

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi ravi glofitamabiga, 2,5 mg (443R)
Taotluse number	1717
Kuupäev	Mai 2026

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Roche Eesti OÜ ja Eesti Hematoloogide Selts taotleavad ravimiteenuse 443R „Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi ravi glofitamabiga, 2,5 mg“ väljakirjutamise tingimuste laiendamist tervishoiuteenuste loetelus. Taotluse eesmärk on laiendada ravimiteenuse 443R kättesaadavust ehk võimaldada selle kasutamist lisaks praegusele kolmandale ravireale ka teises ravireas.

Difuusne B-suurrakklümfoom (DBSRL) on kõige sagedasem mitte-Hodgkini lümfoomi (NHL) alatüüp, mis on agressiivse kuluga, haarab lümfisõlmi ja teisi organeid ning põhjustab märkimisväärset haiguskoormust (nt väsimus, palavik, öine higistamine, kaalulangus). Eestis diagnoositi aastatel 2016–2020 kokku 490 DBSRL esmasjuhtu (keskmiselt 98 juhtu aastas)¹, kusjuures haigestumus suureneb vanusega, kõige sagedamini saadakse diagnoos vanuses 65–74 aastat. Viie aasta suhteline elulemus on 50–60%², kuid langeb oluliselt vanuse ja haiguse progresseerumisega. Umbes 60% patsientidest saavutab esmase raviga pikaajalise remissiooni³, kuid retsidiivi või raviresistentsuse korral halveneb prognoos järsult ja hilisemates raviliinides on mediaanne elulemus alla 12 kuu⁴.

ESMO 2025 aasta ravijuhise järgi kasutatakse kaugelearenenud DBSRL esimeses ravireas peamiselt rituksimabi kombinatsioone keemiaraviga: noorematel ja hea üldseisundiga patsientidel on standardiks R-CHOP⁵ koos tsükliit või kõrge riskiga juhtudel R-Pola-CHP⁶, samas kui vanematele ja hapramatele patsientidele sobib R-miniCHOP või muud leebemad skeemid. Varase

¹ Vähk Eestis: haigestumus 2020, elulemus 2016–2020 ja hematoloogilised kasvaja 2011–2020. Kättesaadaval veebilehel https://www.tai.ee/sites/default/files/2023-10/Vahk_Eestis_2020_.pdf Külastatud jaanuar 2026

² De Angelis 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. 2015 Oct;51(15):2254-2268.

³ Gisselbrecht C et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010 Sep 20;28(27):4184-90.

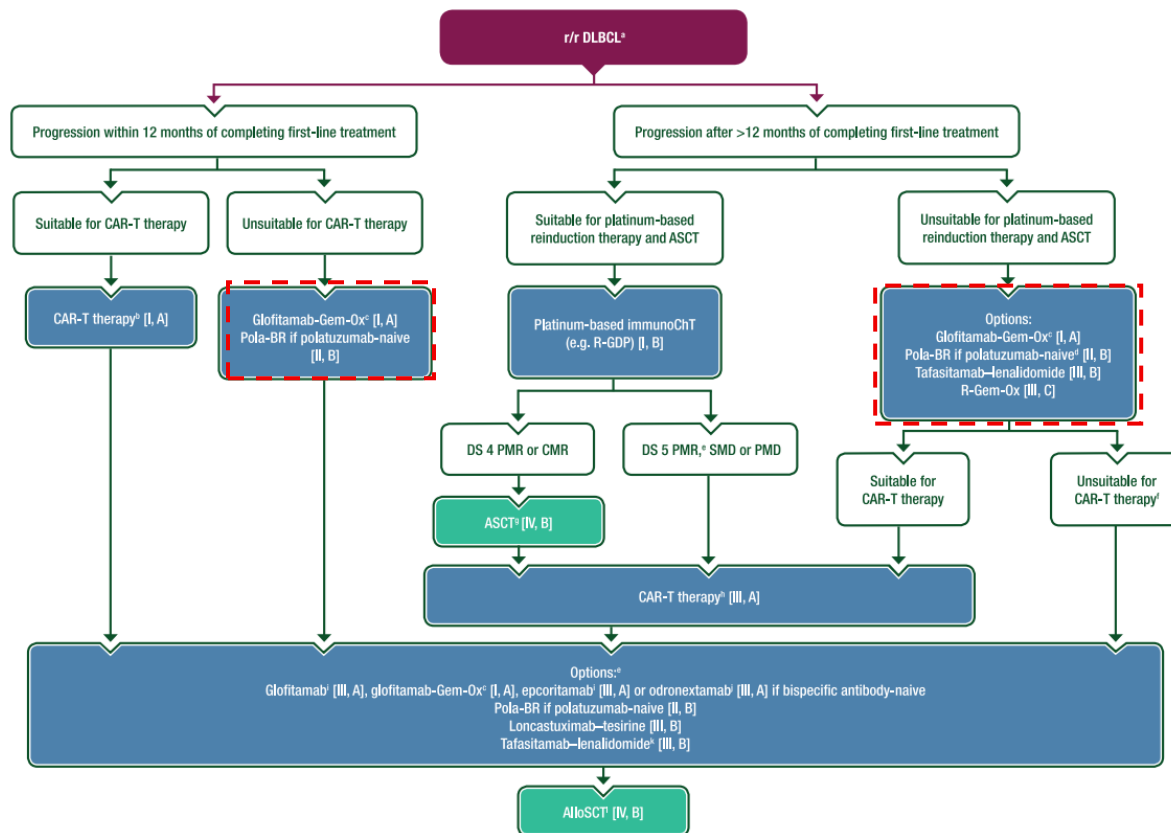
⁴ Ip A, Mutebi A, Wang T, Jun M, Kalsekar A, Navarro FR, et al. Treatment Outcomes with Standard of Care in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Real-World Data Analysis. Adv Ther. 2024;41: 1226–1244.

