

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE
TAOTLUS**

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Hematoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa 8, Tartu 50406
1.3 Taotleja telefoninumber	-
1.4 Taotleja e-posti aadress	■
1.5 Kaastaotleja	Roche Eesti OÜ
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	■
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Mari Punab
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	■
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	■

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkklümfoomi ravi glofitamabiga, 2,5 mg
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁵
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁶

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 – ravi kasvajarakkude hävitamise organismi enda T-rakke kaasava CD20/CD3-vastase bispetsiifilise antikehaga glofitamab - ning parandada sellega retsidiveerunud või ravirefraktaarse difuusse B-suurrakk-lümfoomiga (r/r DLBCL) patsientide ravivõimalusi.

Glofitamab on näidustatud r/r DLBCL-i raviks patsientidele, kes on saanud eelnevalt vähemalt kaks ravirida ehk alates kolmandast ravireast. Selliseid patsiente on vähe (kuna enamus patsiente ei jõua 1. või 2. ravireast kaugemale), kuid nende ravivõimalused on väga piiratud ja ravitulemused olemasolevate võimalustega kesised. Eestis hetkel DLBCL-i kolmandas raviliinis rahastatud rituksimabi-bendamustiini kombinatsioon ja piksantroon on sisuliselt suboptimaalne ravi, mis on suunatud palliatsioonile ja mitte tervistumisele. Seetõttu on uued efektiivsed ravivõimalused r/r DLBCL ravis väga oodatud.

Glofitamabi II faasi kliinilises uuringus NP30179 saavutas r/r DLBCL 3+ raviliini eelnevalt tugevalt ravitud ja kõrge ravirefraktaarsusega raske haigusega patsientidest 52% ravivastuse ja 39% täieliku ravivastuse, mis on oluliselt parem kui praeguste ravivõimaluste korral. Täieliku ravivastuse määr oli ühtlane kõigis eeldefineeritud patsientide alarühmades, sh >65-aastastel patsientidel ja patsientidel, kes olid saanud eelnevalt CAR-T-raku ravi ja autoloogse tüvirakkude siirdamise. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli 12,6-kuulise jälgimisaja mediaani korral 5 kuud. 12. kuul oli elus 50% patsientidest. Raviefekt püsis ka pikema, 2-aastase jälgimisperioodi korral.

Glofitamabi monoterapia on r/r DLBCL ravi 3+ liinis praegustest ravivõimalustest oluliselt efektiivsem, hallatava ohutusprofiiliga ja fikseeritud ravikuuri pikkusega ravi, mille lisamine tervishoiuteenuste loetellu aitaks oluliselt parandada r/r DLBCL-iga Eesti patsientide ravivõimalusi.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, v.a. juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi eri näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.

Columvi (glofitamab) monoterapiana on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakk-lümfoomi (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enam süsteemset ravi liini.¹

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

C83.3
(Difuusne) suurrakk-lümfoom

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, ehulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

Difuusne B-suurrakklümfoom (DLBCL) on kõige sagedasem mitte-Hodgkini lümfoomide (*non-Hodgkin lymphoma*, NHL) histoloogiline alatüüp, mis moodustab 30-50% (Eestis kuni 60%) kõigist NHL-i juhtudest. See on agressiivne lümfoom, mille ravita jätmine lõpeb enamasti kiiresti surmaga.

Tervise Arengu Instituudi uuringu “Vähk Eestis: haigestumus 2020, elulemus 2016–2020 ja hematoloogilised kasvaja 2011–2020“ andmetel diagnoositi Eestis aastatel 2011-2015 kokku 470 DLBCL-i esmasjuhtu (keskmiselt 94 esmasjuhtu aastas) ja aastatel 2016-2020 490 esmasjuhtu (keskmiselt 98 esmasjuhtu aastas).²

DLBCL-i haigestumus tõuseb vanusega, enamasti diagnoositakse haigus vanuses 65–74 aastat.³

DLBCL-i sümptomiteks on valutu lümfisõlmede suurenemine ühes või mitmes piirkonnas, öine liighigistamine, seletamatu kehakaalu langus ja palavik, mis ei ole seotud infektsioonidega. Lisanduvad lümfisõlmede suurenemise lokaalsed mõjud (valu, ümbritsevatele kudedele/organitele avalduvast survest tingitud funktsionaalsed häired), luuüdi puudulikkuse mõjud ja psühholoogilised mõjud (unetus, ärevus, pidev hirm retsidiivi ja surma ees). Kurnav haigus ja selle ravi halvendavad oluliselt tervisega seotud elukvaliteedi (HRQoL) erinevaid aspekte, sh füüsilist funktsiooni ja jõudlust.⁴

DLBCL-i esmavaliku ravi standardiks on juba aastaid olnud immuunkemoteraapia R-CHOP skeemiga (rituksimab kombinatsioonis tsüklofosfamidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisolooniga), millega terveneb lümfoomist umbes 60% patsientidest. Viimastel aastatel on paljudes riikides saanud uueks esmaliini standardraviks Pola-R-CHP skeem (polatuzumabvedotiin kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamidi, doksorubitsiini ja prednisolooniga), mis näitas topeptpimedas platseebokontrollitud III faasi uuringus POLARIX olulist progressioonivaba elulemuse paremust võrreldes standardse R-CHOP skeemiga, aga mis Eestis veel rahastatud ei ole.

Kuigi DLBCL-i ravi eesmärgiks on tervistumine, esineb umbes 40%-l patsientidest 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 (*activated B-cell-like*, ABC) või MYC/BCL2 topeptekspressiooniga lümfoomi (*double-expressor lymphoma*, DEL) korral.

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 remissoon on eeldatavalt püsiv.⁵⁻⁷

Retsidiveerunud või ravirefraktaarse haiguse (r/r DLBCL) korral on elulemus enamasti madal. Patsientidel, kes vajavad teist ja järgmisi raviliini, on prognoos halb. Võimalus pikaajaliseks tervistumiseks väheneb iga järgneva raviliiniga; enamik patsiente, kellel on retsidiveerunud või ravirefraktaarne DLBCL, kogevad veel retsidiive või surevad lümfoomi tõttu.⁸ Haiguse progressiooniga kaasneb suurem risk kõrvaltoimete tekkeks ja suurem ravikoormus.⁹⁻¹¹ Haigusega kaasnevad kõrged otsesed ja kaudsed kulud tervishoiusüsteemile.¹²⁻¹⁶

Ravile mittereageerimise, lümfoomi esimese retsidiivi või algselt väga agressiivsete lümfoomi vormide korral kasutatakse noorematel ja oluliste terviseprobleemideta patsientidel **teise valikuna** nn „päästavaid“ raviskeeme (sagedamini rituksimabi kombinatsioonis platinapreparaatidel põhineva polükemoteraapiaga, randomiseeritud uuringutes pole seni tõestatud ühegi raviskeemi paremust teiste suhtes) ja seejärel konsolidatsiooniks kõrgdoosis keemiaravi koos vereloome tüvirakkude siirdamisega (*autologous stem cell transplant*, ASCT), millega võib lümfoomist tervistuda 30-40% ravitud patsientidest. Siirdamisjärgselt kirjeldatakse siiski haiguse retsidiive kuni 50% juhtudel.

Vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobivatel patsientidel (vanuse, kaasuvate haiguste tõttu) kasutatakse teises ravireas ka rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni ning rituksimabi, bendamustiini ja polatuzumabvedotiini kombinatsiooni (viimane saab Eestis rahastuse 2024. aastal).

Valdav enamus DLBCL-iga patsientidest piirdub esimese ja teise raviliiniga, kolmandasse raviliini jõuab vaid väike osa patsientidest.

Kolmandas ravireas efektiivset ja kindlat standardravi ei ole, ravitulemused on varasematest ridadest oluliselt halvemad ja prognoos äärmiselt halb (üldise elulemuse mediaaniga umbes 6 kuud). Kolmandas ravireas on seni kasutatud erinevaid keemiaravikombinatsioone (nt gemtsitabiin oksaliplatiiniga, gemtsitabiin tsisplatiini ja deksametasooniga). Ravimiteenus 308R näeb DLBCL-i kolmandas ravireas ette rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni või piksantroni kasutamist. Paraku on kõik eelloetletud võimalused palliatiivse iseloomuga ega ei taga isegi potentsiaalselt haigusest tervistumist.

Alates 2024. aastast on kolmandas ravireas võimalik lisaks eeltoodutele kasutada ka rituksimabi, bendamustiini ja polatuzumabvedotiini kombinatsiooni.

Siiski on uued efektiivsemad ravivõimalused r/r DLBCL ravis väga oodatud.

Hiljutised olulisemad arengud DLBCL-i ja teiste B-lümfotsüütidest lähtunud hematoloogiliste kasvujate ravis on olnud seotud organismi immuunsüsteemi ja T-lümfotsüüte kaasavate ravimeetoditega.

Üheks uueks lähenemisviisiks on CAR-T-raku ravi - kasvajakarude hävitamine aktiivsete, kimäärse antigeeni retseptoriga (*chimeric antigen receptors*, CAR) kasvajakarude T-lümfotsüütide abil. Selle meetodi korral manipuleeritakse autoloogseid või allogeenseid T-rakke kehaväliselt nii, et need ekspresseeriks kindlatele pinnamolekulidele (nt B-lümfotsüütide pinnamarkerile CD19) suunatud CAR-e ning reinfundeeritakse need seejärel. CAR-T-raku raviga on retsidiveeruva/ravirefraktarse lümfoomiga patsientidel saavutatud häid ja püsivaid ravivastuseid, kuid meetodi ulatuslikku kasutuselevõttu takistavad ravi toksilisus (ravi on tihti seotud raske tsütokiinide vabanemise sündroomiga ja immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomiga), annuse ja ajakava optimeerimise ja tootmise keerulisus ning ravi kõrge hind. Eestis CAR-T-raku ravi rahastatud ei ole, taotlus tisageenlekleutseeli rahastamiseks DLBCL-i kolmandas ja enamas ravireas on Tervisekassas juba mitu aastat menetlemisel.

