

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakkklümfoomi ravikuur polatuzumabi ja immuunkemoteraapiaga
<b>Taotluse number</b>	1425
<b>Kuupäev</b>	05.2020

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakkklümfoomi ravikuur polatuzumabi ja immuunkemoteraapiaga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Nimetatud teenus sisaldaks toimeaine polatuzumabvedotiin (ATC kood: L01XC37) kasutamist kombinatsioonis rituksimabi ja bendamustiiniga (skeem: Pola-BR) vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobilikel refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakkklümfoomiga (r/r DLBCL, RHK-järgi C83.3) patsientidel. Taotlusega soovitakse Pola-BR skeemi lisada teise ja/või enamasse raviritta. Ravi eesmärgiks on eeltoodud patsiendirühmas täieliku ravivastuse saavutamine, progressioonivaba (PFS) ja üldise elulemuse (OS) pikendamine.

Ravim Polivy<sup>1</sup> (polatuzumabvedotiin) on kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga näidustatud retsidiveerunud/refraktaarse difuusse B-suurrakkklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi vereloome tüvirakkude siirdamine. Ravimpreparaat on saanud müügiloa 2020. aastal tingimusliku heakskiidu alusel.

Mitte-Hodgkini lümfoomid (*Non-Hodgkin Lymphoma*, NHL) on väga heterogeenne grupp, mis koosneb enam kui 60 alatüübist. Tegemist on lümfisüsteemi pahaloomuliste kasvajatega, sagedamini esinevad alatüübid: difuusne B-suurrakkklümfoom (DLBCL), follikulaarne lümfoom, marginaaltooni lümfoom, mantelrakkklümfoom ja erinevad T-rakulised lümfoomid. Eestis oli Vähiregistri andmeil NHL esmasjuhte 2017. aastal 204. DLBCL<sup>2</sup> moodustab ligikaudu 25%<sup>3</sup> (taotleja hinnangul Eestis ~ 60%) uutest NHL-idest. Esmavaliku ravi korral on 5-aasta elulemuse määr nendel patsientidel ligikaudu 60-70%, kuid kuni pooled (20-50%) patsientidest muutuvad ravile allumatuks või tekib neil retsidiiv (nn r/r DLBCL patsiendid). Plaatinapõhine teraapia, millele järgneb kõrges doosis kemoteraapia ja autoloogne tüvirakkude siirdamine (ASCT) võib ravida 30-40% eelviidatud r/r juhtudest, kuid prognoos on kehvem juhtudel, kui patsient on tüvirakkude siirdamiseks sobimatu vanuse, kaasuvate haiguste, kemoteraapia ebaõnnestumise või ASCT järgse retsidiivi korral (OS<sub>median</sub> 6 kuud).

Taotletava ravimiga läbi viidud **avatud disainiga mitmekeskuselises randomiseeritud Ib/II faasi** kliinilises uuringus (GO29365)<sup>3</sup> hinnati rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis polatuzumabvedotiiniga (skeem Pola-BR, n=40, kohort C) või ilma polatuzumabvedotiini lisamiseta (skeem BR, n=40, kohort D) kokku 80 täiskasvanud patsiendil (randomiseeriti 1:1). Uuringusse kaasati patsiendid kes olid tüvirakkude siirdamiseks mittesobilikud kandidaadid või eelnevalt kogenud ebaõnnestunud autoloogset tüvirakkude siirdamist (ECOG 0-2, perifeerse neuropaatia hinne ≤1). Tüvirakkude siirdamiseks sobimatuse

<sup>1</sup> Polivy ravimi omaduste kokkuvõte ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146820/anx\\_146820\\_et.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146820/anx_146820_et.pdf))

<sup>2</sup> Crump M et al (2018). Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017 Oct; 130(16): 1800-1808.

<sup>3</sup> Sehn LH et al (2020). Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 38(2):155-165.

peamised põhjused olid: vanus (40%), päästeraviga saavutatud ebapiisav ravivastus (26%), eelnev ebaõnnestunud siirdamine (20%). Eelnevate raviridade mediaan oli mõlemas grupis 2 (1 ravirida oli eelnevalt saanud Pola-BR grupis 27,5% ja BR grupis 30%, 2 ravirida vastavalt 27,5% ja 22,5% ning  $\geq 3$  ravirida vastavalt 45% ja 47,5%). Eelmisele ravile refraktaarseid oli Pola-BR grupist 75%, BR grupis 85%. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellele oli eelnevalt tehtud allogeenne HSCT. Elukvaliteedi näitajaid uuringus ei kogutud. Sõltuvalt eelnevate raviridade arvust teostati subgruppide analüüs (eelnevalt 1 ravirida ja eelnevalt  $\geq 2$  ravirida saanute osas), kuid andmed nendes subgruppides on ebatäielikud (puudub teave CR ja ohutusprofiili osas). Tulemused jälgimisaja mediaaniga 27-kuud:

