

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

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

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

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

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

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

Polivy (polatuzumabvedotiin)⁶ kombinatsioonis immuunkemoteraapiaga registreeriti Euroopa

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

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

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

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

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

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

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

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

1.2. Taotletav teenus

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

POLARIX uuringu peamiseks tulemusnäitajaks oli:

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

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

Uuringu teisesteks peamisteks tulemusnäitajateks olid:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.3. Alternatiiv

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

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

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

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

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

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Müügiloahoidja esindaja pakub ravimile püsiallahindlust:

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

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

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

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

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

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

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

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

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

3.2. Kulutõhusus Eestis

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

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

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

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

konservatiivne lähenemisviis, mis eeldab mõlemas grupis võrdset raviefekti 42 kuu pärast. Lisaks on eeldatud, et patsiendid, kes ei progresseeru või ei sure enne progresseerumisvaba seisundit, võib pidada pikaajalise remissiooniga patsientideks. Mudeli ajahorisont on eluaegne (60 aastat), ravist saadavat kasu ja kulusid on diskonteeritud 5%-ga. Läbiviidud kulutõhususe analüüs näitas, et **Pola-R-CHP-raviga võrreldes R-CHOP raviskeemiga võidetakse 0,276 eluaastat ja 0,258 kvaliteedile kohandatud eluaastat ning kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta on 113 104 €.**

Tervisekassa märkused esitatud analüüsile:

1. Esitatud matemaatiline ekstrapolatsioon põhineb lühikese jälgimisaja andmetel, tulemused on modelleeritud väga pikale ajale (60 aastat), pikaajaline elulemuse kasu ei ole teada. Tervisekassa hinnangul võiks kasutada ka 30 aastast ajahorisonti. Muutes mudeli sisendit (**30 a ajahorisont**) on **ICER_{QALY} 119 109 eurot** (võidetakse 0,260 eluaastat ja 0,247 QALY).
2. Uuringu mediaan jälgimisaeg ei olnud uurijate hinnangul piisaval pikk jälgimisaeg, et tuvastada progressioonivaba elulemuse kasu mõju üldisele elulemusele. Lisaks on üldise elulemuse andmed ebaküpsed. Pola-R-CHP ja R-CHOP ravi OS ei olnud rühmade lõikes statistiliselt erinev, seega on ebakindel, kas Pola-R-CHP ravil on üldisele elulemuse osas eelis võrreldes R-CHOP skeemiga. Lisaks ei võimaldanud uuringus osalejate arv uuringu kõikide tulemusnäitajate osas piisavat statistilist võimsust. Antud asjaolud toovad välja ka kulutõhusust hinnanud riigid.
3. Erinevate allikate kasutamine modelleerimisel suurendab analüüsi ebakindlust. Lisaks põhiuuringule on andmeid kasutatud uurigust GOYA, kus obinutuzumabi + CHOP võrreldi R-CHOP-iga täiskasvanutel varem ravimata DLBCL-ga patsientidel. GOYA uuringu kliinilisi andmeid kasutati PFS-i pikaajaliste ekstrapolatsioonide kinnitamiseks. Uuringul oli pikem jälgimisaeg kui POLARIX-il (kuni 78,2 kuud, mediaan 47,4 kuud) ning mõlemas uuringus olnud PFS-id olid sarnased: R-CHOP uuringus POLARIX vs GOYA HR: 1,04 (0,81-1,33), kuid OS-i puhul oli erinevus kahe R-CHOP haru vahel juba suurem- 0,77 (0.55, 1.09). Lisaks saadi GOYA-st ka kasulikkuse (*utility*) andmed.
4. Mudelis on näidatud üldise elulemuse osas mõningast paremust Pola-R-CHP ravi korral, kuid kuna uuringus ei olnud esmase jälgimisaja korral OS rühmade lõikes statistiliselt erinev ning 39,7-kuulise mediaaniga jälgimisaja korral olid tulemused sarnased (mediaan OS oli saavutamata), tundub see väheusutav. Mudelis on võimalik uuringu andmetele tuginedes OS kasu mitte sisse arvestada. Sellisel juhul on kulutõhusus:
 - **60a** ajahorisondi korral **ICER_{QALY} 142 187 eurot**, võidetakse 0,187 eluaastat ja 0,198 kvaliteedile kohandatud eluaastat
 - **30a** ajahorisondi korral **ICER_{QALY} 150 602 eurot**, võidetakse 0,175 eluaastat ja 0,189 kvaliteedile kohandatud eluaastat