Teise uue T-rakke kaasava lähenemisviisi korral kasutatakse bispetsiifilisi CD-20 ja CD-3 vastaseid antikehi, mis seovad endogeensed T-lümfotsüüdid otseselt kasvajakarudega, seondudes mõlema rakutüübi spetsiifiliste pinnaantigeenidega, ning indutseerivad kasvajakarude lüüsi T-rakkude poolt.

Glofitamab on CD20/CD3-vastane T-rakke kaasav bispetsiifiline monoklonaalne antikeha, mis seondub bivalentset B-lümfotsüütide pinnal ekspresseeritud CD20-ga ja monovalentselt T-lümfotsüütide pinnal ekspresseeritud CD3-ga T-rakkude retseptorkompleksis. Seondudes üheaegselt CD20-ga B-rakkudel ja CD3-ga T-rakkudel vahendab glofitamab immunoloogilise sünapsi moodustumist koos järgneva T-rakkude aktivatsiooni ja proliferatsiooni, tsütokiinide sekretsiooni ja tsütolüütiliste valkude vabanemisega, mille tagajärjel tekib CD20-ekspresseerivate B-rakkude lüüs.

Glofitamabi II faasi kliinilises uuringus NP30179 saavutas r/r DLBCL 3+ raviliini eelnevalt tugevalt ravitud ja kõrge ravirefraktaarsusega raske haigusega patsientidest 52% ravivastuse ja 39% täieliku ravivastuse, mis on oluliselt parem kui praeguste ravivõimaluste korral. Täieliku ravivastuse määr oli ühtlane kõigis eeldefineeritud patsientide alarühmades, sh >65-aastastel patsientidel ja patsientidel, kes olid eelnevalt saanud CAR-T-raku ravi ja autoloogse tüvirakkude siirdamise. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli 12,6-kuulise jälgimisaja mediaani korral 5 kuud. 12. kuul oli elus 50% patsientidest. Raviefekt püsis ka pikema, 2-aastase jälgimisperioodi korral.^{17,18}

Glofitamabi monoterapia on praegustest ravivõimalustest oluliselt efektiivsem, hallatava ohutusprofiiliga ja fikseeritud ravikuuri pikkusega ravi, mille lisamine tervishoiuteenuste loetellu aitaks oluliselt parandada r/r DLBCL-iga Eesti patsientide ravivõimalusi.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Otsisime uuringuid PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) märksõnadega „relapsing refractory dlbcl glofitamab“ ja valikukriteeriumitega „täistekstina kättesaadav“ ja „kliinilised uuringud“. Otsinguga leidsime ühe artikli – glofitamabi r/r DLBCL näidustuse registreerimisuuringu NP30179 tulemused.¹⁷

NP30179 (NCT03075696) on mitmekeskuseline avatud disainiga annuse eskaleerimisega mitme kohordiga I/II faasi uuring. Uuringu I faasis hinnati glofitamabi ohutust, farmakokineetikat ja maksimaalset talutavat annust r/r B-lümfotsütaarse NHL-iga patsientidel. II faasi üheharulises uuringus hinnatakse glofitamabi monoterapia ohutust ja efektiivsust DLBCL-iga patsientidel, kes on saanud vähemalt kaks eelnevat raviliini.

Uuringu I faasi tulemused on publitseeritud ajakirjas *Journal of Clinical Oncology*¹⁹ ja II faasi esimesed tulemused eelviidatud artiklis ajakirjas *Lancet Oncology*.¹⁷ Lisaks on uuringu tulemusi ette kantud suuliselt ja avaldatud posterettekannetena erialakongressidel (2019 ASH, 2020 ASH, 2021 ASCO, ICML ja ASH, 2022 ASCO, EHA ja ASH, 2023 ASCO, EHA ja ICML). Neist olulisemad on kajastatud ka taotluses.

Järgnevalt toome välja andmed II faasi uuringust r/r DLBCL-iga patsientidel, millele Columvi (glofitamab) näidustus ja annustamine tugineb.

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 kaasati 154 patsienti

- vanuses ≥ 18 aastat,
- kellel esines histoloogiliselt kinnitatud DLBCL (täpsustamata, *not otherwise specified*), transformeerunud follikulaarne lümfoom, kõrgmaliigne B-rakklümfoom (*high-grade B-cell lymphoma*) või primaarne mediastinaalne B-suurrakklümfoom,
- kelle *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) sooritusvõime skoor oli 0-1,
- kelle haigus oli retsidiveerunud või ravirefraktaarne pärast vähemalt kahte eelnevat süsteemset ravi (sh vähemalt üht CD20-vastast monoklonaalset antikeha sisaldavat raviskeemi ja vähemalt üht antratsükliini sisaldavat raviskeemi).

Uuringust jäeti välja patsiendid, kelle ECOG sooritusvõime skoor oli ≥ 2 , kellel esines oluline kardiovaskulaarne haigus (NYHA III või IV klassi südamehaigus, viimase 6 kuu jooksul esinenud müokardiinfarkt, ebastabiilsed arütmiaid või

ebastabiilne stenokardia), oluline aktiivne kopsuhaigus, neerufunktsiooni halvenemine (CrCl <50 ml/min koos seerumi kreatiniinisalduse tõusuga), immunosupressiivset ravi vajav aktiivne autoimmuunhaigus, aktiivsed infektsioonid või latentse infektsiooni reaktiveerumine (sh EBV, CMV, C-hepatiit, B-hepatiit, HIV), progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia, hetkel esinev või varem esinenud kesknärvisüsteemi (KNS) lümfoom või KNS-i haigus, varem esinenud makrofaagide aktivatsiooni sündroom/ hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos, eelnev allogeenne tüvirakkude siirdamine, eelnev elundisiirdamine või maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine ≥ 3 korra üle normi ülapiiri.

Patsientide demograafilised ja haigust iseloomustavad näitajad olid uuringu alguses järgmised:

	Kõik kaasatud patsiendid (n=154)
Vanus Mediaan aastates (vahemik)	66 (21-90)
Sugu Mehed Naised	100 (65%) 54 (35%)
ECOG sooritusvõime skoor 0 1	69 (45%) 84 (55%)
Ann Arbori staadium I II III IV Andmed puuduvad	10 (6%) 25 (16%) 31 (20%) 85 (55%) 3 (2%)
NHL alatüüp Täpsustamata DLBCL Transformeerunud follikulaarne lümfoom Kõrgmaliigne B-rakklümfoom Primaarne mediastinaalne B-rakklümfoom	110 (71%) 27 (18%) 11 (7%) 6 (4%)
Suure kasvajakompleksi haigus (<i>bulky disease</i>) > 6 cm >10 cm	64 (42%) 18 (12%)
Varasemate raviridade arv Mediaan (vahemik) 2 ≥ 3	3 (2-7) 62 (40%) 92 (60%)

	<table border="1"> <tr> <td>Eelnev lümfoomivastane ravi</td> <td></td> </tr> <tr> <td> CD20-vastane ravi</td> <td>154 (100%)</td> </tr> <tr> <td> Antratsükliin</td> <td>149 (97%)</td> </tr> <tr> <td> CAR-T-raku ravi</td> <td>51 (33%)</td> </tr> <tr> <td>Eelnev autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine</td> <td>28 (18%)</td> </tr> <tr> <td>Ravirefraktaarsus</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Refraktaarsus mis tahes varasemale ravile</td> <td>139 (90%)</td> </tr> <tr> <td> Refraktaarsus viimasele eelnenud ravile</td> <td>132 (86%)</td> </tr> <tr> <td> Primaarne refraktaarsus</td> <td>90 (58%)</td> </tr> <tr> <td> Refraktaarsus varasemale anti-CD20 ravile</td> <td>128 (83%)</td> </tr> <tr> <td> Refraktaarsus varasemale CAR-T ravile</td> <td>46 (30%)</td> </tr> </table>	Eelnev lümfoomivastane ravi		CD20-vastane ravi	154 (100%)	Antratsükliin	149 (97%)	CAR-T-raku ravi	51 (33%)	Eelnev autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine	28 (18%)	Ravirefraktaarsus		Refraktaarsus mis tahes varasemale ravile	139 (90%)	Refraktaarsus viimasele eelnenud ravile	132 (86%)	Primaarne refraktaarsus	90 (58%)	Refraktaarsus varasemale anti-CD20 ravile	128 (83%)	Refraktaarsus varasemale CAR-T ravile	46 (30%)
Eelnev lümfoomivastane ravi																							
CD20-vastane ravi	154 (100%)																						
Antratsükliin	149 (97%)																						
CAR-T-raku ravi	51 (33%)																						
Eelnev autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine	28 (18%)																						
Ravirefraktaarsus																							
Refraktaarsus mis tahes varasemale ravile	139 (90%)																						
Refraktaarsus viimasele eelnenud ravile	132 (86%)																						
Primaarne refraktaarsus	90 (58%)																						
Refraktaarsus varasemale anti-CD20 ravile	128 (83%)																						
Refraktaarsus varasemale CAR-T ravile	46 (30%)																						
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>Andmed on esitatud kujul n (%), kui ei ole märgitud teisiti.</p> <p>Uuringusse kaasatud patsiendid olid rasked ja eelnevalt tugevalt ravitud: enam kui pooltel patsientidest oli IV staadiumi kasvaja, 42%-l suure kasvajamassiga haigus, 58%-l primaarselt refraktaarne haigus ja 86%-l refraktaarsus viimasele eelnenud ravile, iga kolmas patsient oli saanud CAR-T-raku ravi ja iga viies patsient läbinud autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise.</p> <p>Patsientidele manustati glofitamabi veenisisesi 21-päevaste tsüklikena. Esimeses ravitsükliis tõsteti glofitamabi annust astmeliselt, et maandada tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS) riski.</p> <p>7 päeva enne glofitamab-ravi alustamist (1. ravitsükli 1. päeval) said patsiendid eelravina intravenoosselt obinutuzumabi 1000 mg üksikannuse, et vähendada tsirkuleerivate ja lümfoidsete B-rakkude arvu ja maandada CRS-i riski.</p> <p>Seejärel manustati glofitamabi intravenoosselt vastavalt annuse järkjärgulise suurendamise skeemile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. tsükli 8. päeval 2,5 mg, • 1. tsükli 15. päeval 10 mg, • 2.-12. tsükli 1. päeval 30 mg. <p>Glofitamab-ravi kestis 12 tsükli või kuni haiguse progressiooni või ravile allumatu toksilisuse tekkimiseni.</p> <p>Esimeste ravitsükli raames said patsiendid enne iga glofitamabi infusiooni premedikatsiooni intravenoosse glükokortikosteroidiga (20 mg deksametasooni või 80 mg metüülprednisolooni), suukaudse anti-püreetikumiga (nt 500-1000 mg paratsetamooli) ja antihistamiiniga (nt 50 mg difenhüdramiini). Hilisemates ravitsükliites oli premedikatsioon intravenoosse glükokortikosteroidiga valikuline (v.a. juhul, kui eelmise annusega tekkis CRS).</p>																						