- **CR:** sõltumatu hindamiskogu hinnangul saavutas Pola-BR rühmas CR 16 patsienti (40%), BR rühmas 7 patsienti (17,5%), erinevus 22,5% (95% CI: 2,62-40,2;  $p=0,026$ ).
- **PFS<sub>median</sub>** sõltumatu hindamiskogu hinnangul Pola-BR kohordis 9,5 kuud ning BR kohordis 3,7 kuud (HR= 0,36; CI: 0,21-0,63;  $p<0,001$ ). Subgruppide analüüsil:
  - eelnevalt 1 ravirida saanutel: Pola-BR kohordis PFS<sub>median</sub> 13,6 kuud, BR kohordis 4,7 kuud, HR=0,29 (CI: 0,10-0,88);
  - eelnevalt  $\geq 2$  ravirida saanutel Pola-BR kohordis PFS<sub>median</sub> 7,4 kuud, BR kohordis 3,2 kuud HR=0,42 (CI: 0,22-0,78);
- **OS<sub>median</sub>** uurijate hinnangul Pola-BR kohordis 12,4 kuud ja BR kohordis 4,7 kuud, riskitiheduse suhe HR=0,42 (CI:0,24-0,75);  $p=0,002$ . Subgruppide analüüsil:
  - eelnevalt 1 ravirida saanutel: Pola-BR kohordis OS<sub>median</sub> ei ole publikatsioonis antud, BR kohordis 5,9 kuud, HR=0,28 (CI: 0,08-0,92);
  - eelnevalt  $\geq 2$  ravirida saanutel Pola-BR kohordis OS<sub>median</sub> 11,5 kuud ja BR kohordis 3,8 kuud, HR=0,47 (CI: 0,25-0,89);

Haiguse progressiooni tõttu lõpetas ravi Pola-BR rühmas 15,4%, BR rühmas 53,8%. Sagedasemaks ravi lõpetamise põhjuseks Pola-BR rühmas olid kõrvaltoimed (33,3%). Raskeid kõrvaltoimeid ( $\geq 3$ . aste) raporteeriti Pola-BR ravi saanud patsientidel enam kui BR ravi saanutel (84,6% vs 71,8%). Rasketest kõrvaltoimetest esines Pola-BR rühmas enam aneemiat ja trombotsütopeeniat. Kliiniline uuring ei ole lõppenud.

**EUnetHTA** (*European Network for Health Technology Assessment*)<sup>4</sup> on hinnanud kliinilise uuringu GO29365 nihke võimalust kõrgeks (sh kõigi leitud tulemuste puhul), kuivõrd uuring oli avatud disainiga ja uuritavate arv väike. Patsiendid olid eelnevate raviridade osas heterogeensed ja uuringugrupid ei olnud uuringu alguses tasakaalus: BR grupi patsiendid olid vanemad (mediaanvanus 4 aastat kõrgem) ning nende haigus oli mõnevõrra raskem (12,5% rohkem väga suur lümfoomiga patsiente, nn *bulky disease*) ja 20% enam patsiente kõrgema IPI skooriga (4-5), mistõttu võivad uuringutulemused näidata Pola-BR kohorti soodsamas valguses. Kuivõrd puudus eelnevalt määratletud statistilise analüüsi üksikasjalik kava peeti ebaselgeks, kas tulemustest teavitamine oli saadud väärtustest sõltumatu.

NCCN ravijuhend<sup>5</sup> soovib r/r DLBCL korral vereloome tüvirakkude siirdamiseks mitesobilikele kandidaatidele: kliinilist uuringut, parimat toetavat ravi, kiiritusravi või ravi teise või järgneva rea raviskeemidega. Polatuzumabvedotiini kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga soovitatakse pärast  $\geq 2$  raviskeemi.

<sup>4</sup> EUnetHTA. 2020. <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/02/PTJA06-Final-Assessment-Report-V1.0.pdf>

<sup>5</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-Cell Lymphomas. (version 1. 2020) [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)

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

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

## 2. Taotletava tervishoiuteenusu kulud

Müügiloahoidja andmetel on Polivy pakendi 140mg N1 konfidentsiaalne hind haiglaapteegile ■■■■■ eurot (sh käibemaks). Polivy soovitatav annus on 1,8 mg/kg manustatuna intravenoosse infusioonina iga 21 päeva järel kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga 6 tsükli vältel (vt tabel 1 punktis 4.1.). Enne Polivy manustamist tuleb patsientidele manustada premedikatsiooni antihistamiini ja antipüreetikumiga.

## 3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud  
Ühendkuningriik (NICE)<sup>6</sup> taotlus on menetluses, avalikustatud on hindamise vahedokument (täielik hinnang valmib eelduslikult juulis 2020). Vahehinnangu kohaselt ei soovitata NICE polatuzumabvedotiini kasutamist kombinatsioonis rituksimabi ja bendamustiiniga tüvirakkude siirdamiseks sobimatutele r/r DLBCL täiskasvanud patsientidele ei vähifondi ega ka rutiinse rahastuse kaudu. NICE viitab, et puuduvad kindlad tõendid pikaajalise remissiooni ja haigusvabaks ravitute kohta. Sõltuvalt majandusmudelis kasutatud eeldustest ja meetodist on saadud tulemused väga ebakindlad. NICE küll tõdeb, et tõhusate ravimeetodite järele on suur katmata vajadus ning ravimi kasu on paljutõotav, kuid pikaajalise elulemuse lõplik kasu ei ole veel teada (uuringu värskemaid andmeid on lähima kahe aasta jooksul oodata).

