



TARTU ÜLIKOOL

tervisetehnoloogiate hindamise keskus

CAR-T-ravi refraktaarse või retsidiveerunud difuusse B-suurrakklümfoomi ravis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH80

Tartu 2026

Raporti on koostanud:

Katrin Koiduaru, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse vanemmajandusanalüütik

Martin Mürsepp, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse terviseanalüütik

Ain Kaare, Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliiniku juht ja vanemarst-õppejõud hematoloogia erialal

Janika Alloja, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse vanemmajandusanalüütik

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse projekti vastutav täitja ning peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi kaasprofessor

Tänu sõnad:

Täname Mariken Rossi ja Kärt Velistet Sotsiaalministeeriumist ning Olga Palkmetsa Tervisekassast raporti retsenseerimise eest.

Keeletoimetaja – Merily Šmidt

Viide raportile:

Koiduaru K, Mürsepp M, Kaare A, Alloja J, Jürisson M. CAR-T-ravi refraktaarse või retsidiveerunud difuusse B-suurrakkklümfoomi ravis, tervisetehnoloogia hindamise raport TTH80. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi tervisetehnoloogiate hindamise keskus; 2026

CAR-T-ravi refraktaarse või retsidiveerunud difuusse B-suurrakkklümfoomi ravis:

ISBN 978-9985-4-1495-8 (pdf)

Tervisetehnologia raporti koostamist toetas Tervisekassa.

Sisukord

Lühendid	5
Kokkuvõte	6
2.1. Difuusne B-suurrakklümfoom ja selle levimus	10
2.2. Difuusne B-suurrakklümfoom Eestis	10
3. Difuusse B-suurrakklümfoomi ravi	12
3.1. Difuusse B-suurrakklümfoomi tavaravi	12
3.2. Difuusse B-suurrakklümfoomi CAR-T-ravi	13
3.3. Difuusse B-suurrakklümfoomi ravi Eestis	15
4. Difuusse B-suurrakklümfoomi kolmanda valiku ravi efektiivsus ja ohutus	18
4.1. CAR-T-ravi efektiivsus ja ohutus	18
4.2. Tavaravi efektiivsus ja ohutus	32
4.3. Rahvusvaheliste ravijuhendite soovitused	34
4.4. Kokkuvõte difuusse B-suurrakklümfoomi ravi efektiivsusest ja ohutusest	36
5. CAR-T-ravi kulutõhususe uuringute ülevaade	38
5.1. Kulutõhususe uuringute metoodika	38
5.2. Kulutõhususe uuringute tulemused	41
5.3. Kokkuvõte CAR-T-ravi kulutõhususest	45
6. CAR-T-ravi kulutõhusus Eestis	46
6.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika	46
6.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused	55
6.3. Kulutõhususe analüüsi kokkuvõte	58
7. Eelarve mõju analüüs	60
8. Järeldused ja soovitused	61
Kasutatud kirjandus	63
Lisa 1. Lähteülesanne	72
Lisa 2. Raporti metoodika	74
Lisa 3. ECOG skoor ja Lugano klassifikatsioon	76
Lisa 4. DBSRL ravi rakendamise tingimused tervishoiuteenuste loetelus	77
Lisa 5. CAR-T ravi kõrvalnähtude klassifitseerimiskriteeriumid	79
Lisa 6. Kliiniliste uuringute elumuskõverate ekstrapoleerimine	80
Lisa 7. Tundlikkuse analüüsis tulemused	84
Summary	85

Lühendid

ASTCT	ingl American Society for Transplantation and Cellular Therapy, Ameerika transplantatsiooni ja rakuteraapia ühing
axi-cel	aksikabtagentsiloleutseel
BSRL	B-suurrakkloom
CAR-T	ingl <i>chimeric antigen receptor T-cells</i> , kimäärse antigeenireseptori T-rakud
CI	ingl <i>confidence interval</i> , usaldusvahemik
CIBMTR	ingl Center for International Blood and Marrow Transplant Research, rahvusvaheline vere ja luuüdi siirdamisuuringute keskus
CRS	ingl <i>cytokine release syndrome</i> , tsütokiinide vabanemise sündroom
CTCAE	ingl Common Terminology Criteria for Adverse Events, kõrvalnähtude ühised terminoloogilised kriteeriumid
CUP	ingl <i>compassionate use program</i> , eriloa alusel kasutamise programm
DBSRL	difuusne B-suurrakkloom
DGHO	skd Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Saksa hematoloogia ja meditsiinilise onkoloogia selts
DOR	ingl <i>duration of response</i> , ravivastuse kestus
ESMO	ingl European Society for Medical Oncology, Euroopa meditsiinilise onkoloogia ühing
FDA	ingl U.S. Food and Drug Administration, Ameerika toidu- ja ravimiamet
GOTEL	ingl Oncology Group for the Treatment and Study of Lymphomas, lümfoomide uurimise ja ravi rühm
ICANS	ingl <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> , immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroom
ICER	ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> , täiendkulu tõhususe määr
liso-cel	lisokabtagenmaraleutseel
NCCN	ingl National Comprehensive Cancer Network, USA riiklik vähivõrgustik
NHL	ingl <i>non-Hodgkin lymphoma</i> , mitte-Hodgkini lümfoom
NICE	ingl National Institute for Health and Care Excellence, Ühendkuningriigi riikliku tervishoiu ja kliinilise kvaliteedi instituut
OS	ingl <i>overall survival</i> , üldelumus
PFS	ingl <i>progression-free survival</i> , progressioonivaba elumus
QALY	ingl <i>quality-adjusted life-year</i> , kvaliteetne eluaasta
relma-cel	relmakabtagenautoleutseel
r/r	retsidiveerunud või refraktaarne
scFv	ingl <i>single chain fragment variable</i> , üheaahelaline varieeruv fragment
SEOM	ingl Spanish Society of Medical Oncology, Hispaania meditsiinilise onkoloogia ühing
tisa-cel	tisageenlekleutseel
TK	Tervisekassa
TTH	tervisetehnoloogiate hindamine
TÜK	Tartu Ülikooli Kliinikum
varni-cel	varnikabtagenautoleutseel
zamto-cel	zamtokabtagenautoleutseel

Kokkuvõte

Difuusne B-suurrakkloom (DBSRL) on agressiivne B-rakuline kasvaja, millesse haigestub Eestis igal aastal ligikaudu 100 inimest. Ravita jäämisel sureb DBSRL-iga patsient enamasti vähem kui aasta jooksul, kuid kaasaegse raviga on võimalik selliste patsientide prognoosi märkimisväärselt parandada. DBSRL-i esmavaliku ravi on enamasti immuunkeemiaravi R-CHOP (rituksimab kombinatsioonis tsüklofosfamidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisolooniga) skeemi alusel, kuid 10–15% patsientidest on esmavaliku ravile refraktaarsed ja 20–25%-l patsientidest haigus retsiveerub peale esmase ravivastuse saavutamist. Haiguse teise valiku ravina kasutatakse erinevaid päästva keemiaravi skeeme, kuid patsientidel, kellel püsiva ravivastuse saavutamine esmavaliku keemiaraviga ei õnnestu, puudub 60–70%-l juhtudest ravivastus ka teise ravirea päästvale keemiaravile. Kolmanda valiku ravi vajab Eestis ligikaudu veerand DBSRL-i diagnoosiga patsientidest.

