagneemia, tuumori lüüsi sündroom • Immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom

	<ul style="list-style-type: none"> • Südamearütmiaid • Pleuraefusioon • Kihelus • ALAT aktiivsuse suurenemine, ASAT aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine, vere naatriumisalduse vähenemine, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine
Rasked kõrvaltoimed	<p>3. kuni 4. aste kõrvaltoimed</p> <p><u>Väga sage:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropeenia <p><u>Sage:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Viirusinfektsioon, pneumoonia, ülemiste hingamisteede infektsioon, sepsis, tselluliit • Aneemia, trombotsütopeenia, lümfopeenia, febrilne neutropeenia • Tsütokiinide vabanemise sündroom • Hüpokaleemia, hüpofosfateemia • Pleuraefusioon • Kõhuvalu • Lihaste ja luustiku valu • väsimus, pürektsia, turse • ALAT aktiivsuse suurenemine, ASAT aktiivsuse suurenemine,
Võimalikud tüsistused	Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS), immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS), tõsised infektsioonid, tuumori lüüsi sündroom (TLS), kasvaja ajutine ägenemine
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<p><u>Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)</u></p> <p>Epkoritamabi saanud patsientidel esines CRS, mis võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga. Enamik CRS-i juhtudest esinesid 1. tsüklis ja neid seostati epkoritamabi esimese täisannusega. CRS-i riski vähendamiseks tuleb manustada profülaktilisi kortikosteroide vastavalt juhiste ravimi omaduste kokkuvõttes.</p> <p>Patsiente tuleb pärast epkoritamabi manustamist jälgida CRS-i nähtude ja sümptomite suhtes. CRS-i esimeste nähtude või sümptomite korral tuleb alustada toetavat ravi vastavalt vajadusele tosilizumabi ja/või kortikosteroididega. Patsiente tuleb nõustada CRS-i ja ICANS-iga seotud nähtude ja sümptomite osas ning juhendada võtma ühendust oma tervishoiutöötajaga ja otsima kiiresti arstiabi, kui neil tekivad mis tahes hetkel nähud või sümptomid. CRS-i ravi võib nõuda epkoritamabi ajutist edasilükkamist või katkestamist CRS-i raskuse alusel. Difuusse B-suurrakkloomoomiga patsiendid tuleb hospitaliseerida 24 tunniks pärast 48 mg annuse manustamist 1. tsükli 15. päeval, et jälgida neid CRS-i nähtude ja sümptomite suhtes.</p> <p><u>Immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)</u></p> <p>Epkoritamabi saanud patsientidel on esinenud ICANS-i, sealhulgas surmaga lõppenud juht. Suurem osa ICANS-i juhtudest esines epkoritamabiga ravi 1. tsükli jooksul, kuid mõned juhud avaldusid hiljem.</p>	

Patsiente tuleb pärast epkoritamabi manustamist jälgida ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes. ICANS-i esimeste nähtude või sümptomite korral tuleb alustada ravi kortikosteroidide ja mittesedatiivsete krambivastaste ravimitega vastavalt vajadusele. Patsiente tuleb nõustada CRS-i ja ICANS-iga seotud nähtude ja sümptomite osas ning selgitada, et kõrvaltoimed võivad tekkida ka hiljem. Patsiente tuleb juhendada võtma ühendust oma tervishoiutöötajaga ja otsima kiiresti arstiabi, kui neil tekivad mis tahes hetkel nähud või sümptomid. Ravi epkoritamabiga tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte soovitusel edasi lükata või lõpetada.

DLBCL-iga patsiendid tuleb hospitaliseerida 24 tunniks pärast 48 mg annuse manustamist 1. tsükli 15. päeval, et jälgida neid ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes.

Tõsised infektsioonid

Ravi epkoritamabiga võib suurendada infektsiooniriski. Kliinilistes uuringutes täheldati epkoritamabiga ravitud patsientidel tõsiseid või surmaga lõppenud infektsioone.

Epkoritamabi manustamist kliiniliselt oluliste aktiivsete süsteemsete infektsioonidega patsientidele tuleb vältida. Vajadusel tuleb manustada profülaktilisi antibiootikume enne ravi ja ravi ajal epkoritamabiga. Patsiente tuleb enne ja pärast epkoritamabi manustamist jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning neid tuleb sobivalt ravida. Febriilse neutroopenia korral tuleb patsiente hinnata infektsiooni suhtes ja ravida antibiootikumide, vedelike manustamise ja muu toetava raviga kohalike juhiste kohaselt.

Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Epkoritamabi saanud patsientidel on teatatud TLS-ist. Nende patsientide puhul, kellel on suurenenud risk TLS-i tekkeks, soovitatakse kasutada hüdratsiooni ja profülaktilist ravi kusihappesisaldust vähendava ainega. Patsiente (eelkõige suure kasvajakoomuse või kiiresti prolifer eeruvate tuumorite korral) tuleb jälgida TLS-i nähtude ja sümptomite suhtes. Patsientidele tuleb teha biokeemilisi vereanalüüse ja kõrvalekaldeid tuleb kohe korrigeerida.

Kasvaja ajutine ägenemine

Epkoritamabiga ravitud patsientidel on teatatud kasvaja ajutisest ägenemisest. Avalduvate nähtude hulka võivad kuuluda paikne valu ja turse. Kooskõlas epkoritamabi toimemehhanismiga on kasvaja ajutine ägenemine tõenäoliselt tingitud T-rakkude sissevoolust kasvajapaikmetesse pärast epkoritamabi manustamist.

Siiani ei ole tuvastatud spetsiifilisi kasvaja ajutise ägenemise riskitegureid, kuid patsientidel, kellel on hingamisteede ja/või elutähtsate organite lähinaabruses asetsevad soliidtuumorid, esineb suurenenud risk tervisekahjustuse ja haiguse tekkeks massiefekti tagajärjel sekundaarselt kasvaja ajutisele ägenemisele. Epkoritamabiga ravitud patsiente tuleb jälgida ja hinnata kasvaja ajutise ägenemise suhtes anatoomiliselt kriitilistes paikmetes.

