

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Hematoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu 50406
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	mari.punab@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	-
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	-
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Mari Punab
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	mari.punab@kliinikum.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakklümfoomi ravikuur polatuzumabi ja immuunkemoterapiaga
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)	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- 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)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Taotluse eesmärgiks on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus teenus, mis hõlmab endas kombineeritud ravi CD79b vastu suunatud antikeha ja ravimi konjugaadi polatuzumabvedotiini, rituksimabi ja tsütostaatikumiga (bendamustiin). Nimetatud teenuse kasutamine on nende retsidiveerunud või ravirefraktaarsete (r/r) difuusse B-suurrakklümfoomiga (*diffuse large B cell lymphoma*, DLBCL) patsientide raviks, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilikud kandidaadid.

Hetke seisuga ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobimatute r/r DLBCL patsientide teise valiku raviks registreeritud ühtegi ravimit ega raviskeemi. Sellistel patsientidel kasutatakse rituksimabi kombinatsiooni bendamustiiniga või muu nn. päästva keemiaraviskeemiga – DHAP, GemOx. Kolmanda valiku ravis DLBCL patsientidele efektiivne alternatiiv puudub.

Polatuzumabvedotiin kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga on ainuke raviskeem, mis on näidustatud tüviraku siirdamiseks sobimatute r/r DLBCL patsientide raviks. Kliinilistes uuringutes oli polatuzumabvedotiini, bendamustiini ja rituksimabi kombinatsioon tüviraku siirdamiseks sobimatutel r/r DLBCL patsientidel oluliselt efektiivsem kui praegu kasutatav alternatiivne teise valiku raviskeem BR, suurendades võrreldes BR-ga oluliselt täieliku ravivastuse saavutamise tõenäosust ning pikendades oluliselt nii progressioonivaba ja kui ka üldist elulemust.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

Polatuzumabvedotiin kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga on näidustatud retsidiveerunud ja refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilikud kandidaadid.

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressurside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C83.3 (Difuusne) suurrakklümfoom
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, eheloomust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Mitte-Hodgkini lümfoomid (<i>Non-Hodgkin Lymphoma, NHL</i>) on väga heterogeenne grupp lümfisüsteemi pahaloomulisi kasvujaid (WHO 2016 klassifikatsiooni järgi üle 60 erineva alatüübi), mille erinevaid alatüüpe iseloomustavad erinevad bioloogilised ja kliinilised tunnused.</p> <p>Raku tüübi järgi klassifitseeritakse NHL-i</p> <ul style="list-style-type: none"> - B-lümfotsüütidest lähtuvad ehk B-rakklümfoomid (85% NHL-ist) - NK (<i>natural killer</i>)/T-lümfotsüütidest lähtuvad ehk NK/T- rakklümfoomid (15% NHL-ist) <p>Lümfoomi erinevad alatüübid on erineva progresseerumiskiirusega, erineva prognoosiga ja vajavad erinevat ravi. Mitte-Hodgkini lümfoomide ravis kombineeritakse peamiselt keemiaravi ja bioloogilist ravi, harvem kasutatakse kiiritusravi. Intensiivse, kombineeritud raviga on suurem tõenäosus lümfoomist terveneda.</p> <p>NHL-i haigestumine on maailma eri regioonides väga erinev, olles arenenud riikides pea 2 korda kõrgem kui arengumaades. Eestis on GLOBOCAN 2018 andmeil 214 NHL-i esmasjuhtu aastas, 5-aasta levimus on Eestis 619.</p> <p>Difuusne B-suurrakklümfoom (DLBCL) on kõige sagedasem mitte-Hodgkini lümfoomide histoloogiline alatüüp, mis moodustab 30-48% (Eestis kuni 60%) kõigist NHL-i juhtudest. See on agressiivne lümfoom, mille ravita jätmine lõpeb enamasti kiiresti surmaga.</p> <p>DLBCL esmavaliku ravi standardiks on kombinatsioonraviga R-CHOP skeemi järgi (rituksimab kombinatsioonis tsüklofosfamidi, doksorubiini, vinkristiini ja prednisolooniga), millega terveneb lümfoomist umbes 60% patsientidest.</p> <p>30-40% patsientidest esineb kas esmane refraktaarsus kasutatud esmavaliku ravimitele või ravivastuse saavutamisele järgnev haiguse taasteke ehk retsidiiv, mis on DLBCL-i suhteliselt kõrge suremuse peapõhjuseks. Halvemaid ravitulemusi on kirjeldatud teatud kõrge riskiga patsiendirühmades, nt aktiveeritud B-rakulist tüüpi (<i>activated B-cell-like, ABC</i>) või MYC/BCL2 topeltekspressiooniga (<i>double-expressor lymphomas, DEL</i>) lümfoomi korral. Ravile mittereageerimise, lümfoomi esimese retsidiivi või algselt väga agressiivsete lümfoomi vormi korral kasutatakse noorematel ja oluliste terviseprobleemideta patsientidel teise valikuna nn. päästvaid raviskeeme (sagedamini rituksimabi kombinatsioonis platinapreparaatidel põhineva polükemoterapiaga, randomiseeritud uuringutes seni tõestatud ühegi raviskeemi paremust teiste suhtes) ja seejärel konsolidatsiooniks kõrgdoosis keemiaravi koos vereloome tüvirakkude siirdamisega (ASCT), millega võib lümfoomist tervistuda 30-40% ravitud patsientidest. Siirdamisjärgselt kirjeldatakse siiski haiguse retsidiive kuni 50% juhtudel.</p> <p>Vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobivatel patsientidel (vanus, kaasuvate haigused) kasutatakse teises ravireas ka rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni.</p> <p>Kolmandas ravireas efektiivset ja kindlat standardravi ei ole, ravitulemused on varasematest ridadest oluliselt halvemad ja prognoos äärmiselt halb (üldise elulemuse mediaaniga umbes 6 kuud).</p> <p>Hetkel on kolmandas ja enamas ravireas registreeritud vaid mõned ravimid: piksantroon ning CAR-T tüüpi immuunravimid aksikabtagentsiloleutseel ja tisageenlekleutseel. Kuigi CAR-T ravi on paljulubav, limiteerib nende ravimite kasutamist nende toksilisus, kõrge hind ja tootmisega kaasnev mitmenädalane ooteperiood, mis ei pruugi sobida võib kiirelt progresseeruva haigusega patsientidele.</p> <p>Nii on r/r DLBCL korral jätkuvalt olemas vajadus uute kõrgema efektiivsuse ja soodsa ohutusprofiiliga ravimite järele. Seda eriti juhtudel, kui tüvirakkude siirdamine kõne alla ei tule või</p>	

kui haigus on pärast siirdamist taastekkinud.