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

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

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

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

Tabel 1. R-CHOP skeemi maksumus

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

Tabel 2. R-CHP skeemi maksumus

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

Tabel 3. Ravimi kulu ravikindlustusele (arvestades pakutud püsiallahindlust)

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

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

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

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

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse kasutamisele peaksid kehtima järgnevad rakendustingimused:

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

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakkklümfoomi ravikuur polatuzumabvedotiini ja immuunkemoteraapiaga	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Jah	
Kulutõhusus	Tervisekassa kordusanalüüsil: 30 a ajahorisondi korral ICER_{QALY} 119 109 eurot OS kasu mitte arvestades: 60a ajahorisondi korral ICER_{QALY} 142 187 eurot 30a ajahorisondi korral ICER_{QALY} 150 602 eurot	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	Taotleja prognoosib ~50 patsienti aastas Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 300	
Teenuse piirhind	1 ravikuuri maksumus: ühe patsiendi kohta minimaalselt ■■■ eurot	
Kohaldamise tingimused	Polatuzumabvedotiin kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (R-CHP) on näidustatud eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakkklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidele. Ravimiteenust rakendatakse kuni 6 ravitsükli patsiendi kohta. Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Hematoloogide Seltsiga.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Võttes arvesse asjaolu, et taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuskoodis olevate raviskeemide asemel uue skeemi kasutamisega olemasolevatel ja juba ravitavatel patsientidel, oleks Polivy kasutuselevõtt tulenev lisakulu hinnanguliselt 1 patsiendi kohta ■■■ eurot ning 50 patsiendi korral ■■■ miljonit eurot.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakkklümfoomi ravikuur polatuzumabvedotiini ja immuunkemoteraapiaga“ eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakkklümfoomiga patsientidel. Peamise ohutust ja tõhusust hindava uuringuna on välja toodud III faasi rahvusvahelise mitmekeskuselise randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrolliga POLARIX uuringu tulemused, kus polatuzumabvedotiini	

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

Kuupäev	mai 2026
---------	----------

1. Lühikokkuvõte taotlusest ja senisest menetlusest

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

Haiglaravimite komisjon 08.08.2024: Mõõduka ravivajaduse, kliinilise kasu ebaselge ulatuse ning ravimi väga kõrge hinna tõttu ei pea komisjon taotluse rahuldamist põhjendatuks ning soovib Tervisekassa juhatusel jätta rahuldamata taotlus lisada tervishoiuteenuste loetellu teenus „Eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakklümfoomi ravikuur polatuzumabvedotiini ja immuunkemoteraapiaga“ (kirjeldatud lk 2-10).

18.12.2025: Müügiloa hoidja esindaja teavitas Tervisekassat soovist antud taotluse menetlemist jätkata ning esitas täiendavad andmed taotluse aluseks olnud registreerimisuuringu POLARIX^{18,19} 5 aasta tulemuste kohta ning ettepaneku koostöös hematoloogidega piirata Pola-R-CHP kasutus DLBCL 1. ravireas ravist enim kasu saava haiguse **ABC/non-GCB alatüübiga patsientide alarühmaga**.

29.01.2026: Müügiloa hoidja esindaja esitas Tervisekassale ABC/non-GCB alatüübiga patsientide alarühmale kohandatud kulutõhususe mudeli.

Difuusne B-suurrakklümfoom (*diffuse large B cell lymphoma*, DLBCL) jaotatakse geeni ekspressiooni profileerimise (GEP) alusel kolme alagruppi: GCB (idutsentri tüüp), ABC (aktiveeritud B-rakuline) ja klassifitseerimatu DLBCL. ABC alatüüp moodustab ligikaudu 30–40% kõigist DLBCL juhtudest ning standardse immuunkemoteraapia korral on see seotud märkimisväärselt kehvemate ravitulemustega.