	<p>Glofitamabi esimese annuse manustamiseks patsiendid hospitaliseeriti, järgmised annused manustati ambulatoorselt, v.a. juhul, kui eelmise annusega tekkis ≥ 2. raskusastmega CRS.</p> <p>Kõrvalnähtude ohjamiseks oli lubatud annustamist edasi lükata ja annuseid kohandada.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Võrdlusrühma antud üheharulises uuringus ei ole.</p> <p>Esmasel efektiivsuse analüüsil võrreldi uuringu esmast tulemusnäitajat - sõltumatu hindamiskogu poolt hinnatud täieliku ravivastuse määra - eeldefineeritud täieliku ravivastuse määra ajaloolise kontrolliga, 20%-lise täieliku ravivastusega, mis oli eelnevalt leitud 19 r/r DLBCL uuringu meta-analüüsil.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Dickinson jt artiklis kajastatud andmed olid seisuga 14.03.2022, mil jälgimisaja mediaan oli 12,6 kuud (vahemik: 0,1-22,1).¹⁷</p> <p>Viimased erialakongressidel publitseeritud andmed on seisuga 16.01.2023 ja jälgimisaja mediaaniga 21,2 kuud (vahemik: 0-34).²⁰⁻²²</p>
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Sõltumatu hindamiskogu (<i>independent review committee</i>, IRC) poolt hinnatud täieliku ravivastuse määr (<i>complete response</i>, CR).</p> <p>CR oli defineeritud kui patsientide osakaal, kelle parim objektiivne ravivastus (hinnatuna IRC poolt positronemissioon-kompuutertomograafiaga Lugano kriteeriumite²³ alusel) oli CR.</p> <p>Patsiendid, kellel ei olnud ravivastust hinnatud, klassifitseeriti ravile mittevastanuteks.</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>12,6-kuulise jälgimisaja mediaani korral saavutas IRC hinnangul täieliku ravivastuse 61 glofitamabi monoteraapiaga ravitud patsienti ehk 39% patsientidest (95% CI 32–48).</p> <p>Kirjeldatud CR määr oli oluliselt kõrgem kui 20%-line ajalooline CR kontroll ($p < 0,0001$); uuring oli eeldefineeritud esmase efektiivsuse tulemusnäitaja osas edukas.</p>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<p>Peamised teised efektiivsuse tulemusnäitajad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uurijate poolt hinnatud täielik ravivastus (CR), • IRC ja uurijate poolt hinnatud objektiivse ravivastuse (s.t. täieliku või osalise ravivastuse) määr (<i>objective response rate</i>, ORR), • IRC ja uurijate poolt hinnatud täieliku ravivastuse kestus (<i>duration of complete response</i>, DoCR), • IRC ja uurijate poolt hinnatud ravivastuse

	<p>kestus (<i>duration of objective response, DoR</i>),</p> <ul style="list-style-type: none"> • IRC ja uurijate poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (<i>progression-free survival, PFS</i>), • üldine elulemus (<i>overall survival, OS</i>), • IRC ja uurijate poolt hinnatud aeg esimese täieliku ravivastuseni, • IRC ja uurijate poolt hinnatud aeg esimese objektiivse ravivastuseni. <p>Ohutusalsed tulemusnäitajad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kõrvalnähtude ja laboratoorsete parameetrite muutuste esinemissagedus, iseloom ja raskus.
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>14.03.2022 seisuga, mil jälgimisaja mediaan oli 12,6 kuud, oli IRC hinnangul objektiivse ravivastuse saavutanud 52% patsientidest. Uurijate hinnang objektiivse ravivastuse ja täieliku ravivastuse määradele oli kooskõlas IRC hinnanguga.</p> <p>Ravivastus saavutati enamasti kiiresti: mediaanaeg esimese ravivastuseni ja esimese täieliku ravivastuseni oli 42 päeva (mis korreleerus esimese protokollkohase ravivastuse hindamise ajaga ~1,4 kuud pärast ravi algust).</p> <p>Eeldefineeritud subgrupianalüüsil täheldati täieliku ravivastuse ühtlast määra kõigis patsientide alarühmades, sh >65-aastastel patsientidel ja patsientidel, kes olid saanud eelnevalt CAR-T-raku ravi või autoloogse tüvirakkude siirdamise. Retsidiveerunud haigusega patsientidest saavutas täieliku ravivastuse enam patsiente kui ravirefraktaarsetest patsientidest. Täielikku ravivastust täheldati patsientidel sõltumata haiguse histoloogilisest alatüübist, v.a. kõrgmaliigse (<i>high-grade</i>) B-rakk-lümfoomiga patsientidel.</p> <p>Ravivastuse kestuse mediaan oli IRC hinnangul 18,4 kuud. Täieliku ravivastuse kestuse mediaanini (IRC hinnatuna) andmeanalüüsi ajaks ei jõutud. Ravivastuse säilitas vähemalt 12 kuuks 78% täieliku ravivastuse saavutanutest ja 64% kõigist ravivastuse saavutanutest.</p> <p>Progressioonivaba elulemuse mediaan oli IRC hinnangul 4,9 kuud, 12 kuu PFS oli 37%.</p> <p>Üldise elulemuse mediaan oli 11,5 kuud, 12. kuu OS oli 50%.</p>

Efektiivsuse tulemuste detailsem kokkuvõte on toodud järgnevas tabelis ja joonistel.

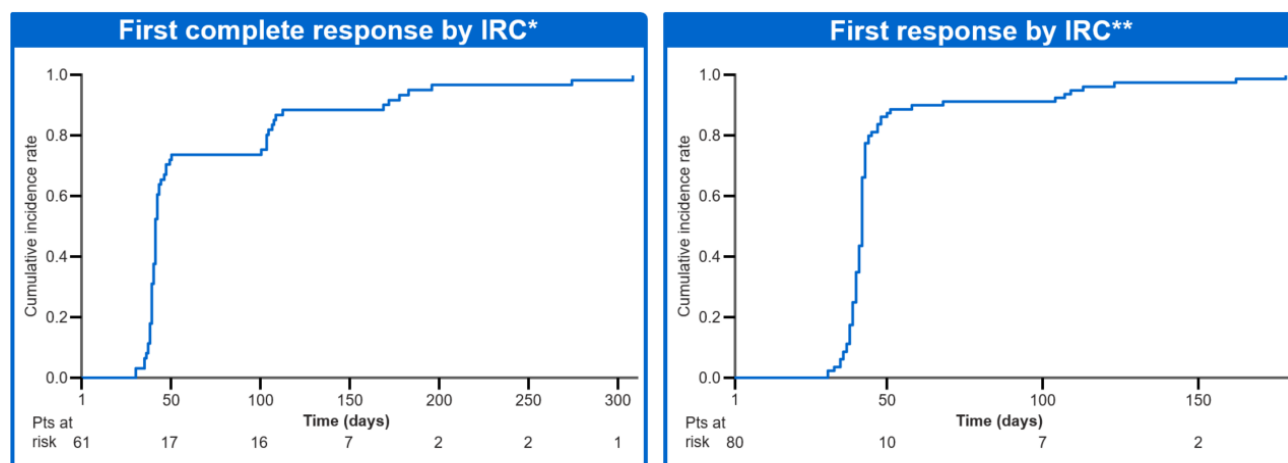
	IRC hinnang (n=155)	Uurijate hinnang (n=155)
Täieliku ravivastuse määr (CR)*	61 (39% [32-48])	58 (37% [30-46])
Objektiivse ravivastuse määr (ORR)*	80 (52% [43-60])	89 (57% [49-65])
Täieliku ravivastuse kestus (DOCR) Mediaan, kuud (95% CI) 12 kuu DoCR (95% CI)	NR (16,8–NR) 78% (64-91)	19,8 (18,2–NR) 72% (59–86)
Ravivastuse kestus (DOR) Mediaan, kuud (95% CI) 12 kuu DoR (95% CI)	18,4 (13,7–NR) 64% (51–76)	10,4 (6,8–NR) 49% (37-61)
Aeg esmase täieliku ravivastuseni Mediaan, päevad (vahemik)	42 (31-308)	43 (31–274)
Progressioonivaba elulemus (PFS) Mediaan, kuud (95% CI) 12 kuu PFS	4,9 (3,4–8,1) 37% (29–46)	3,8 (3,3–5,4) 30% (22-38)
Üldine elulemus (OS)‡ Mediaan, kuud (95% CI) 12 kuu OS	NA NA	11,5 (7,9–15,7) 50% (41–58)

Andmed on esitatud kujul n (% [95% CI]), kui ei ole märgitud teisiti.

NR = saavutamata. NA = ei ole kohane. * Parim ravivastus.

‡ Tegemist oli objektiivsete tunnustega, mis ei vajanud IRC poolset hinnangut.