⁵ R-CHOP = Rituksimab + Tsüklofosfamiid + Doksorubitsiin + Vinkristiin + Prednisoon

⁶ R-Pola-CHP = Rituksimab + Tsüklofosfamiid + Doksorubitsiin + Prednisoon + Polatuzumab. Taotluse kohta tegi 8.08.2024 haiglaravimite komisjon soovitus mitte lisada loetellu

retsidiivi (≤ 12 kuud) puhul on järgnevas ravireas eelistatud CAR-T⁷ rakuravi, kui patsient sobib selleks. CAR-T-ks mitesobivatel patsientidel kasutatakse glofitamab-GemOx⁸ (I, A) või pola-BR⁹ (II, B) (pola-BR, kui pole varem polatuzumabi saanud) skeeme. Hilise retsidiivi (>12 kuud) korral võib kaaluda plaatinapõhist reinduktsioonravi ja autoloogset tüvirakkude siirdamist (ASCT), kuid kõik patsiendid sellele ei kvalifitseeru (hinnanguliselt ASCT sobib 30-50%-le). ASCT mitesobivatel patsientidel kasutatakse samuti glofitamab-GemOx (I, A) või pola-BR (II, B) skeeme.

Joonis 1. ESMO 2025 R/R DLBCL ravi¹⁰



NCCN 2025¹¹ aasta ravjuhise järgi on epcoritamab, glofitamab ja polatuzumabvedotiin kombinatsioonis GemOx keemiaraviga teise ravireas eelistatud raviviisid varase retsidiivi (≤ 12 kuud) puhul CAR-T mitesobivatel patsientidel ja hilise retsidiivi (>12 kuud) puhul ASCT mitesobivatel patsientidel.

Eestis on difuusse B-suurrakkklümfoomi raviks teises ravireas kättesaadavad keemiaravi skeemid (teenus 308R) ja polatuzumabi (teenus 418R) kombinatsioon bendamustiiniga ja rituksimabiga.

⁷ CAR T kimäärse antigeeni retseptoriga T-rakkude teraapia

⁸ Glofitamab-GemOx= Glofitamabi + gemtsitabiin + oksaliplatiin

⁹ Pola-BR= Rituksimab + bendamustiin + polatuzumabvedotiin

¹⁰ Eyre TA et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Kättesaadaval veebilehel <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2825%2900911-1> Külastatud jaanuar 2026

¹¹ NCCN Guidelines 1.2026 B-cell lymphomas. Kättesaadaval veebilehel https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf Külastatud jaanuar 2026

Kolmandas ravireas on kättesaadavad CAR-T rakuravi (alates 01.06.2026 teenus 468R) ja glofitamab (teenus 443R) koos obinutuzumabiga (kood 444R). Tafasitamab ning epkoritamab pole Eestis kättesaadavad.

1.1. Taotletav teenus

Glofitamab on CD20/CD3 vastane bispetsiifiline antikeha, mis on näidustatud¹²:

- kombinatsioonis gemtsitabiini ja oksaliplatiiniga retsidiveerunud või refraktaarse teisiti täpsustamata difuusse B-suurrakkklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kellele ei sobi autoloogne tüvirakkude siirdamine;
- monoterapijana retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enamat süsteemse ravi liini.

Glofitamabi monoterapiat on juba kantud tervishoiuteenuste loetellu kolmanda rea raviks, antud taotluse eesmärk on lubada kasutusele kombinatsioonravi glofitamab+gemtsitabiin+oksaliplatiin teises ravireas täiskasvanud patsientidel, kellele ei sobi autoloogne tüvirakkude siirdamine.