Patsiendikaart

Arst peab teavitama patsienti CRS-i ja ICANS-i riskist ning CRS-i ja ICANS-i mis tahes nähtudest ja sümptomitest. Patsiente tuleb juhendada, et nad otsiksid kohe arstiabi, kui neil tekivad CRS-i ja/või ICANS-i nähud ja sümptomid. Patsientidele tuleb anda patsiendikaart ja selgitada, et seda tuleb alati endaga kaasas kanda. Sellel kaardil kirjeldatakse CRS-i ja ICANS-i sümptomeid, mille tekkimisel peab patsient kohe otsima arstiabi.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas
Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

-

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
1. Tervishoiuteenus	418R - Polatuzumabvedotiin	Retsidiveerunud või refraktaarse DLBCL raviks heas või rahuldavas üldseisundis (ECOG 0–2) täiskasvanud patsiendilt, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilik või kellel on tüvirakkude siirdamine ebaõnnestunud. Polatuzumabvedotiini kasutamise eest võtab Tervisekassa patsiendilt tasu maksmise kohustuse üle teise või kolmanda valiku kombinatsioonraviks koos rituksimabi ja bendamustiiniga (ravimiteenus 308R, ravikuuri nimetus RB) maksimaalselt kuni kuus ravitsükli.
2. Tervishoiuteenus	308R - Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuur	DLBCL kolmanda valiku ravi: piksantroon või rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga.
3.		

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

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>	
1. NCCN – <i>B-cell lymphomas</i> [3]	2024	DLBCL kolmanda ja hilisema rea ravi: Epkoritamab on soovitatud ühe eelistatud variandina pärast vähemalt kahte süsteemset ravi.	Kategooria 2A
		DLBCL kolmanda ja hilisema rea ravi: <u>Eelistatud variandid:</u> - CAR T-raku ravi - Glofitamab <u>Muud soovitatud variandid:</u> - Lonkastuksimabtesiriin - Selineksor	Kategooria 2A Kategooria 2A Kategooria 2A Kategooria 2A

		Märkus: polatumabvedotiin ± BR on soovitatud teise rea ravina.	Kategooria 2A
2. ESMO [13]	2015	Epkoritamab ei sisaldu ravijuhises. Kolmanda rea ravina on soovitatud. - Allogeenne tüvirakkude siirdamine sobilikele patsientidele, - Palliatiivne ravi - Kliinilises uuringus osalemine	
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
<p>Epkoritamab on oma klassi esimene ravim, olles IgG1-bispetsiifiline antikeha, mis seondub CD20-ga B-rakkudel ja CD3-ga T-rakkudel. Nende rakkude samaaegne sidumine indutseerib T-rakkude aktivatsiooni ja tsütotoksilise toime pahaloomuliste CD20+ B-rakkude vastu, tuues kaasa kasvajakude surma [36].</p> <p>Epkoritamab on näidustatud täiskasvanutele monoterapijana pärast kahte või enam süsteemset ravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • retsiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkloomfoomi (DLBCL) raviks • follikulaarse lümfoomi (FL) raviks. <p>Eestis on Tervisekassa poolt DLBCL kolmanda rea raviks soodustatud:</p> <ul style="list-style-type: none"> • piksantroon monoravi (kuid ravimi müügiloa kehtivus lõppes juuli 2024 ning ravimit ei ole viimase 3 aasta jooksul maale toodud), • rituksimab + bendamustiin (RB) • polatumabvedotiin + RB. <p>Viimast kahte varianti soodustatakse ka teises reas, seega kolmandas reas uusi alternatiive ei ole, võimalik on vaid korrata RB ± polatumabvedotiin ravi.</p> <p>Haiglaravimite komisjoni otsuse kohaselt võib 2025. aastast tervishoiuteenuste loetellu lisanduda glofitamab, kui müügiloahoidja ja Tervisekassa jõuavad hinnakokkuleppele [28].</p> <p><u>Kaudne ravi võrdlus (<i>indirect treatment comparison, ITC</i>)</u></p> <p>Müügiloahoidja teostas MAIC (<i>matching adjusted indirect comparison</i>) analüüsi, mis võrdles epkoritamabi 3+ rea ravis kemoimmunraviga, polatumabvedotiin + RB-ga ja glofitamabiga. Analüüsid teostati kahes populatsioonis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baasjuhtum: vähemalt 2 eelnevat ravi, kuid ilma eelneva CAR-T ravita (vastab Eesti olukorrale, kuna ühtegi CAR-T ravi ei ole DLBCL-ga patsientidele soodustatud) 			

- **Stsenaariumanalüüs:** uuringu EPCORE NHL-1 kogupopulatsioon. Tegemist on **varasemalt intensiivselt ravitud patsientidega** (ingl k *heavily pre-treated*), kes kõik olid saanud vähemalt 3 ravirida ja 36,7%-i olid saanud 4 või enam eelnevat raviliini ning olid **kõrgelt ravirefraktaarsed** (75,8% epkoritamabi uuringupopulatsioonist olid refraktaarsed vähemalt kahele järjestikusele raviliinile).

Kaudse võrdluse tulemused:

- **Võrdlus kemoimmuunraviga**

Kemoimmuunravi andmed võeti SCHOLAR-1 uuringust [42]. Tegemis oli retrospektiivuuringu, mis koondas tulemused neljast uuringust, kus R/R DLBCL-ga patsiendid said pääste-keemiaravi (*salvage chemotherapy*) rituksimabi-põhiste skeemidega. Ükski patsient ei olnud saanud eelnevat CAR-T ravi.

Kemoimmuunraviga võrreldi epkoritamabi ainult baasjuhtumi populatsioonis.