Alates 2018. aasta detsembrist on Euroopa Ravimiametis menetluses uue ravimi polatuzumabvedotiin müügiloa taotlus r/r DLBCL-i raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilikud kandidaadid.

Polatuzumabvedotiin on monoklonaalse antikeha ja ravimi konjugaat, mis on suunatud B-lümfotsüütide pinnaantigeeni CD79b vastu (on ekspresseeritud enamusel B-rakuliste tuumoritel, sh >95% DLBCL-dest). Antikeha-ravimi konjugaadiga on võimalik viia tugevatoimeline tsütotoksiline aine (monometüülauristiin E, MMAE) otse kasvajalistesse B-rakkudesse, maksimeerides toimet kasvajale ning vähendades tervete kudede kokkupuudet tsütotoksilise ainega. Kliinilistes uuringutes oli polatuzumabvedotiini sisaldav raviskeem r/r DLBCL korral oluliselt kõrgema efektiivsusega kui praegune alternatiivne raviskeem - rituksimabi ja bendamustiini kombinatsioonravi.

Polatuzumabvedotiini registreerimist Euroopa Liidus on oodata 2020. aasta alguses. Ameerika Ühendriikides registreeriti polatuzumabvedotiin raviminimetusena Polivy 2019. aasta juunis.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega.

Käesolevas taotluses refereeritakse polatuzumabvedotiini r/r DLBCL näidustuse registreerimise aluseks olevat uuringut GO29365 (ClinicalTrials.gov registreerimisnumber NCT02257567), täpsemalt selle II faasi r/r DLBCL kohorti.

GO29365 on rahvusvaheline mitmekeskuseline avatud disainiga Ib/II faasi uuring, mille II faasi r/r DLBCL kohortis hinnati rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust koos polatuzumabvedotiiniga või ilma polatuzumabvedotiini lisamiseta r/r DLBCL diagnoosiga patsientidel.

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Uuringu II faasi r/r DLBCL randomiseeritud kohorti kaasati 80 täiskasvanud patsienti,

- kellel esines biopsiaga kinnitatud r/r DLBCL (v.a. transformeerunud lümfoom) pärast vähemalt üht eelnevat ravirida,
- kelle *Eastern Cooperative Oncology Group* sooritusvõime skoor (ECOG PS) oli 0-2,
- kellel ei esinenud >1 astme perifeerset neuropaatiat (PN),
- kes ei sobinud raviarsti hinnangul vereloome tüvirakkude siirdamiseks või kellel eelnev tüvirakusiirdamine oli ebaõnnestunud.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 saama polatuzumabvedotiini koos bendamustiini ja rituksimabiga (Pola-BR; n=40) või ainult bendamustiini ja rituksimabi (BR; n=40).

Patsiendid stratifitseeriti viimase eelneva raviga

saavutatud ravivastuse kestuse järgi (≤ 12 kuud või > 12 kuud).

Patsientide ravieelsed demograafilised ja haigust iseloomustavad näitajad olid rühmade lõikes järgmised:

Tunnus*	Pola-BR (n = 40)	BR (n = 40)
Vanuse mediaan		
Aastat (vahemik)	67 (33-86)	71 (30-84)
Sugu		
Mehed	28 (70)	25 (62,5)
Naised	12 (30)	15 (17,5)
ECOG PS		
0-1	33 (82,5)	31 (77,5)
2	6 (15)	8 (20)
Teadmata	1 (2,5)	1 (2,5)
WHO 2016 klassifikatsioon (tsentraalse patoloogi hinnangul)		
DLBCL, täpsustamata	38 (95)	40 (100)
ABC (<i>activated B-cell-like</i>)	19 (47,5)	19 (47,5)
GCB (<i>germinal center B-cell-like</i>)	15 (37,5)	17 (42,5)
Burkitt'i lümfoom	1 (2,5)	0
Follikulaarne lümfoom	1 (2,5)	0
Siirdamiseks mittesobivuse peamine põhjus		
Vanus	13 (32,5)	19 (47,5)
Kaasuvad haigused	1 (2,5)	1 (2,5)
Sooritusvõime	0	2 (5)
Ebapiisav vastus päästvale ravile	12 (30)	9 (22,5)
Eelnev ebaõnnestunud siirdamine	10 (25)	6 (15)
Patsiendi keeldumine	2 (5)	2 (5)
Muu	2 (5)	1 (2,5)
Ann Arbori staadium III/IV	34 (85)	36 (90)
Prognostilise indeksi (IPI) skoor		
0	0	0
1	9 (22,5)	3 (7,5)
2	9 (22,5)	8 (20)
3	13 (32,5)	12 (30)
4	8 (20)	12 (30)
5	1 (2,5)	5 (12,5)
Suure kasvajakompleksi haigus (<i>bulky disease</i>) ($\geq 7,5$ cm)	10 (25)	15 (38)
Stratifikatsioonifaktor: Viimase eelneva raviga saavutatud ravivastuse kestus \leq 12 kuud	32 (80)	33 (82,5)
Varasemate raviridade arv		
Mediaan, vahemik	2 (1-7)	2 (1-5)
1	11 (27,5)	12 (30)
2	11 (27,5)	9 (22,5)
≥ 3	18 (45)	19 (47,5)
Eelnev vereloome tüvirakkude siirdamine	10 (25)	6 (15)
Eelnev bendamustiinravi	1 (2,5)	0
Eelnev anti-CD20-ravi	39 (97,5)	40 (100)
Refraktaarsus viimasele eelnenud ravile	30 (75)	34 (85)

* n (%), kui ei ole märgitud teisiti.