Polatuzumabiga pole haigekassale teadaolevalt teisi kulutõhususe uuringuid teostatud.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Skeemi Pola-BR taotletakse teise ja/või enamasse raviliini. Müügiloa hoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi (AUC mudel), mis põhineb uuringu GO29365 andmetel hindamaks skeemi Pola-BR eelist BR skeemi ees kohortide C ja D üldpopulatsiooni (eelnev raviridade mediaan 2) andmetel. Müügiloa hoidja on leidnud, et polatuzumabvedotiini lisamisega BR kombinatsioonile võidetakse tüvirakkude siirdamisele sobimatute r/r DLBCL patsientide ravis 1,782 kvaliteetset eluaastat, ICER<sub>QALY</sub> 22 121 eurot (45 a ajahorisont, 5% diskonto määr). Müügiloa hoidja sõnul peegeldab saadud väärtus skeemi Pola-BR kulutõhusust teises ja enamas ravireas. Haigekassa hinnangul esineb mudelis mitmeid piiranguid:

1. Esitatud matemaatiline ekstrapolatsioon põhineb lühikese jälgimisaja andmetel, pikaajaline elulemuse kasu ei ole teada, kuid mudelis loetakse kaks aastat remissioonis olnud patsiendid tervistunuks. Puuduvad tõendus põhised andmed, mis eeltoodut kinnitaks. Antud asjaoludele viitab mh ka NICE. Lisaks eeltoodule on EUnetHTA hinnangul uuring kui ka selle tulemused kõrge kallutatavuse riskiga (kirjeldatud punktis 1.3).

<sup>6</sup> NICE. Appraisal consultation Document. Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (26.02.2020) (<https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10463/documents/129>).

2. Mudel põhineb eeldusel, et Eestis on BR skeem kättesaadav teises ja igas järgnevas ravireas. Kehtiva TTL kohaselt on BR skeem Eestis kättesaadav üksnes 2. ravireas, kolmandas ja järgnevatest raviridades BR skeem puudub. Kolmandas ravireas on Eestis kättesaadav piksantroon, kuid mudelisse ei ole piksantrooni kaasatud. Haigekassa hinnangul on piksantroon taotletavale sihtgrupile alternatiiviks, mh on ka EUnetHTA raportis peetud kolmandas raviliinis üheks alternatiiviks piksantrooni ning ka NICE polatuzumabi hinnangu vahearuande komitee paberite kohaselt on piksantroon üks kolmanda ravirea alternatiive.
3. Mudeli kohaselt kasutatakse ravis nii 30mg kui ka 140mg viaali. Müügiluba on antud üksnes 140mg viaalile. Väiksema viaali lisamine mudelisse aitab vähendada raisku läinud ravimi kulu ning kallutab seeläbi saadud majandustulemust soodsamas suunas. Mudelis esitatud teabe kohaselt on 30mg viaal kättesaadav alates 2020 suvest, kuid müügiluba hoidja selgituse kohaselt on oodata registreerimist 2021 jaanuaris. Seega esineb 30mg viaali tegeliku registreerimise aja osas suur ebakindlus. HK leiab, et kuna väiksem viaal ei ole hetkel kättesaadav ei saa antud eeldusega kulutõhususe analüüsis ka arvestada.
4. Mudel arvestab uurijate progressioonivaba elulemuse andmeid, mitte sõltumatu hindamiskogu (IRC) andmeid progressioonivaba elulemuse osas.
5. Muutes mudeli sisendeid (5a ajahorisont, IRC tuvastatud PFS ning üksnes 140mg viaal, 5% diskonto määr) on **ICER<sub>QALY</sub> 72 199 eurot** (võidetakse 0,76 QALY) üldpopulatsiooni andmestikul.

Haigekassa hinnangul, kuna majandusmudel põhineb uuringu üldpopulatsiooni andmestikul, mis oli olemuselt heterogeenne eelnevate raviridade osas, st eelnevate raviridade mediaan oli 2 (vahemik 1-7), ei istu mudeli tulemused üheselt ei teise ega ka järgnevatesse raviridadesse, mistõttu on saadud tulemus Eesti oludes äärmiselt ebakindel (lisaks suurendavad ebakindlust mudelis kasutatud eeldused). Küll aga on Haigekassa vaatest oluline teada kulutõhusust raviridade lõikes eraldiseisvalt. Pigem peegeldab mudel skeemi Pola-BR kulutõhusust kolmandas ravireas, aga on ka seal äärmiselt ebakindel kuna ei istu sinna piksantrooni mudelist puudumise tõttu ning vähemtähtis ei ole ka asjaolu, et varasema raviliini patsiendid mudelis kallutavad saadud tulemuse positiivsemas suunas. Esitatud mudel võimaldab hinnata ravimi kulutõhusust 2. ravireas lähtudes uuringu subgrupi andmetest patsientide osas, kes said Pola-BR skeemi pärast esimese rea ravi, kuid haigekassa ei pea mudelit teises raviliinis subgrupi andmetel usaldusväärseks, kuna patsientide arv uuringu haarades oli väga väike (11) ja tulemuste usaldusintervall äärmiselt lai, mille pealt ekstrapoleeritakse pikaajaline kulutõhusus. Kokkuvõtvalt ei ole võimalik esitatud majandusmudeli põhjal usaldusväärsest hinnata ei teise ega ka järgnevate raviliinide kulutõhusust, kuivõrd saadud täiendkulu tõhususe määr on mudeli piirangute tõttu olemuselt äärmiselt ebakindel ja ei istu üheselt ühessegi raviritta.