- **Epkoritamab saavutas statistiliselt olulise OS kasu kemoimmuunravi ees, vähendades surma riski 65% võrra** võrreldes kemoimmuunraviga (kohandatud HR 0,344; 95% CI 0,203-0,582; **p<0,001**) (Tabel 7, Joonis 8).
- PFS võrdlust ei olnud võimalik teostada, kuna SCHOLAR-1 uuring ei raporteerinud PFS andmeid.

Epkoritamabi ORR oli rohkem kui kaks korda kõrgem kui kemoimmuunraviga (vastavalt 70,1% vs 34,1%; vahe 36,0%; **p<0,001**) (

- Tabel 8).

Epkoritamabi CR oli rohkem kui neli korda kõrgem kui kemoimmuunraviga (vastavalt 49,5% vs 12,1%; vahe 37,4%; **p<0,001**) (

- Tabel 8).

- **Võrdlus polatuzumabvedotiin + bendamustiin + rituksimab (Pola-BR)**

Baasjuhtumi analüüsi jaoks võeti Pola-BR andmed faas 2 uuringust GO29365 [23,43], mis kaasas patsiente, kes olid saanud vähemalt ühe eelneva ravi. MAIC analüüsi jaoks kasutati tulemusi alarühmast, kes olid saanud vähemalt 2 eelnevat ravi. Stsenaariumanalüüsi jaoks kasutati Liebers et al 2021 reaaluuringut eelnevalt intensiivselt ravitud patsientidega Saksamaal. Patsiendid said Pola-BR ravi kui päästeravina või sildamisena tüvirakkude siirdamiseni pärast mediaanset kolme eelnevat ravirida (vahemik 2 kuni 8 eelnevat ravirida) [44].

- Baasjuhtumi analüüsis (populatsioon ilma eelneva CAR-T ravita) oli OS ja PFS vahe mitteoluline (p-väärtused vastavalt 0,585 ja 0,613) (Tabel 7, Joonis 8).
- Stsenaariumanalüüsis (eelnevalt intensiivselt ravitud populatsioon) leiti, et epkoritamab **vähendas surma riski 65% võrra võrreldes Pola-BR -ga** (kohandatud HR 0,395; 95% CI 0,259-0,603; **p<0,001**) (Tabel 7). **Samuti esines epkoritamabiga statistiliselt oluline PFS kasu** (HR 0,609; 95% CI 0,432-0,858; **p=0,005**) (Tabel 7).
- **Baasjuhtumis oli epkoritamabi ORR statistiliselt oluliselt kõrgem kui Pola-BR raviga** (vastavalt 66,4% vs 50,0%; vahe 16,4%; **p=0,043**) (Tabel 8).
- Stsenaariumanalüüsis ei olnud ORR vahe statistiliselt oluline, kuid oli trendiga epkoritamabi kasuks (ORR epkoritamab 61,9%, Pola-BR 48,1%; **p=0,087**)

- Baasjuhtumis ei olnud CR vahe statistiliselt oluline: epkoritamab 39,4%, Pola-BR 42,2%; $p=0,734$). **Stsenaariumanalüüsis oli epkoritamabi CR statistiliselt oluliselt kõrgem kui Pola-BR raviga** (vastavalt 40,3% vs 14,8%; vahe 25,5%; $p<0,001$) (Tabel 8).

Need andmed viitavad sellele, et epkoritamabiga on kaudses võrdluses suurem tõenäosus saavutada ravivastus kui Pola-BR raviga, ning et epkoritamabi elulemuskasu on suurim eelnevalt intensiivselt ravitud patsientidel, sealhulgas need kes on saanud eelnevat CAR-T ravi.

Euroopa Ravimiamet (EMA) tõi epkoritamabi hinnangus välja, et võrreldes polatzumabiga paistab epkoritamabil olevat eelis pikema ravivastuse kestuse näol. Samuti pidas EMA epkoritamabi oluliseks terapeutiliseks eeliseks perifeerse neuropaatia madalamat esinemissagedust (epkoritamab: 2%, Pola-BR: 44%) [1]. Perifeerne neuropaatia võib 3. ja 4. raskusastme korral olla eluohtlik.

- **Võrdlus glofitamabiga**

Glofitamabi andmed võeti Dickinson et al, 2022 uuringust (NCT03075696) [45].

Võrdlust glofitamabiga oli võimalik teostada ainult stsenaariumanalüüsi populatsioonis (eelnevalt intensiivselt ravitud patsiendid).

- Epkoritamabi ja glofitamabi OS ja PFS vahe oli mitteoluline (p-väärtused vastavalt 0,190 ja 0,742) (Tabel 7). OS puhul ilmnes trend epkoritamabi kasuks (Joonis 11).
- ORR vahe ei olnud statistiliselt oluline, kuid oli trendiga epkoritamabi kasuks (ORR epkoritamab 62,0%, glofitamab 51,6%; $p=0,077$) (Tabel 8).
- CR vahe ei olnud statistiliselt oluline: epkoritamab 39,7%, glofitamab 39,4%; $p=0,955$).