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>Kuus 21-päevast tsükli Pola-BR-ravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 375 mg/m² rituksimabi intravenoosselt 1.-6. tsükli 1. päeval <u>JA</u> - 90 mg/m² bendamustiini intravenoosselt 1. tsükli 2. ja 3. päeval ning 2.-6. tsükli 1. ja 2. päeval <u>JA</u> - 1,8 mg/kg polatuzumabvedotiini intravenoosselt 1. tsükli 2. päeval ning 2.-6. tsükli 1. päeval.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Kuus 21-päevast tsükli BR-ravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 375 mg/m² rituksimabi intravenoosselt 1.-6. tsükli 1. päeval <u>JA</u> - 90 mg/m² bendamustiini intravenoosselt 1. tsükli 2. ja 3. päeval ning 2.-6. tsükli 1. ja 2. päeval
4.2.4 Uuringu pikkus	Jälgimisaja mediaan oli 22,3 kuud.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Sõltumatu hindamiskogu (<i>Independent Review Committee, IRC</i>) poolt hinnatud täielik ravivastus (<i>complete response, CR</i>) ravi lõpus. Ravivastust hinnati positronemissioon-kompuuter-tomograafiaga (PET-CT), modifitseeritud Lugano kriteeriumite alusel. Lugano 2014 kriteeriumite järgi on täieliku ravivastuse aluseks PET skoor 1-3 ja negatiivne luuüdi biopsia. Ravivastust hinnati 6-8 nädalat pärast viimast raviannust.</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>IRC hinnangul saavutas täieliku ravivastuse oluliselt enam Pola-BR rühma patsiente kui BR rühmas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pola-BR rühmas 16 patsienti (40%) ja BR rühmas 7 patsienti (17,5%) (ravivastuse määra erinevus 22,5% (95% CI: 2,62 – 40,2); p = 0,026) - seejuures ühtis IRC hinnang > 90% ulatuses uurijate hinnanguga.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<p>Teisesteks tulemusnäitajateks olid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - objektiivne ravivastus (<i>objective response rate, ORR</i>) ravi lõpus, - parim üldine ravivastus (<i>best overall response, BOR</i>), - IRC poolt hinnatud ravivastuse kestus (<i>duration of response, DoR</i>), - IRC poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (<i>progression-free survival, PFS</i>). <p>Uuritavateks (exploratory) tulemusnäitajateks</p>

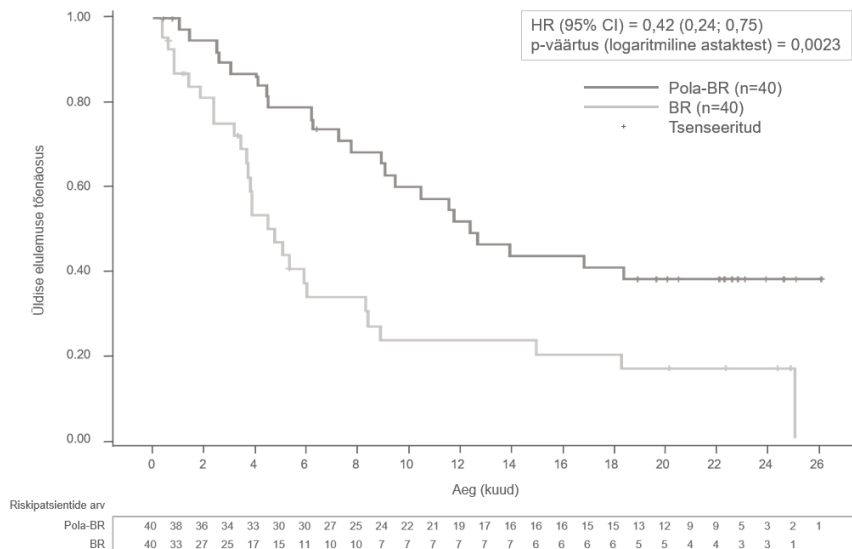
	olid: <ul style="list-style-type: none"> - uurijate poolt hinnatud DoR, - uurijate poolt hinnatud PFS, - üldine elulemus (<i>overall survival</i>, OS), - biomarkerite (nt päritolurakud [<i>cell of origin</i>, COO] ja immuunhistokeemiline värving DEL-le) hindamine.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	30.04.2018 seisuga, mil jälgimisaja mediaan oli 22,3 kuud, olid ravitulemused Pola-BR rühmas läbivalt oluliselt paremad kui BR rühmas. Polatuzumabvedotiini lisamisel BR-le täheldati (Pola-BR rühmas) kõrgemaid ravivastuse määrasid ning pikemat OS, PFS, DoR ja BOR võrreldes BR rühmaga. Tegemist on esimese randomiseeritud uuringuga, kus on näidatud OS paremust tüvirakkude siirdamiseks mittesobilikel r/r DLBCL patsientidel.

Efektiivsuse tulemused on kokku võetud järmises tabelis:

	Pola-BR (n = 40)		BR (n = 40)	
Ravivastus ravi lõpus (OR)	n	(%)	n	(%)
<u>IRC hinnangul</u>				
Objektiivne ravivastus	18	(45)	7	(17,5)
Täielik ravivastus	16	(40)	7	(17,5)
Osaline ravivastus	2	(5)	0	(0)
Stabiilne haigus	6	(15)	1	(2,5)
Progresseeruv haigus	8	(20)	10	(25)
Teadmata või mittehinnatav	8	(20)	22	(55)
<u>Uurijate hinnangul</u>				
Objektiivne ravivastus	19	(47,5)	7	(17,5)
Täielik ravivastus	17	(42,5)	6	(15)
Osaline ravivastus	2	(5)	1	(2,5)
Stabiilne haigus	1	(2,5)	0	
Progresseeruv haigus	12	(30)	26	(65)
Teadmata või mittehinnatav	8	(20)	7	(17,5)
Parim ravivastus (BOR)	n	(%)	n	(%)
<u>Uurijate hinnangul</u>				
Objektiivne ravivastus	28	(70)	13	(32,5)
Täielik ravivastus	23	(57,5)	8	(20)
Osaline ravivastus	5	(12,5)	5	(12,5)
Stabiilne haigus	1	(2,5)	2	(5)
Progresseeruv haigus	7	(17,5)	22	(55)
Teadmata või mittehinnatav	4	(10)	3	(7,5)
<u>IRC hinnangul</u>				
Objektiivne ravivastus	25	(62,5)	10	(25)
Täielik ravivastus	20	(50)	9	(22,5)
Osaline ravivastus	5	(12,5)	1	(2,5)
Stabiilne haigus	5	(12,5)	9	(22,5)
Progresseeruv haigus	6	(15)	8	(20)
Teadmata või mittehinnatav	4	(10)	13	(32,5)