#### **4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos**

Taotleja hinnangul on Eestis aastas 18 patsienti, mis on prognoositud arvestades NHL esmasjuhtude arvu Eestis, DLBCL osakaalu selles ning kirjanduses avaldatud rahvusvahelistest andmetest ravitulemuste ja r/r haigusjuhtude osas. Prognoosi hulka kuuluvad ka need r/r patsiendid, kellel on tüvirakkude siirdamine ebaõnnestunud (järgmiseks siirdamiseks sobimatud). Taotleja ei ole selgitanud prognoosialuste patsientide jagunemist raviliinide lõikes. Haigekassa hinnangul on taotleja esitatud patsientide prognoos alahinnatud. Haigekassale esitatud raviarvete kohaselt diagnoositi 2017. a DLBCL (C83.3) esmasena 121 patsiendil. Võttes arvesse, et kuni pooltel patsientidel tekib retsidiiv või muutuvad nad ravile allumatuks, võib r/r DLBCL patsiente

aastas olla kuni 61. Täiendavalt on teada, et tüvirakkude siirdamisele (teenusele 8101) jõudis 2019.a 1 patsient. Lisaks on taotleja on selgitanud, et enamus patsiente ei ole sobilikud kõrgdoosis keemiaraviks ning ASCT-ks, kuna DLBCL on vanemaealiste haigus. Seega eeltoodust on HK seisukohalt, et potentsiaalselt on r/r DLBCL patsiente aastas 60. HK poolt rahastatavat alternatiivi (teenus 308R) sai 2019.a kokku 342 patsienti, kuid siin tuleb arvestada, et teenus on rahastatud ka teiste lümfoomide raviks ning kasutatav ka esimeses ja kolmandas raviliinis, mistõttu ei ole teada paljudele toodud patsientidest oleks näidustatud Pola-BR ravi ehk kui paljud neist on tüvirakkude siirdamiseks mittesobilikud r/r DLBCL patsiendid. Meditsiinilise hinnangu andja on selgitanud, et Eestis on seisuga 22.04.2020 ravi pola-BR skeemi alusel kokku saanud 5 patsienti (*Named Patient* programmi raames), raviarvetel kodeeriti teenus koodiga 308R. Viiest patsiendist neli on saanud eksperti sõnul hea ravivastuse.

Ravimiüüring GO29365 andmetel saavad patsiendid 5-6 tsükli Pola-BR ravi või 3-6 tsükli BR ravi, tuginedes vastavalt kas ravikestuse mediaanile või maksimaalsele tsüklite arvule (Tabel 1):

**Pola-BR:** 21-päevane tsükkel:

- 375mg/m<sup>2</sup> rituksimabi intravenoosselt 1.-6. tsükli 1. päeval JA
- 90mg/m<sup>2</sup> bendamustiini intravenoosselt 1. tsükli 2. ja 3. päeval ning 2.-6.tsükli 1. ja 2. päeval JA
- 1,8mg/kg polatuzumabvedotiini intravenoosselt 1. tsükli 2. päeval ning 2.-6. tsükli 1. päeval

**BR:** 21-päevane tsükkel:

- 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimabi intravenoosselt tsükli 1.-6. tsükli 1.päeval JA
- 90mg/m<sup>2</sup> bendamustiini intravenoosselt 1. tsükli 2. ja 3.päeval ning 2.-6. tsükli 1. ja 2. päeval

**Tabel 1.** Ravimi kulu ravikindlustusele

	<b>Ritüksimab</b>	<b>Bendamustiin</b>	<b>Polatuzumabvedotiin</b>
<b>Mg*</b>	675	324	140
<b>Kulu 1 mg (€)</b>	0,95	1,03	
<b>1 ravitsükli kulu (€)</b>	3861,63	2013,01	
<b>BR, 3-6 tsükli (€)</b>	<b>2937,32-5874,64</b>		
<b>Pola-BR, 5-6 tsükli (€)</b>			
<b>LISAKULU</b>			
<b>2 RL</b>	<b>1 patsient</b>		
	<b>18 patsienti**</b>		
	<b>60 patsienti***</b>		
<b>3 RL</b>	<b>1 patsient</b>		

\* arvutatud eeldusel, et patsient kaalub 75 kg \*\* taotleja prognoos \*\*\* HK prognoos

Seega, eeldades, et Pola-BR kasutamise eeliseid ei lisandu uusi ravijuhte on lisakulu 2RL 60 patsiendi korral [redacted] eurot (tuleneb eeskätt polatuzumabi hinnalt, kuivõrd BR skeem on teises raviliinis kättesaadav. Kolmandas ja järgnevatel raviliinides käesoleval hetkel BR skeem puudub, mistõttu Pola-BR skeemi laiendamine kolmandasse või järgnevasse raviliinidesse tekitab lisakulu ka BR ravimite hinnalt. Kuna patsientide arvu osas valitseb kolmandas raviliinis ebakindlus ei ole võimalik täit lisakulu arvestust 3RL välja tuua (lisakulu 1 patsiendi kohta [redacted] eurot). Lisakulu prognoose mõjutavad seega millisele sihtgrupile Pola-BR kättesaadav oleks (kas 2. või 3. ravirida), kas ja kuidas muutuksid teenuse 308R raviridade osakaalud (ja seeläbi teenuse maksumus) ning kasutus.