Viimase aastakümne jooksul on välja töötatud mitmeid uusi retsiveerunud ja refraktaarse (r/r) DBSRL-i näidustusega ravimeid. Eestis on DBSRL-i kolmanda valiku ravis rahastatud polatumabvedotiin koos RB (rituksimab ja bendamustiin) keemiaraviga, kuid kliinilises praktikas kasutatakse skeemi enamasti juba teise valiku ravis. Samuti rahastatakse alates 2025. aasta algusest bispetsiifiliste antikehade ravimiklassi kuuluvat glofitamabi, mis oli raporti koostamise ajal Eesti r/r DBSRL-i kolmanda valiku ravis parim saadaolev toimeaine. Kliinilistes uuringutes saavutati glofitamabraviga kolmandas ravireas täielik ravivastus 39–52%-l patsientidest. Ravimiga saavutatud progressioonivaba elumuse (PFS) mediaan oli vahemikus 3–9 kuud ning üldelumuse (OS) mediaan vahemikus 6–12 kuud.

Värskeimates rahvusvahelistes ravijuhendites soovitatakse r/r DBSRL-i kolmanda valiku ravis kasutada kimäärse antigeeni retseptori T-raku (CAR-T)-ravi. CAR-T-ravi käigus eraldatakse esmalt patsiendi verest T-rakud, millele kantakse viirusvektori abil kasvajakududel esinevate pinnamarkeritega seostuvad retseptorid. Aktiveeritud T-rakud kantakse tagasi patsiendi vere ringesse, kus vastavad retseptorid võimaldavad immuunrakkudel kasvajaselisi rakke tuvastada ja hävitada. Siinse raporti eesmärk oli hinnata CAR-T-ravi efektiivsust, kulutõhusust ja eelarve mõju Eesti täiskasvanud r/r DBSRL-i patsientide kolmanda valiku ravis võrreldes tavaraviga.

Raporti koostamise ajal oli Euroopa Liidus DBSRL-i näidustusel müügiluba kolmel tsentraalselt ravimifirmade toodetaval CAR-T-preparaadil: aksikabtageentsiloleutseel (axi-cel), tisageenlekleutseel (tisa-cel) ja lisokabtageenmaraleutseel (liso-cel). Müügiluba axi-celi kasutamiseks kolmanda ja hilisema rea ravis väljastati ZUMA-1 kliinilise uuringu andmete alusel. Selles saavutas täieliku ravivastuse 58% patsientidest, mediaan-PFS oli 5,9 kuud ja -OS 25,8 kuud. Hoolimata asjaolust, et axi-celi reaalelu uuringutesse kaastati suurema varasema ravikoormuse ja väiksema füüsilise võimekusega patsiendid kui müügiloo aluseks olevasse uuringusse, jäid neis axi-celi täieliku ravivastuse määrad ja OS samasse suurusjärku ning mediaan-PFS oli tunduvalt pikem. Tisa-celi müügiloo aluseks olevas JULIET-i uuringus

saavutas täieliku ravivastuse 39% patsientidest, seda eelkõige seetõttu, et suurele osale uuringus osalenutest ei olnud võimalik ravimit manustada. Mediaan-PFS oli JULIET-i uuringus 2,9 kuud ja -OS 11,1 kuud. Sarnased ravitulemused saavutati ka tisa-celi reaalelu uuringutes. Liso-celi müügiloa aluseks olevas TRANSCEND-i uuringus saavutati täielik ravivastus 53%-l patsientidest ning mediaan-PFS oli 6,8 kuud ja -OS 27,3 kuud. Reaalelu uuringutes saavutati sarnase varasemate ravikuuride arvu ja funktsionaalse võimekusega patsientide seas kõrgem täieliku ravivastuse määr ja tunduvalt pikem PFS (18,5 kuud).

CAR-T-ravi teiste DBSRL-i ravis kasutatavate ravimeetoditega võrreldud ei ole, kuid ravimite müügiloa aluseks olevate uuringute tulemusi on kaudselt võrreldud nii päästva keemiaravi kui ka bispetsiifiliste antikehadega. Kaudsetes võrdlusuuringutes leiti, et CAR-T-ravi oli võrreldes päästvate keemiaraviskeemidega seotud kolmandas ravireas 6–12 korda suurema šansiga täieliku ravivastuse saavutamiseks ja 2–3 korda pikema mediaanüldelumusega. Võrreldes glofitamabraviga saavutati CAR-T-raviga täielik ravivastus 15% suuremal hulgal patsientidest ning mediaan-PFS oli 12% pikem.

Ravimifirmade toodetavate CAR-T-preparaatide üks puudustest on nende tootmine tsentraliseeritud laboris, mis eeldab rakkude külmutamist ja transporti tootmiskeskusesse. Ajakulu patsiendi lümfotsüütide eraldamisest infusioonini varieerus müügiloa CAR-T-ravimite kliinilistes uuringutes neljast kuni seitsme nädalani. Kuivõrd tegemist on agressiivse kasvajaga, leiti uuringutes, et rakkude valmistamise ajal progresseerus kuni 20% patsiendi haigus sedavõrd, et nad ei vastanud enam uuringu kaasamiskriteeriumitele. Ravimifirmade toodetavate preparaate kõrval on välja töötatud meetodid, et toota CAR-T-rakkusid raviasutustes kohapeal. CAR-T-ravimite raviasutuses tootmist on Euroopa Liidu riikidest rakendatud näiteks Hispaanias, Saksamaal ja Leedus. Ka Eestis on ravimiseadusega kehtestatud haiglaerandi ravimi valmistamise ja kasutamise tingimused. Kuigi detsentraalne CAR-T-rakkude tootmise protsess ei erine oma põhiolemuselt tsentraalsest tootmisest, lüheneb sellega tänu rakkude külmutamise ja transpordi vajaduse puudumisele aeg leukotsüütide afereesist ravimi manustamiseni. Samas on oluline märkida, et erinevalt müügiloa taotlemisel tehtavatest kliinilistest uuringutest ei ole kohustust haiglaerandi korras ravimite tootmist puudutavat infot registreerida ja avaldada. Kuigi tõendus detsentraalselt toodetavate CAR-T-preparaatide kohta on piiratud, on teaduskirjanduses kirjeldatud ravitulemused olnud võrdväärsed ravimitega, millel on Euroopa Liidu müügiluba.

Peamised CAR-T-raviga seotud kõrvalnähud on tsütokiini vabanemise sündroom (CRS) ja immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS), mida tsentraalselt toodetavate CAR-T-preparaatide uuringutes esines vastavalt 40–93%-l ja 20–64%-l patsientidest. Hospitaliseerimist ja potentsiaalselt intensiivravi vajavat raskekujulist (≥ 3 . astme) CRS-i esines axi-celi uuringutes kuni 16%-l, tisa-celi uuringutes kuni 23%-l ja liso-celi uuringutes vähem kui 3%-l patsientidest. ICANS-i esines vastavalt kuni 43%-l, kuni 11%-l ja kuni 20%-l patsientidest. Detsentraalselt toodetavate CAR-T-preparaatide puhul olid ohutuse profiilid

müügiloaga ravimite omaga võrreldavad. Glofitamabravi uuringutes esines raskekujulist CRS-i kuni 9%-l ja ICANS-i kuni 10%-l patsientidest.