Tabel 7. MAIC analüüsi OS ja PFS tulemused

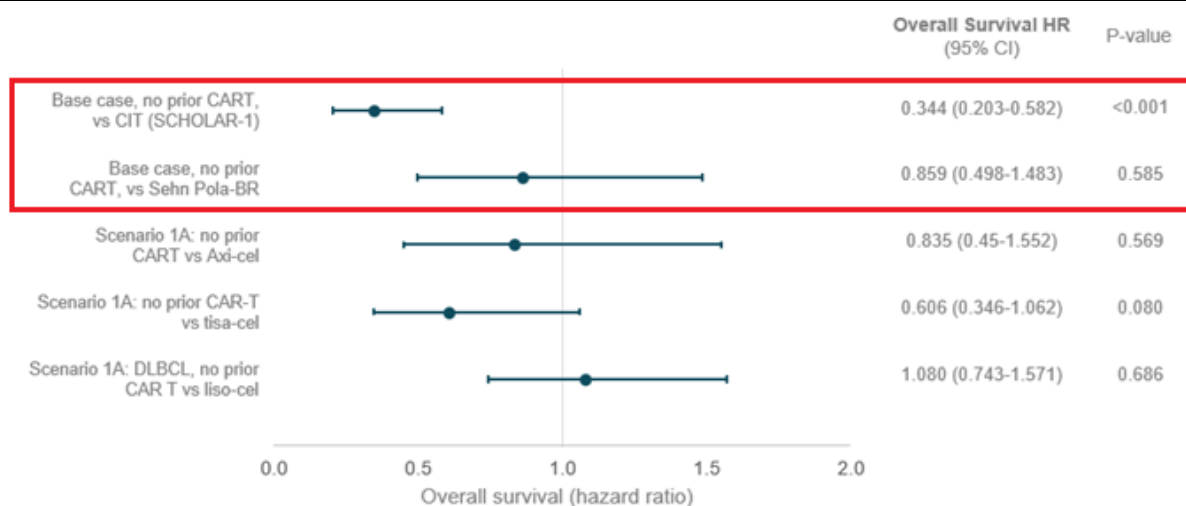
Stsenaarium ja võrdlusravi	Üldine elulemus (OS) [95% CI]		Progressioonivaba elulemus (PFS) [95% CI]	
	Kohandamata	Kohandatud†	Kohandamata	Kohandatud†
Baasjuhtum: ilma eelneva CAR-T ravita				
Epkoritamab vs KIT	0,512 [0,378, 0,693] p<0,001	0,344 [0,203, 0,582] p<0,001	N/A	N/A
Epkoritamab vs Pola-BR	0,771 [0,460, 1,291] $p=0,323$	0,859 [0,498, 1,483] $p=0,585$	1,042 [0,634, 1,714] $p=0,871$	1,145 [0,677, 1,936] $p=0,613$
Stsenaarium: Üleüldine populatsioon				
Epkoritamab vs Pola-BR‡	N/A	0,395 [0,259, 0,603] p<0,001	N/A	0,609 [0,432, 0,858], p=0,005
Epkoritamab vs glofitamab	0,787 [0,565, 1,097] $p=0,157$	0,798 [0,570, 1,118] $p=0,190$	1,008 [0,751, 1,355] $p=0,955$	1,051 [0,781, 1,414] $p=0,742$

† Kohandati järgmiste muutujate suhtes: vanus (≥ 65 aastat), meessugu, ECOG staatus, haigusstaadium, refraktaarsus eelneva anti-CD20 ravi suhtes, eelnev autoloogne tüvirakkude siirdamine.

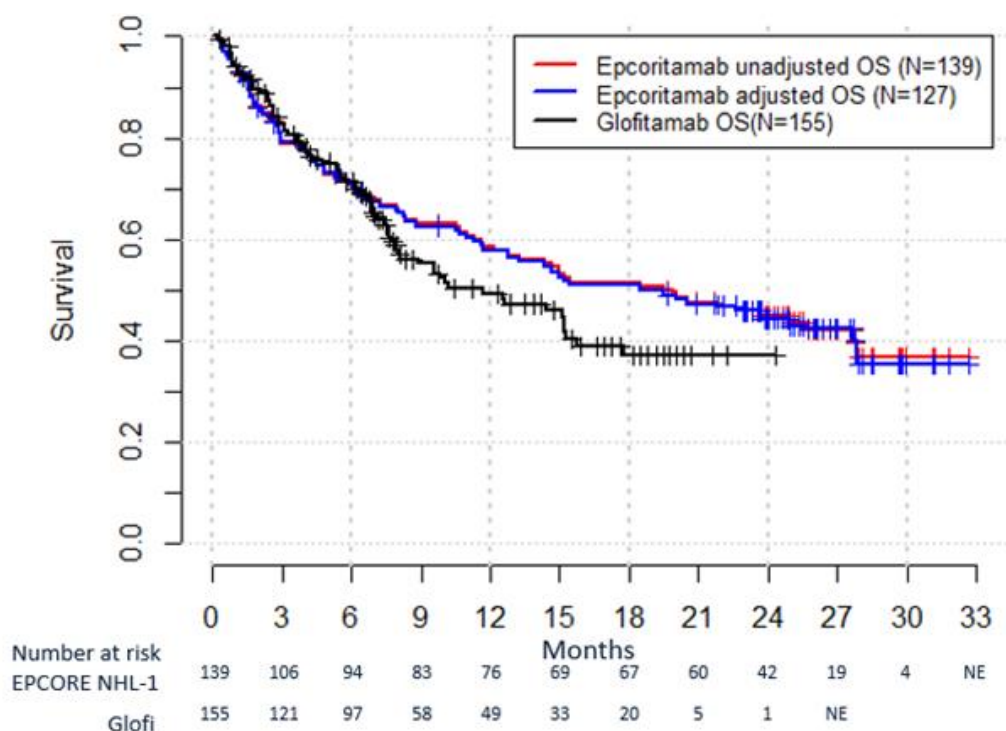
‡ Kohandamata analüüsi loeti peamiseks analüüsiks, kuna Pola-BR uuring [44] ei raporteerinud kõiki vajalikke baasandmeid, mistõttu ei olnud võimalik kõikide muutujate suhtes kohandamist läbi viia.

KIT = kemoimmuunteraapia; N/A = mitte saadaval; Pola-BR = polatzumabvedotiin + bendamustiin + rituksimab.

Paksus kirjas märgitud statistiliselt oluline vahe.



Joonis 8. MAIC analüüs, baasjuhtum: üldine elulemus (OS) populatsioonis, kes on saanud vähemalt 2 eelnevat ravi, kuid mitte CAR-T.



Joonis 9. MAIC analüüs, stsenaarium: üldine elulemus (OS), epkoritamab (kohandatud – sinine joon; kohandamata – punane joon) võrreldes glofitamabiga (must joon).