#### 4.1. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

#### 4.2. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

4.3. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks. Teenuse kasutamisele peaksid kehtima järgnevad rakendustingimused: Polatuzumab kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga on näidustatud vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobilikele või ebaõnnestunud autoloogse tüvirakkude siirdamisega retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkloomiga (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) täiskasvanud patsientidele. Ravimiteenust rakendatakse kuni 6 ravitsükli patsiendi kohta. Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Hematoloogide Seltsiga. Täiendavalt tuleb eeltoodule sätestada, millises raviliinis Pola-BR skeem kättesaadavaks tehakse.

## 5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakkloomi ravikuur polatuzumabi ja immuunkemoterapiaga (RB)	Taotletav ravim Polivy on saanud 2020 müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel.
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Hematoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Teenus 308R	I RL: CHOP või CHOP analoogi kombinatsioon, R-EPOCH ja CD20+ korral tsitostaatilise ravi kombinatsioon rituksimabiga II RL: rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga (DHAP; ICE; GDP) ja rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga (BR); III RL: piksantroon
<b>Kulutõhusus</b>	HK kordusanalüüsil ICER <sub>QALY</sub> 72 199 eurot, kuid tulemus on äärmiselt ebakindel kuna ei sobitu üheselt ühessegi raviritta. Saadud tulemuse ebakindlust tõstavad mudelis kasutatud eeldused ning Eestis kättesaadava piksantrooni puudumine.	Haigekassa vaatest on oluline välja selgitada kulutõhusus eraldiseisvalt raviliinide lõikes. Lisaks põhineb mudeli ekstrapolatsioon lühikese jälgimisaja andmetel, pikaajaline elulemuse kasu ei ole teada, kuid <u>mudelis loetakse kaks aastat remissioonis olnud patsiendid tervistunuks</u> . Puuduvad tõendus põhised andmed, mis eeltoodut kinnitaks.
<b>Omaosalus</b>	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis: - taotleja hinnangul 18 pt aastas - HK hinnangul 2RL 60 pt aastas teenuse osutamise kordade arv patsiendi kohta: kuni 6 tsükli.	Patsientide arvu osas esineb teatav ebakindlus, kuna taotleja ei ole selgitanud prognoositud patsientide jagunemist raviridade lõikes.
<b>Teenuse piirhind</b>	Hetkel ei hinnata	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Polatuzumab kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga on näidustatud vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobilikele või ebaõnnestunud autoloogse tüvirakkude siirdamisega retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkloomiga ( <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> , DLBCL) täiskasvanud patsientidele. Ravimiteenust rakendatakse kuni 6 ravitsükli patsiendi kohta.	Sõltuvalt millises raviliinis polatuzumab kättesaadavaks tehakse on tarvis seada täiendavalt vastav rakendustingimus. Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Hematoloogide Seltsiga.
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Lisakulu 2RL 60 patsiendi korral [redacted] eurot. 3RL ei ole võimalik anda täit hinnangut	2RL lisakulu 1 pt kohta [redacted] eurot. 3RL lisakulu 1 pt kohta [redacted] eurot.
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse lisamist loetellu, mis sisaldaks vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobilikel refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakkloomiga patsientidel teises ja/või enamas ravireas toimeaine polatuzumabvedotiini kasutamist kombinatsioonis rituksimabi ja bendamustiiniga (skeem: Pola-BR). NCCN soovib Pola-BR skeemi taotletaval sihtgrupil pärast $\geq 2$ raviskeemi (st alates kolmandast ravireast). Eestis on BR skeem kättesaadav ainult 2. ravireas. Ravimi tõendus põhised andmed põhinevad ühel Ib/II faasi kliinilise uuringu (jälgimisaja mediaan 27-kuud) andmetel. Uuringu üldpopulatsiooni (n=80, eelnevate raviridade mediaan 2) tulemuste kohaselt pikendab Pola-BR ravi võrreldes BR skeemiga üldist elulemust (7,7 kuud pikem BR-ist) ja progressioonivaba elulemust (5,8 kuud pikem BR-ist) ning parem on ka täielik ravivastus (22,5% kõrgem BR-ist). Pikaajalised elulemused andmed ei ole teada, uuringu jälgimisaja mediaan on lühike. EUnetHA hinnangul on uuring kõrge kallutatavuse riskiga nii uuringu kui ka kõigi saadud tulemusnäitajate lõikes, ka subgrupiti. Kulutõhusust ei ole võimalik Eestis oludes ei teises ega ka järgnevatel raviridadel usaldusväärselt hinnata uuringu ja majandusmudeli piirangute tõttu. Patsientide arvu osas esineb oluline ebakindlus. Lisakulu 2RL lisamisel on [redacted] eurot, 3RL lisakulu ei ole võimalik välja tuua kuna patsientide arv ei ole teada.	

## TÄIENDATUD HINNANG 2021

Kuupäev	13.05.2021
---------	------------

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Haiglaravimite komisjon (19.05.2020)<sup>7</sup> ei soovitanud haigekassa juhatusel tulenevalt ebakindlatest efektiivsuse andmetest ning suurest lisakulust taotlust rahuldada. Kuna lisakulu on väga suur, siis soovib komisjon efektiivsuse andmetes ja ka majandusanalüüsis näha suuremat kindlust ning seega ära oodata käimasoleva uuringu lõplikud tulemused. Eesti Hematoloogide Selts teavitas haigekassat 30.12.2020 soovist antud taotluse menetlemist jätkata ning esitas 2020 detsembris toimunud ASH (*American Society of Hematology*) kongressil poster-ettekandena avalikustatud uuringu GO29365 uuemad andmed (*data cut off* 07.07.2020)<sup>8</sup>.