Avaldatud kulutõhususe uuringutes hinnati müügiloaga tsentraalselt toodetavate CAR-T-preparaatide kulutõhusust võrreldes keemiraviga või omavahel. Uuringutulemuste põhjal on CAR-T-ravi võrreldes keemiaraviga kallim ja efektiivsem, pikendades suuremate kulude juures tunduvalt sihtrühma kvaliteetset eluiga. Võrreldes keemiaraviga varieerus täiendkulu tõhususe määr (ICER) uuringuti suures ulatuses ning vaid üksikutes uuringutes hinnati CAR-T-ravi võrreldes keemiaraviga kulutõhusaks. Erinevus analüüsi tulemustes oli seotud nii analüüsi tegemise riigi, aja, analüüsi teostaja kui ka kasutatud eelduste ja sisendandmete valikuga. Enim mõjutasid tulemust CAR-T-ravimite hinnad ja ravi efektiivsust puudutavad eeldused. CAR-T-ravimeid omavahel võrrelnud uuringud andsid vastakaid tulemusi ja nende puhul sõltus sekkumise kulutõhusus valdavalt sellest, millise ravimi tootja uuringu tegi. Axi-celi glofitamabiga võrrelnud raportis leiti, et axi-cel oli kallim ja efektiivsem.

Eesti andmetel hinnati Euroopa Liidu müügiloaga CAR-T-preparaatide axi-celi ja liso-celi ning detsentraalselt toodetava CAR-T kulutõhusust r/r DBSRL-iga täiskasvanud patsientide kolmanda valiku ravis võrreldes Eestis raporti koostamise ajal parima saadaoleva toimeaine glofitamabiga. Tisa-celi kulutõhusust ei hinnatud, sest kliiniliste uuringute andmetest ilmnis, et võrdlusravim glofitamab on tisa-celiga võrreldes efektiivsem. Võrreldes glofitamabriga võitsid r/r DBSRL-iga täiskasvanud patsiendid eluea perspektiivis axi-celiga 0,96, liso-celiga 0,98 ja detsentraalselt toodetava CAR-T-ga 0,89 kvaliteetset eluaastat (QALY). ICER oli võrreldes glofitamabiga vastavalt 254 333, 249 436 ja 57 611 eurot lisanduva QALY kohta. Üheparameetrilises tundlikkuse analüüsis leiti, et enim mõjutasid analüüsi tulemust diskontomäär, CAR-T-ravimi kulu ja glofitamabriga seotud parameetrite valik. Detsentraalselt toodetava CAR-T puhul leiti, et juhul kui glofitamabravi kasutatakse baasstsenaariumis eeldatud viie ravikuuri asemel maksimaalselt ettenähtud 12 ravikuuri, osutub CAR-T-ravi domineerivaks ehk odavamaks ja efektiivsemaks. Tõenäosus, et ICER jääb alla 40 000-eurose piirmäära, oli müügiloaga CAR-T-ravimite puhul 0%, kuid detsentraalselt toodetava CAR-T puhul 13,1%. Detsentraalselt toodetava CAR-T hind, mis baasstsenaariumis oli 100 000, peaks olema 83 776 eurot, et ICER oleks teiste parameetrite samaks jäädes 40 000 eurot lisanduva QALY kohta.

Eelarve mõju analüüsis hinnati liso-celi ja detsentraalselt toodetava CAR-T-ga kaasnevat aastast lisakulu Tervisekassa eelarvele, eeldusel, et CAR-T-ravi on näidustatud keskmiselt 20 patsiendile aastas. Liso-celi kasutamine tooks võrreldes glofitamabriga kaasa 3,5–4,4 mln eurose lisakulu. Detsentraalselt toodetava CAR-T-ga seotud lisakulu oleks 1,0 mln eurot, kui glofitamabravi kestaks viis ravikuuri, kuid juhul kui glofitamabravi kestus on kümme või enam ravikuuri, muutub detsentraalselt toodetav CAR-T kuludid kokkuhoidvaks. Kuna Eestis rahastatakse glofitamabi alates 1. jaanuarist 2025, siis Eesti glofitamabravi tegeliku ravikuuride arvu kohta raporti koostamise ajal andmed puudusid. Vastavalt ravimiomaduste kokkuvõttele on näidustatud ja Eestis ka rahastatud kuni 12 glofitamabravi kuuri.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Difuusne B-suurrakklümfoom (ingl *diffuse large B cell lymphoma*, DBSRL) kuulub küpserakuliste B-lümfoidsete kasvajate hulka, olles selle üks sagedasim histoloogiline alatüüp. Ka Eestis on DBSRL üks levinumaid B-lümfoidkasvaja vorme. Ravita jäämisel sureb DBSRL-iga patsient enamasti vähem kui aasta jooksul. Suure suremuse peamine põhjus on umbes 30–40%-l patsientidest esinev ravimiresistentsus ehk refraktaarsus esmavaliku ravimitele või ravivastuse järel haiguse taasteke ehk retsidiveerumine.

Refraktaarse või retsidiveerunud (r/r) DBSRL-i ravis on välja töötatud bioloogilised patsiendispetsiifilised ravimid, mida valmistatakse patsiendi enda immuunrakkudest – CAR-T-ravimid (ingl *chimeric antigen receptor T-cells*, kimäärse antigeeniretseptori T-rakud). Selliseid ravimeid on võimalik valmistada tsentraalselt ravimitootja tootmisüksuses või detsentraalselt haiglaerandi korras patsienti ravivas haiglas.

Siinse raporti eesmärk on hinnata CAR-T-ravimite efektiivsust, kulutõhusust ja eelarve mõju Eesti täiskasvanud r/r DBSRL-i patsientide kolmanda valiku ravis võrreldes tavaraviga.

Lähteülesandest (vt lisa 1) tulenevad uurimisküsimused:

1. Milline on tõendus CAR-T-ravi efektiivsusest täiskasvanute r/r DBSRL-i ravis võrreldes tavaraviga?
2. Milline on tõendus CAR-T-ravi kulutõhususest täiskasvanute r/r DBSRL-i ravis?
3. Milline on CAR-T-ravi kulutõhusus Eestis täiskasvanute r/r DBSRL-i ravis?
4. Milline on CAR-T-ravi kasutuselevõtu eelarve mõju Eestis täiskasvanute r/r DBSRL-i ravis?

Raportis kirjeldatakse lühidalt DBSRL-i kulgu ja epidemioloogiat. Seejärel antakse ülevaade r/r DBSRL-i tavaravist ja CAR-T-ravist. Teaduskirjanduse põhjal kirjeldatakse r/r DBSRL-i kolmanda valiku ravi efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust ning antakse ülevaade rahvusvaheliste ravijuhendite soovitustest. Teaduskirjanduse ja Eesti andmeid kasutatakse kulutõhususe mudeli koostamisel ning CAR-T-ravi kulutõhususe ja eelarve mõju arvutamisel. Raporti lõpus esitatakse raporti peamised järeldused ja soovitused.