Tabel 8. MAIC analüüsi ORR ja CR tulemused

Stsenaarium ja võrdlusravi	CR, %	Difference	ORR, %	Difference
Baasjuhtum: ilma eelneva CAR-T ravita				
Epkoritamab vs KIT	Epko: 49,5% vs KIT: 12,1%	37,4% [18,7%, 56,2%] p<0,001	Epko: 70,1% vs KIT: 34,1%	36,0% [17,9%, 54,0%] p<0,001
Epkoritamab vs Pola-BR†	Epko: 39,4% vs Pola-BR: 42,2%	-2,8% [-18,8%, 13,3%] p=0,734	Epko: 66,4% vs Pola-BR: 50,0%	16,4% [0,5%, 32,4%] p=0,043
Stsenaarium: Üleüldine populatsioon				

Epkoritamab vs Pola-BR [†]	Epko: 40,3% vs Pola-B/R: 14,8%	25,5%, [12,9%, 38,1%] p<0,001	Epko: 61,9% vs Pola-B/R: 48,1%	13,7%, [-2,0%, 29,4%] p=0,087
Epkoritamab vs glofitamab	Epko: 39,7% vs Glofi: 39,4%	0,3% [-11,2%, 11,9%] p=0,955	Epko: 62,0% vs Glofi: 51,6%	10,4% [-1,1%, 21,9%] p=0,077

[†] Epkoritamabi kohandati versus Pola_BR 2+ rea populatsioon.

[‡] Kohandamata analüüsi loeti peamiseks analüüsiks, kuna Pola-BR uuring [44] ei raporteerinud kõiki vajalikke baasandmeid, mistõttu ei olnud võimalik kõikide muutujate suhtes kohandamist läbi viia.

KIT = kemoimmuunteraapia; N/A = mitte saadaval; Pola-BR = polatuzumabvedotiin + bendamustiin + rituksimab.

Paksus kirjas märgitud statistiliselt oluline vahe.

Kaudsete ravivõrdluste kokkuvõte

MAIC analüüs leidis, et epkoritamab on statistiliselt oluliselt tõhusam kui kemoimmuunravi, saavutades oluliselt paremad OS, ORR ja CR tulemused populatsioonis, kes oli saanud vähemalt 2 eelnevat ravi, kuid mitte CAR-T ravi.

Võrdluses polatuzumabvedotiin + BR-ga oli epkoritamab statistiliselt oluliselt parema ORR määraga; OS ja PFS oli trendiga epkoritamabi kasuks, kuid vahe ei olnud statistiliselt oluline. Stsenaariumanalüüsi populatsioonis (eelneva intensiivse raviga patsiendid) oli epkoritamabil oluliselt parem CR määr, OS ja PFS.

Võrdluses glofitamabiga ei ilmnenud statistiliselt olulisi erinevusi, kuid OS ja ORR puhul ilmnes trend epkoritamabi kasuks.

Need tulemused koos näitavad, et epkoritamab pakub uudse tõhusa ravivaliku eelnevalt ravitud DLBCL-ga patsientidele, ning omab suurimat kasu eelnevalt intensiivselt ravitud populatsioonis.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Tepkinlyt tuleb manustada annuse ülestiitrimise skeemi järgi 28-päevaste tsüklitena, nagu on kirjeldatud ravimi omaduste kokkuvõttes. Tepkinlyt peab manustama kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuseni.

Premedikatsioon

30...120 minutit enne epkoritamabi manustamist tuleb tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome, CRS*) ennetamiseks manustada premedikatsiooni (deksametasoon/prednisoloon, difenhüdramiin) vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele.

Tungivalt soovitatav on *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PCP) ja herpesviiruse infektsioonide vastane profülaktika, eriti samaaegse steroidide kasutamise kestel. Nende patsientide puhul, kellel on suurenenud risk kliinilise tuumori lüüsi sündroomi (*clinical tumour lysis syndrome, CTLS*) tekkeks, soovatakse kasutada hüdratsiooni ja profülaktilist ravi kusi happesisaldust vähendava ainega.

Epkoritamabi manustamine

Epkoritamabi peab ette valmistama ja manustama tervishoiutöötaja. Iga epkoritamabi viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Iga viaal on ületäidetud mahus, mis võimaldab viaalist võtta märgistusel näidatud koguse.

Epkoritamabi manustatakse subkutaanse süstena, eelistatavalt kõhu alaossa või reide. Süstekoha vaheldamine vasakult paremale või vastupidi on soovitatav eelkõige iganädalase manustamisskeemi ajal (st tsüklid 1...3).

Epkoritamabi manustatakse 28-päevaste tsüklite jooksul (Tabel 9).

Tabel 9. Tepkinly annuse kaheastmeline ülestitrimise skeem difuusse B-suurrakklümfoomiga patsientidele

Annustamisskeem	Ravitsükkel	Päevad	Epkoritamabi annus (mg) ^a
Iga nädal	1. tsükkel	1	0,16 mg (1. tiitrimisannus)
		8	0,8 mg (2. tiitrimisannus)
		15	48 mg (esimene täisannus)
		22	48 mg
Iga nädal	2. kuni 3. tsükkel	1, 8, 15, 22	48 mg
Iga kahe nädala järel	4. kuni 9. tsükkel	1, 15	48 mg
Iga nelja nädala järel	10. ja järgmised tsüklid	1	48 mg

^a0,16 mg on algannus 0,8 mg on vaheannus ja 48 mg on täisannus.

Pärast epkoritamabi manustamist

Difuusse B-suurrakklümfoomiga patsiendid tuleb hospitaliseerida 24 tunniks pärast 48 mg annuse manustamist 1. tsükli 15. päeval, et jälgida neid CRS-i ja/või ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes.

Patsiente tuleb jälgida CRS-i ja/või immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*) nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida kehtivate ravijuhendite järgi.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Teenuse osutaja on piirkondlik haigla, kus on tingimused ja kogemused raviks monokloonsete antikehadega. Eestis saab käesolevat raviteenust osutada kahes raviasutuses: - SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Onkoloogia- ja hematoloogiakliinik - SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Hematoloogia-onkoloogiakliinik
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Teenust osutatakse nii statsionaaris, päevastatsionaaris kui ambulatoorselt.
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Hematoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Epkoritamabi tuleb manustada kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuseni. Ravi manustatakse 28-päevaste tsüklitena: 1.-3.