Joonis 1. Ravivastuse ja täieliku ravivastuse saavutamise aeg (IRC hinnatud)²⁴

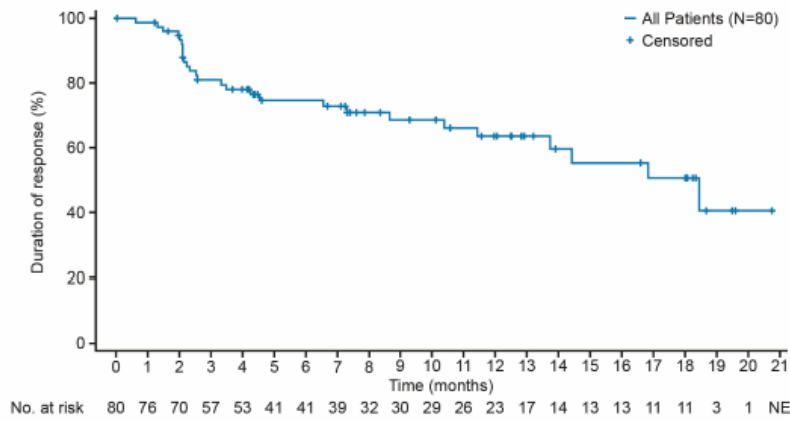


* Includes all patients with a CR

** Includes all patients with either a CR or a partial response

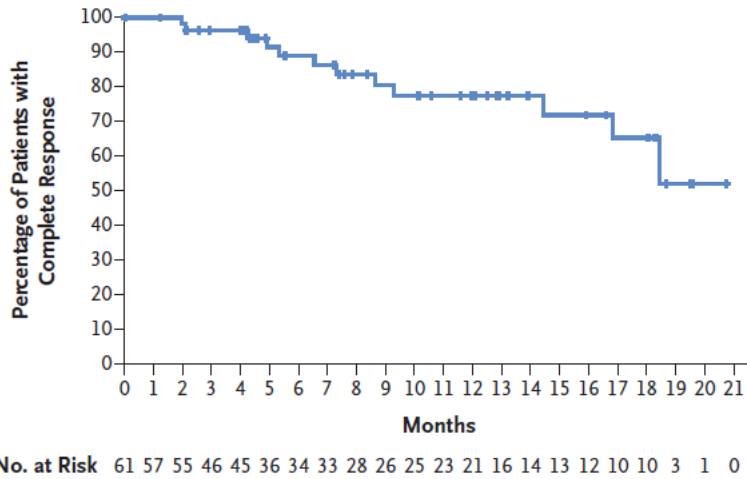
- Median time to response was 42 days

Joonis 2. Ravivastuse kestus (IRC hinnatud)



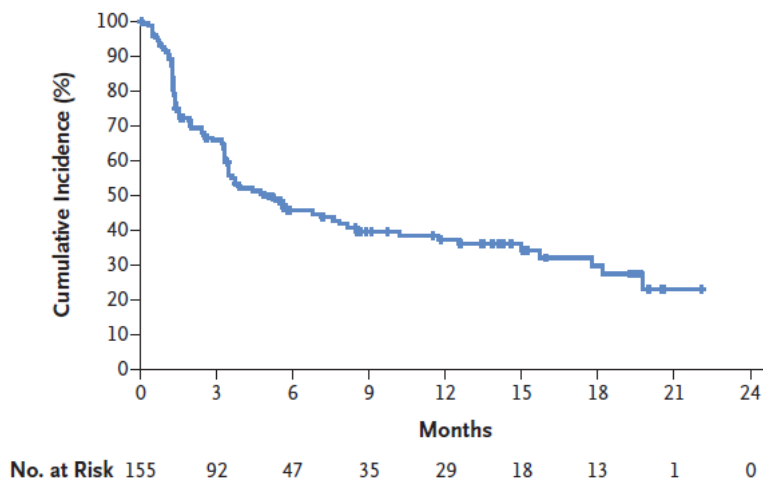
Joonis 3. Täieliku ravivastuse kestus (IRC hinnatud)

Duration of Complete Response among Patients with a Complete Response in the Main Analysis Cohort

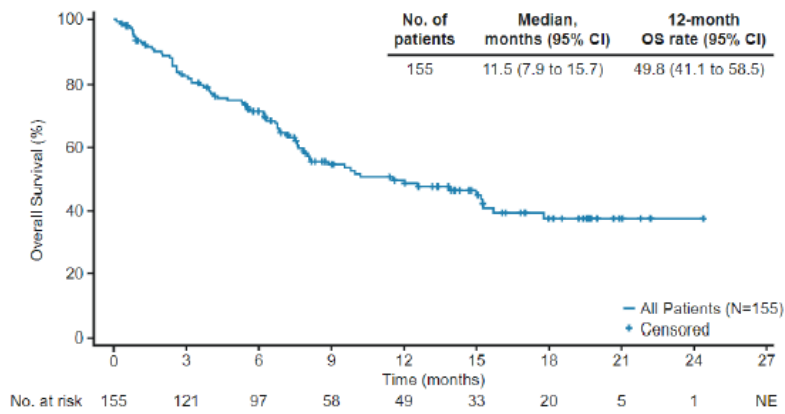


Joonis 4. Progressioonivaba elulemus (IRC hinnatud)

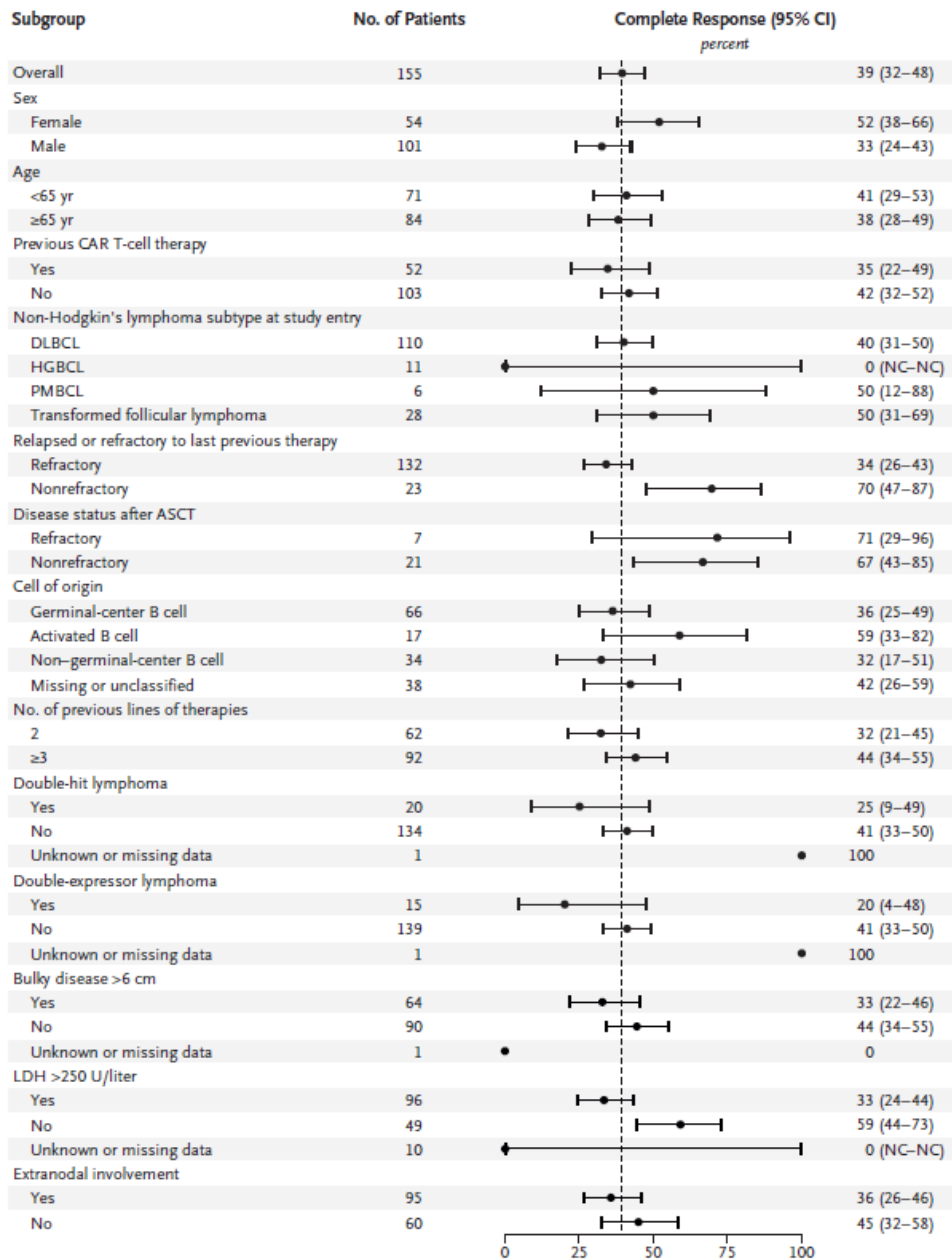
Progression-free Survival in the Main Analysis Cohort



Joonis 5. Üldine elulemus



Joonis 6. Täielik ravivastus eeldefineeritud subgruppides

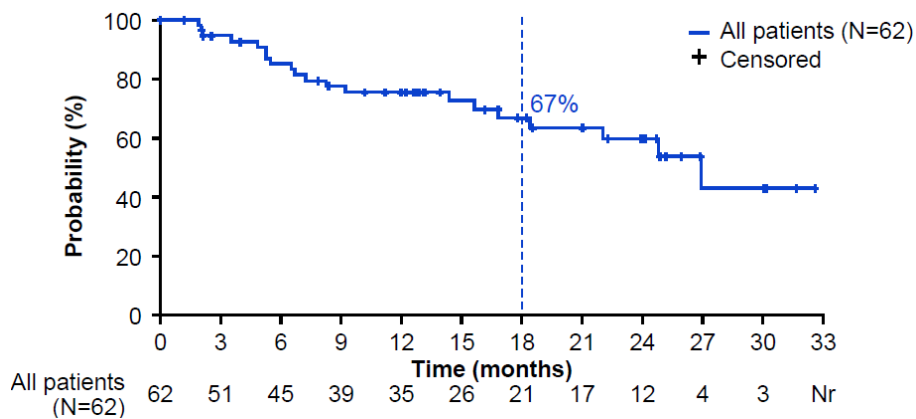


2023 suvel toimunud kongressidel publitseeriti **hetkel viimase vaheanalüüsi andmeid 16.01.2023 seisuga, mil jälgimisaja mediaan oli 21,2 kuud** (vahemik: 0-34).²⁰⁻²²

21,2-kuulise jälgimisaja mediaani puhul näitas glofitamab jätkuvalt püsivaid ravivastuseid:

- IRC poolt hinnatud objektiivse ravivastuse määr oli 52% (95% CI 43,5-59,7) ja täieliku ravivastuse määr 40% (95% CI 32,2-48,2).
- 18 kuu täieliku ravivastuse kestus (DoCR) oli 67% (95% CI 53,3-80,8) ja DoCR mediaan 26,9 kuud (95% CI 18,4-NR), mis on nii raske haiguse puhul 3+ ravireas märkimisväärne.
- 68% täieliku ravivastuse saavutanud patsientidest oli vaheanalüüsi ajal remissioonis.