Glofitamabi kombinatsioonis gemtsitabiini ja oksaliplatiiniga efektiivsust ja ohutust taotletud näidustusel uuriti III faasi randomiseeritud uuringus STARGLO^{13,14}. Uuringusse kaasati 274 DBSRL täiskasvanut patsienti, kellel esines haiguse taasteke või ravivastuse puudumine pärast vähemalt ühte varasemat süsteemse ravi liini ning kes ei olnud ASCT-ks sobilikud kandidaadid. Patsiendid said, kas glofitamab - gemtsitabiin - oksaliplatiin ravi (Glofi-GemOx; n=183) või rituksimab - gemtsitabiin - oksaliplatiin ravi (R-GemOx; n=91)¹⁵. 63% olid varasemalt saanud ühte ravirida ja 37% kahte või enamat ravirida; ligi 65% olid varasemale ravile refraktaarsed.

¹² EMA SmPC. Kättesaadaval veebilehel <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/columvi> Külastatud jaanuar 2026

¹³ Abramson JS, et al. Sustained clinical benefit of glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab plus GemOx (R-GemOx) in patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): 3-year follow-up of STARGLO. Ettekanne ASH 2025 konverentsil (abstrakt #abs25-11363). <https://meetings-api.hematology.org/api/abstract/vmpreview/300008>

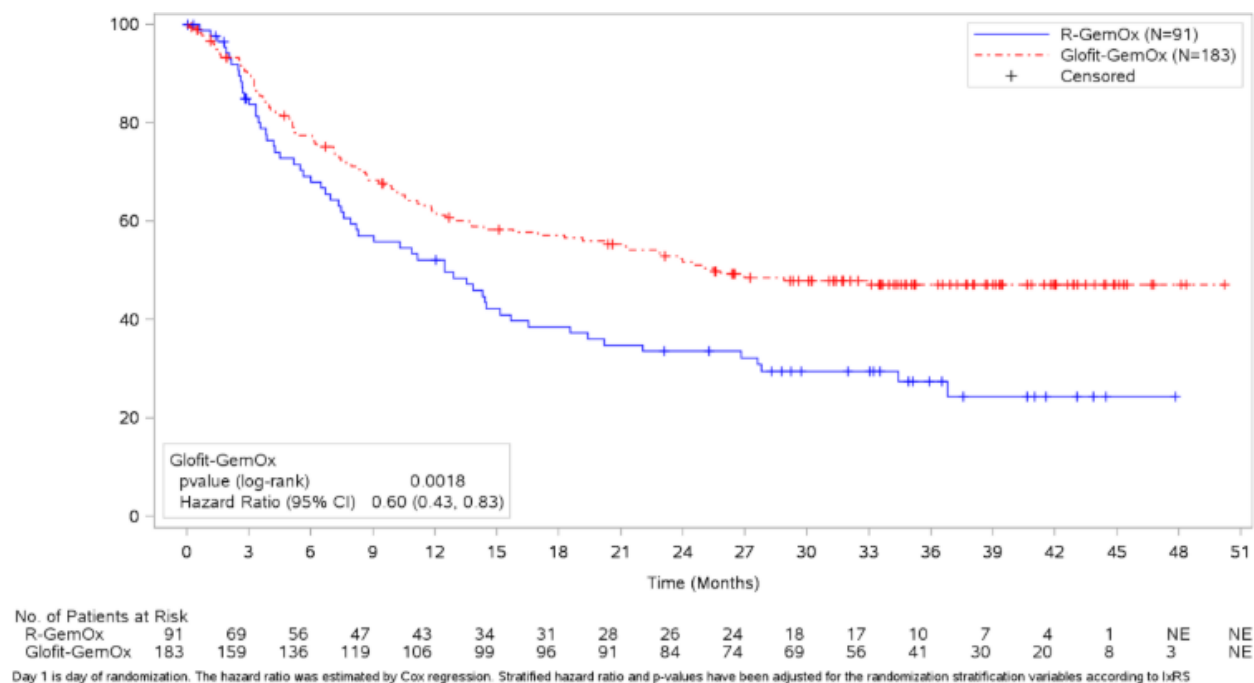
¹⁴ Abramson JS, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. Lancet 2024;404:1940–54. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)01774-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)01774-4/fulltext)

¹⁵ 8 tsükli Glofit-GemOx ravi, millele järgnes 4 tsükli glofitamabi monoravi. 1 tsükkel=21 päev

Tabel 1. STARGLO uuringu tulemused (mediaanne jälgimiseaeg 35,1 kuud)

	Glofi-GemOX (n=183)	R-GemOX (n=91)
Üldelulemus (OS), mediaan (kuud), esmane tulemusnäitaja	25,5	12,5
	Δ 13,0 kuud; HR 0,60, 95% UI: 0,43–0,83; p=0,0018	
36-kuu üldelulemus	47%	27%
IRC poolt hinnatud progressioonivaba periood (PFS), mediaan (kuud)	14,4	3,3
	Δ 11,1 kuud; HR 0,41, 95% UI: 0,29–0,57	
Täieliku ravivastuse määr, CR	59%	25%
Objektiivse ravivastuse määr, ORR	68%	41%
Ravivastuse kestus (DoR), mediaan (kuud)	NA	10,3

Joonis 2. Üldine elulemus (mediaanne jälgimisaeg 35,1 kuud)



Glofitamab-GemOx ei avaldanud negatiivset mõju tervisega seotud elukvaliteedile: mediaanaeg väsimuse, füüsilise funktsiooni ja lümfoomi sümptomite süvenemiseni oli glofitamab-GemOx'i ja R-GemOx'i rühmades sarnane. Samas vähenesid glofitamab-GemOx'i saanud patsientidel valu ja lümfoomi sümptomid kiiremini kui R-GemOx'i rühmas.