EMA (*European Medicine Agency*) hinnanguaruande kohaselt<sup>9</sup> tuli müügiloahoidjal lisada kliiniliste andmete kogumiseks põhiuuringu andmetele ka täiendavalt kohort G andmed, et saada efektiivsusandmeid 140mg lüofiliseeritud ravimvormi kohta. Selleks, et kinnitada riski/kasu suhet ja ravimi efektiivsust tuleb müügiloahoidjal esitada haru H (n=65) analüüs ja harude H (n=64) ja G (n=42) ühendatud analüüs. 2021 aastal on ravimiregistrisse kantud lisaks 140mg viaalile ka 30mg suurune Polivy viaal. Lõplikku GO29365 analüüsi on oodata 2022.aastaks.

Taotleja on haigekassale esitanud täiendavalt 2020 detsembris toimunud ASH (*American Society of Hematology*) kongressil posterettekandena (n.o. 3020) avalikustatud r/r DLBCL efektiivsusandmed alljärgnevates kohortides (andmed ei ole ravimiametite poolt hinnatud ega kajastatud EMA hinnanguaruandes):

- **GO29365 uuemad andmed (*data cut off* 07.07.2020, jälgimisaja mediaan 48,9 kuud)<sup>10</sup>;**
  - PFS<sub>median</sub> Pola-BR korral 9,2 kuud (95% CI 6,0-13,9) ja BR korral 3,7 kuud (95% CI 2,1-4,5). OS<sub>median</sub> Pola-BR korral 12,4 kuud (95% CI 9,0-32,0) ja BR korral 4,7 kuud (95% CI 3,7-8,3). Täielik ravivastus (CR) oli Pola-BR rühmas 42,5% ja BR rühmas 17,5% ning ravivastuse kestuse (DOR) mediaan Pola-BR rühmas 10,9 kuud (95% CI 5,7-40,7) ja BR rühmas 10,6 kuud (95% CI 4,0-19,6); Raviridade lõikes ei ole tulemused avalikustatud.
- **andmed polatuzumabi turustatavat, lüofiliseeritud ravimvormi kasutanud avatud disainiga Pola-BR täiendava r/r DLBCL kohorti G+H kohta (n=106, jälgimisaja mediaan 15,2 kuud);**
  - PFS<sub>mediaan</sub> oli 6,6 kuud (95% CI 5,1–9,2); OS<sub>mediaan</sub> oli 12,5 kuud (95% CI 8,3–23,1); Täieliku ravivastuse (CR) saavutas 38,7% patsientidest. Ravivastuse kestuse (DOR) mediaan oli 9,5 kuud (95% CI 7,9-12,1)
- **Pola-BR koondpopulatsiooni (uuringu Ib faasi ohutusalase run-in r/r DLBCL kohorti [n=6, jälgimisaja mediaan 56,1 kuud], randomiseeritud kontrollitud II faasi**

<sup>7</sup> [https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Haiglaravimite\\_komisjon\\_19.05.2020\\_avalik.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Haiglaravimite_komisjon_19.05.2020_avalik.pdf)

<sup>8</sup> Sehn, LH et al. Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustin and Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated results of a Phase Ib/II Randomized Study and Preliminary Results of a Single-Arm Extension. Posterettekand nr 3020 ASH 2020 kongressil. (kättesaadav: <https://bit.ly/2UdR9x8>).

<sup>9</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>10</sup> <https://medically.gene.com/global/en/asset-viewer.5e1ff422-a004-45d6-8ca2-e4c3de1f8eac.qr.html?cid=slprxx2012haxxash2020>

**kohorti [n=40, jälgimisaja mediaan 48,9 kuud] ja täiendava kohorti [n=106, jälgimisaja mediaan 15,2 kuud] patsiendid; n=152) efektiivsuse andmed.**

- PFS<sub>mediaan</sub> vahemikus 5,1-13,4 kuud → PFS pikim varasemas raviliinis ja mitterefraktaarsetel patsientidel (2. raviliinis (n=50) oli 11,5 kuud ja 3+ raviliinis (n=102) oli 6,1 kuud). Eelmisele ravile mitterefraktaarsetel patsientidel (n=36) 13,3 kuud ja refraktaarsetel (n=116) 6,0 kuud; esmase ravirefraktaarsuse puudumisel (n=55) 13,4 kuud ja esinemisel (n=97) 5,1 kuud;
- OS mediaan oli vahemikus 7,6-32,0 kuud → pikim varasemas raviliinis ja mitterefraktaarsetel patsientidel (2. raviliinis oli OS mediaan 18,4 kuud ja 3+ raviliinis 9,5 kuud). Eelmisele ravile refraktaarsetel 9,1 kuud ja mitterefraktaarsetel patsientidel veel mittehinnatav ning esmase ravirefraktaarsuse puudumisel 32,0 kuud ja esinemisel 7,6 kuud;
- Täieliku ravivastuse (CR) saavutas 40,1% patsientidest (s.t. enamus ravile vastanud patsientidest saavutas täieliku ravivastuse). Ravivastuse kestuse (DOR) mediaan oli 10,3 kuud (95% CI 8,6-14,6).