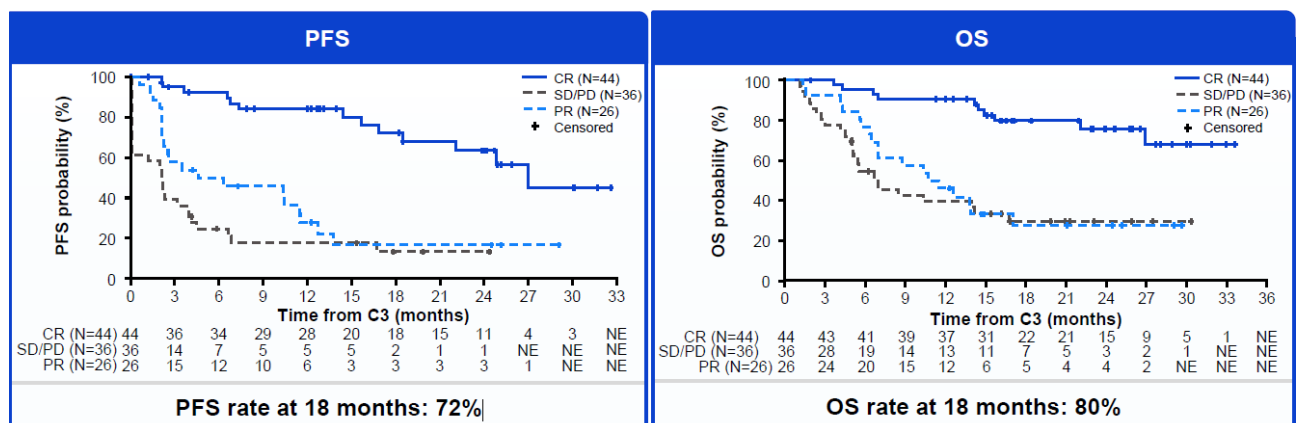
Joonis 7. Täieliku ravivastuse kestus (IRC hinnatud)



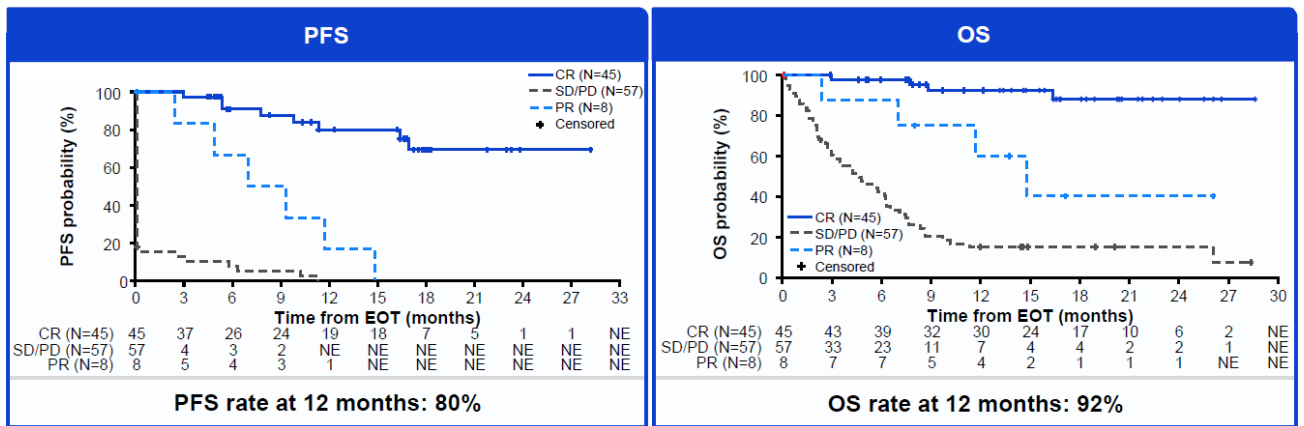
Lisaks viidi läbi PFS ja OS *post hoc landmark* analüüs ravivastuste lõikes 3. tsükli ajal ja ravi lõpus.

- Enamus patsientidest, kellel oli 3. ravitsükli ajal täielik ravivastus, olid 18. kuul haiguse progressioonita ja elus.
- Enamus patsientidest, kellel oli ravi lõpus täielik ravivastus, olid 12 kuud pärast ravi lõppu elus.

Joonis 8. Progressioonivaba ja üldine elulemus vastavalt ravivastustele 3. ravitsükli ajal



Joonis 9. Progressioonivaba ja üldine elulemus vastavalt ravivastustele ravi lõpus



Detsembris 2023 toimuval ASH kongressil tulevad ettekandmisele uuringu järgmise vaheanalüüsi andmed 01.05.2023 seisuga, mil jälgimisaja mediaan oli 25,8 kuud (vahemik: 0-35) ehk üle 2 aasta.¹⁸

Ka 2-aastase jälgimisaja korral näitas glofitamab jätkuvalt püsivaid ravivastuseid. Enamus patsiente, kellel oli ravi lõpus täielik ravivastus, olid jätkuvalt remissioonis. Uusi ohutussignaale ei täheldatud.

- IRC hinnatud ravivastuse ja täieliku ravivastuse määrad oli vastavalt 52% ja 40%.
- Enamus täielikke ravivastuseid (40/62; 65%) püsisid vaheanalüüsi ajal.
- Täieliku ravivastuse kestuse mediaan oli 26,9 kuud (95% CI 18,4-NE); ~67% täieliku ravivastuse saavutanud patsientidest oli 18. kuul jätkuvalt remissioonis.
- Progressioonivaba ja üldise elulemuse määrad patsientidel, kellel oli ravi lõpus täielik ravivastus, olid 12. kuul vastavalt 80% ja 90%.
- Eelnevalt CAR-T-raku ravi saanud patsientidel oli täieliku ravivastuse määr võrreldav uuringu kogupopulatsiooniga omaga (vastavalt 37% vs 40%), täieliku ravivastuse kestuse mediaan oli eelnevalt CAR-T-raku ravi saanutel 22,0 kuud (95% CI 6,7-NE).
- Glofitamabi ohutusprofiil oli kooskõlas varem kirjeldatuga, uusi ohutussignaale ei täheldatud.

Need andmed kinnitavad, et fikseeritud kestusega glofitamabi monoteeraapiaga võib halva prognoosiga r/r DLBCL-i korral saavutada soodsaid pikaajalisi tulemusi.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhiseuse andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoimeid esines 99%-l patsientidest.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS) (63%), neutropeenia (38%), aneemia (31%) ja trombotsütopeenia (25%).

Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed olid CRS (21%), sepsis (4%), kasvaja ägenemisreaktsioon (*tumor flare*) (3%), COVID-19 pneumoonia (3%) ja COVID-19 (3%).

Raskeid (≥ 3 . raskusastmega) kõrvaltoimeid kirjeldati 62% patsientidest. Kõige sagedasemad 3. või 4. astme kõrvalnähud oli neutropeenia (27%), trombotsütopeenia (8%) ja aneemia (6%).

Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid (v.a. haiguse progressiooni tõttu) raporteeriti 8 patsiendil (5%): COVID-19 pneumoonia 3-1, COVID-19 2-1, sepsis 2-1 ja deliirium 1-1 patsiendil; uurijate hinnangul ei olnud ükski surmajuhtum seotud glofitamab-raviga.

Glofitamab-ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimeid esines 9%-l patsientidest.

CRS-e esines 63% patsientidest, enamasti seoses glofitamabi esimese kolme annusega. Enamus CRS-e olid 1. või 2. raskusastmega (kergeid reaktsioone [palavikku] esines 47% ja mõõdukaid 12% patsientidest), 3. ja 4. raskusastmega reaktsioone esines harva (raskeid 3% ja eluohtlikke 1% patsientidest).

ICANS-ina (immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroom) kvalifitseeruvaid neuroloogilisi kõrvaltoimeid esines 12 patsiendil (8%), neist ≥ 3 . raskusastmega 3%. Uurijad seostasid neid kõrvaltoimeid glofitamab-raviga 3-l patsiendil (2%), kõik need sündmused (1. või 2. raskusastmega düsfoonia, segasusseisund ja desorientatsioon) lahenesid.

Infektsioone täheldati 59 patsiendil (38%) ja ≥ 3 . raskusastme infektsioone 23 patsiendil (15%). Kõige sagedasemad infektsioonid olid COVID-19 või COVID-19 pneumoonia (14 patsiendil [9%], sh ≥ 3 . raskusastmega 9 patsiendil [6%]) ja sepsis (6 patsiendil [4%], kõigil ≥ 3 . raskusastmega).

Rasket febrilset neutropeeniat ja rasket tuumori lüüsi sündroomi esines harva (vastavalt 4-l patsiendil [3%] ja 2-l patsiendil [1%]), mõõdukat või rasket kasvaja ägenemisreaktsiooni (*tumor flare*) sagedamini (11-l patsiendil [7%]).