Eesti arstid kasutavad rahvusvaheliste soovitude kohaselt Hans algoritmi, mille alusel jaotatakse DLBCL idutsentri (GCB) ja mitte-idutsentri (non-GCB) alatüüpideks. Non-GCB rühma kuuluvad ABC alatüüp ning klassifitseerimatu vormid, kuid viimaseid esineb vaid üksikjuhtudel ja valdava osa non-GCB juhtudest moodustab ABC alatüüp. Kuna ABC alatüüpi viimastel aastatel eraldi enam ei määrata, taotletakse rahastust ABC/non-GCB patsientide raviks. Sarnastel tingimustel (s.t. patsientidele, kellel on ABC/non-GCB alatüüp ja kõrge risk (IPI 2- 5)) on polatuzumabvedotiin saanud 1. rea rahastuse hiljuti ka Soomes.

Lühiülevaade uuringu POLARIX varasematest tulemustest (uurigu 3 aasta tulemused, (viimane *data cutoff* 15.06.2022)(pikem kirjeldus lk 3-4):

POLARIX on III faasi rahvusvaheline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring (n=879), kus võrreldi eelnevalt ravimata CD20-positiivse DLBCL-iga patsientidel standardset R-CHOP ravi polatuzumabvedotiini sisaldava Pola-R-CHP skeemiga. Uuringusse kaasati

¹⁸ Salles G, et al. Five-year analysis of the POLARIX study: Prolonged follow-up confirms positive impact of polatuzumab vedotin plus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (Pola-R-CHP) on outcomes. Suuline ettekanne number 469 ASH 2024 kongressil.

<https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/restricted/haematology/ash2024/ASH-2024-presentation-salles-five-year-analysis-of-the-POLARIX-study.pdf>

¹⁹ Morschhaue F, et al. Five-Year Outcomes of the POLARIX Study Comparing PolaR-CHP and R-CHOP in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2025 Sep 24;JCO2500925. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00925>

valdavalt keskmise või kõrge riskiga patsiendid (u 90% III–IV staadium, >60% IPI 3–5, ~40% suur kasvajamass/topeltekspressioon, ~1/3 ABC alatüüp).

Pola-R-CHP parandas statistiliselt oluliselt progressioonivaba elulemust: **28,2 kuu jälgimisel oli progressiooni/retsidiivi/surma risk 27% väiksem** kui R-CHOP korral (HR 0,73) ning **2 aasta PFS 76,7% vs 70,2%. Kasu püsis ka 39,7 kuu jälgimisel** (HR 0,76; 3 aasta PFS erinevus +7,7 protsendipunkti). Samuti oli parem juhuvaba elulemus (EFS; HR 0,75; 2 aasta EFS 75,6% vs 69,4%).

Täieliku ravivastuse määr oli Pola-R-CHP rühmas veidi kõrgem (78% vs 74%), kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline; samas oli saavutatud ravivastus Pola-R-CHP korral püsivam. **Üldise elulemuse (OS) osas statistilist erinevust ei ilmnunud** ei esmase analüüsi ega pikema jälgimise korral ning uuring jätkus.

Lisaandmed uuringu POLARIX kohta (5-aasta jälgimisaja tulemused, *data cut off* 05.07.2024, mediaan 64,1 kuud)^{20,21}.

Mediaanne progressioonivaba elulemuse (PFS) jälgimisaeg oli 54,9 kuud ja mediaanne üldise elulemuse (OS) jälgimisaeg 64,1 kuud.

Tabel 4. POLARIX-uuringu tulemused 2., 3. ja 5. aastal (Pola-R-CHP vs R-CHOP)

Näitaja	Aeg (aastat)	Pola-R-CHP % (95% UI)	R-CHOP % (95% UI)	HR (95% UI)
PFS (Progression-free survival)				
	2	76,7 (72,7–80,8)	70,2 (65,8–74,6)	0,73 (0,57–0,95)
	3	71,8 (67,1–76,5)	64,1 (59,1–69,1)	0,76 (0,60–0,97)
	5	64,9 (59,8–70,0)	59,1 (54,0–64,3)	0,77 (0,62–0,97)
DFS/DoCR (Disease-Free Survival)(täieliku ravivastuse saavutanutel)				
	2	81,8 (77,4–86,2)	77,4 (72,7–82,0)	0,70 (0,50–0,98)
	3	78,2 (73,1–83,2)	72,5 (67,2–77,8)	0,72 (0,53–0,99)
	5	71,8 (66,4–77,3)	66,5 (60,8–72,1)	0,75 (0,57–1,00)
OS (Overall survival)				
	2	88,7 (85,7–91,7)	88,6 (85,6–91,6)	0,94 (0,65–1,37)
	3	85,6 (82,3–88,9)	85,6 (82,2–88,9)	0,94 (0,67–1,33)
	5	82,3 (78,7–85,9)	79,5 (75,7–83,4)	0,85 (0,63–1,15)

POLARIX-uuringu 5-aastased tulemused kinnitavad, et Pola-R-CHP säilitab võrreldes R-CHOP standardraviga püsiva ja statistiliselt olulise progressioonivaba elulemuse (PFS) eelise. **ITT populatsioonis oli PFS-i risk** Pola-R-CHP rühmas **23% madalam** (HR 0,77; 95% UI 0,62–0,97) ning **5 aasta PFS oli 64,9% vs 59,1%** R-CHOP rühmas.