2. Difuusne B-suurrakklümfoom

2.1. Difuusne B-suurrakklümfoom ja selle levimus

WHO vereloome ja lümfisüsteemi kasvajate klassifikatsiooni järgi klassifitseeritakse DBSRL küpserakuliste B-lümfoidsete kasvajate hulka. Küpserakulised B-lümfoidsed kasvajakasvaja on väga heterogeenne haiguste rühm, millesse kuulub üle 40 eri kliinilise avaldumisega küpsetest B-lümfootsüütidest lähtunud kasvaja. [1] DBSRL klassifitseeritakse B-suurrakklümfoomide hulka, mille alla kuulub morfoloogiliste, immunoloogiliste ja geneetiliste erisuste alusel kasvavalises koes ja rakkudes 18 eri alaklassi. [2] Kasvajaliste rakkude erinevad omadused mõjutavad märkimisväärselt haiguse prognoosi ning ravi. Üks levinuim küpserakuline B-lümfoidkasvaja kroonilise lümfootsütleukeemia kõrval on DBSRL, millesse haigestub Euroopas igal aastal umbes kolm-neli inimest 100 000 kohta. [3] DBSRL avaldub tavaliselt kiiresti suureneva kasvajakasvaja lümfisõlmede piirkonnas, naha aluskoes või siseorganites, kuid võib haarata ka mitmeid mittelümfoidseid elundeid. Ravi puudumise korral sureb enamik DBSRL-iga patsientidest vähem kui aasta jooksul. [4]

2.2. Difuusne B-suurrakklümfoom Eestis

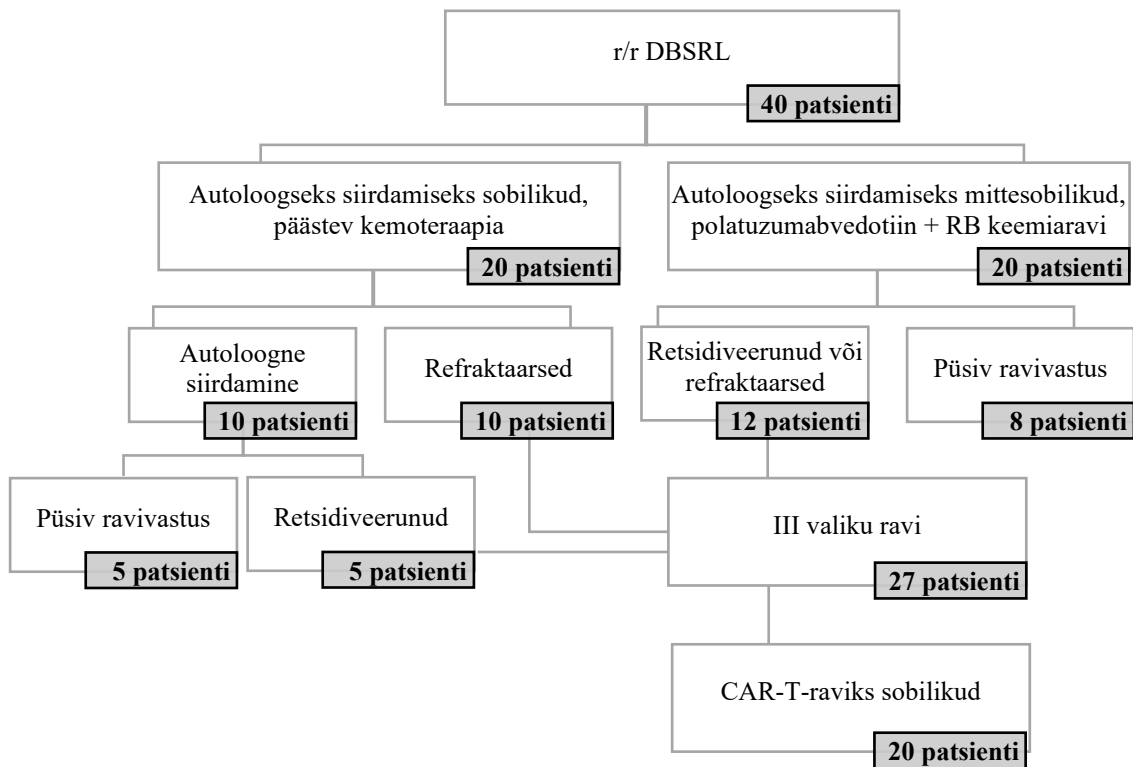
Aastatel 2011–2015 ja 2016–2020 diagnoositi Eestis vastavalt 470 ja 490 DBSRL-i esmajuhtu, esimesel perioodil keskmiselt 94 ja teisel keskmiselt 98 juhtu aastas [5]. Seega võib prognoosida DBSRL-i esinemissageduseks lähiaastatel ligi 100 esmasjuhtu aastas.

DBSRL-i diagnoosiga patsientidest 10–15% on esmavaliku ravile refraktaarsed ja 20–25% patsientide haigus retsidiiveerub peale ravivastuse saavutamist. 75%-l juhtudest on tegemist varase retsidiiviga (kuni aasta jooksul ravi lõpust) ja 25%-l juhtudest hilise retsidiiviiga (üle aasta ravi lõpust). Seega vajab iga-aastaselt teise valiku ravi kuni 40 DBSRL-i diagnoosiga patsienti.

Neist 40 patsiendist ligikaudu pooled on sobilikud autoloogseks vereloome tüvirakkude siirdamiseks ning nende ravi jätkatakse platinapreparaatidel põhineva keemiaraviga. Umbes 50% keemiaravi saanud patsientidest reageerib sellele ning neile tehakse autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine. Siirdamisega saavutatakse püsiv ravivastus ligikaudu pooltel patsientidest, kuid pooltel haigus peale siirdamist retsidiiveerub ning need viis patsienti vajavad kolmanda valiku ravi. Samuti vajavad kolmanda valiku ravi patsiendid, kes olid platinapreparaadipõhisele keemiaravile refraktaarsed. [6]

Patsientidel, kes ei ole autoloogseks vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilikud (~20 patsienti), saavutatakse teise valiku raviga pikaajaline ravivastus umbes 40%-l juhtudest. Ülejäänud 60% (12 patsienti) pikaajalist ravivastust ei saavuta ning vajavad samuti kolmanda valiku ravi. [7, 8]

Seega vajavad kolmanda valiku ravi kuni 27 patsienti 100-st aasta jooksul diagnoositud DBSRL-i patsientidest. Neist kvalifitseeruvad CAR-T-rakuraviks umbes 75% ehk 20 patsienti aastas [6]. Kolmanda valiku CAR-T-ravi vajavate patsientide arvu on kirjeldatud joonisel 2.1.



Joonis 2.1. Prognoositav aastane CAR-T kolmanda valiku ravi vajavate patsientide osakaal r/r DBSRL-i patsientide hulgas

CAR-T – ingl *chimeric antigen receptor T-cells*, kimäärse antigeenireseptori T-rakud; DBSRL – difuusne B-suurrakklümfoom; RB – rituksimab koos bendamustiiniga; r/r – retsidiveerunud või refraktaarne

3. Difuusse B-suurrakkülümfoomi ravi

3.1. Difuusse B-suurrakkülümfoomi tavaravi

Raviga on võimalik DBSRL-iga patsientide prognoosi märkimisväärselt mõjutada. Üldiselt on DSBRL-i esmavaliku ravi B-rakkudel ekspresseeruva CD20 antigeeni vastu suunatud immuunkeemiaravi R-CHOP-i (rituksimab kombinatsioonis tsüklofosfamidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisolooniga) skeemi alusel. Kuigi haigestunute keskmine viie aasta elumismäär on 60–70%, on kuni poolte patsientide puhul tegemist esmavaliku keemiaravile refraktaarse haigusega või esineb haiguse retsidiveerumine pärast ravivastuse saavutamist. Patsientidel, kellel püsiva ravivastuse saavutamine esmavaliku keemiaraviga ei õnnestu, puudub 60–70%-l juhtudest ravivastus ka teise ravirea päästvate keemiaravile. Nende patsientide prognoos on halb – kolmanda valiku keemiaraviga õnnestub saavutada täielik ravivastus umbes 7%-l patsientidest ning nende mediaanelumus on 6,3 kuud. [9]