Ravivastuse kestus (DoR)			
IRC hinnangul	mediaan, kuud (95% CI)	12,6 (7,2 - NE)	7,7 (4,0 – 18,9)
	HR (95% CI); p-väärtus	0,47 (0,19 – 1,14); p = 0,089	
Uurijate hinnangul	mediaan, kuud (95% CI)	10,3 (5,6 - NE)	4,1 (2,6 – 12,7)
	HR (95% CI); p-väärtus	0,44 (0,20 – 0,95); p = 0,0321	
Progressioonivaba elulemus (PFS)			
IRC hinnangul	mediaan, kuud (95% CI)	9,5 (6,2 – 13,9)	3,7 (2,1 – 4,5)
	HR (95% CI); p-väärtus	0,36 (0,21 – 0,63); p < 0,001	
Uurijate hinnangul	mediaan, kuud (95% CI)	7,6 (6,0 - 17,0)	2,0 (1,5 – 3,7)
	HR (95% CI); p-väärtus	0,34 (0,20 – 0,57); p < 0,001	
Üldise elulemus (OS)			
	mediaan, kuud (95% CI)	12,4 (9,0 - NE)	4,7 (3,7 – 8,3)
	HR (95% CI); p-väärtus	0,42 (0,24 – 0,75); p = 0,002	

- Üldise elulemuse (OS) mediaan oli Pola-BR rühmas oluliselt pikem: 12,4 kuud võrreldes BR rühma 4,7 kuuga. Risk surmaks oli Pola-BR rühmas 58% väiksem kui BR rühmas (HR = 0,42; 95% CI: 0,24 - 0,75; p = 0,0023). Andmete analüüsi ajal oli elus 11 Pola-BR ja 4 BR rühma patsienti.



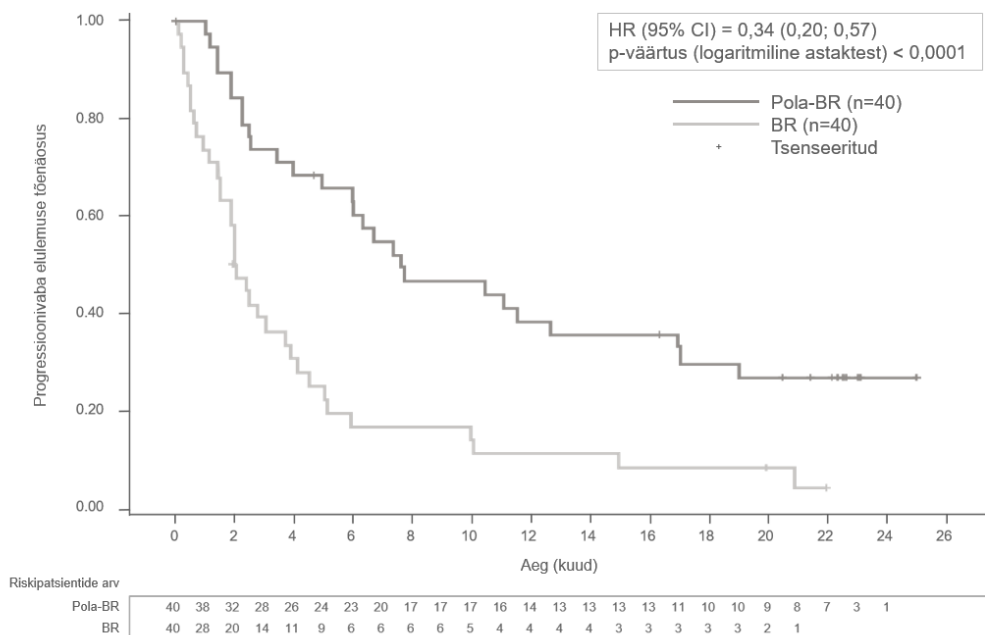
- *Post-hoc* analüüsil täheldati polatuzumabvedotiini lisamise elulemust parandavat mõju läbivalt kõigis testitud r/r DLBCL patsientide kliinilistes ja bioloogilistes alarühmades. Muuhulgas said polatuzumabvedotiini lisamisest raviskeemi kasu nii retsidiveerunud kui ravirefraktaarse haigusega patsiendid kui erineva varasema raviliinide arvuga patsiendid (kuigi ravitulemused olid paremad ühe varasema raviliini korral võrreldes kahe või enama varasema raviliiniga).