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	<ul style="list-style-type: none">- Viirusinfektsioonid- Kasvaja ägenemisreaktsioon (<i>tumor flare</i>)- Neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia- Tsütokiinide vabanemise sündroom- Hüpofosfateemia, hüpomagneseemia, hüpokaltseemia, hüpokaleemia- Peavalu- Kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus- Lööve- Pürektsia
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<ul style="list-style-type: none">- Bakteriaalsed infektsioonid, ülemiste ja alumiste hingamisteede infektsioonid, sepsis, pneumoonia, kuseteede infektsioon, seeninfektsioon- Lümfopeenia, febrilne neutropeenia- Hüponatreemia- Tuumori lüüsi sündroom- Segasusseisund, somnolentsus, treemor- Seedetrakti verejooks, oksendamine- Alaniini aminotransferaasi, aspartaadi aminotransferaasi, aluselise fosfataasi, gammaglutamüültransferaasi, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine
Rasked kõrvaltoimed	<ul style="list-style-type: none">- Viirusinfektsioonid, bakteriaalsed infektsioonid, sepsis (sage), pneumoonia, kuseteede infektsioonid (aeg-ajalt), ülemiste ja alumiste hingamisteede infektsioonid, seeninfektsioonid (väga harv)- Kasvaja ägenemisreaktsioon (<i>tumor flare</i>) (sage)

	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropeenia (väga sage), lümfopeenia, febrilne neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia (sage) - Tsütokiinide vabanemise sündroom (sage) - Hüpofosfateemia, hüponatreemia (sage), hüpokaleemia (aeg-ajalt), hüpomagneseemia, hüpokaltseemia (väga harv) - Tuumori lüüsi sündroom (sage) - Somnolentsus, müeliit (aeg-ajalt), segasusseisund, peavalu, treemor (väga harv) - Seedetrakti verejooks (sage), kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine (väga harv) - Lööve (sage) - Püreksia (väga harv) - Alaniini aminotransferaasi, aspartaadi aminotransferaasi, aluselise fosfataasi, gammaglutamüültransferaasi, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (sage), vere bilirubiinisalduse tõus (aeg-ajalt)
Võimalikud tüsistused	<ul style="list-style-type: none"> - Tsütokiinide vabanemise sündroom - Tuumori lüüsi sündroom - Kasvaja ägenemisreaktsioon (<i>tumor flare</i>) - Neutropeenia (sh febrilne neutropeenia), aneemia ja/või trombotsütopeenia - Infektsioonid

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Arvestades, et glofitamabiga ravitakse raskeid, kemorefraktaarse haigusega patsiente, ületab glofitamab-ravist saadav kliiniline kasu tüsistuste riskid.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS) on potentsiaalselt eluohtlik kõrvaltoime, mida on kirjeldatud enamasti glofitamabi 1. ravitsükli ajal. CRS riski vähendamiseks eelneb glofitamab-ravile ühekordne eelravi obinutuzumabiga ja igale glofitamabi infusioonile premedikatsioon (vähemalt kolme esimese ravitsükli ajal glükokortikosteroidi, antihistamiini ja antipüreetikumiga, alates neljandast tsüklist antihistamiini ja antipüreetikumiga). Enne glofitamabi manustamist peavad patsiendid saama piisavalt vedelikke. Patsiente tuleb jälgida CRS-i nähtude või sümptomite suhtes ning neid tuleb juhendada, et kui neil tekivad mis tahes ajal CRS-i nähud või sümptomid, peavad nad kohe otsima arstiabi. Vajadusel tuleb alustada kohe ravi.

CRS-de ravi sõltub reaktsiooni raskusest. Enamus glofitamab-ravi ajal täheldatud CRS-e on olnud kerged kuni keskmise raskusega (püreksia, külmavärinad, peavalu, müalgia) ning reageerinud sümptomaatilisele ravile valuvaigistite, palavikualandajate ja antihistamiinidega. Raske või eluohtliku reaktsiooni tekkimisel (hüpotensioon, tahhükardia, düspnoe, ebamugavustunne rinnus) tuleb infusioon kohe lõpetada ja alustada agressiivset ravi vastavalt sümptomitele (sh adrenaliin, vasopressorne ravi, antihistamiinid, glükokortikosteroidid, intravenoosselt manustatav totsilizumab, lisahapnik, kopsude kunstlik ventilatsioon, muud toetavad meetmed, vajadusel intensiivravi). Eluohtliku reaktsiooniga patsientidel tuleb ravi glofitamabiga alaliselt lõpetada. Raskete reaktsioonide korral käimasolev infusioon lõpetatakse; järgmist infusiooni võib alustada, kui sümptomid on taandunud vähemalt 72 tundi enne infusiooni, infusiooniks patsient

hospitaliseeritakse, premedikatsiooni suurendatakse ja infusiooni kiirust vähendatakse 50%.

Infusiooniga seotud reaktsioonid (IRR) ei pruugi olla kliiniliselt eristatavad CRS-i ilmingutest. Ravitaktika ei erine CRS-i käsitlusest.

Tuumori lüüsi sündroomi (TLS) ennetamiseks rakendatakse enne glofitamab-ravi alustamist tavapäraseid profülaktilisi meetmeid: piisavat hüdratatsiooni ja urikostaatikume (nt allopurinooli). TLS-i väljakujunemisel võib olla vaja manustada rasburikaasi (THT kood 490R). Patsientidel, kellel on kõrge risk TLS-i tekkeks (nt suure kasvajakoomuse ja/või suure tsirkuleerivate lümfotsüütide arvu ja/või neerukahjustuse korral), võidakse kaaluda rasburikaasi profülaktilist kasutamist (THT kood 490R).

Kasvaja ägenemisreaktsioon (tumor flare, TF) ehk pseudoprogressioon on tingitud glofitamabi manustamise järgsest T-rakkude sissevoolust kasvaja paikmetesse. Massiefekti tõttu on seisundi halvenemise risk tõusnud patsientidel, kelle suuremahulised kasvajakud paiknevad hingamisteede ja/või elutähtsate organite vahetus läheduses. Glofitamab-ravi saavaid patsiente tuleb jälgida kasvaja ägenemisreaktsiooni suhtes kriitilistes anatoomilistes piirkondades ning vajadusel sekkuda, nagu on konkreetsetes olukorras kohane. Sõltuvalt olukorrast võib olla vajalik põletikuvastaste ravimite ja valuvaigistite manustamine, hingamisteede avamine, dekompressioon ja muu toetav ravi.

Raske või eluohtliku neutropeenia ja/või trombotsütopeenia korral tuleb kaaluda glofitamabi annuse edasilükkamist. Vajalik võib olla verepreparaatide (st trombotsüütide) ülekanne, sügava neutropeenia korral ka ravi granulotsüütide kolooni stimuleeriva faktoriga (filgrastiim, THT kood 304R). Febriilse neutropeenia korral võidakse manustada antibiootikume, vedelikke ja muud toetavat ravi.

Infektsioonide ravi toimub vastavalt konkreetsele infektsioonile ja kohalikule ravipraktikale. Vastavalt olukorrale võib olla vaja kasutada nt antiviraalseid, antibakteriaalseid, seenevastaseid ravimeid ja/või toetavat ravi. Vajadusel manustatakse infektsioonivastaseid ravimeid profülaktiliselt. Aktiivse infektsiooni esinemisel ei tohi glofitamabi manustada.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Ei ole kohane - tõendus põhise andmed kliinilise uuringu 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	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
<i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenus, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
Tervishoiuteenus	Polatuzumabvedotiin kombinatsioonis rituksimabi ja bendamustiiniga (Pola-BR)	Alates 2024 rahastatud ravimiteenusena 418R „Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkloomfoomi ravi polatuzumabvedotiiniga, 10 mg“

Tervishoiuteenus	Rituksimabi ja bendamustiini kombinatsioon (BR)	Sisaldub ravimiteenuses 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuur,, Ei ole sisuliseks alternatiiviks - tegemist on suboptimaalse raviga, sisuliselt palliatsiooniga.
Tervishoiuteenus	Piksantroon	Sisaldub ravimiteenuses 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuur,, Ei ole sisuliseks alternatiiviks - tegemist on suboptimaalse raviga, sisuliselt palliatsiooniga.

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>Soovitud taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitud alternatiivse raviviisi osas</i>	
NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines Version 6.2023 ²⁵	2023 (oktoober)	<u>Glofitamab</u> <ul style="list-style-type: none"> on soovitatud DLBCL 3. ja enamas ravireas pärast vähemalt kahte süsteemse ravi rida, sh patsientidel, kelle haigus progresseerub pärast siirdamist või CAR-T-raku ravi 	2A
		<u>Pola-BR</u> <ul style="list-style-type: none"> on soovitatud DLBCL 2. ravireas <ul style="list-style-type: none"> kui üks kolmest eelistatud raviskeemist patsientidel, kes ei ole siirdamiseks sobilikud kandidaadid kui sildamisravi CAR-T-raku ravile ei ole soovitatud DLBCL 3. ja enamas ravireas 	Kõik 2A
		<u>BR</u> ei ole soovitatud	N/A
		<u>Piksantroon</u> ei ole soovitatud	N/A
		3. ja enamas ravireas on lisaks glofitamabile soovitatud: <ul style="list-style-type: none"> CD19-vastane CAR-T-raku ravi (kui ei ole eelnevalt kasutatud) <ul style="list-style-type: none"> aksikabtagentsiloleutseel 	Kõik 2A

		<ul style="list-style-type: none"> - lisokabtageenmaraleutseel - tisageenlekleutseel • Bispetsiifiline T-rakke kaasav ravi (pärast vähemalt kahte süsteemse ravi rida, sh patsientidel, kelle haigus progresseerub pärast siirdamist või CAR T-raku ravi): <ul style="list-style-type: none"> - epkoritamab • Mitte-T-rakke kaasav ravi <ul style="list-style-type: none"> - lonkastuksimabtesiriin, - selineksoor (sh patsientidel, kelle haigus progresseerus pärast siirdamist või CAR T-raku ravi) <p>Ükski neist ei ole Eestis rahastatud.</p>	
ESMO (European Society of Medical Oncology) DLBCL ravijuhis ²⁶	2015 Juhis on aegunud ja uuendamisel	<u>Glofitamab</u> <ul style="list-style-type: none"> • ei ole juhistes kajastatud - juhis on koostatud aastaid enne glofitamabi tulemuste publitseerimist 	N/A
		<u>Pola-RB</u> ei ole soovitatud	N/A
		<u>BR</u> ei ole soovitatud	N/A
		<u>Piksantroon</u> ei ole soovitatud	N/A
		3. ja enamas ravireas on soovitatud: <ul style="list-style-type: none"> • allogeenne siirdamine (siirdamiseks sobilikel patsientidel) • palliatsioon (siirdamiseks mittesobilikel patsientidel) • kliinilised uuringud uudsete ravimitega 	N/A

5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhumite 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.