<i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	tsüklis 4 annust, 4.-9. tsüklis 2 annust ning alates 10. tsüklist üks annus tsüklis.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Teenust osutavad spetsialiseerunud hematoloogid ja väljaõppe saanud õed. Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
Teenuse osutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
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	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		1 annus	
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 arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	14	Keskmiselt 23,4	328
2. aasta	23	Keskmiselt 16,5	380
3. aasta	23	Keskmiselt 16,5	380
4. aasta	23	Keskmiselt 16,5	380
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			

Epkoritamab on näidustatud kolmanda ja hilisema rea raviks. Täna saavad patsiendid kolmandas reas ravi rituksimab + bendamustiin kombinatsiooniga, millele võib lisada polatuzumabvedotiini patsientide puhul, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilik või kellel on tüvirakkude siirdamine ebaõnnestunud. Tuleb märkida, et polatuzumabi võib kasutada nii teise kui kolmanda rea ravina.

Polatuzumab sisaldub tervishoiuteenuste loetelus alates 2024. aastast, ning esimese üheksa kuu jooksul on raviteenust kasutanud 15 isikut [46]. Polatuzumabi teenuse taotluses prognoosis Eesti Hematoloogide Selts, et ravi vajab kuni 18 isikut aastas [47].

Prognoosime, et epkoritamabi kasutab kolmanda rea ravina kas pärast teise rea ravi polatuzumabiga, või alternatiivina polatuzumabile kolmandas reas **kuni 14 isikut aastas**. Arvestatud on, et 61,9% (n=8,7) patsientidest saavutavad ravivastuse (vastavalt epkoritamabi uuringu ORR tulemusele) ning on pikaajalises remissioonis (ravivastuse kestus 17,3 kuud). Nende patsientide puhul on arvestatud, et esimesel ravიაastal manustatakse 13 tsüklit (28 annust) epkoritamabi, ning teisele ravიაastal manustatakse 5 tsüklit (6 annust) epkoritamabi. Ülejäänud 38,1% patsiente (n=5,3) on arvestatud ilma ravivastuseta. Nende ravi kestuseks on epkoritamabi mediaan PFS-i (4,4 kuud) põhjal arvestatud 5 tsüklit ehk 16 annust. 14 isikut raviks läheb seega kokku 380 annust epkoritamabi. Esimesel aastal on arvestatud 328 annusega, kuna ravivastusega patsientide ravi jätkub järgneval aastal.

Tabel 10. Tepkinly teenuse kasutamise prognoos

	Kokku	Ravivastusega	Ilma ravivastuseta	Kommentaar
Iga aasta alustab ravi	14	8,7	5,3	ORR uuringus 61,9%
Tsükleid patsiendi kohta, esimene ravიაasta	N/A	13	5	Ravivastuse kestus uuringus 17,3 kuud, ravi arvestatud üle kahe aasta; ilma ravivastuseta patsientidel arvestatud ravi kestus ümardatult 5 tsüklit uuringu mediaan PFS põhjal (4,4 kuud).
Tsükleid patsiendi kohta, teine ravიაasta	N/A	6	0	
Annuseid patsiendi kohta, esimene ravიაasta	N/A	28	16	Vastavalt ülestitrimise skeemile (Tabel 11).
Annuseid patsiendi kohta, teine ravიაasta	N/A	6	0	
Annuseid ravikuuri kohta kokku	N/A	34	16	Arvestuslik
Annuste koguarv 14 isiku ravi kohta	380	295	85	Arvestuslik.

Epkoritamabi manustatakse 28-päevaste tsüklitena. 1.-3. tsüklis manustatakse neli annust, 4.-9. tsüklis kaks annust, ja alates 10. tsüklist üks annus tsükli kohta. Ravi jätkatakse kuni progressioonini või talumatute kõrvaltoimete esinemiseni.

Tabel 11. Tepkinly annuse kaheastmeline ülestiitrimise skeem difuusse B-suurrakklümfoomiga patsientidele

Annustamisskeem	Ravitsükkel	Päevad	Epkoritamabi annus (mg) ^a
Iga nädal	1. tsükkel	1	0,16 mg (1. tiitrimisannus)
		8	0,8 mg (2. tiitrimisannus)
		15	48 mg (esimene täisannus)
		22	48 mg
Iga nädal	2. kuni 3. tsükkel	1, 8, 15, 22	48 mg
Iga kahe nädala järel	4. kuni 9. tsükkel	1, 15	48 mg
Iga nelja nädala järel	10. ja järgmised tsüklid	1	48 mg

^a0,16 mg on algannus 0,8 mg on vaheannus ja 48 mg on täisannus.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Hematoloogia</i>	67%
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Hemotoloogia</i>	33%

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 polatuzumabi või keemiaravi saavate patsientide jälgimisel ja ravimite manustamisel kasutatavatest: - Eriarsti korduv vastuvõtt (kood 3004) või - Tervishoiuteenused päevaravis (kood 3075) või - Sisehaiguste voodipäev (kood 2065). - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine manustamine (kood 7419)
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Alternatiivse teenuse kasutamisel lisanduvad tervishoiuteenused ei erine epkoritamabi 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 ei asenda olemasolevaid teenuskode, vaid on täiendava (kolmanda või hilisema) ravirea võimalus.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse</i>	Ei ole tegemist uute ravijuhtudega, patsiente ravitakse täna teenusekoodidega 418R ja 308R.