Kuigi üldise elulemuse (OS) osas ei saavutatud 5-aastases analüüsis statistiliselt olulist erinevust, oli tulemus numbriliselt Pola-R-CHP kasuks (HR 0,85; 95% UI 0,63–1,15) ning OS

²⁰ Salles G, et al. (2024). Five-year analysis of the POLARIX study: Prolonged follow-up confirms positive impact of polatuzumab vedotin plus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (Pola-R-CHP) on outcomes. Suuline ettekanne number 469 ASH 2024 kongressil.

<https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/restricted/haematology/ash2024/ASH-2024-presentation-salles-five-year-analysis-of-the-POLARIX-study.pdf>

²¹ Morschhaue F, et al. (2025). Five-Year Outcomes of the POLARIX Study Comparing PolaR-CHP and R-CHOP in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2025 Sep 24;JCO2500925. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00925>

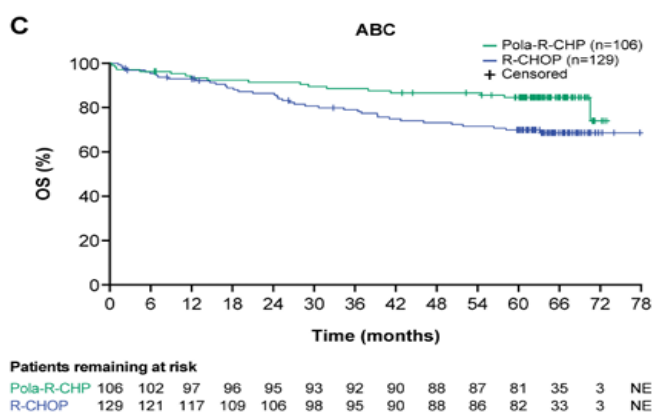
hazard ratio vähenes võrreldes varasema (2-aastase) andmelõikega, viidates võimalikule kasu suurenemisele.

Pola-R-CHP-d saanud patsiendid vajasisid retsidiivi/progressiooni korral järgnevaid lümfoomiravisid harvem: kokku kasutati 37,8% vähem järgnevate raviliinide ravimeetodeid ning vähemalt ühte järgnevat raviliini sai 25,5% Pola-R-CHP rühma patsientidest võrreldes 35,3%-ga R-CHOP rühmas. Samuti oli Pola-R-CHP rühmas vähem intensiivsete R/R ravide kasutust (nt CAR-T ja bispetsiifilised antikehad), kuigi üldiselt olid need kasutussagedused mõlemas rühmas madalad.

Surmapõhjuste analüüs toetab samuti Pola-R-CHP kasu: laiendatud populatsioonis esines Pola-R-CHP rühmas vähem lümfoomiga seotud surmasid (progresseeruva haigusega seotud surmad 46 vs 62), ning konkureerivate riskide mudelis oli lümfoomiga seotud surmade kumulatiivne esinemissagedus madalam Pola-R-CHP korral (9,0%) võrreldes R-CHOP-ga (12,1%), samal ajal kui mitte-lümfoomiga seotud suremus oli rühmades sarnane.

POLARIX-uuringu 5-aastases jätkuanalüüsis oli **ABC alatüüp** (NanoString COO alusel)* eraldi välja toodud (saadud eksploratiivse analüüsi ehk *post hoc* käigus) ning selle alarühma tulemused olid Pola-R-CHP kasuks eriti väljendunud. ABC-DLBCL patsientidel oli Pola-R-CHP rühmas võrreldes R-CHOP-ga **oluliselt parem PFS** (HR 0,38; 95% UI 0,24–0,59) ning ka **OS** näitas tugevat trendi Pola-R-CHP kasuks (HR 0,49; 95% UI 0,28–0,88); 60 kuu PFS oli vastavalt **72,5% vs 45,8%** ja 60 kuu OS **84,6% vs 69,9%** ehk viieaastase jälgimisaja korral vähendas ravi Pola-R-CHP-ga progressiooni riski 62% ja suremuse riski 51%. Samas “non-GCB” (Hans algoritm/IHC) kujul seda alarühma 5-aasta analüüsis eraldi ei raporteeritud, kuna COO jaotus põhines molekulaarsel jaotusel.