Uuringueelsed riskifaktorid	Kokku n	Pola-BR (n=40)			BR (n=40)			HR	95% CI	Pola-BR	BR
		n	Juhud	Mediaan (kuud)	n	Juhud	Mediaan (kuud)				
Kõik patsiendid	80	40	23	12.4	40	28	4.7	0.42	(0.24, 0.74)		
Vanuserühm (aastad)											
<65	31	17	10	10.6	14	9	3.8	0.47	(0.19, 1.19)		
≥65	49	23	13	13.9	26	19	5.1	0.39	(0.19, 0.79)		
Sugu											
Mehed	53	28	18	12.1	25	18	4.5	0.54	(0.28, 1.06)		
Naised	27	12	5	-	15	10	4.7	0.24	(0.08, 0.72)		
Rass											
Ameerika indiaanlased või Alaska põliselanikud	1	-	-	-	1	1	3.4	-	-		
Asiaadid	10	6	2	-	4	0	-	>999.99	(0.00, -)		
Müsliahahhised või afroameeriklased	3	3	2	4.4	-	-	-	-	-		
Valge rassi esindajad	57	26	15	12.6	31	23	4.7	0.40	(0.21, 0.77)		
Teadmata	9	5	4	9.0	4	4	4.1	0.26	(0.05, 1.49)		
Uuringueelne ECOG PS											
≥2	14	6	4	2.6	8	7	1.6	0.39	(0.10, 1.51)		
0 või 1	64	33	19	13.9	31	21	5.3	0.43	(0.23, 0.80)		
Ann Arbori staadium uuringuga liitumise ajal											
III/IV staadium	70	34	21	11.5	36	26	3.9	0.37	(0.21, 0.68)		
III staadium	10	6	2	-	4	2	-	0.70	(0.10, 4.98)		
Massiivne haigus											
Jah	25	10	7	11.8	15	12	3.7	0.50	(0.19, 1.13)		
Ei	55	30	16	13.9	25	16	5.3	0.43	(0.21, 0.86)		
Refraktaarne viimase eelneva vahivastase ravi suhtes											
Jah	64	30	19	9.5	34	24	3.9	0.48	(0.26, 0.89)		
Ei	16	10	4	-	6	4	8.3	0.32	(0.08, 1.33)		
Eelnevate lümfomivastaste raviliinide arv											
≥2	57	29	18	11.5	28	20	3.8	0.47	(0.25, 0.89)		
1	23	11	5	-	12	8	5.9	0.28	(0.08, 0.92)		
IPI uuringuga liitumise ajal											
≥3	51	22	15	10.5	29	22	3.9	0.44	(0.22, 0.86)		
<3	29	18	8	-	11	6	6.0	0.55	(0.19, 1.58)		
Eelneva lümfomivastase suhtes saavutatud ravivastuse kestus											
>12 kuud	14	8	3	-	6	4	13.3	0.41	(0.09, 1.83)		
≤12 kuud	66	32	20	10.5	34	24	3.9	0.43	(0.23, 0.79)		
Ekstranodaalne haaratus uuringuga liitumise ajal											
Jah	56	27	18	11.5	29	21	3.9	0.43	(0.22, 0.82)		
Ei	24	13	5	-	11	7	8.4	0.37	(0.12, 1.18)		
Eelnev tüvirakkude siirdamine											
Jah	16	10	6	13.9	6	3	5.3	0.73	(0.18, 2.95)		
Ei	64	30	17	11.6	34	25	4.5	0.38	(0.20, 0.72)		
Rakuline päritolu (tsentraalne hinnang)											
ABC	38	19	12	12.8	19	15	4.7	0.34	(0.15, 0.74)		
GCB	32	15	11	8.9	17	12	3.8	0.56	(0.24, 1.29)		

- **Progressioonivaba elulemus (PFS)** oli Pola-BR ravi saanud patsientidel võrreldes BR-ravitutega oluliselt tõusnud nii IRC kui uurijate (INV) hinnatuna.

IRC PFS mediaan oli Pola-BR rühmas üle kahe korra pikem kui BR rühmas (vastavalt 9,5 kuud *vrs* 3,7 kuud), risk haiguse progressiooniks oli Pola-BR rühmas 64% väiksem (HR = 0,36; 95% CI: 0,21 – 0,63; p = 0,0002). Polatuzumabvedotiini lisamise mõju progressioonivaba elulemuse parandamisele ilmnis läbivalt enamuses testitud r/r DLBCL patsientide alarühmades.

INV PFS mediaan oli Pola-BR rühmas üle kolme korra pikem kui BR rühmas (vastavalt 7,6 kuud *vrs* 2,0 kuud), risk haiguse progressiooniks oli Pola-BR rühmas 66% väiksem (HR = 0,34; 95% CI: 0,20 – 0,57; p < 0,0001).



- Ravivastuste määrad olid Pola-BR rühmas võrreldes BR rühmaga läbivalt paremad. Hinnatuna nii PET-CT alusel või ilma kui IRC või uurijate poolt oli Pola-BR rühmas enam täieliku või objektiivse ravivastuse saavutanud patsiente kui BR rühmas ning vähem progresseerunud haigusega patsiente.
IRC hinnangul saavutas objektiivse (täieliku või osalise) ravivastuse kui parima vastuse uuringu ajal 62,5% Pola-BR ja 25,0% BR rühma patsientidest. Täieliku ravivastuse kui parima vastuse saavutas vastavalt 50,0% ja 22,5% patsientidest.
Uurijate hinnangul saavutas objektiivse (täieliku või osalise) ravivastuse kui parima vastuse uuringu ajal 70,0% Pola-BR ja 32,5% BR rühma patsientidest. Täieliku ravivastuse kui parima vastuse saavutas vastavalt 57,5% ja 20,0% patsientidest.
Haiguse progressiooni esines Pola-BR rühmas vähem kui BR rühmas nii IRC kui uurijate hinnangul; progresseerunud haiguse sageduse osas IRC ja uurijate hinnangud mõnevõrra lahknesid, kuna uurijad ei vajanud kliinilise hinnangu jaoks kinnitavaid PET-CT kuvasid, aga IRC vajab ning kuva puudumisel hinnati patsiendid IRC poolt puuduvateks/ mittehinnatavateks.
- Ravivastuse kestuse (DoR) mediaan oli Pola-BR rühmas pikem nii IRC kui uurijate poolt hinnatuna.
IRC hinnatud DoR mediaan oli Pola-BR rühmas 12,6 kuud ja BR rühmas 7,7 kuud (HR=0,47; 95% CI: 0,19 – 1,14; p=0,089)
Uurijate hinnatud DoR mediaan oli Pola-BR rühmas 10,3 kuud ja BR rühmas 4,1 kuud (HR=0,44; 95% CI 0,2-0,95; p=0,0321); sh oli 7 (18%) Pola-BR rühma patsiendil ravivastus püsinud üle 20 kuu ja nad olid andmete analüüsimise ajal täielikus remissioonis.
- Biomarkerite analüüsil ei ilmnunud seost CD79b ekspressiooni taseme ja kliiniliste tulemusnäitajate vahel. Samas täheldati, et polatuzumabvedotiini lisamine BR-le parandas ravitulemusi erineva rakulise päritolu korral (nii aktiveeritud B-rakulist tüüpi kui idutsentri B-rakulist tüüpi DLBCL alarühmas) ning olenemata DEL-staatusest (nii DEL kui mitte-DEL patsientide alarühmas).

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Nii Pola-BR kui BR rühmas oli üks patsient, kes ei saanud uuringuravi. Seetõttu on ohutuse populatsiooni suuruseks 78 patsienti (kummaski rühmas 39 patsienti).