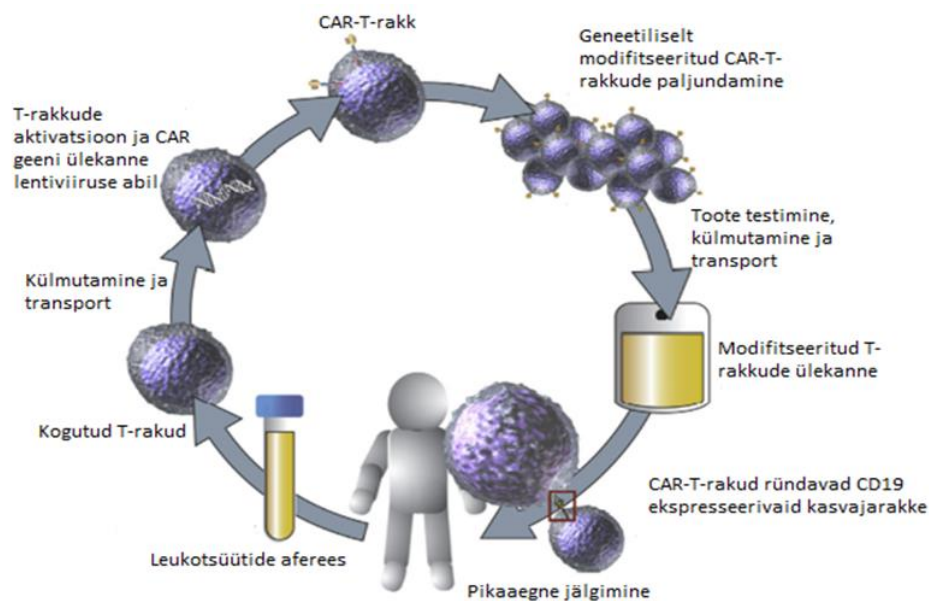
Teise ja kolmanda valiku ravis kasutatakse ka CD79b antigeeni vastu suunatud antikeha polatuzumabvedotiini (Polivy[®], Roche), mis kannab vastavat antigeeni ekspresseerivatele B-rakkudele üle kasvajakude struktuursete komponentide sünteesi pärssiva monometüülauristatiin E [10]. Polatuzumabvedotiin sai Ameerika toidu- ja raviameti (ingl U.S. Food and Drug Administration, FDA) heakskiidu r/r DBSRL-i kolmanda valiku ravis kasutamiseks 2019. aastal [11]. GO293655 uuringus [7], milles ligi 75% osalejatest sai ravimit kolmandas või hilisemas ravireas, leiti, et polatuzumabvedotiini kombineerimisel RB (rituksimab koos bendamustiiniga) keemiaraviga saavutati täielik ravivastus oluliselt suuremal hulgal patsientidest kui ainult RB keemiaraviga (40% vs. 18%). Samuti saavutati polatuzumabvedotiini lisamisega raviskeemi pikem mediaanüldelumus (14,4 vs. 4,7 kuud). USA riikliku vähivõrgustiku (ingl National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2025. aasta veebruaris uuendatud ravijuhendi kohaselt sobib polatuzumabvedotiin sildava ravina enne CAR-T-ravi, kuid vahetult enne CAR-T-ravi ei ole soovitatav bendamustiini kasutada. Lisaks on polatuzumabvedotiin glofitamabi kõrval eelistatav ravivariant teises ravireas patsientidele, kellele CAR-T-ravi ei sobi. [12]

Kolmanda valiku ravis kasutatav glofitamab (Columvi[®], Roche) kuulub bispetsiifiliste anti-kehade ravimiklassi. Tegemist on immunoteraapiaga, mis aktiveerib ja suunab organismi oma immuunefektorrakke kasvajat hävitama. Bispetsiifilisus seisneb antikehade võimes seonduda nii kasvajakude B-lümfotsüütide pinnal esinevate CD19 või CD20 antigeenide kui ka T-lümfotsüütidel leiduvate CD3 retseptoritega. Antikeha mõlema fragmendi seondumisel vabanevad T-lümfotsüütidest erinevad lümfoomirakke hävitavad perforiinid ja tsütolüütilised graanulid, mis lõhustavad kasvajakude membraane. [13] Nii FDA kui Euroopa Komisjon andsid NP30179 uuringu tulemuste alusel 2023. aastal heakskiidu glofitamabi kasutamiseks r/r DBSRL-i kolmanda valiku ravis [14, 15]. Kuna glofitamab on raporti koostamise ajal Eestis

r/r DBSRL-i kolmanda valiku ravis parim saadaolev toimeaine, siis on selle efektiivsust ja ohutust kirjeldatud põhjalikumalt peatükis 4.2.

3.2. Difuusse B-suurrakklümfoomi CAR-T-ravi

T-lümfotsüüdid ehk T-rakud on vajalik osa inimese immuunsüsteemist – need on võimelised reageerima näiteks viirusinfektsioonidele ning suudavad tuvastada ja hävitada kasvajakarakke. Kimäärse antigeeni retseptoriga T-raku ravi põhineb immuunsüsteemi kuuluvate T-rakkude eraldamises patsiendi vereringest, nende „rikastamises“ ning muundatud rakkude tagasikandmises patsiendile. Kasvajalised rakud on sageli omandanud erinevad mehhanismid, millega vältida seda, et immuunsüsteem neid tuvastaks. T-rakkude muundamise käigus kantakse rakkudele üle teatud retseptorid (nt CD-19 antikeha fragment), mille tulemusena omandavad T-rakud võime tuvastada ning hävitada vastava antigeeniga kasvujalisi rakke. CAR-T-ravi toimemehhanismi ja tootmisprotsessi (vt joonis 3.1) on üksikasjalikult kirjeldatud varem avaldatud tervisetehnoloogiate hindamise (TTH) raportis „Tisageenlekleutseel retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravis“ [16].



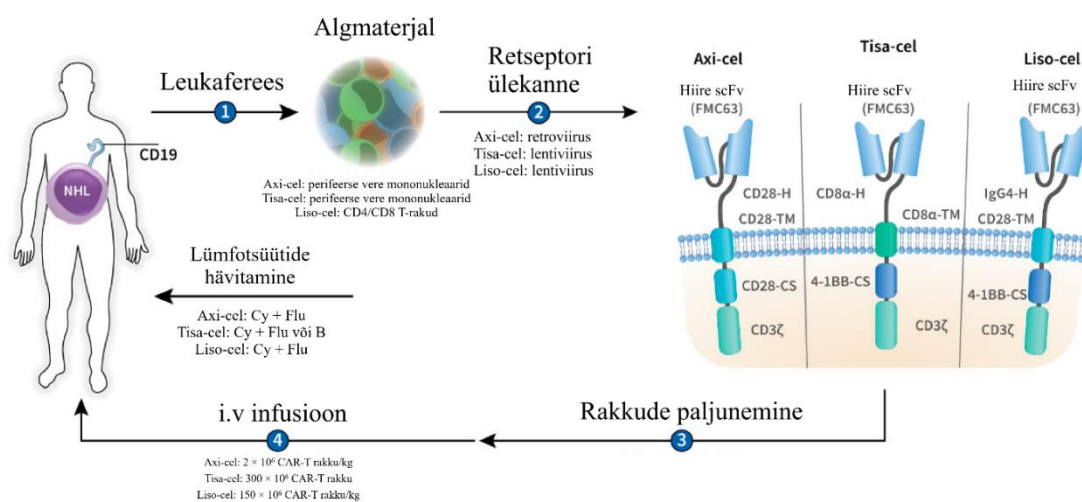
Joonis 3.1. CAR-T-rakkude tootmisprotsess [17]

Siinse raporti koostamise ajal oli Euroopa Liidus müügiluba DBSRL-i näidustusel kolmel CD19 vastu suunatud tsentraalselt ravimifirmade toodetaval CAR-T-preparaadil: aksikabtagentsiloleutseel, tisageenlekleutseel ja lisokabtageenmaraleutseel.