Glofitamabravi on seotud tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS) ja immuunefektorrakkude neurotoksilisuse sündroomi (ICANS) riskiga. Raskeid CRS-e esines 2,3%- ja ICANS-e 1%-l patsientidest.

Kuna otsesest võrdlust Pola-BR kombinatsiooniga teostatud pole, siis esitas taotleja kaudse võrdluse analüüsi. Tegemist oli tõenäosuspõhiste analüüside (propensity score analysis, PSA) meetodikaga¹⁶. Taotleja järeldus oli et, kuigi kaudsete võrdluste puhul on vea oht suur, viitavad analüüsi tulemused, et glofitamab-GemOx on r/r DLBCL 2. ravireas vähemalt sama tõhus kui Pola-BR.

Tabel 2. Kaudse analüüsi tulemused Glof-GemOx vs. pola-BR 2. raviliinis

	Tulemus, HR (hazard ratio) ja 95% UI
Üldelulemus (OS)	0,89 (0,63 - 1,22)
Progressioonivaba periood (PFS, IRC)	0,77 (0,55 - 1,06)
Täieliku ravivastuse määr, CR	0,73 (0,47 - 1,17)
Objektiivse ravivastuse määr, ORR	1,00 (0,61 - 1,63)
Ravivastuse kestus (DoR)	0,69 (0,42 - 1,09)
Täieliku ravivastuse kestus (DoCR)	0,50 (0,28 - 0,85)
Ravi katkestamine kõrvaloimete tõttu	OR 0,59 (0,27 - 1,24)

1.2. Alternatiiv

Eestis on teises ravireas alternatiivraviks:

- 308R Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteeraapiakuur
- 418R Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi ravi polatuzumabvedotiiniga, 10 mg

Teenuse 308R raames on DBSRL teises ravireas hüvitatud rituksimab kombinatsioon keemiaraviga (DHAP; ICE; GDP) ja rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga. GemOx raviskeem pole teenuse 308R kaudu rahastatud.

Teenuse 418R raames on teises ravireas ASCT mittesobivatele patsientidele kättesaadav Pola-BR skeem¹⁷.

Tabel 3. Tervisekassa statistika tervishoiuteenuste kasutamise kohta 2025. aastal

Kood	Teenuse nimetus	Arvete arv	Isikute arv	Teenuse kogus
418R	Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi ravi polatuzumabvedotiiniga, 10 mg	49	13	613
308R	Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteeraapiakuur	1423	346	1466
443R*	Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi ravi glofitamabiga, 2,5 mg	23	3	255
444R*	Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi ravi obinutuzumabiga, 1000 mg	4	4	4

* Teenus 443R glofitamab +/-444R obinutuzumabi ravi on mõeldud kolmanda rea raviks (pole antud kontekstis alternatiivideks)

¹⁶ Võrdluse kaasati Glofit-GemOx andmed STARGLO uuringust seisuga 16.02.2024 ja jälgimisaja mediaaniga 20,7 kuud ja Pola-BR registreerimisuuringu GO29365 individuaalsed patsiendi andmed (kuna polatuzumab on ka Roche toode)

¹⁷ ESMO 2025 ravijuhis soovib polatuzumabi ka esimeses ravireas, kuid Eestis pole selline kasutus rahastatud ning EMA müügiloajärgne näidustus on 1. kombinatsioonis R-CHP-ga eelnevalt ravimata DLBCL raviks täiskasvanud patsientidele; 2. kombinatsioonis RB-ga RR DLBCL raviks täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi vereloome tüvirakkude siirdamine.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Glofitamabi manustatakse intravenoosse infusioonina annuse ülestiitrimise skeemi järgi 21-päevaste tsüklitena, teenust osutatakse statsionaaris, päevastatsionaaris või keemiaravi päevaosakonnas. Ravi jätkatakse kuni haiguse progressioonini, vastuvõetamatu toksilisuseni või maksimaalselt 12 tsüklit (GemOx maksimaalselt 8 tsüklit).

Glofitamabi ühe 2,5mg viaali hinnaks on ■ eurot ja 10mg viaali hinnaks on ■ eurot (■ eurot per mg) hulgimüügihinnas käibemaksuga ja püsiallahindlusega.