*DLBCL-i alatüüpi saab määrata kas immunohistokeemia abil või geeniekspressiooni põhjal. Immunohistokeemia (nt Hans algoritm) kasutab üksikuid markereid ja jagab haiged GCB ja non-GCB rühmadesse, kuid see jaotus on kaudne ja hõlmab bioloogiliselt erinevaid kasvajaid. NanoStringi geeniekspressioonipõhine test mõõdab kasvajate geenide aktiivsust ja võimaldab täpsemalt eristada ABC ja GCB alatüüpe. Seetõttu ei ole IHC-põhine non-GCB rühm sama mis molekulaarne ABC alatüüp. POLARIX-uuringu kontekstis on COO määramine NanoStringi geeniekspressiooni meetodil mõistlikum, kuna uuringu alarühmade analüüs ja ravikasu on seotud just molekulaarselt määratud ABC alatüübiga.



Joonis 1. ABC alarühma üldise elulemuse tulemused

Rahvusvaheliste ravijuhiste põhjal kuulub Pola-R-CHP DLBCL esmases raviliinis soovitatud raviskeemide hulka ning on toodud esmavalikuna välja nii NCCN²² juhistes kui ka 2025. aasta sügisel uuendatud EHA²³ ja ESMO²⁴ juhistes.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Müügiloahoidja esindaja pakub ravimile püsiallahindlust:

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

Polivy soovitatav annus on 1,8 mg/kg manustatuna intravenoosse infusioonina iga 21 päeva järel kombinatsioonis kemoterapiaga 6 tsükli vältel. Enne Polivy manustamist tuleb patsientidele manustada premedikatsiooni antihistamiini ja antipüreetikumiga. **Ühe patsiendi ravikuur Polivyga maksab ■■■ €, millele lisanduvad juurde keemiaravi kulud.**

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Erinevate riikide kulutõhususe hinnangute põhjal on polatuzumabi (pola-R-CHP) kulutõhususe käsitlus DLBCL-is üldjuhul seotud kogu sihtrühmaga (nt IPI 2–5), mitte eraldi ABC/non-GCB alagrupiga.

Kanada (CADTH, 2023)²⁵ dokumentides on siiski ABC/non-GCB alarühm sisuliselt kajastatud “activated B-cell–like DLBCL” nimetuse all ning seda tuuakse välja ka kõrgema riskiga alarühmana. POLARIX-uuringu (2022)²⁶ alarühmaanaluüsis näidati selles grupis pola-R-CHP kasuks paremat PFS-i (84,7% vs 56,1%; HR 0,34). Samas rõhutab CADTH, et alarühmaanaluüsid on eksploratiivsed ning kindlaid järeldusi konkreetsete alarühmade, sh kulutõhususe kohta, teha ei saa.

Šotimaa (SMC, 2023)²⁷ ja **Ühendkuningriigi (NICE, 2023)**²⁸ otsused keskenduvad peamiselt IPI skooriga määratletud populatsioonile (IPI 2–5) ning kuigi kulutõhusust hinnatakse (SMC puhul ka PAS/kommerts-kokkuleppe kontekstis), ei ole ABC/non-GCB alarühm avalikes otsuse dokumentides eraldi kulutõhususe sihtrühmana välja toodud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja on esitanud Tervisekassale kulutõhususe analüüsi, kus hinnatakse polatuzumabvedotiini kombinatsioonravi kulutõhusust võrreldes R-CHOP-ga eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakklümfoomiga patsientidel. Baasanaluüsis kasutati ABC alarühma (*activated B-cell*). Mudel võimaldab valida ka ITT või IPI 3–5 populatsiooni. Analüüs põhineb POLARIX (GO39942)^{20,21} III faasi randomiseeritud, topeltpimedal ja mitmekeskuselisel kliinilisel uuringul ning sellele üles ehitatud majanduslikul Markovi mudelil. Mudel hõlmas järgmisi seisundeid: progressioonivaba seisund, teise raviliini ravi (varajase või hilise retsidiiviga), 3 kolmanda raviliini ravi, paranemine ning surm. Üldelulemust hinnati

²² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - B-Cell Lymphomas. Version 3.2025. 18.08.2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

²³ Thieblemont C, et al. (2025). Large B-cell lymphoma (LBCL): EHA Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. HemaSphere;9:e70207. <https://doi.org/10.1002/hem3.70207>

²⁴ Eyre TA, et al. (2025). Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology;36(11):1263-1284. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.07.014>

²⁵ <https://www.cadth.ca/polatuzumab-vedotin>

²⁶ Tilly H. et al (2022). Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):351-363. doi: 10.1056/NEJMoa2115304.

²⁷ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/polatuzumab-vedotin-polivy-full-smc2525/>

²⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta874>

progressioonivaba elulemuse (PFS) ja progresseerumisjärgse elulemuse (PPS) alusel. Kõik patsiendid alustasid progressioonivabas seisundis ning üleminekud PFS-ist teise raviliini või surma modelleeriti POLARIX uuringu andmete põhjal. Teise ja kolmanda raviliini üleminekud, raviefektiivsus ja „cure fraction“ hinnangud põhinevad täiendavatel uuringutel (nt ZUMA-7²⁹, ZUMA-1³⁰, GO29365³¹). Kulud hõlmavad ravimite ja toetava ravi kulusid kõigis raviliinides ning põhinevad *time-to-off-treatment* andmetel ja patsiendi kehakaalu jaotusel. Analüüsis hinnati kulusid ja tervisekasu **20-aastase ajahorisondi** jooksul, rakendades aastast diskontomäära 3,5%. Mudelisse on sisestatud kulutõhususe lävendiks 20 000€. Taotleja baasstsenaariumis leiti, et ABC alarühmas saavutatakse Pola-R-CHP kasutamisel võrreldes R-CHOP-iga **1,84 lisanduvat eluaastat** ja **1,5 QALY-t**, kulutõhususe näitajaks saadi **15 645 €/QALY**.

Tervisekassal on esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

- Tervisekassa korrigeeris keemiaravi ühikhindu, mille tulemusel sai kulutõhususe näitajaks **15 713 €/QALY**.
- **Erinevate allikate kasutamine modelleerimisel suurendab analüüsi ebakindlust**
2 ja 3. raviliini efektiivsuse ja üleminekute sisendid on kombineeritud erinevatest kliinilistest uuringutest (ZUMA-7²⁹, ZUMA-1³⁰, GO29365³¹). Seetõttu kaasneb mudeliga struktuurne ebakindlus, mis tuleneb „cure“ oleku eelduslikust määratlemisest ning 2.–3. raviliini üldelulemuse pikaajalisest ekstrapoleerimisest. Need sisendid põhinevad piiratud jälgimisajaga ja heterogeense populatsiooniga kliinilistel uuringutel ning ei ole otseselt võrreldavad 1. raviliini POLARIX-uuringu andmetega.
- Taotleja baasstsenaariumis on arvestatud, et ravi efekt on ajas püsiv, arvestades, et ravimi efektiivsusandmed ABC alarühma kohta on ebakindlad, testis Tervisekassa oletust, kus ravieffekt hakkab vähenema ühe aasta pärast ja läheb nulli 5 aasta pärast, nimetatud muudatuse tulemusel saadi ICERi väärtuseks 20 631€ (1,19 võidetud qaly-t).
- Taotleja eeldas, et 5 aasta möödudes võib Pola-R-CHP patsiendid lugeda tervenenuks (*time to cure*), kuid uuringu andmete põhjal on veel vara öelda, kas Pola-R-CH kasutamine annab pikaajalise efekti. Tervisekassa testis stsenaariumi, kus eeldati tervenemist pärast seitset aastat ja 10 aastat, mis andsid ICERi tulemuseks vastavalt 16 765€ (1,5 võidetud qaly-t) ja 18 880€ (1,27 võidetud qaly-t).

Arvestades ravieffekti vähenemisega ajas ja 7 aastase tervenemispunktiga sai Tervisekassa ICER väärtuseks 22 355€ (1,1 võidetud qaly-t) ning 10 aastase tervenemispunktiga 23 446€ (1,05 võidetud qaly-t).