- Aksikabtagentsiloleutseel (axi-cel, Yescarta[®]) on USA ravimifirma Kite Pharma loodud CAR-T-rakk. Tegemist oli esimese CAR-T-raviga, millele FDA andis ZUMA-1 uuringu tulemuste põhjal 2017. aasta oktoobris heakskiidu r/r DBSRL-i raviks [18]. Euroopa Komisjoni heakskiit samal näidustusel väljastati augustis 2018 [19].

- Tisageenlekleutseel (tisa-cel, Kymirah[®]) on ravimifirma Novartis väljatöötatud CAR-T-rakk. FDA andis sellele JULIET-i uuringu tulemuste põhjal heakskiidu r/r DBSRL-i raviks 2018. aasta mais [20]. Euroopa Komisjoni heakskiit samal näidustusel väljastati mõni kuu hiljem, 2018. aasta augustis [21].
- Lisokabtageneemarleutseel (liso-cel, Breyanzi[®]) on USA ravimifirma Juno Therapeutics väljatöötatud CAR-T-rakk. FDA andis ravimile TRANSCEND-i uuringu tulemuste põhjal heakskiidu r/r DBSRL-i raviks 2021. aasta veebruaris. [22] Euroopa Komisjoni heakskiit samal näidustusel saadi 2022. aasta aprillis [23].

Eelmainitud ravimite puhul kasutatakse rakkude tootmisel CD19 retseptori antigeeni ülekandmiseks erinevaid transmembraanseid ja kostimulaatorseid valke ning viirusvektoreid. Eri ravimite puhul on antigeeni siduv domeen sama, kuid seda toetavad kostimulaatorsed ja transmembraansed ahelad mõnevõrra erinevad (vt joonis 3.2). Sellest on tingitud ka mõningad erinevused preparaatide tõhususes, ohutuses ja valmimisajaj. [24]



Joonis 3.2. CAR-T-rakkude erisused axi-celi, tisa-celi ja liso-celi näitel [24]

axi-cel – aksikabtageneemarleutseel; B – bendamustiin; Cy – tsüklofosfamiid; Flu – fludarabiin; liso-cel – lisokabtageneemarleutseel; NHL – ingl *non-Hodgkin lymphoma*, mitte-Hodgkini lümfoom; scFv – ingl *single chain fragment variable*, üheaahelaline varieeruv fragment; tisa-cel – tisageenlekleutseel

Samuti on Hiina ravimifirma JW Therapeutics r/r DBSRL-i näidustusel töötanud välja raku-ravimi relmakabtageneemarleutseel (relma-cel), millele ei ole raporti kirjutamise ajal USA-s ega Euroopa Liidus kasutusluba väljastatud [25].

Lisaks ravimifirmade arendatud preparaatidele on erandkorras võimalik valmistada CAR-T-ravimeid detsentraalselt patsiendi ravivas haiglas ehk haiglaerandi korras. Euroopa Parlament on andnud põhimõttelise võimaluse valmistada uudseid ravimeid väljaspool tavapärase kliiniliste uuringute ja tootmise nõudeid, kuid kõik Euroopa Liidu liikmesriigid peavad kehtestama haiglaerandi reeglid ja normid, sest detsentraalselt toodetud ravimid peavad vastama samadele kvaliteedi-, ohutus- ja jälgitavuse nõuetele nagu tsentraalselt toodetud

ravimid. [26] Ka Eestis on ravimiseadusega kehtestatud haiglaerandi ravimi valmistamise ja kasutamise tingimused [27].

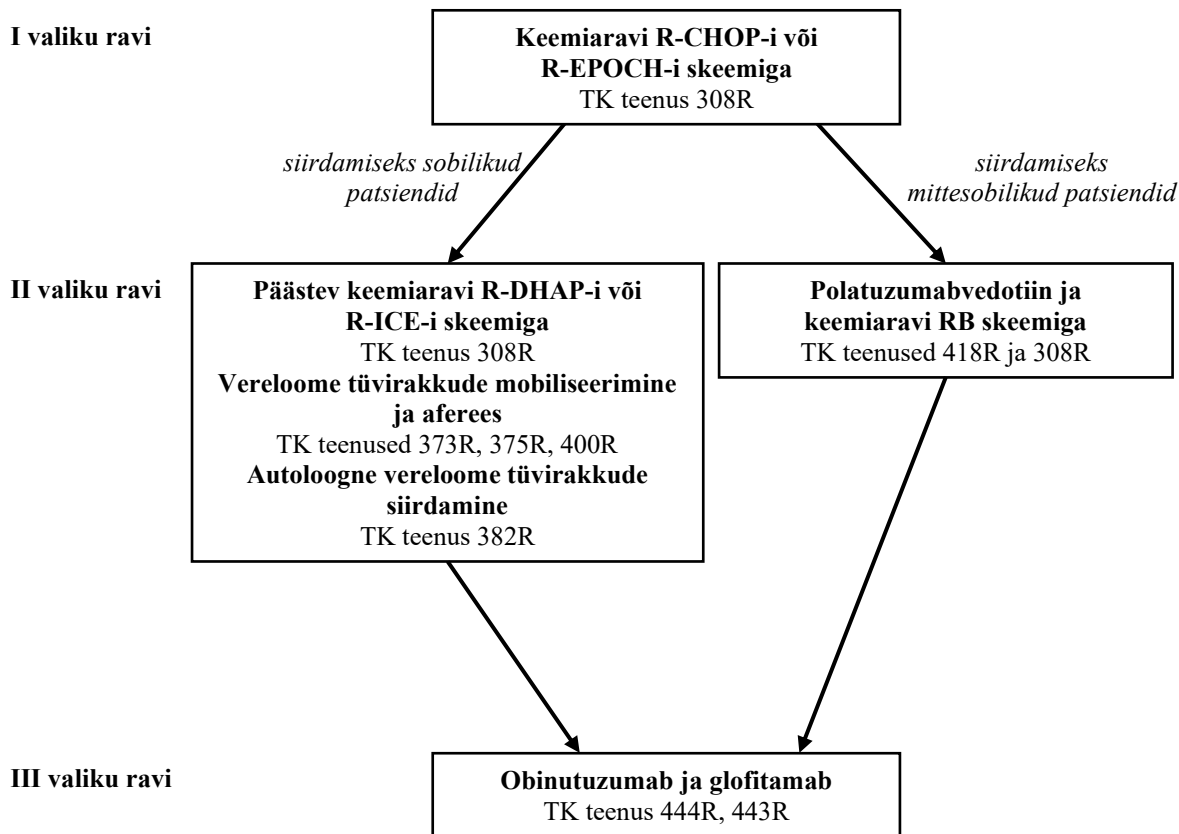
Detsentraalne CAR-T-rakkude tootmisprotsess ei erine oma põhiolemuselt tsentraalsest tootmisest, kuid puudub vajadus algmaterjali ja valmisprodukti külmutamiseks ja ravimifirma tootmisüksusesse transportimiseks. Detsentraalsel tootmisel on võimalik kasutada olemasolevaid tehnoloogilisi lahendusi, mis läbi tagatakse tootmise standardiseeritus ja toote vastavus kehtestatud kvaliteedikriteeriumitele. Kuna rakke ei ole vaja külmutada ja tootmisüksusesse transportida, siis lüheneb protsessi läbiviimise aeg. Tänu rakkude käitlemisaja ja logistika vähenemisele on detsentraalselt võimalik rakke toota ka väiksema ressursikuluga. Haiglaerandi rakendamist ja selle eeldusi on täpsemalt kirjeldatud 2023. aastal avaldatud TTH raportis tisageenlekleutseeli kasutamise kohta ägeda lümfoblastleukeemia ravis [16].