Ravi lõpuleviimise määr oli Pola-BR rühmas oluliselt kõrgem kui võrdlusrühmas (vastavalt 46,2% ja 23,1%), nagu ka saadud ravitsüklike mediaanarv (vastavalt 5 ja 3), tingituna peamiselt haiguse progresseerumise kõrgemast määrast BR rühmas. Haiguse progressiooni tõttu lõpetas ravi 15,4% Pola-BR ja 53,9% BR rühma patsientidest. Kõige sagedasemaks ravi lõpetamise põhjuseks Pola-BR rühmas olid kõrvaltoimed (33,3%).

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid Pola-BR-ravi saanud patsientidel aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia, perifeerne neuropaatia, kõhulahtisus, väsimus, palavik ja iiveldus. Kõige sagedasemad (vähemalt 10%-l Pola-BR ravi saanud patsientidest esinenud) kõrvaltoimed ja nende

võrdlus BR rühmaga olid järgmised:

Kõrvaltoime	Pola-BR (n = 39)		BR (n = 39)	
	n	%	n	%
Vere ja lümfisüsteemi häired				
Neutropeenia	21	53,8	15	38,5
Aneemia	21	53,8	10	25,6
Trombotsütopeenia	19	48,7	11	28,2
Leukopeenia	5	12,8	5	12,8
Lümfopeenia	5	12,8	0	-
Febriilne neutropeenia	4	10,3	5	12,8
Seedetrakti häired				
Kõhulahtisus	15	38,5	11	28,2
Iiveldus	12	30,8	16	41,0
Kõhukinnisus	7	17,9	8	20,5
Oksendamine	7	17,9	5	12,8
Ülakõhuvalu	5	12,8	2	5,1
Kõhuvalu	4	10,3	4	10,3
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Väsimus	14	35,9	14	35,9
Palavik	13	33,3	9	23,1
Külmavärinad	4	10,3	3	7,7
Asteenial	4	10,3	6	15,4
Infektsioonid ja infestatsioonid				
Pneumoonia	5	12,8	4	10,3
Uuringud				
Kehakaalu langus	5	12,8	3	7,7
Ainevahetus- ja toitumishäired				
Söögiisu vähenemine	10	25,6	8	20,5
Hüpoalbumineemia	5	12,8	2	5,1
Hüpokaleemia	4	10,3	3	7,7
Närvisüsteemi häired				
Perifeerne neuropaatia (PN)	9	23,1	1	2,6
Sensoorne PN	6	15,4	0	-
Pearinglus	5	12,8	3	7,7
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
Köha	6	15,4	8	20,5
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Sügelus	5	12,8	4	10,3

Kõrvaltoimed, mille sagedus oli Pola-BR rühmas $\geq 10\%$ kõrgem kui BR rühmas, olid neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, lümfopeenia, kõhulahtisus, palavik, perifeerne neuropaatia (PN) ja sensoorne PN.

Pola-BR rühmas 17 patsiendil (43,6%) kirjeldatud perifeerne neuropaatia oli 11 juhul 1. ja 6 juhul 2. raskusastme PN; ühtegi 3.-5. raskusastme PN-i juhtu kummaski rühmas ei kirjeldatud. Jälgimisaja lõpuks oli PN 10 juhul paranenud ja 1 juhul vähenenud. 2 patsiendil (5,1%) langetati PN tõttu polatuzumab-vedotiini annust; mõlemal juhul oli tegu 2. raskusastme PN-ga, mis mõlemal juhul paranes.

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Rasked kõrvaltoimed

Raskeid (3. või enama raskusastmega) kõrvaltoimeid raporteeriti Pola-BR-ravi saanud patsientidel enam kui võrdlusrühma patsientidel (84,6% *vrs* 71,8%), kusjuures erinevus oli tingitud peamiselt 3.-4. raskusastme tsütopeeniate (aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia) kõrgemast esinemissagedusest Pola-BR rühmas. Sagedasemad (vähemalt 5%-l uuritavatest esinenud) 3.-5. raskusastme kõrvaltoimed olid järgmised:

Kõrvaltoime	Pola-BR (n = 39)		BR (n = 39)	
	n	%	n	%
Vere ja lümfisüsteemi häired				
Neutropeenia	18	46,2	13	33,3
Trombotsütopeenia	16	41,0	9	23,1
Aneemia	11	28,2	7	17,9
Febriilne neutropeenia	4	10,3	5	12,8
Lümfopeenia	5	12,8	0	-
Leukopeenia	3	7,7	3	7,7
Infektsioonid ja infestatsioonid				
Pneumoonia	3	7,7	1	2,6
<i>Herpes zoster</i>	0	-	1	2,6
Ainevahetus- ja toitumishäired				
Hüpokaleemia	3	7,7	1	2,6
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Lööve	0	-	3	7,7

3.-4 raskusastme aneemiat ja trombotsütopeeniat esines Pola-BR rühmas küll enam, kuid transfusioonide sagedus oli Pola-BR ja BR rühmades sarnane (erütrotsüüdid: 25,6% *vrs* 20,5%; trombotsüüdid: 15,4% *vrs* 15,4%).

Ka 3.-4. raskusastme neutropeeniat esines Pola-BR rühmas enam kui võrdlusrühmas (46,2% *vrs* 33,3%). Samas oli 3.-4. raskusastme infektsioonide ja infestatsioonide esinemissagedus rühmade lõikes sarnane (23,1% Pola-BR *vrs* 20,5% BR rühmas). Granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori (GCSF) kasutamine oli jäetud uurija otsustada; vähemalt ühe annuse GCSF-i sai 71,8% Pola-BR ja 61,5% BR rühma patsientidest.

Ühtegi 3.-5. raskusastme PN-i juhtu kummaski rühmas ei kirjeldatud.

Surmajuhtumeid esines Pola-BR rühmas vähem kui BR rühmas (23 *vrs* 28). Haiguse progressiooni tõttu suri Pola-BR rühmas vähem patsiente kui BR rühmas (vastavalt 14 *vrs* 17 patsienti). Ka surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines Pola-BR rühmas vähem (9 Pola-BR ja 11 BR rühma patsiendil). Kõige sagedasemaks surma põhjustanud kõrvaltoimeks oli infektsioon (4 Pola-BR ja 4 BR rühma patsiendil). Mitmed fataalsed kõrvaltoimed tekkisid pärast haiguse progresseerumist.