**GO29365 uued andmed (jälgimisaja mediaan 48,9 kuud) kinnitavad varasema jälgimisaja andmeid, aga pikaajalised elulemuse andmed pole siiski veel teada. Lõplikku analüüsi on oodata aastaks 2022. Kuna komisjoni ootuseks on lõplikutel andmetel majandusanalüüs, siis on võimalik menetlusega edasi minna alles oodatud andmete saabumisel.**

NCCN ravijuhendi uuendatud versioon (v2.2021)<sup>11</sup> soovib r/r DLBCL korral vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobilikele kandidaatidele: kliinilist uuringut, parimat toetavat ravi, palliatiivset ISRT või ravi teise või järgneva rea raviskeemidega (eelistatult GemOx+/- rituksimab või rituksimab+/-bendamustine+/-polatuzumabvedotiin. Alamärkusena on lisatud, et näidustatud MYC, BCL2 ja BCL6 translakatsiooniga patsientidele ning patsientidel, kelle puhul on eeldatud jätkata ravi CAR-T, tuleb bendamustiini kasutada ettevaatlikkusega enne leukaafereesi, kuna see võib mõjutada rakkude kogumist.

## **2. Taotletava tervishoiuteenuste kulud**

Ei ole muutunud, uut pakkumust ei ole tehtud.

## **3. Kulutõhususe analüüs**

### **3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud**

Ühendkuningriik (NICE, 2020)<sup>12</sup> – soovib kasutada Pola-BR skeemi ühe võimalusena r/r DLBCL täiskasvanud patsientidel, kellel ei ole võimalik hematopoeetilist tüvirakkude siirdamist läbi viia, juhul kui ettevõtte tagab ravimi vastavalt konfidentsiaalsele kokkuleppele. Arvestatakse, et tegemist on elu pikendava raviga, kuna selliste r/r patsientide prognoos on kasin (vähem kui aasta) ning esineb oluline rahuldamata ravivajadus patsientide hulgas, kellele ei sobi vereloome tüvirakkude siirdamine. Standardravi antud patsiendisegmendis puudub, kuid NICE nõustus, et selleks võib pidada bendamustiini ja rituksimabi kombinatsiooni. NICE tõi välja, et esineb tasakaalustamatus ravirühmade vahel ning ettevõtte uuendatud majandusmudel on sellega arvestatud (kohandatud), mistõttu jäid siiski progressioonivaba elulemus ja üldise elulemuse

<sup>11</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)

<sup>12</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta649/resources/polatuzumab-vedotin-with-rituximab-and-bendamustine-for-treating-relapsed-or-refractory-diffuse-large-bcell-lymphoma-pdf-82609146587077>



eelised, kuid need olid siiski väiksemad kui uuringus. Esitatud *cure-mixture* mudelit ei pidanud NICE otsuse tegemiseks sobivaks ning pidas paremaks standard parameetrist modelleerimist koos üldistatud gamma funktsiooniga progressioonivaba elulemuse jaoks ja log-logistilist või log-normaalset funktsiooni üldise elulemuse ekstrapoleerimiseks. Konfidentsiaalse kokkulepet arvestades saadi täienduskulutõhususe määr, mis jäi vahemikus £35,663-£48,839 QALY kohta.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Ei ole muutunud, uut majandusmudelit ei ole esitatud.

## 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Patsientide prognoosil palub taotleja lähtuda nende esitatud patsientide arvust. Haigekassa hinnangul tuleks sellisel juhul teha eelarvelaega leping, kuna patsientide prognoos on ebakindel (selgitatud 2020.a eksperthinnangus) ning 3RL patsientide arv on teadmata. Kuna nii rituksimabi kui ka bendamustiini hind on muutunud, siis on muutunud ka Pola-BR skeemi kulu ravikindlustusele (Tabel 1):

**Tabel 1.** Ravimi kulu ravikindlustusele

	Ritüksimab	Bendamustiin	Polatuzumabvedotiin
<b>Mg*</b>	675	324	140
<b>Kulu 1 mg (€)</b>	0,5556	0,5450	
<b>1 ravitsükli kulu (€)</b>	375,03	176,58	
<b>BR, 3-6 tsüklit (€)</b>	<b>1654,83-3309,66</b>		
<b>Pola-BR, 5-6 tsüklit (€)</b>			
<b>LISAKULU</b>			
<b>2 RL</b>	<b>1 patsient, 5-6 tsüklit</b>		
	<b>18 patsienti, 5-6 tsüklit**</b>		
<b>3 RL</b>	<b>1 patsient</b>		
	<b>patsientide koguarvul</b>	<b>teadmata</b>	

\* arvatud eeldusel, et patsient kaalub 75 kg \*\* taotleja prognoos

Seega, eeldades, et Pola-BR kasutamisega ei lisandu uusi ravijuhte on lisakulu 2RL taotleja esitatud patsientide prognoosist lähtudes kuni [redacted] eurot, kolmandas raviliinis teadmata.