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Eesti hematoloogide hinnangul on ABC/non-GCB alatüübiga patsiente ~30-40% kõigist DLBCL-iga patsientidest. Seega võiks polatuzumabavedotiini hinnanguliselt vajada **~15-20 eelnevalt ravimata ABC/non-GCB DLBCL-iga patsienti aastas** (30-40% esmases taotluses prognoositud ~50 patsiendist).

²⁹ Locke FL, et al. (2022). All ZUMA-7 Investigators and Contributing Kite Members. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*;386(7):640-654. doi: 10.1056/NEJMoa2116133.

³⁰ Sattva S. et al. (2023). Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 41 (19): 2307–2315. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022018893>

³¹ Sehn LH, et. al (2022). Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*.25;6(2):533-543. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005794. PMID: 34749395; PMCID: PMC8791582.

Ühe patsiendi ravikuuri kogumaksumus (koos kemoteraapiaga) oleks ca ■■■ eurot. Võttes arvesse asjaolu, et taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuskoodis olevate raviskeemide asemel uue skeemi kasutamisega olemasolevatel ja juba ravitavatel patsientidel, oleks Polivy kasutuselevõtt tulenev lisakulu hinnanguliselt ühe patsiendi kohta ■■■ eurot ning kuni 20 patsiendi korral ca ■■■ eurot.

Tabel 5. Ravimi kulu ravikindlustusele (arvestades pakutud püsiallahindlust) ning korrigeeritud keemiaravi hindu

Polatuzumabvedotiin	140mg viaal	30mg viaal
1mg*	■■■	■■■
mg*	■■■	■■■
N1 maksumus	■■■	■■■
Ühes tsüklis läheb vaja viaale	■■■	■■■
Kokku mg vaja	■■■	■■■
1 ravitsükli kulu (€)	■■■	■■■
6 ravitsükli kulu (€)	■■■	■■■
Pola-R-CHP		
1 patsiendi ravikuuri kulu (€)	■■■	■■■
50 patsiendi ravikuuri kulu (€)	■■■	■■■
Lisakulu 1 pt (€)	■■■	■■■
Lisakulu 20 pt (€)	■■■	■■■

Teenuse kasutamisele peaksid kehtima järgnevad rakendustingimused:

Polatuzumabvedotiin kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (R-CHP) on näidustatud esimeses raviliinis difuusse B-suurrakk-lümfoomi raviks patsientidele, kes on eelnevalt ravimata ja kellel esineb haiguse ABC/non-GCB alatüüp. Ravimit Polivy rakendatakse kuni 6 ravitsükli patsiendi kohta. Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Hematoloogide Seltsiga.

5.Kokkuvõte:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakk-lümfoomi ravikuur polatuzumabvedotiini ja immuunkemoteraapiaga	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Jah, teenus 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuur“	
Kulutõhusus	Tervisekassa kordusanalüüsil: 30 a ajahorisondi korral ICER _{QALY} 119 109 eurot OS kasu mitte arvestades: 60a ajahorisondi korral ICER _{QALY} 142 187 eurot 30a ajahorisondi korral ICER _{QALY} 150 602 eurot	<u>Täiendatud 2026:</u> 20a ajahorisondi korral on ICER _{QALY} ABC alagrupis 23 446€ eurot
Omaosalus	Ei	
Vajadus	Taotleja prognoosib ~50 patsienti aastas	<u>Täiendatud 2026:</u> Taotleja prognoosib ~ 15-20 ABC/non-GCB alatüübiga patsiente aastas
	Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 300	<u>Täiendatud 2026:</u> Teenuse osutamise kordade arv aastas 90-120
Teenuse piirhind	1 ravikuuri maksumus: ühe patsiendi kohta minimaalselt ■■■ eurot	<u>Täiendatud 2026:</u> 1 ravikuuri maksumus: ühe patsiendi kohta minimaalselt ■■■ eurot