Tabel 4. Glofitamab-GemOx ravimikulud

Tsükkel	Komponent	Viaalide kasutus	Maksumus ravitsükli eest (hulgimüügihinnas käibemaksuga ja uue püsiallahindlusega)
1	Eelravi obinutuzumabiga	1000mg	■ € (444R)
1	Glofitamab	1 x 2,5mg, 1 x 10mg (ehk 5 x 2,5mg)	■ €
1-8	Gemtsitabiin	1000mg/m ² ~	41 €
1-8	Oksaliplatiin	100mg/m ² ~	16 €
2-12	Glofitamab	1 x 30mg (ehk 12 x 2,5)	■ €
Kokku 1. tsükkel			■ € (koos obinutuzumabiga ■ €)
Kokku 2.-8. tsükkel			■ €
Kokku 9.-12 tsükkel			■ €

Kui arvestada glofitamabi maksimaalse 12 tsükliga, on ühe patsiendi kogu glofitamab GemOx ravimikulu koos obinutuzumabi eelraviga ■ eurot. Lähtudes aga kliinilise uuringu STARGLO andmetest, kus patsiendid said keskmiselt üheksa glofitamabi tsüklit, siis ühe patsiendi kulu on koos obinutuzumabi eelraviga ■ eurot. Sellele lisanduvad manustamiskulud (esimesed ravikuurid toimuvad statsionaaris). Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkloomfoomi ravi glofitamabiga 2.reas, kolmenädalase ravikuuri maksumuseks on keskmiselt ■ eurot, arvestades 9 tsükliga (ei arvestata obinutuzumabi sisse, mida kodeeritakse 444R teenusena).

Glofitamabi hulgimüügi ostuhinnad km-ta on saadaval 11 Euroopa riigist ning jäävad 2,5 mg viaali kohta vahemikku ■ eurot ja 10 mg viaali kohta vahemikku ■ eurot. Eestile pakutud hind on nendest soodsaim. Tuleb arvestada ka sellega, et eelmainitud hindade osas võib olla rakendatud peidetud allahindluse mehhanisme.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik NICE 2025¹⁸ soovitas glofitamab-GemOx kombinatsiooni retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B suurrakkklümfoomi raviks pärast ühte süsteemset ravi täiskasvanud ASCT mittesobivatele patsientidele (taotletud oli ainult teine rida). Kliinilised eksperdid tõdesid, et R-GemOx on selles ravietapis kõige sagedamini kasutatav raviskeem ja seega õige võrdlusravi. Pola-BR on ravivõimalus retsidiveerunud või refraktaarse haiguse korral patsientidel, kes ei sobi autoloogseks tüvirakkude siirdamiseks, kuid selle kasutamine teises raviliinis on vähenemas, peamiselt bendamustiini võimaliku negatiivse mõju tõttu hilisemale CAR-T rakuravile ja tänu sellele, et polatuzumabi kasutakse esimeses ravireas ning uuesti kasutus teises reas pole lubatud. Hoolimata kasutuse vähenemisest leidis NICE, et Pola-BR jääb siiski asjakohaseks võrdlusraviks teatud patsientide puhul, eriti neil, kes ei saanud esimeses raviliinis Pola-R-CHP-d. Võrdluseks R-GemOxiga oli esitatud kliiniline uuring STARGLO ning pola-BR-ga kaudne võrdlus. NICE märkis, et STARGLO uuringus said ainult 172/274 patsiendist teises reas glofitamabi, ning selle alarühma tulemusi kasutati ka mudelis. Arutati, kas STARGLO tulemused on ülekantavad NHS praktikale. Majandusmudelis muudeti sisendeid elulõpukuludes ning palliativset ravi saavate patsientide proportsiooni. Eksperdid ei nõustunud 3 aasta tervenemispunkti oletusega ning kasutasid kordusanalüüsis 6 aastast tervenemispunkti. Ebakindluse tõttu valis NICE tõenäosusliku (*probabilistic*) mitte deterministliku analüüsi otsuse tegemiseks.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Glofitamab GemOx kulutõhususe hindamiseks R/R DBSRL 2. raviliinis Eestis oludes on esitatud jaotatud elulemusmudel (*partitioned survival model*), mis võrdles glofitamab GemOx vs. R-GemOx ja vs. pola-BR. Mudel tugines STARGLO uuringu tulemustele võrdluses R-GemOx ja eelpool mainitud kaudsele võrdlusele vs. pola-BR. Analüüs on teostatud Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt. Mudeli ajahorisondiks on 60 aastat (*lifetime*). Kulused ja tulused diskonteeriti 3,5% määraga aastas. Mudelis kasutatud kasulikkuse (*utility*) väärtused põhinevad STARGLO uuringus kogutud EQ-5D-5L elukvaliteedi küsimustiku andmetele. Eestile esitatud mudelis pole arvestatud tootlikusse, kõrvaltoimete, palliativse ravi, progressiooni järgse ravi ja manustamise kuludega; toetava ravi osas arvestati hosiipitsi, statsionaarse ravi ja eriarstide vastuvõttude kuludega jne.