Haiglaerandi korras toodetakse Euroopa Liidus vähemalt kolme CAR-T-ravimit, mille kohta oli võimalik leida infot ka teaduskirjandusest – varnikabtageenautoleutseel (ARI-0001), zamtokabtageenautoleutseel (MB-CART2019.1) ja MB-CART19.1. Samas on oluline märkida, et erinevalt müügiloa taotlemisel tehtavatest kliinilistest uuringutest ei ole kohustust haiglaerandi korras ravimite tootmist puudutavat infot registreerida ja avaldada. Seetõttu on ka olemasolev tõendus piiratud.

- Varnikabtageenautoleutseel (varni-cel) on Hispaanias Barcelona ülikoolihaiglas välja töötatud CAR-T-rakk. Hispaania raviamet on CART19-BE-01 uuringu tulemuste põhjal andnud heakskiidu, et seda haiglaerandi korras valmistada ning r/r ägeda lümfoblastleukeemia ravis kasutada [28]. Raporti koostamise ajal varni-cel r/r DBSRL-i ravis näidustatud ei ole [29], kuid Hollandis käib uuring, milles võrreldakse varni-celi efektiivsust ja ohutust nimetatud näidustusel axi-celi omaga [30].
- Zamtokabtageenautoleutseeli (zamto-cel) on Saksamaal Milteny Bioteci välja töötatud CAR-T-rakk, mis erineb teistest raportis käsitletud CAR-T-rakkudest selle poolest, et ekspresseerib ühe antigeeni retseptori asemel kaht, nii CD19 kui ka CD20 siduvat ahelat. Raporti koostamise ajal käivad kliinilised uuringud, et selgitada välja ravimi efektiivsus ja ohutus r/r DBSRL-i patsientide ravis [31, 32].
- MB-CART19.1 rakke toodetakse ja kasutatakse B-rakuliste lümfoomide ja ägeda lümfoblastleukeemia ravis Leedus Vilniuse ülikoolihaiglas haiglaerandi korras [33].

3.3. Difuusse B-suurrakklümfoomi ravi Eestis

Eestis rahastatakse raporti koostamise ajal Terviskassa (TK) tervishoiuteenuste loetelu kaudu nii DBSRL-i esimese, teise kui ka kolmanda valiku ravi. Selles peatükis kirjeldatakse Eestis rahastatavaid ravivalikuid. Joonis 3.3 illustreerib DBSRL-i ravi teekonda Eestis, lisas 4 on esitatud tervishoiuteenuste loetelus kirjeldatud DBSRL-i ravi rakendamise tingimused [34].



Joonis 3.3. Difuusse B-suurrakklümfoomi ravi Eestis

TK – Tervisekassa

3.3.1. Esimese valiku ravi

DBSRL-i esimese valiku tavaravi on kuus keemiaravi kuuri R-CHOP-i skeemi (rituksimab kombinatsioonis tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisolooniga) järgi (TK teenus 308R, mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuur). Alla 60-aastaste ja madala prognostilise riskiskooriga I–II staadiumi patsientide puhul võib piirduda ka nelja ravikuuriga.

Suurema retsidiveerumisriskiga DBSRL-i (primaarne mediastinaalne DBSRL, HIV-ga seotud DBSRL, *double/triple-hit* DBSRL) korral võib kaaluda keemiaravi R-CHOP-i skeemi asemel R-EPOCH-i skeemi (rituksimab kombinatsioonis tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini, vinkristiini, etoposiidi ja prednisolooniga) järgi (TK teenus 308R).

Habrastel ja suure hulga kaasuvate haigustega patsientidel tuleks kaaluda vähendatud annustega R-CHOP-i skeemi (R-miniCHOP). Suure kesknärvisüsteemi haaratuse riskiga patsientidel peaks kasutama kesknärvisüsteemi haaratuse profülaktikat suures annuses metotreksaadiga.

3.3.2. Teise valiku ravi

Juhul kui patsiendil esineb refraktaarsus kasutatud esmavaliku ravile või ravivastuse saavutamise järel toimub haiguse taasteke ehk retsidiiv, hinnatakse, kas patsient sobiks autoloogseks vereloome tüvirakkude siirdamiseks.

Autoloogseks vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilike patsientide teise valiku ravi on nn päästvad keemiaravi skeemid: R-DHAP (rituksimab kombinatsioonis deksametasooni, tsisplatiini ja tsütarabiiniga) ja R-ICE (rituksimab kombinatsioonis ifosfamiidi, karboplatiini ja etoposiidiga) (TK teenus 308R), mida viiakse läbi kaks-kolm korda. Nende käigus püütakse reeglina mobiliseerida ja koguda autoloogseks siirdamiseks vajalikud vereloome tüvirakud (TK teenus 400R, vereloome tüvirakkude mobiliseerimisskeem R-DHAP).

Juhul kui nn päästva keemiaravi järel ei õnnestu vereloome tüvirakke mobiliseerida, tuleb kasutada spetsiaalselt mobiliseerivat ravikuuri tsüklofosfamiidiga (TK teenus 375R, vereloome tüvirakkude mobiliseerimisskeem Cyclo) või R-IVE skeemiga (TK teenus 373R, vereloome tüvirakkude mobiliseerimisskeem R-IVE). Täieliku või osalise ravivastuse saavutamisele järgneb autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine eelneva konditsioneeriva raviga BEAM-i skeemi (TK teenus 382R, vereloome tüvirakkude siirdamiseelne konditsioneerimisskeem BEAM) järgi.

Autoloogseks vereloome tüvirakkude siirdamiseks mitesobilike patsientide ravi on kuus ravikuuri polatuzumabvedotiiniga (TK teenus 418R, retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi ravi polatuzumabvedotiiniga, 10 mg) ja keemiaravi RB skeemiga (rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga) (TK teenus 308R).

3.3.3. Kolmanda valiku ravi

Juhul kui peale teise valiku ravi toimub retsidiveerumine, siis nii peale autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist kui ka ravi polatuzumabvedotiiniga on kolmanda valiku ravina Eestis rahastatud 12 ravikuuri glofitamabiga (TK teenus 443R, retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi ravi glofitamabiga, 2,5 mg). Glofitamabravile eelneb ühekordne infusioon obinutuzumabiga (TK teenus 444R, retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi ravi obinutuzumabiga, 1000 mg).

DBSRL-i ravi rakendamise tingimuste kohaselt rahastab Tervisekassa kolmanda valiku ravina ka polatuzumabvedotiini koos RB keemiaraviga, kuid kliinilises praktikas kasutatakse neid pigem juba teise valiku ravis.

4. Difuusse B-suurrakklümfoomi kolmanda valiku ravi efektiivsus ja ohutus

4.1. CAR-T-ravi efektiivsus ja ohutus

Siinse peatüki tarbeks tehti andmebaasis PubMed süstemaatiline otsing, mille eesmärk oli leida artikleid CAR-T-ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta r/r DBSRL-i kolmanda või hilisema valiku ravis. Otsingumetoodika täpsem kirjeldus on toodud lisa 2.