Kohaldamise tingimused	Polatuzumabvedotiin kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubiitsiini ja prednisooniga (R-CHP) on näidustatud eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakkklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidele. Ravimiteenust rakendatakse kuni 6 ravitsükli patsiendi kohta. Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Hematoloogide Seltsiga.	<u>Täiendatud 2026:</u> DLBCL esimeses raviliinis patsientidele, kellel on haiguse ABC/non-GCB alatüüp.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Võttes arvesse asjaolu, et taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuskoodis olevate raviskeemide asemel uue skeemi kasutamisega olemasolevatel ja juba ravitavatel patsientidel, oleks Polivy kasutuselevõtt tulenev lisakulu hinnanguliselt 1 patsiendi kohta ■■■ eurot ning 50 patsiendi korral ■■■ miljonit eurot.	<u>Täiendatud 2026:</u> Polivy kasutuselevõtt tulenev lisakulu hinnanguliselt 1 patsiendi kohta ■■■ eurot ning kuni 20 patsiendi korral ■■■ eurot.
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakkklümfoomi ravikuur polutuzumabvedotiini ja immuunkemoterapiaga“ eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakkklümfoomiga patsientidel. Peamise ohutust ja tõhusust hindava uuringuna on välja toodud III faasi rahvusvahelise mitmekeskuselise randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrolliga POLARIX uuringu tulemused, kus polutuzumabvedotiini sisaldavat Pola-R-CHP raviskeemi võrreldakse otsese võrdluse teel ravi R-CHOP skeemiga. Uuringu tulemustest võib järeldada, et PolaR-CHP pakub patsientidele R-CHOP-iga sarnase ohutusprofiili juures statistiliselt ja kliiniliselt olulist paremust haiguse progressioonide ja retsidiivide vähenemise näol ja potentsiaalselt kehvema ravitulemusega raviliinide kasutamise vajaduse vähenemist. Kuid pikaajalised elulemused andmed ei ole teada, mistõttu on esitatud majandusmudeli põhjal ebaselge ning valitseb ebakindlus usaldusväärset elulemuskasu ja kulutõhususe hindamisel. Tervisekassa hinnangul jäävad ICER_{QALY} väärtused vahemikku ■■■ eurot. Taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuskoodis (teenus 308R) olevate raviskeemide asemel uue skeemi kasutamisega olemasolevatel ja juba ravitavatel patsientidel. Polivy kasutuselevõtt tulenev lisakulu hinnanguliselt oleks ühe patsiendi kohta ■■■ eurot ning 50 patsiendi korral ■■■ miljonit eurot. <u>Täiendatud 2026:</u> POLARIX-uuringu 5-aastased tulemused kinnitavad, et Pola-R-CHP säilitab võrreldes R-CHOP standardraviga püsiva ja statistiliselt olulise progressioonivaba elulemuse (PFS) eelise. ITT populatsioonis oli PFS-i risk Pola-R-CHP rühmas 23% madalam (HR 0,77; 95% UI 0,62–0,97) ning 5 aasta PFS oli 64,9% vs 59,1% R-CHOP rühmas. Kuigi üldise elulemuse (OS) osas ei saavutatud 5-aastases analüüsis statistiliselt olulist erinevust, oli tulemus numbriliselt Pola-R-CHP kasuks (HR 0,85; 95% UI 0,63–1,15) ning OS hazard ratio vähenes võrreldes varasema (2-aastase) andmelõikega, viidates võimalikule kasu suurenemisele pikema jälgimisega. POLARIX-uuringu 5-aastases jätkuanalüüsis oli ABC alatüüp (NanoString COO alusel) eraldi välja toodud ning selle alarühma tulemused olid Pola-R-CHP kasuks eriti väljendunud. ABC-DLBCL patsientidel oli Pola-R-CHP rühmas võrreldes R-CHOP-ga oluliselt parem PFS (HR 0,38; 95% UI 0,24–0,59) ning ka OS näitas paranemise trendi (HR 0,49; 95% UI 0,28–0,88); 60 kuu PFS oli vastavalt 72,5% vs 45,8% ja 60 kuu OS 84,6% vs 69,9%. Samas “non-GCB” (Hans algoritm/IHC) kujul seda alarühma 5-aasta analüüsis eraldi ei raporteeritud, kuna COO jaotus põhines molekulaarsel jaotusel. Läbiviidud kulutõhususe analüüs näitas, et Pola-R-CHP raviskeem annab ABC alarühmas võrreldes RCHOP-iga täiendavalt 1,28 eluaastat ja 1,05 kvaliteedile kohandatud eluaastat. Kulu ühe võidetud kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta on ■■■ eurot. Polivy kasutuselevõtt tulenev lisakulu oleks hinnanguliselt ühe patsiendi kohta ■■■ eurot ning kuni 20 patsiendi korral ■■■ eurot.	