Tabel 5. Taotleja baasjuhtumi diskonteeritud tulemused

	Glofitamab-GemOx	R-GemOx	Täiendav vs. R-GemOx*	Täiendav vs. pola-BR**
Kulud	■€	■€	■€	■€
QALY	4,47	2,48	2,0	0,21
	ICER/QALY		vs. R-GemOx	vs. pola-BR

¹⁸ NICE TA1113. Kättesaadaval veebilehel <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1113>
Küllastatud jaanuar 2026

	Glofitamab- GemOx	R-GemOx	Täiendav vs. R- GemOx*	Täiendav vs. pola- BR**
			18 098 €	39 951 €

*Võrdlus põhineb STARGLO uuringu andmetel; **Põhineb kaudse võrdluse tõenäosuspõhisel analüüsil, kus püüti kaasata andmeid sarnastest patsientidest erinevatest uuringutest. See tähendab, et kaasati ainult osa uuringute andmetest.

Mudel on tundlik kasulikkuse väärtuste allika suhtes, pikaajaliste ellujääjate proportsioonide suhtes ja populatsiooni taustasuremuse suhtes (excess background mortality), üldelulemuse ekstrapoleerimismeetodi valiku suhtes ja ravi pikkuse oletuste suhtes.

Tervisekassa tegi mudelis järgmised muudatused:

A. Tervisekassa statistika järgi on polatuzumabi- ja glofitamabi- teenuste kasutajate keskmine vanus 72 aastat ning seda kasutati ka modelleerimisel (taotleja analüüsis oli keskmine vanus 64,8).

B. ja C. Tervisekassa leidis, et 60-aastane ajahorisont on mudeli jaoks liiga pikk, arvestades, et ravi vajavate patsientide keskmine vanus Eestis on 72 aastat ning uuringu elulemuse andmed on kättesaadavad ainult 3-aastase jälgimisperioodi kohta. Tervisekassa testis kahte stsenaariumi, mille puhul oli mudeli ajahorisont vastavalt 10 ja 15 aastat (A ja B vastavalt), sarnaselt pola-BR 2L+ ja glofitamabi 3L+ varasemates Ravimikomisjoni otsustes kasutatuga.

D. ja E. Taotleja eeldas, et glofitamabi kasutamisel saavutavad patsiendid pikaajalise remissiooni või tervenemise, kuid uuringu andmed on praegu olemas vaid kolme aasta kohta. Üldelulemuse kõver (joonis 2) hakkab küll näitama platoo kujunemist, kuid on veel vara öelda, kas glofitamabi kasutamine annab pikaajalise efekti. Tervisekassa testis stsenaariumi (D), kus eeldati tervenemist pärast kuut aastat, sarnaselt NICE'i poolt kasutatud lähenemisele. Samuti testiti stsenaariumi, kus tervenemist ei eeldata (E), kooskõlas varasemates glofitamabi (2024) ja epkoritamabi (2025) hinnangutes kasutatud meetodikaga.

F. Taotleja baasstsenaariumis kasutati ravilt lahkumiseni kuluva aja (TTOT) modelleerimiseks STARGLO või teiste võrdlusuuringute (st GO29365 ja NP30179) TTOT-andmeid, et kajastada tegelikku ravil viibimise kestust. Muude ravimeetodite puhul, mille kohta otsene TTOT-teave puudus, seati vastav TTOT võrdseks PFS-i jaoks valitud parameetrilise jaotusega, kuid piirati ravimi ravimiinfos (märgises) toodud ravispetsiifilise maksimaalse tsüklite arvuga. Tervisekassa testis oletust, et ravilt lahkumiseni kuluva aja modelleerimiseks kasutatakse kõigi ravivalikute puhul TTOT-andmete asemel progressioonivaba perioodi andmeid.

G. Ravi toime nõrgenemist (treatment effect waning) käesolevas taotleja baasstsenaariumis ei arvestata. Iga mudelitsükli jooksul hinnati elus püsinud ja ravi katkestanud patsientide osakaalu ravilt lahkumiseni kuluva aja (TTOT) andmete alusel, kasutades vajaduse korral STARGLO või teiste võrdlusuuringute (näiteks GO29365 ja NP30179) TTOT-andmeid. Aga kuna pikaajalised andmed on veel puudu, siis testiti oletust, kus raviefekt hakkab vähenema ühe aasta pärast ja läheb nulli 5 aasta pärast.

H. Tervisekassa hospiitsravi teenusele kehtib kulude piirang ning kuna mudelis ei olnud selge, kuidas seda piirangut rakendati, testiti stsenaariumi, kus päeva hinnaks on 0 eurot.