<i>kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	
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> .	-
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> .	-
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	Andmed puuduvad.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitatakse müügilohoidja poolt eraldi.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Esitatakse müügilohoidja poolt eraldi.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes *Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
NICE [48]	2024	Kulutõhususanalüüsis võrreldi epkoritamabi rituksimabi põhise kemoimmuuno raviga. Täpset kulutõhususe tulemust ei ole avaldatud. NICE'i poolt eelistatud seadetega oli kulutõhususe tulemus tavapäraselt aktsepteeritava £20 000-£30 000 vahemiku madalamas otsas. Teises võrdluses polatuzumabi + BR-ga pidas NICE epkoritamabi efektiivsust samaväärseks, kuid kulude poolest oli epkoritamab kallim kui polatuzumab + BR. Kokkuvõttes, NICE andis positiivse otsuse, soovitades epkoritamabi kasutada täiskasvanutel pärast 2 või enamat süsteemset ravi retsidiveerunud või refraktaarse DLBCL

		raviks patsientidel, kes on saanud polatuzumabvedotiini või kui polatuzumabvedotiin on vastunäidustatud või talumatu.
SMC [49]	2024	<p>Kulutõhususanalüüsis hinnati epkõrtimabi kahes populatsioonis:</p> <p>Võrdluses rituksimabi põhise kemoimmuuno raviga: ICER/QALY £49 594.</p> <p>Võrdluses aksikabtagentsiloleutseel raviga: ICER/QALY Dominantne.</p> <p>Võrdluses tisageenlekleutseel raviga: ICER/QALY Dominantne.</p> <p>SMC komitee kaalus epkõrtimabi eeliseid SMC otsustemuutjate (<i>decision-modifier</i>) kontekstis, mida saab kasutada kõrge kulutasuvuse suhte korral, ja nõustus, et kuna epkõrtimab on harvik-ekvivalentne ravim, võib SMC leppida suurema ebakindlusega majanduslikus analüüsis. Pärast kõigi olemasolevate tõendite ning patsientide ja arstide sisendi kaalumist, kiitis SMC komitee epkõrtimabi kasutamise heaks monoravina retsidiveerunud või refraktaarse DLBCL raviks täiskasvanutel pärast kahte või enam süsteemset ravi.</p>
CADTH [50]	2024	<p>Ravimitootja baas-stsenarium: ICER/QALY \$120 435 versus keemiaravi ilma eelneva CAR-T ravita. CADTH korduvanalüüsis oli ICER/QALY \$87 735. CADTH pidas kulutõhusaks ICER \$50 000.</p> <p>CADTH soovitas ajalise piiranguga soodustamist, kus efektiivsust ja kulutõhusust hinnatakse uuesti pärast faas 3 uuringu EPCORE tulemuste avaldamist.</p> <p>Soodustustingimused: Täiskasvanud patsiendid, kellel on retsidiveerunud või refraktaarne DLBCL ja kes on saanud kaks või enam süsteemset ravi ja on varem saanud CAR-T ravi või on CAR-T raviks sobimatud või keelduvad sellest.</p>
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Patsiendi omaosalus ei ole põhjendatud.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Tervishoiuteenuse väärkasutamine on vähetõenäoline. Kuna teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev ravi ja ravitüsistuse kõikides üksikasjades, on tagatud teenuse optimaalne ja õige kasutamine.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Teenuse 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>	-
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
-	

13. Kasutatud kirjandus

1. EMA. Assessment report. Tepkinly (epcoritamab). 2023 Jul. Report No.: EMEA/H/C/005985/0000. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepkinely-epar-public-assessment-report_en.pdf
2. Tepkinly | European Medicines Agency (EMA). 5 Oct 2023 [cited 5 Oct 2024]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tepkinely>
3. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-cell lymphomas. Version 3.2024. 2024.
4. CancerResearch UK. Non-Hodgkin lymphoma. 12 Feb 2024 [cited 7 Oct 2024]. Available: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/non-hodgkin-lymphoma>
5. Singh R, Dubey AP, Rathore A, Kapoor R, Sharma D, Singh NK, et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma-Review. J Med Sci. 2018;38: 137. doi:10.4103/jmedsci.jmedsci_147_17
6. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2021;384: 842–858. doi:10.1056/NEJMra2027612
7. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, Macon WR, Maurer MJ, Go RS. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. Am J Hematol. 2015;90: 790–795. doi:10.1002/ajh.24086
8. Gouveia GR, Siqueira SAC, Pereira J. Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma. Rev Bras Hematol E Hemoter. 2012;34: 447–451. doi:10.5581/1516-8484.20120111
9. Said JW. Aggressive B-cell lymphomas: how many categories do we need? Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2013;26: S42–S56. doi:10.1038/modpathol.2012.178
10. Ma Q, Bailey A, Milloy N, Butcher J, Quek RGW, Johnson PC. Real-World Health-Related Quality of Life in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Comparisons with Reference Populations and By Line of Therapy. Blood. 2021;138: 4111. doi:10.1182/blood-2021-152798

11. Tartu Ülikooli Kliinikum. Mitte-Hodgkini lümfoomid. In: Tartu Ülikooli Kliinikum [Internet]. 2023 [cited 5 Oct 2024]. Available: <https://www.kliinikum.ee/patsiendiinfo-andmebaas/mitte-hodgkini-lumfoomid/>
12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32:3059–3068. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
13. Tilly H, Gomes Da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26: v116–v125. doi:10.1093/annonc/mdv304
14. Orphanet. Orphanet: Diffuse large B-cell lymphoma. [cited 7 Oct 2024]. Available: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/544>
15. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, 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: 1575–1584. doi:10.1038/bjc.2015.94
16. Smith A, Howell D, Crouch S, Painter D, Blase J, Wang H-I, et al. Cohort Profile: The Haematological Malignancy Research Network (HMRN): a UK population-based patient cohort. *Int J Epidemiol*. 2018;47: 700–700g. doi:10.1093/ije/dyy044
17. SEER. Diffuse Large B-Cell Lymphoma - Cancer Stat Facts. [cited 7 Oct 2024]. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>
18. Ghazawi F, Le M, Rahme E, Roshdy O, Popradi G, Glassman S, et al. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma in Canada. 2018. doi:10.1016/j.jaad.2018.05.546
19. The Haematological Malignancy Research Network (HMRN). Factsheet. Large B-cell lymphomas. [cited 7 Oct 2024]. Available: https://hmrn.org/factsheets#large_b-cell_lymphomas
20. De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, Dal Maso L, Brewster DH, Osca-Gelis G, et al. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000-2007: Results of EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2015;51: 2254–2268. doi:10.1016/j.ejca.2015.08.003
21. Hester LL, Park SI, Wood WA, Stürmer T, Brookhart MA, Lund JL. Cause-specific mortality among Medicare beneficiaries with newly diagnosed non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Cancer*. 2019;125: 1101–1112. doi:10.1002/cncr.31821
22. Tervise Arengu Instituut. PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. In: Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas [Internet]. 2023 [cited 15 Aug 2023]. Available: http://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/
23. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38: 155–165. doi:10.1200/JCO.19.00172