Võimalikud tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioonid Tuumori lüüsi sündroom Müelosupressioon Perifeerne neuropaatia Infektsioonid
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi <i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i>	
<p><u>Infusiooniga seotud reaktsioonide (IRR)</u> ennetamiseks eelneb polatuzumabvedotiini infusioonile premedikatsioon antihistamiinikumiga ja antipüreetikumiga. IRR-de ravi sõltub reaktsiooni raskusest. Kerged ja keskmise raskusega reaktsioonid tavaliselt ravi ei vaja ja taanduvad infusiooni aeglustamise või ajutise peatamise järgselt. Raske või eluohtliku reaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon otsekohe lõpetada ja patsient peab saama sobivat ravi (adrenaliin, antihistamiinikumid, kortikosteroidid, kopsude kunstlik ventilatsioon vm). Eluohtliku reaktsiooniga patsientidel tuleb ravi polatuzumabvedotiiniga alaliselt lõpetada. Raskete reaktsioonide korral võib ravi jätkata ja infusiooni uuesti alustada alles pärast kõigi sümptomite taandumist ning vähendatud kiirusega.</p> <p><u>Tuumori lüüsi sündroomi (TLS)</u> ennetamiseks rakendatakse enne polatuzumabvedotiin-ravi alustamist tavapäraseid profülaktilisi meetmeid: intensiivset hüdratatsiooni ja allopurinooli. TLS-i väljakujunemisel võib olla vaja manustada rasburikaasi (THT kood 490R). Patsientidel, kellel on kõrgem risk TLS-i tekkeks (nt suure kasvajakoomus ja/või kiiresti prolifereruv kasvaja), võidakse kaaluda rasburikaasi profülaktilist kasutamist (THT kood 490R).</p> <p><u>Müelosupressiooni</u> korral tuleb polatuzumabvedotiini, bendamustiini ja rituksimabi annuseid vastavalt tsütopeenia raskusele kohandada (erandina ei pruugi juhtudel, kui müelosupressiooni esmane põhjus on lümfoom, bendamustiini annust vähendada). 3. või 4. raskusastme neutropeenia ja trombotsütopeenia korral võib olla vaja ravimite manustamine edasi lükata või lõpetada. <u>Sügava neutropeenia</u> korral võib olla vajalik ravi granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktoriga (filgrastiim, THT kood 304R).</p> <p><u>Perifeerne neuropaatia (PN)</u> 2.-3. raskusastme PN korral tuleb ravi polatuzumabvedotiiniga katkestada kuni neuropaatia taandumiseni raskusastmeni ≤ 1. Seejärel võib olla võimalik jätkata ravi polatuzumabvedotiini vähendatud annusega. 4. raskusastme PN korral ravi polatuzumabvedotiiniga lõpetatakse. <u>Infektsioonide</u> ravi toimub vastavalt konkreetsele infektsioonile ja kohalikule ravipraktikale. Vastavalt olukorrale võib olla vaja kasutada nt antiviraalseid, antibakteriaalseid ravimeid ja/või sümptomaatilist ravi. Polatuzumabvedotiin-ravi ajal tuleb kaaluda infektsioonivastast profülaktikat. Aktiivse raske infektsiooni esinemisel ei tohi polatuzumabvedotiini manustada. Raskete infektsioonide tekkimisel tuleb ravi polatuzumabvedotiiniga ja igasugune samaaegne kemoterapia lõpetada.</p>	
4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</u></i>	
Ei ole kohane, kuna tõendus põhise andmed kliiniliste uuringute alusel on olemas ja eespool kirjeldatud.	

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu
Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Ravimiteenus	Ritüksimab kombinatsioonis bendamustiiniga	Sisaldub tervishoiuteenuses 308R
2. Ravimiteenus	Ritüksimab kombinatsioonis keemiaraviga (DHAP; ICE; GDP)	Sisaldub tervishoiuteenuses 308R

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

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

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1.NCCN	2019	Polatuzumab/bendamustiin/ritüksimab kombinatsioon näidustatud siirdamiseks mittesobivatele patsientidele pärast kahte eelnevat ravirida	2A
		Teises ja järgnevatel raviridadel Bendamustiin±ritüksimab DA-EPOCH±ritüksimab GDP±ritüksimab GemOx±ritüksimab CEPP või CEOP±ritüksimab	2B 2A 2A 2A 2A

5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

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

FDA ja EMEA on kinnitanud polatuzumabvedotiini-RB näidustuse r/r DLBCL ravivastavalt juunis ja novembris 2019 a. ning taotletav raviteenus ei sisaldu veel enamuses taotlejale kättesaadavates ravijuhistes. Taotletav teenus on mõeldud vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobivatele ravirefraktaarsetele/retsidiveerunud difuusse B-suurrakkklümfoomiga patsientidele, kellel praegu kasutatakse erinevates ravijuhistes sarnaseid teise ja enama raviviisi skeeme. Nende erinevate raviskeemide tulemuslikkuse võrdlus antud patsientide rühmas on analüüsitud rahvusvahelises mitmekeskuselises retrospektiivses uuringus SCHOLAR-1, kus üldise ravivastuse määr oli 26% (täielik remissioon 7%) ning üldise elulemuse mediaan 6,3 kuud. RB ja

polatuzumabvedotiini –RB võrdlus on toodud taotluses eelpool (vastavalt üldise ravivastuse määr 18% vs 45%, täisremissioon 18% vs 40%, keskmine progressioonivaba elulemuse mediaan 2 kuud vs 8 kuud, üldise elulemuse mediaan 5 kuud vs 12 kuud).

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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

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

Polatuzumabvedotiin tuleb enne manustamist lahustada steriilse süsteveega ja lahjendada intravenoosse infusiooni kotis, mis sisaldab 0,9% naatriumkloriidi lahust, 0,45% naatriumkloriidi lahust või 5% glükoosilahust.