## 5. KOKKUVÕTE (2021 täiendused *kaldkirjas*)

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Refraktaarse/retsidiiveerunud difuusse B-suurrakklümfoomi ravikuur polatuzumabi ja immuunkemoterapiaga (RB)	Taotletav ravim Polivy on saanud 2020 müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel.
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Hematoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Teenus 308R I RL: CHOP või CHOP analoogi kombinatsioon, R-EPOCH ja CD20+ korral tsütostaatilise ravi kombinatsioon ritüksimabiga II RL: ritüksimab kombinatsioonis keemiaraviga (DHAP; ICE; GDP) ja ritüksimab kombinatsioonis bendamustiiniga (BR); III RL: piksantroon	Muuhulgas on esitatud taotlus tisageenlektseeli kandmiseks tervihoiuteenuste loetellu r/r DLBCL patsientidele (taotlus 1459), mis hõlmab ka käesolevat patsientide populatsiooni.
<b>Kulutõhusus</b>	HK kordusanalüüsil ICER <sub>QALY</sub> 72 199 eurot, kuid tulemus on äärmiselt ebakindel kuna ei sobitu üheselt ühessegi raviritta. Saadud tulemuse ebakindlust tõstavad mudelis kasutatud eeldused ning Eestis kättesaadava piksantriooni	Ei ole muutunud

	puudumine. Haigekassa vaatest on oluline välja selgitada kulutõhusus eraldiseisvalt raviliinide lõikes. Lisaks põhineb mudeli ekstrapolatsioon lühikese jälgimisaja andmetel, pikaajaline elulemuse kasu ei ole teada, kuid mudelis loetakse kaks aastat remissioonis olnud patsiendid tervistunuks. Puuduvad tõendus põhised andmed, mis eeltoodut kinnitaks.	
<b>Omaosalus</b>	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis: - taotleja hinnangul 18 pt aastas - HK hinnangul 2RL 60 pt aastas Patsientide arvu osas esineb teatav ebakindlus, kuna taotleja ei ole selgitanud pronooitud patsientide jagunemist raviridade lõikes. teenuse osutamise kordade arv patsiendi kohta: kuni 6 tsüklit.	Taotleja palub lähtuda 18 patsiendi eeldusest. Kuna patsientide prognoos on ebakindel tuleks haigekassa hinnangul seada lepinguline eelarvelagi..
<b>Teenuse piirhind</b>	Hetkel ei hinnata	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Polatuzumab kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga on näidustatud vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobilikele või ebaõnnestunud autoloogse tüvirakkude siirdamisega retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkloomoomiga (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) täiskasvanud patsientidele. Ravimiteenust rakendatakse kuni 6 ravitsükli patsiendi kohta.	Sõltuvalt millises raviliinis polatuzumab kättesaadavks tehakse on tarvis seada täiendavalt vastav rakendustingimus. Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Hematoloogide Seltsiga.
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Lisakulu 2RL 60 patsiendi korral [redacted] eurot. 2RL lisakulu 1 pt kohta [redacted] eurot.  3RL ei ole võimalik anda täit hinnangut 3RL lisakulu 1 pt kohta [redacted] eurot.	2 RL 18 patsienti [redacted] eurot 3 RL 1 pt kohta [redacted] eurot (pt koguarv teadmata).
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse lisamist loetellu, mis sisaldaks vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobilikel refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakkloomoomiga patsientidel teises ja/või enamas ravireas toimeaine polatuzumabvedotiini kasutamist kombinatsioonis rituksimabi ja bendamustiiniga (skeem: Pola-BR). NCCN soovib Pola-BR skeemi taotletaval sihtgrupil pärast $\geq 2$ raviskeemi (st alates kolmandast ravireast). Eestis on BR skeem kättesaadav ainult 2. ravireas. Ravimi tõendus põhised andmed põhinevad ühel Ib/II faasi kliinilise uuringu (jälgimisaja mediaan 27-kuud) andmetel. Uuringu üldpopulatsiooni (n=80, eelnevate raviridade mediaan 2) tulemuste kohaselt pikendab Pola-BR ravi võrreldes BR skeemiga üldist elulemust (7,7 kuud pikem BR-ist) ja progressioonivaba elulemust (5,8 kuud pikem BR-ist) ning parem on ka täielik ravivastus (22,5% kõrgem BR-ist). Pikaajalised elulemused andmed ei ole teada, uuringu jälgimisaja mediaan on lühike. EUnetHA hinnangul on uuring kõrge kallutatavuse riskiga nii uuringu kui ka kõigi saadud tulemusnäitajate lõikes, ka subgrupiti. Kulutõhusust ei ole võimalik Eestis oludes ei teises ega ka järgnevatel raviridadel usaldusväärselt hinnata uuringu ja majandusmudeli piirangute tõttu. Patsientide arvu osas esineb oluline ebakindlus. Lisakulu 2RL lisamisel [redacted] eurot, 3RL lisakulu ei ole võimalik välja tuua kuna patsientide arv ei ole teada.  <b>2021:</b> <i>GO29365 uued andmed (jälgimisaja mediaan 48,9 kuud) kinnitavad varasema jälgimisaja andmeid, pikaajalised elulemuse andmed pole siiski veel teada. Lõplikku analüüsi on oodata aastaks 2022. Kuna komisjoni ootuseks on lõplikutel andmetel majandusanalüüs, siis on võimalik menetlusega edasi minna alles oodatud andmete saabumisel.</i>	