24. Ip A, Mutebi A, Wang T, Jun M, Kalsekar A, Navarro FR, et al. Treatment Outcomes with Standard of Care in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Real-World Data Analysis. *Adv Ther.* 2024;41: 1226–1244. doi:10.1007/s12325-023-02775-9
25. Marte C, George LS, Rutherford SC, Ouyang DJ, Martin P, Leonard JP, et al. Unmet mental health needs in patients with advanced B-cell lymphomas. *Palliat Support Care.* 2022;20: 328–333. doi:10.1017/S1478951521001164
26. Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, Rosen PJ, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2014;93: 403–409. doi:10.1007/s00277-013-1879-x
27. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol.* 2010;28: 4184–4190. doi:10.1200/JCO.2010.28.1618
28. Tervisekassa. Haiglaravimite komisjoni koosoleku protokoll 08.08.24. 2024. Available: <https://www.tervisekassa.ee/haiglaravimite-komisjoni-koosolekute-protokollid>
29. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130: 1800–1808. doi:10.1182/blood-2017-03-769620
30. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51: 51–57. doi:10.1038/bmt.2015.213
31. Epperla N, Badar T, Szabo A, Vaughn J, Borson S, Saini NY, et al. Postrelapse survival in diffuse large B-cell lymphoma after therapy failure following autologous transplantation. *Blood Adv.* 2019;3: 1661–1669. doi:10.1182/bloodadvances.2019000102
32. Ayers EC, Margolis D, Landsburg DJ. Real World Outcomes in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Palliative Intent Therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20: 661–667. doi:10.1016/j.clml.2020.05.008
33. Chien H-C, Morreall D, Patil V, Rasmussen KM, Li C, Yong CM, et al. Real-world practice patterns and outcomes in Veterans with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Future Oncol Lond Engl.* 2021;17: 411–422. doi:10.2217/fon-2020-0522
34. Sermer D, Batlevi C, Palomba ML, Shah G, Lin RJ, Perales M-A, et al. Outcomes in patients with DLBCL treated with commercial CAR T cells compared with alternate therapies. *Blood Adv.* 2020;4: 4669–4678. doi:10.1182/bloodadvances.2020002118
35. Hamadani M, Liao L, Yang T, Chen L, Moskowitz C. Characteristics and Clinical Outcomes of Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Who Received At Least 3 Lines of Therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022;22: 373–381. doi:10.1016/j.clml.2021.11.011

36. EMA. Tepkinly (epkoritamab) ravimi omaduste kokkuvõte. Available: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/tepinkinly-epar-product-information_et.pdf
37. Hiemstra I, Engelberts P, de Jong B, Schuurhuis D, Salcedo T, Verploegen S, et al. PS1301 POTENT ANTI-TUMOR ACTIVITY OF DUOBODY®-CD3XCD20 IN PRECLINICAL MODELS IN VITRO AND IN VIVO. *HemaSphere*. 2019;3: 594. doi:10.1097/01.HS9.0000563484.64538.79
38. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023;41: 2238–2247. doi:10.1200/JCO.22.01725
39. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia*. 2024. doi:10.1038/s41375-024-02410-8
40. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator’s Choice Chemotherapy in R/R DLBCL (NCT04628494). [cited 7 Oct 2024]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04628494#study-plan>
41. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, Lugtenburg PJ, Gyan E, Sureda A, et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol*. 2024;11: e593–e605. doi:10.1016/S2352-3026(24)00166-2
42. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan PM, Miklos DB, et al. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2021;5: 4149–4155. doi:10.1182/bloodadvances.2020003848
43. EUnetHTA. PTJA06 – Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant. 13 Feb 2020 [cited 7 Oct 2024]. Available: <https://www.eunetha.eu/ptja06/>
44. Liebers N, Duell J, Fitzgerald D, Kerkhoff A, Noerenberg D, Kaebisch E, et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. *Blood Adv*. 2021;5: 2707–2716. doi:10.1182/bloodadvances.2020004155
45. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387: 2220–2231. doi:10.1056/NEJMoa2206913
46. Tervisekassa. Kõik teenused. 2024. Available: <https://www.tervisekassa.ee/koik-teenused>
47. Eesti Hematoloogide Selts. Tervishoiuteenuse loetelu muutumise taotlus Nr 1425. 2023. Available: https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2023/1425_tautlus_avalik.pdf

48. NICE. Final draft guidance. Epcoritamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments. Jan 2024. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta954/documents/674>
49. SMC. Epcoritamab concentrate for solution for injection and solution for injection (Tepkinly®). 10 Jun 2024. Available: <https://scottishmedicines.org.uk/media/8387/epcoritamab-tepkinly-final-may-2024-amended-050624-for-website.pdf>
50. CADTH. CADTH Reimbursement Recommendation (Draft). Epcoritamab (Epkinly). May 2024. Available: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0334%20Epkinly%20-%20Draft%20Recommendation.pdf>

Taotluse esitamise kuupäev	21.11.2024
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Gunta Nusbauma Allkirjastatud digitaalselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	