Tabel 6. Tervisekassa diskonteeritud tulemused

Stsenaarium	Täiendav vs. R-GemOx	Täiendav vs. pola-BR
A. Patsientide vanus 72 aastat	24 228	75 531
B. Ajahorisont 10 aastat	36 756	98 113
C. Ajahorisont 15 aastat	25 826	55 265
D. Tervenemispunkt peale 6 aastat	23 692	38 427
E. Pole tervenemispunkti	31 086	45 047
F. Ravikestus progressioonini	21 230	35 018
G. Raviefekt hakkab vähenema 1 aasta pärast ja null 5 aasta pärast	18 098	46 612
H. Hospiitpäeva ravi hind on 0 eurot	19 200	48 625
A+C+D	34 245	69 608
A+B+E+F+G+H	50 820	148 276

Kuna kaudes võrdluses Pola-BR-iga ületavad usaldusintervallid väärtuse 1 võib järeldada, et glofitamab-GemOx on retsidiveerunud/refraktaarse DLBCL-i teise rea ravis vähemalt sama tõhus kui Pola-BR, mistõttu viis Tervisekassa läbi ka lihtsustatud ravimikulude võrdluse. Selle kohaselt on glofitamab-GemOx-i ravimikulud keskmise ravikestuse korral ■% kõrgemad kui Pola-BR-il (6 tsükli Pola-BR vs 9 tsükli Glofi-GemOx) ning maksimaalse ravikestuse korral ■% kõrgemad (6 tsükli Pola-BR vs 12 tsükli Glofi-GemOx).

Tabel 7. Tervisekassa ravimikulude võrdlus

	Polatuzumab-BR	Glofitamab-GemOx
Kulu 1. tsükli kohta	■€	■€ (koos obinutuzumabiga)
Kulu 2. tsükli kohta	■€	■€
Kulu 3. tsükli kohta	■€	■€
Kulu 4. tsükli kohta	■€	■€
Kulu 5. tsükli kohta	■€	■€
Kulu 6. tsükli kohta	■€	■€
Kulu 7. tsükli kohta	0,00 €	■€
Kulu 8. tsükli kohta	0,00 €	■€
Kulu 9. tsükli kohta	0,00 €	■€
Kulu 10. tsükli kohta	0,00 €	■€
Kulu 11. tsükli kohta	0,00 €	■€
Kulu 12. tsükli kohta	0,00 €	■€

* kehapiindalana (BSA) kasutati väärtust 1,8 m² ning kehakaaluna - 75 kg

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul saaks Eestis taotletud näidustusel glofitamabi kasutada keskmiselt 18 patsiendil aastas. Arvutuskäik on järgmine: TAI andmetel saab Eestis DLBCL-i esmase diagnoosi ~100 patsienti aastas, ravi alustatakse ~90 patsiendil. Neist retsiveerub ~40% ehk 36 juhtu. Neist ~1/3-le ehk 12 juhul on võimalik teha autoloogne siirdamine ja ~2/3 ehk 24 patsienti ei ole autoloogse siirdamise kandidaadid. Viimastest on glofitamab-GemOx raviks sobilikud hinnanguliselt umbes 2/3 kuni 3/4 ehk 16-18 patsienti.

Glofitamab-GemOX asendab osaliselt senist Pola-BR ravi 2. ravireas (teenust 418R sai 2025 aastal 13 patsienti) ning rituksimabi ja kemoterapia kombinatsiooni, mis on glofitamab-GemOx ravist odavamad. Glofitamab-GemOx kulu oleks 18 patsiendi korral ■€ (arvestatud keskmiselt 9 glofitamabi tsükliga ja obinutuzumabiga esimeses tsüklis), kui suures mahus hakkaks see asendama Pola-BR skeemi või R-GemOx skeemi on raske prognoosida.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Patsiendi poolt tehtavad kulud transpordile ravimi manustamiseks keskusesse (vt Taotleva teenuse kirjeldus).

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline. Teenuse liigkasutamine tuleks rakendustingimustega välistada.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohalduvad tavapärased onkoloogilise keemiaravi tingimused.

Loetellu lisandumise korral tuleks luua uus teenuskood nimega „Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi ravi glofitamabiga, gemtsitabiiniga ja oksaliplatiiniga 2.reas, kolmenädalane ravikuur“.

Teenusele kehtiksid järgmised rakendustingimused: Tervisekassa võtab ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle retsiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomiga heas või rahuldavas üldseisundis (ECOG 0–2) täiskasvanud patsiendilt, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilik.

Glofitamabi koos gemtsitabiiniga ja oksaliplatiiniga kasutamise eest võtab Tervisekassa patsiendilt tasu maksmise kohustuse üle teise valiku kombinatsioonraviks maksimaalselt kuni 12 ravitsükli (12 kuuri glofitamabi ja 8 kuuri gemtsitabiini ja oksaliplatiini).