Kuna NP30179 II faasi uuring oli üheharuline ja otseseid võrdlusuuringuid tehtud ei ole, viis Roche läbi glofitamabi ja asjakohaste võrdlusravide kaudsed võrdlused (*Indirect Treatment Comparisons, ITC*).²⁷

Süsteematisel kirjanduse otsingul tuvastati võimalikud analüüsi kaasatavad publikatsioonid. Potentsiaalsete publikatsioonide hulgast valiti välja asjakohased ja võrreldavad (mh DLBCL-i histoloogiate, eelnenud raviliinide, eelnenud rituksimab-ravi, uuringu disaini ja valimi suuruse põhjal). Iga võrdlusravi kohta valiti üks kõige paremini võrdlust võimaldav uuring.

Võrdluse kaasatud glofitamabi monoterapia andmed olid seisuga 16.01.2023 ja jälgimisaja

mediaaniga 21,2 kuud.

Kaudsed võrdlused viidi läbi sobitatud-kohandatud kaudsete võrdlustena (*matched-adjusted indirect comparison*, MAIC) ja/või tõenäosuspõhiste analüüsidenäna (*propensity score analysis*, PSA). Glofitamabi monoterapiat võrreldi aksikabtagentsiloleutseeli, BR ± polatuzumabvedotiini, lenalidomiidi, lisokabtageenmaraleutseeli, piksantroni, tafasitamab-lenalidomiidi ja tisageenlekleutseeliga.






Tõendusastmed klassifitseeriti kui nõrgalt/tugevalt või suhteliselt nõrgalt/tugevalt glofitamabi või võrdlusravi kasuks, olenevalt sellest, kas usaldusvahemikud (CI) ületasid kõigis läbiviidud analüüsides ühte või mitte. Kõigi tulemusnäitajate osas ei olnud kõigi võrdlusravidega võimalik võrdlevaid analüüse läbi viia.

Täpne meetodika ja täpsed tulemused võrdlusravide ja tulemusnäitajate lõikes on leitavad ITC raportist.

Järgnevalt on välja toodud kokkuvõtte võrdlustest Eestis kohaste alternatiividega – piksantroni, rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooniga (BR), polatuzumabvedotiini, rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooniga (Pola-BR) ja tisageenlekleutseeliga (mille taotlus on Tervisekassas menetlemisel).

Joonis 10. ITC-de peamiste järelduste ülevaade

Glofitamab vrs	Piksantroni (Eyre 2016)	BR (Hong 2018)	Pola-BR (GO29365)	Tisageenlekleutseel (JULIET)
Ravivastuse hindamise kriteerium	NA	Cheson 1999/2007 (INV)	Lugano 2014	Lugano 2014 (IRC)
OS				
PFS			IRC ja INV hinnang kooskõlas	
DOR			IRC ja INV hinnang kooskõlas	Trend ei kinnitunud kõigis sensitiivsus-analüüsides
DOCR			IRC ja INV hinnang kooskõlas	
ORR (INV)				
ORR (IRC)				
CR (INV)				
CR (IRC)				
Talutavus (katkestamine kõrvatoimete tõttu)				

	Suhteliselt tugev tõendus erinevuse kohta (glofitamabi kasuks)
	Nõrk tõendus (numbriline trend) erinevuse kohta (punkthinnang glofitamabi kasuks)
	Nõrk tõendus (numbriline trend) erinevuse kohta (punkthinnang võrdlusravi kasuks)
	Suhteliselt tugev tõendus erinevuse kohta (võrdlusravi kasuks)
	Ei ole saadaval / võrdlus ei ole võimalik või kohane

Kuigi kaudsete võrdluste puhul on vea oht suur, viitavad ITC-de tulemused, et glofitamabi monoterapiat on tõhusam kui Eestis kasutatavad r/r DLBCL 3+ raviliini alternatiivid.

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 statsionaari (esimesed ravikuurid toimuvad kindlasti statsionaaris), päevastatsionaari või keemiaravi päevaosakonna tingimustes, kus on käepärast vajalikud vahendid raskete reaktsioonide, näiteks tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS) raviks.

Glofitamabi manustatakse 21-päevaste ravitsükliena vastavalt järgmisele annustamis skeemile:

Ravipäev	Annus	Infusiooni kiirus	
1. tsükkel	1. päev	Eelravi obinutuzumabiga 4 tundi	
	8. päev		2,5 mg
	15. päev		10 mg
2. tsükkel	1. päev	30 mg	
3.-12. tsükkel	1. päev	30 mg	2 tundi

Glofitamabi manustatakse 12 tsükli jooksul, v.a. juhul, kui patsiendil tekib vastuvõetamatu toksilisus või haiguse progressioon. S.t. glofitamab-ravi on defineeritud pikkusega ja kestab maksimaalselt 8,5 kuud.

Glofitamabi infusioonilahus valmistatakse manustamiseks ette haigla apteegis, lahjendades infusioonilahuse kontsentradi aseptilist tehnikat kasutades.

Enne ravimi iga manustamist teostatakse patsiendil tavapärased vereanalüüsid ning hinnatakse patsiendi üldseisundit. Aktiivsete infektsioonide esinemisel või muude oluliste terviseprobleemide (sh kasvaja ägenemisreaktsioon ja tuumori lüüsi sündroom) korral glofitamabi manustada ei või ning infusioon lükatakse kuni sümptomite taandumiseni edasi.

CRS-i riski vähendamiseks saavad kõik patsiendid 1. ravitsükli 1. päeval (7 päeva enne glofitamab-ravi alustamist) eelravina obinutuzumabi 1000 mg üksikannuse, et vähendada tsirkuleerivate ja lümfoidsete B-rakkude arvu. Glofitamabi tuleb manustada hästi hüdreeritud patsientidele. Igale glofitamabi infusioonile eelneb premedikatsioon: vähemalt kolme esimese ravitsükli ajal intravenoosse glükokortikosteroidi ja suukaudse antihistamiini ja antipüreetikumiga, alates neljandast ravitsüklist suukaudse antihistamiini ja antipüreetikumiga (ja patsientidel, kellel eelmise annusega tekkis CRS, ka intravenoosse glükokortikosteroidiga).

Tuumori lüüsi sündroomi leevendamiseks/vältimiseks alustatakse suure kasvajakoomusega patsientidel 12...24 tundi enne glofitamabi infusiooni hüdratsiooniga ning manustatakse profülaktilist hüperurikeemia vastast ravi (nt allopurinooli).

Glofitamabi manustatakse veenisisesel infusioonina kas perifeerse või tsentraalse veenikanüüli ja selleks ettenähtud infusioonisüsteemi kaudu. Esimese kahe ravitsükli infusioonid peavad kestma vähemalt 4 tundi. Kui 1. ja 2. tsükli infusioonid on hästi talutavad, võib järgnevate tsüklite korral manustada glofitamabi 2-tunnise infusioonina.

Kõigi infusioonide ajal ja järel jälgitakse patsiente hoolikalt võimaliku CRS-i, tuumori lüüsi sündroomi, kasvaja ägenemisreaktsiooni, allergiliste või ülitundlikkusreaktsioonide nähtude või sümptomite suhtes. Eluliste näitajate jälgimiseks on patsiendid ühendatud monitoriga. Vajadusel katkestatakse kohe infusioon ja rakendatakse asjakohast ravi vastavalt sümptomitele ja seisundile

<p>raskusele.</p> <p>Patsiente juhendatakse, et kui neil tekivad mis tahes ajal (ka pärast infusiooni) CRS-i nähud või sümptomid või muud olulised kaebused, peavad nad kohe otsima arstiabi. Patsientidele antakse sellesisuliste juhistega patsiendi kaart.</p> <p>Patsientidel, kellel tekivad rasked (3. või 4. raskusastme) reaktsioonid (nt tõsine infektsioon, kasvaja ägenemisreaktsioon, tuumori lüüsi sündroom), tuleb ravi ajutiselt katkestada kuni sümptomite taandumiseni. Eluohtrliku reaktsiooniga patsientidel tuleb ravi glofitamabiga alaliselt lõpetada.</p>	
<p>7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks</p>	
<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja</p> <p><i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>Teenuse osutaja on piirkondlik haigla, kus on tingimused ja kogemused immuunkemoterapiaks, sh raviks T-lümfotsüüte kaasavate CD20/CD3-vastaste bispetsiifiliste antikehadega.</p> <p>Eestis saab käesolevat raviteenust osutada kahes raviasutuses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Onkoloogia- ja hematoloogiakliinik • SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Hematoloogia-onkoloogiakliinik
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?</p> <p><i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>Teenust osutatakse statsionaaris, päevastatsionaaris või ambulatoorselt.</p>
<p>7.3 Raviarve eriala</p> <p><i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Hematoloogia</p>
<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks</p> <p><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></p>	<p>Teenust osutatakse spetsialiseeritud hematoloogia-osakondades, kus on olemas väljaõppinud ja kogunud personal ning tingimused ja kogemused immuunkemoterapiaks ning kus teenuse kõrge kvaliteet on tagatud. Kvaliteetse teenuse osutamine ei ole seotud minimaalse tervishoiuteenuse osutamise kordade arvuga.</p>
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</p> <p><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></p>	
<p>Teenust osutavad spetsialiseerunud hematoloogid ja manustavad väljaõppe saanud õed. Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.</p>	
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</p> <p><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 kohe teenust osutama või on</i></p>	

vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.

