

13.03.2022

Eesti Haigekassale

Eesti Hematoloogide Seltsi poolne lisainfo

Taotlus nr 1425 „Refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakkloomfoomi ravikuur polatuzumabi ja immuunkemoteraapiaga“

1. **Antud patsientide rühmale hetkel ravivalikud sisuliselt puuduvad, mistõttu on polatuzumab-vedotiin neile patsientidele väga vajalik lisaravivalik.**
 - Hetkeseisuga ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobimatute r/r DLBCL patsientide teise valiku raviks registreeritud ühtegi teist ravimit ega raviskeemi.

2. **Polatuzumabvedotiini efektiivsus vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobimatutel r/r DLBCL patsientidel on kliinilises uuringus GO29365 veenvalt kinnitatud.**
 - GO29365 on teadaolevalt esimene ja ainus randomiseeritud uuring, milles on näidatud üldelulemuse (OS) paranemist siirdamiseks mittesobilikel r/r DLBCL patsientidel. Seda nii patsientide kogupopulatsioonil kui ka erineva varasema ravikogemusega patsientide subgruppides. Seejuures olid nii üldelulemus (OS) kui progressioonivaba elulemus (PFS) paremad varasema ravi korral (2L vrs 3+L).
 - EHK-le esitatud andmed on kooskõlas EHS poolt esitatud taotluses kajastatud esmaste uuringutulemustega, kinnitades, et esmasel analüüsil kirjeldatud Pola-BR oluline paremus BR ravi ees nii OS, PFS, ravivastuse (sh täieliku ravivastuse, CR) saavutanute osakaalude kui ravivastuse kestuse (DOR) osas püsis ka 4-aastase jälgimisaja korral.
 - Fikseeritud kestusega (6 tsüklit) Pola-BR raviga saavutasid täieliku ravivastuse peaaegu pooled patsiendid, keskmine üldelulemuse mediaan oli üle 1 aasta (vrs 4,7 kuud BR-raviga), 28% patsientidest oli 2 aastat pärast ravi progressioonivabad.
 - Viimases avaldatud artiklis (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8791582/>), **mediaanjälgimisajaga 48 kuud on selge paranemine PFS ja OS näitajates pola + BR kohordis jätkuvalt jälgitav. 25% patsientidest on remissioon püsinud kauem kui 2 aastat.** Jääb selgusetuks, milliseid tulemusi soovib komisjon veel ära oodata. Polivy registreerimise aluseks olnud uuringu GO29365 randomiseeritud kontrollitud II faasi r/r DLBCL kohorti (rühmade C ja D) patsiendid on uuringu raviperioodi ammu lõpetanud, olemas on täielikud andmed ravi kestuse kohta ning enamik progresseerumissündmustest ja enamik OS-i sündmustest on juba toimunud
 - patsiendid värvati vahemikus 15.10.2014 - 10.06.2016
 - patsiendid said raviks kuus 21-päevast tsüklit Pola-BR või BR ravi ning olid ravi lõpetanud hiljemalt 2017. aastal
 - esmast tulemusnäitajat (IRC poolt hinnatud täielik ravivastus ravi lõpus) hinnati 6-8 nädalat pärast viimast raviannust > tulemused on hinnatud ja lõplikud
 - peamised teised tulemusnäitajad olid
 - objektiivne ravivastus (ORR) ravi lõpus > tulemused on hinnatud ja lõplikud
 - parim üldine ravivastus (BOR) > tulemused on hinnatud ja lõplikud
 - IRC poolt hinnatud ravivastuse kestus (DoR IRC) > viimase hindamise ajal oli randomiseeritud Pola-BR kohortis 10 pts (25%) jätkuvalt

DOR >25 kuu (26–49 kuud) > andmed ei ole lõplikud, kuid mediaan on teada

- IRC poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS IRC) > kuna viimasel *data cut off* oli osa pts-e veel elus, ei ole andmed veel päris lõplikud, aga mediaan on teada (nagu ka OS-I).

3. Polatuzumabvedotiini soovitavad rahvusvaheliselt aktsepteeritud ravijuhised.

- NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) ravijuhised soovivad Pola-BR kombinatsiooni r/r DLBCL korral vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobilikele kandidaatidele.
- Kui algselt soovitati polatuzumabvedotiini kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga pärast vähemalt 2 raviskeemi (vastavalt Polivy näidustusele USA-s selle registreerimisel 2019. aastal), siis alates 2020 jaanuarist (al v1.2021) alates teisest ravireast ning kui eelistatud raviskeemi vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobilike r/r DLBCL patsientide teises ja enamas raviliinis.

4. EHS ei saa nõustuda komisjoni väitega, et patsientide arvu prognoos on ebakindel.

- EHS on EHK-le korduvalt kinnitanud, et patsientide arv ei ületa taotluses prognoositut (18 patsienti).
- Patsientide arvu objektiviseerimiseks kaardistas SA PERH hematoloogiakeskus oma viimaste aastate DLBCL diagnoosiga patsiendid.

Aastatel 2017-2020 sai PERH-is esmase DLBCL diagnoosi (C83.3) 260 haiget, kellest:

- 27 patsienti (10%) ei kuulunud primaarselt ravile ja neil tehti sümptomaatilise ravi otsus
- 233 patsiendil (90%) alustati spetsiifilist ravi
- enamus ravitud patsiente tervistus 1. liini raviga (milleks oli 97% R-CHOP skeem ja 3% kiiritusravi, GMALL, BR või MATRIX)
- 2. liinis sai ravi 38 patsienti (16% ravitud patsientidest)
 - 16 patsiendil teostati autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine (neist 7 said siirdamise järel retsidiivi)
 - 22 patsienti ei kuulunud tüvirakusiirdamisele ja said muud teise rea ravi (BR 9, gemtsitabiin 4, platinapreparaadid 3, Pola-BR 1, kiiritusravi 3, muu 2 patsienti)
- 3. liinis sai ravi 9 patsienti (4% ravitud patsientidest) (gemtsitabiin 3, ibrutiniib, Pola-BR, piksantroon, BR, kiiritus, allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine a' 1 patsient)
- 4. liinis sai ravi 1 patsient (Pola-BR).

Võttes arvesse, et kaardistus hõlmas nelja aasta patsiente ning et PERH-is ravitakse 1/2...2/3 Eesti hematoloogilistest patsientidest, võiks Eestis olla **vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobilikke** DLBCL patsiente, kes vajavad

- 2. liini ravi – 8...11 patsienti aastas
- 3. liini ravi – 3...5 patsienti aastas.

S.t. kokku võiks Eestis potentsiaalseid Pola-BR ravi vajavaid patsiente olla igal aastal 11...16 ning kindlasti mitte üle 18.

Sarnaste suhtarvudega on ka 2021 aastal publitseeritud Rootsi populatsiooniuuring (<https://www.nature.com/articles/s41408-020-00403-1>), millesse on kaasatud rohkem kui 4000 patsiendi andmed ning tegu on väga kvaliteetse „real-life“ andmestikuga Rootsi lümfoomi registri baasil.

5. **2020. aasta augustis soovitas NICE kasutada polatuzumabvedotiini sisaldavat raviskeemi r/r DLBCL patsientidel, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilikud, hinnates seda antud haiguse korral kulutõhusaks.**
- NICE hinnangul vastab polatuzumabvedotiin elu pikendava ravi kriteeriumidele, kuna ravimata r/r DLBCL patsientide prognoos on halb (eeldatav mediaanelulemus 10 kuud) ja eluiga pikeneb raviga enam kui 3 kuud.