Muutma peaks ka teenuse 444R sõnastust lubades selle kasutamise koos uue glofitamab-GemOx teenusega.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	(Tervisekassa sõnastus) Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkklümfoomi ravi glofitamabiga, gemtsitabiiniga ja oksaliplatiiniga 2.reas, kolmenädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Roche Eesti OÜ ja Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	<ul style="list-style-type: none"> • 308R Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur • 418R Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkklümfoomi ravi polatuzumabvedotiiniga, 10 mg • 	
Kulutõhusus	Tervisekassa tulemused vs. R-GemOx: <ul style="list-style-type: none"> • ICER 34 245 €/QALY liberaalsemal stsenaariumil ning ICER 50 820 €/QALY konservatiivsemal stsenaariumil vs. Pola-BR: <ul style="list-style-type: none"> • ICER 69 608 €/QALY liberaalsemal stsenaariumil ning ICER 148 276€/QALY konservatiivsemal stsenaariumil 	Taotleja tulemused (60 aastane horisont) <ul style="list-style-type: none"> • vs. R-GemOx: 2,0 täiendavat kvaliteedile kohandatud eluaastat, ICER 18 098 €/QALY • vs. Pola-BR: 0,21 täiendavat kvaliteedile kohandatud eluaastat, ICER 39 951 €/QALY
Omaosalus	Puudub	
Vajadus	Patsientide arv Eestis: ~18 patsienti aastas Teenuse osutamise kordade arv aastas: ~9 ühe patsiendi kohta	
Teenuse piirhind	Keskmine glofitamab-GemOx kolmenädalase ravikuuri maksumus on ~███€	Sellele lisanduvad manustamiskulud, teenus 444R (obinutuzumab)
Kohaldamise tingimused	Ravi teostamise tingimusteks on: Tervisekassa võtab ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkklümfoomiga heas või rahuldavas üldseisundis (ECOG 0–2) täiskasvanud patsiendilt, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilik. Glofitamabi koos gemtsitabiiniga ja oksaliplatiiniga kasutamise eest võtab Tervisekassa patsiendilt tasu maksmise kohustuse üle teise valiku kombinatsioonraviks maksimaalselt kuni 12 ravitsükli (12 kuuri glofitamabi ja 8 kuuri gemtsitabiini ja oksaliplatiini).	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	███€ aastas	See on aastane müügiimaht (ilma obinutuzumabita ning arvestades 18 patsiendiga ja keskmiselt 9 tsükliga glofitamab-GemOX). Turuosa prognoosimine on keeruline. Samuti ei ole hetkel selged prognoositavate patsientide arv ja ravikestus.
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Roche Eesti OÜ ja Eesti Hematoloogide Selts taotlevad ravimiteenuse 443R väljakirjutamise tingimuste laiendamist tervishoiuteenuste loetelus. Taotluse eesmärk on laiendada ravimiteenust 443R teise raviritta, seniselt kolmandalt	

	<p>ravirealt. Kolmandas reas kasutatakse glofitamabi monoteraapiana, teises reas aga kombinatsioonis gemtsitabiini ja oksaliplatiiniga. Alternatiivideks siirdamiseks mittesobivatel patsientidel on keemiaravi ning ravi teise Roche'i preparaadiga – polatuzumabiga. Glofitamab-GemOx kombinatsiooni ohutus- ja efektiivsust antud näidustusel on uuritud III faasi randomiseeritud uuringus STARGLO, kuhu kaasati DBSRL-i patsiendid pärast vähemalt ühte varasemat süsteemse ravi liini, kes ei olnud sobilikud siirdamiseks. Patsientidest 63% oli saanud ühe varasema ravi ja 37% kaks või enam varasemat ravi; ligikaudu 65% olid refraktaarsed varasemale ravile. Uuringu tulemuste põhjal saavutati glofitamabi ja GemOx-i kombinatsiooniga statistiliselt oluline 13-kuune üldelulemuse paranemine võrreldes R-GemOx-raviga (25,5 kuud vs 12,5 kuud; HR 0,60; p = 0,0018). Nii uuringu populatsioon kui ka müügiloa järgne näidustus on laiemad kui ainult teise rea ravi, kuid käesolev taotlus (ning majanduslik analüüs) on suunatud just teise rea ravile. Võrdluseks polatuzumabiga, teise alternatiiviga, on olemas vaid kaudne võrdlus. Glofitamab-GemOx ravimikulud on ■% kallimad kui polatuzumabravil. Tervisekassa vähem konservatiivse kulutõhususe analüüsi tulemusel võidetakse uue glofitamab-GemOx kombinatsioon-raviga 1,37 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) võrreldes R-GemOx keemiaraviga ja 0,17 võrreldes polatuzumabraviga. Kulutõhususe määraks on 34 245 EUR/QALY vs. R-GemOx ja 69 608 EUR/QALY vs. polatuzumab. Prognoositav glofitamab-GemOx kasutavate patsientide arv on 16-18 patsienti aastas. Glofitamab-GemOx aastane müügimaht on ligi ■ eurot.</p>
--	---