Teenuse osutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Mõlemas Eesti hematoloogiakeskuses on kogemus glofitamabi kasutamisega olemas. Aastatel 2022-2023 sai 9 Eesti patsienti glofitamabi <i>compassionate use</i> programmi raames.
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	Ühel raviarvel kodeeritakse ühe 21-päevase ravitsükli teenused. Teenuse (2,5 mg glofitamabi) osutamise kordade arv erineb ravitsüklite lõikes: <ul style="list-style-type: none">• 1. tsükli korral 5 korda (2,5 + 10 mg glofitamabi)• 2.-12. tsükli korral a' 12 korda (30 mg glofitamabi). Esimese ravitsükli puhul lisandub glofitamabi ravimiteenusele ühekordne eelravi 1000 mg obinutuzumabiga.		
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arv 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, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	8	5 (juhtude kirjeldus vt punkt 9.1)	424 (+ 8 x 1000 mg obinutuzumabi)
2. aasta	8	5	424

		(juhtude kirjeldus vt punkt 9.1)	(+ 8 x 1000 mg obinutuzumabi)
3. aasta	8	5 (juhtude kirjeldus vt punkt 9.1)	424 (+ 8 x 1000 mg obinutuzumabi)
4. aasta	8	5 (juhtude kirjeldus vt punkt 9.1)	424 (+ 8 x 1000 mg obinutuzumabi)

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Tuginedes TAI andmetele saab Eestis DLBCL-i esmasdiagnoosi ~100 patsienti aastas.

Neist ~10% saab ainult sümptomaatilist ravi ja vähivastast ravi alustatakse ~90 patsiendil.

Neist retsidiveerub ~40% ehk 36 juhtu.

Neist umbes kolmandikule ehk 12 juhul on võimalik teha autoloogne siirdamine; haigus retsidiveerub pärast autoloogset siirdamist 50% juhtudest ehk 6 patsiendil.

Autoloogse siirdamise kandidaadid ei ole 24 patsienti, neist 8...10-l on teise valiku ravi efektiivne ja 6-l patsiendil haigus retsidiveerub.

Kokku jõuab kolmanda ravivalikuni 12 patsienti (6 autoloogse siirdamise järgselt ja 6 konventsionaalse ravi järgselt).

Neist on glofitamab-raviks sobilikud hinnanguliselt kaks kolmandikku ehk 8 patsienti.

Kliinilises uuringus NP30179 oli patsientide poolt saadud ravitsükli arvu mediaan 5. Viie ravitsükli jooksul saab keskmine patsient 12,5 mg + 4 x 30 mg = 132,5 mg glofitamabi (ehk taotletavat teenust 53 korda) (+ ühekordselt eelravina 1000 mg obinutuzumabi).

Glofitamab-ravi on fikseeritud pikkusega ja kestab maksimaalselt ~8,5 kuud. Arvestades ravi lühidust on iga patsiendi ravi arvestatud ühte aastasse.

Patsientide arvu (ja sellega seoses ka taotletava teenuse kasutuse) olulist suurenemist järgnevatel aastatel ette näha ei ole.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel

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

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Hematoloogia	66,7%
SA 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 raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Lisanduvad tervishoiuteenused ei erine tavapärastelt immuunkeemiaravi saavate patsientide jälgimisel ja ravimite manustamisel kasutatavatest.</p> <p>Ainsaks erandiks on esimese ravitsükli esimesel päeval manustatav ühekordne eelravi 1000 mg obinutuzumabiga.</p> <p>Et hetkel on obinutuzumab Eestis rahastatud ravimiteenustega 256R ja 257R follikulaarse lümfoomi ja kroonilise lümfoidse leukeemia näidustustel, siis glofitamabi ühekordse eelravi jaoks oleks vajalik obinutuzumabi kasutamise lubamine ka r/r DLBCL näidustusel (kas läbi ravimiteenuse 256R või 257R või spetsiaalselt loodud uue ravimiteenuse kaudu).</p>
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Lisanduvad tavapärastelt immuunkeemiaravi saavate patsientide jälgimisel ja ravimite manustamisel kasutatavad tervishoiuteenused.</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?</p> <p><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>Uus teenus asendab osaliselt (konkreetsetel r/r DLBCL-iga patsientidel 3+ raviliinis) teenuskoodi 308R või 418R.</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?</p> <p><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 teenuste loetelus olevate raviskeemide asemel uue, efektiivsema ravimi kasutamisega olemasolevatel ja juba ravitavatel patsientidel.</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>.</p> <p><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.</i></p> <p><i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel</i></p>	<p>Kaasnevate tervishoiuteenuste, soodusravimite ja meditsiiniseadmete vajadus ei erine tavapärastelt kasutatava immuunkeemiaravi puhusest.</p>

<i>muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	
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>	Kaasnevad immuunkeemiaravi saavatel patsientidel tavapäraselt kasutatavad tervishoiuteenused, soodusravimid ja meditsiiniseadmed.
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>	Selliseid tõenduspõhiseid uuringuid ei ole läbi viidud.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Selliseid andmeid ei ole. Töövõimetuslehel viibimise aeg sõltub eelnevast haiguse kulust ja patsiendi seisundist.

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia 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“

Ravimi hinna küsimustes palume pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole.

Kontaktandmed: XXXXXXXXXX

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁷ §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 hindamiseks⁸, 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

⁷ 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“

⁸ Kättesaadav:

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

<i>loetellu.</i>		
Majandusliku analüüsi saamiseks palume pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole. Kontaktandmed: Marika.Lepaste@roche.com.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta nimi	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 määär (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Ei ole kohane (ravimiteenus).		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i> <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>		
Patsiendi omaosalus ei ole kohane.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <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>	Tervishoiuteenuse väärkasutamine on vähetõenäoline, kuna teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev immuunkemoterapia ja ravitüsistuse kõikides üksikasjades, tagades teenuse optimaalse ja õige kasutamise.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <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>	Teenus liigkasutamine on vähetõenäoline, kuna teenuse osutamise näidustus ning ravi kestus on reglementeeritud.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja mõju.</i>	Patsiendi isikupäral puudub mõju ravi tulemustele.

12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
Teenust osutavad piirkondlikud haiglad, kus on olemas infrastruktuur, kompetents ja võimekus immuunkeemiaravi läbiviimiseks ja võimalike kõrvaltoimete raviks. Muid kohaldamise tingimusi ei ole.	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

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.

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

1. Columvi (glofitamab) ravimi omaduste kokkuvõte.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/columvi-epar-product-information_et.pdf
2. Zimmermann M-L, et al. Vähk Eestis: haigestumus 2020, elulemus 2016–2020 ja hematoloogilised kasvaja 2011–2020. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2023.
<https://tai.ee/et/valjaanded/vahk-eestis-haigestumus-2020-elulemus-2016-2020-ja-hematoloogilised-kasvaja-2011-2020>
3. Smith A, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2015;112(9):1575-1584. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.94>
4. Tholstrup D, et al. Quality of life in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with dose-dense chemotherapy is only affected temporarily. Leuk Lymphoma 2011;52:400–408. <https://doi.org/10.3109/10428194.2010.541310>
5. Maurer MJ, et al. 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. <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2013.51.5866?role=tab>
6. Maurer MJ, et al. 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>
7. Shi Q, et al. 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 2018; 36:2593-2602. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.9124>
8. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. Blood 2015;125:22–32. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-577189>
9. Karlin L, Coiffier B. Improving survival and preventing recurrence of diffuse large B-cell lymphoma in younger patients: current strategies and future directions. Onco Targets Ther 2013;6:289–296. <https://doi.org/10.2147/OTT.S42574>

10. Nowakowski GS, et al. Beyond RCHOP: A blueprint for diffuse large B cell lymphoma research. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djw257. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw257>
11. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021;384:842–858. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2027612>
12. Purdum A, et al. Direct costs associated with relapsed diffuse large B-cell lymphoma therapies. *Oncologist* 2019;24:1229–1236. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0490>
13. Tkacz J, et al. The economic burden to payers of patients with diffuse large B-cell lymphoma during the treatment period by line of therapy. *Leuk Lymphoma* 2020;61:1601–1609. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2020.1734592>
14. Yang X, et al. Real-world characteristics, treatment patterns, health care resource use, and costs of patients with diffuse large B-cell lymphoma in the U.S. *Oncologist* 2021;26:e817–e826. <https://doi.org/10.1002/onco.13721>
15. Yim SK, et al. Early risk stratification for diffuse large B-cell lymphoma integrating interim Deauville score and International Prognostic Index. *Ann Hematol* 2019;98:2739–2748. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03834-4>
16. Zhu J, et al. Association of progression-free or event-free survival with overall survival in diffuse large B-cell lymphoma after immunochemotherapy: a systematic review. *Leukemia* 2020;34:2576–2591. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0963-1>
17. Dickinson MJ, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022 Dec 15;387(24):2220–2231. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2206913>
18. Hutchings M, et al. Glofitamab Monotherapy in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Extended Follow-Up from a Pivotal Phase II Study and Subgroup Analyses in Patients with Prior Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy and by Baseline Total Metabolic Tumor Volume. *ASH 2023*; oral presentation (abstract #433). <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper173951.html>
19. Hutchings M, et al. Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: a phase I trial. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1959-1970. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03175>
20. Falchi L, et al. Glofitamab monotherapy in patients with relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL): extended follow-up and landmark analyses from a pivotal Phase II study. *ASCO 2023*; poster presentation P7550 (abstract #7550). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.7550.
21. Hutchings M, et al. Glofitamab monotherapy in patients with relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL): extended follow-up and landmark analyses from a pivotal Phase II study. *EHA 2023*; poster presentation P1129 (abstract #92). <https://bit.ly/3OBtKtG>
22. Dickinson M, et al. Glofitamab monotherapy in patients with relapsed/refractory large B cell lymphoma: extended follow up and landmark analyses from a pivotal Phase II study. *ICML 2023*; oral presentation (abstract #095). <https://bit.ly/3q5tsdD>
23. Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27):3059-3067. <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2013.54.8800?role=tab>
24. Dickinson M, et al. Glofitamab in patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and ≥ 2 prior therapies: pivotal Phase II expansion results. *Australian Blood 2022 Annual Scientific Meeting*; oral presentation.
25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - B-Cell Lymphomas. Version 6.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-

cell.pdf

26. Tilly H, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015;26 (suppl 5):v116-v125. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv304>
27. Glofitamab monotherapy for the management of patients with relapsed/refractory DLBCL previously treated with at least two systemic therapies: Indirect Treatment Comparison technical report. Version 3.0 30.06.2023.

Taotluse esitamise kuupäev	November 2023 <i>(digitaalse allkirjastamise kuupäev)</i>
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Mariken Ross <i>(allkirjastatud digitaalselt)</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Kea Kapsta Stan Nahkor <i>(allkirjastatud digitaalselt)</i>