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

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

Polatuzumabvedotiini soovitatav annus on 1,8 mg/kg iga 21 päeva järel kombinatsioonis bendamustiini, ja rituksimabiga 6 tsükli vältel. Koos polatuzumabvedotiiniga manustamisel on bendamustiini soovitatav annus 90 mg/m² ööpäevas iga tsükli esimesel ja teisel päeval ning rituksimabi soovitatav annus on 375 mg/m² iga tsükli esimesel päeval.

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

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

Kui ravimi manustamise ajal ilmnevad infusiooniga seotud reaktsioonid, tegutsetakse vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttes toodud juhistele.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

Teenuse osutaja on piirkondlik haigla, kus on tingimused ja kogemused raviks monokloonsete antikehadega ning keemiaravi läbiviimiseks.

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>	Teenuse 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 <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>	Ühe patsiendi ravi polatuzumabvedotiini ja BR-ga koosneb kuuest 21-päevase intervalliga ravitsüklist.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
Teenust osutavad spetsialiseerunud hematoloogid ja manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Teenuse osutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Teenust ei ole Eestis osutatud.
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
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	18	6	108
2. aasta	18	6	108
3. aasta	18	6	108
4. aasta	18	6	108
<p>9.3 Prognoosi aluse selgitus</p> <p><i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i></p> <p>Polatuzumabvedotiiniga ravi saavate patsientide arv on hinnatud lähtudes mitte-Hodgkini lümfoomide esmasjuhtude arvust aastas Eestis, difuusse B-suurrakklümfoomi osakaalust selles ning kirjanduses avaldatud rahvusvahelistest andmetest ravitulemuste ja refraktaarsete/retsidiiveerunud haigusjuhtude osas.</p> <p>Teenust vajavate patsientide arv aastate lõikes ei muutu. Iga patsient saab maksimaalselt 6 polatuzumabvedotiini sisaldavat ravikuuri</p>			
<p>9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel</p> <p><i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviastutused.</i></p>			
9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Hematoloogia	66,6%	
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Hematoloogia	33,3%	

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
<p>10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Lisanduvad tervishoiuteenused ei erine tavapäraselt keemiaravi saavate patsientide jälgimisel ja ravimite manustamisel kasutatavatest:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eriarsti korduv vastuvõtt (kood 3004) või - Tervishoiuteenused päevaravis (kood 3075) või - Sisehaiguste voodipäev (kood 2065). - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine (kood 7419)
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Alternatiivse teenuse kasutamisel lisanduvad tervishoiuteenused ei erine polatuzumabvedotiini kasutamisel lisanduvatest teenustest.</p>
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda	Taotletav teenus asendab osaliselt teenuskoodis 308R

<p>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></p>	<p>olevaid raviskeeme.</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>Taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuskoodis 308R olevate raviskeemide asendamisega uue efektiivsema raviskeemiga.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>Teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite vajadus ei erine teiste imuunkeemiaravi skeemide kasutamise kulust.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Kaasnevad tervishoiuteenused ei erine praegusest alternatiivist.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Selliseid tõenduspõhiseid uuringuid ei ole läbi viidud.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Selliseid andmeid ei ole. Töövõimetuslehel viibimise aeg sõltub eelnevast haiguse kulust ja patsiendi seisundist.</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

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

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

Polatuzumabvedotiin registreeritakse Euroopa Liidus eeldatavalt 2020. aasta jaanuaris (Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee positiivne hinnang anti CHMP 11.-14.11.2019 koosolekul), mistõttu ei ole ravimi hind hetkel teada.

Ravimi hinna küsimuses palume pöörduda ravimi müügiloa hoidja poole.

Kontaktandmed: kadri.maegi-lehtsi@roche.com

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Polatuzumabvedotiin registreeritakse Euroopa Liidus eeldatavalt 2020. aasta alguses, mistõttu ei ole ravimi hind hetkel teada.

Ravimi hinna küsimuses palume pöörduda ravimi müügiloa hoidja poole.

Kontaktandmed: kadri.maegi-lehtsi@roche.com

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 <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Ühendkuningriik (NICE)		Polatuzumabvedotiini kulutõhususe analüüs on hindamisel, publikatsioon on oodata 08.04.2020 https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10463
Šotimaa (SMC)		Ei ole polatuzumabvedotiini kulutõhusust veel hinnanud.
Kanada (pCODR)		Ei ole polatuzumabvedotiini kulutõhusust veel

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

⁹ Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

		hinnanud
Austraalia (PBAC)		Ei ole polatuzumabvedotiini kulutõhusust veel hinnanud
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>		
Patsiendi omaosalus ei ole vajalik.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i></p>	<p>Tervishoiuteenuse väärkasutamine on vähetõenäoline. Kuna teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev keemiaravi ja ravitüsistuse kõikides üksikasjades, on tagatud teenuse optimaalne ja õige kasutamine.</p>
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i></p>	<p>Teenus liigkasutamine on vähetõenäoline, kuna teenuse osutamise näidustus ning ravi kestus on reglementeeritud.</p>
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p> <p><i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i></p>	<p>Patsiendi isikupäral puudub mõju ravi tulemustele.</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Ei</p>
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused</p> <p><i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i></p>	
<p>Teenust osutavad piirkondlikud haiglad, kus on olemas infrastruktuur, kompetents ja võimekus immuunkeemiaravi läbiviimiseks ja võimalike kõrvaltoimete raviks. Muid kohaldamise tingimusi ei ole.</p>	

13. Kasutatud kirjandus
<p><i>Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:</i></p> <p><i>Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.</i></p> <p><i>Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.</i></p>

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

1. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/233-estonia-fact-sheets.pdf>, päring november 2019;
2. https://www.tai.ee/images/Vahihaigestumus_Eestis_2016.pdf
3. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Journal of Clinical Oncology. Published online November 06, 2019. DOI: 10.1200/JCO.19.00172 PMID: 31693429;
4. NCCN Guideline with NCCN Evidence Blocks™ - B-Cell Lymphomas Version 5.2019: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell_blocks.pdf
5. Crump M et al Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 130 (16); 1800-1808, 2017.
6. Chaganti, S et al Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. BJH 174(1), 2016
7. Tilly H. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5), 2015

Taotluse esitamise kuupäev	29.11.2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Ain Kaare
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>	Ei ole kohane