4.1.1. CAR-T-ravi efektiivsuse ja ohutuse uuringute metoodika

Siinsesse peatükki kaasati kõik süstemaatilise otsinguga leitud kliinilised uuringud, milles CAR-T-ravi kasutati kolmandas või hilisemas ravireas. Kuigi raporti uurimisobjekt oli CAR-T r/r DSBRL-i ravis, oli enamikus uuringutest hinnatud CAR-T-ravi lisaks teiste agressiivsete B-suurrakklümfoomi (BSRL) vormidega patsientidel. Nende uuringute valimisse kuulusid küll suuremas osas DSBRL-iga patsiendid, kuid ravi efektiivsuse ja ohutuse tulemused esitati enamasti koondatuna kõikide alatüüpide kaupa. Patsientide DSBRL-iga seotud haiguskoormuse määratlemiseks kasutati onkoloogilistes uuringutes laialdaselt kasutatavat ECOG (ingl Eastern Cooperative Oncology Group) skoori, mille 0–5 punkti skaalal tähistab kõrgem skoor suuremat haigusest tingitud füüsilise võimekuse piirangut [35] (vt lisa 3). Uudseid ravimeetodeid (sh CAR-T-ravi) kasutatakse enamasti heas või rahuldavas üldseisundis (ECOG 0–2) patsientidel [34]. CAR-T-ravi efektiivsust ja ohutust käsitlevate uuringute raporti seisukohalt oluline info on kirjeldatud järgnevas tabelis 4.1.

Tabel 4.1. CAR-T-ravi efektiivsuse ja ohutuse uuringute metoodika

Allikas	Uuringu tüüp	Uuritavaid	DSBRL-i patsiente	Mediaanvanus a (vahemik)	Eelnevaid raviridu ≥ 3	ECOG skoor 0–2
Aksikabtagentsiloleutseel						
ZUMA-1 [36, 37]	prosp	101	76%	58 (23–76)	69%	100%
Ayuk jt 2021 [38]	prosp	21	86%	58 (24–67)	100%	100%
Jacobson jt 2022 [39]	retrosp	1297	79%	62 (19–90)	med (1–18)	100%
Nastoupil jt 2020 [40]	retrosp	298	68%	60 (21–83)	75%	96%
Lunning jt 2024 [41]	retrosp	1146	92%	62 (19–86)	66%	0–1 85% ≥ 2 4% teadm 11%
Jain jt 2024 [42]	retrosp	275	68%	60 (21–83)	73%	97%
Riedell jt 2022 [43]	retrosp	156	75%	59 (53–67)	72%	0–1 88% ≥ 2 12%
Grana jt 2021 [44]	retrosp	37	60%	59 (23–75)	89%	100%
Tisageenlekleutseel						
JULIET [45, 46]	prosp	115	80%	56 (46–64)	51%	100%
Riedell jt 2022 [43]	retrosp	84	85%	67 (61–72)	86%	0–1 93% ≥ 2 7%
Landsburg jt 2025 [47]	retrosp	1159	81%	67 (58–73)	61% teadm 17%	0–1 83% ≥ 2 5% teadm 12%
Iacoboni jt 2021 [48]	retrosp	75	58%	60 (52–67)	28%	95% teadm 5%

Allikas	Uuringu tüüp	Uuritavaid	DSBRL-i patsiente	Mediaanvanus a (vahemik)	Eelnevaid raviridu ≥ 3	ECOG skoor 0–2	
Hayashino jt 2025 [49]	retrosp	43	65%	58 (43–72)	med 4 (2–7)	0–1	80%
						≥ 2	21%
Lisokabtageenmaraleutseel							
TRANSCEND [50, 51]	prosp	269	51%	63 (18–86)			100%
OUTREACH [52]	prosp	82	61%	66 (28–86)	med 2 (2–6)		100%
Riedell jt 2025 [43]	retrosp	101	81%	71 (30–85)		0–1	84%
						≥ 2	1%
						teadm	15%
Relmakabtageenautoleutseel							
RELIANCE [25, 53]	prosp	68	70%	56 (18–75)			100%
Varnikabtageenautoleutseel (ARI-0001)							
Ortiz-Malonado jt 2020 [28]	prosp	8	50%	48 (19–62)	med 6 (4–9)		100%
Martinez-Cibrian jt 2023 [54]	prosp	45	10%	57 (19–74)	med 4 (2–9)		100%
Zamtokabtageenautoleutseel (MB-CART2019.1)							
Borchmann jt 2022 [31]	prosp	12	92%	72 (20–78)	info puudub		info puudub
Shah jt 2024 [32]	prosp	69	100%	63 (25–85)	25%		info puudub
MB-CART19.1							
Buseckaite jt 2025 [33]	retrosp	34	38%	53 (20–89)		0–1	73%
						≥ 2	27%

DSBRL – difuusne B-suurrakklümfoom; ECOG – füüsilise võimekuse skoor; med – mediaan; prosp – prospektiivne jälgimisuuring; retrosp – retrospektiivne reaalelu jälgimisuuring; teadm – teadmata

4.1.1.1. Aksikabtageentsiloleutseel

Valdav tõendus axi-celi efektiivsuse ja ohutuse kohta pärineb ZUMA seeria uuringutest. Esimene, ZUMA-1 [37, 55, 56] uuring tehti 2015.–2016. aastal USA ja Iisraeli ravikeskustes prospektiivse võrdlusrühmata I–II faasi uuringuna, millesse kaasati 119 r/r BSRL-iga patsienti, kelle varasem keemiaravi CD20-vastase preparaadi ja antratsükliiniga oli ebaõnnestunud. Uuringusse kaasati vaid võrdlemisi heas lähteseisundis patsiendid (ECOG skoor 0–1), kellel ei esinenud kaasnevaid organpuudulikkuse nähtusid, neutropeeniat ega trombotsütopeeniat. Uuringus manustati patsientidele pärast lümfotsüüte hävitavat keemiaravi axi-celi annuses 2×10^6 CAR-T-rakku kilogrammi kohta. Axi-celi manustati kokku 93 patsiendile, kelle kohta on avaldatud viie aasta pikkuse jälgimisperioodi andmed. [55] ZUMA uuringute seerias on uuritud ka axi-celi DSBRL-i esimese ja teise valiku ravis.

Samuti tehti Hamburgi ülikoolihaiglas 21 patsiendiga prospektiivne uuring [38], hindamaks axi-celi kineetikat reaalses kliinilistes tingimustes. Võrreldes ZUMA-1 uuringuga olid uuringus osalejaid läbinud rohkem tulemuseta ravikuure. Samuti oli märkimisväärselt suurem nende patsientide osakaal, kelle ECOG skoor oli 1 või 2. Kuivõrd uuringu peamine eesmärk oli hinnata CAR-T-rakkude ekspansiooni, oli tegemist lühikese, 4,1 kuu pikkuse mediaanjälgimisperioodiga uuringuga.

Lisaks prospektiivsetele uuringutele on tehtud mitmeid axi-celi kasutuskogemust reaalses kliinilises praktikas hinnanud retrospektiivseid uuringuid. Nastoupil jt [40] kirjeldasid 2020. aastal axi-celi reaalelu ravitulemusi 17 USA ravikeskuse andmete põhjal. Uuringus osalenutest

43% ei oleks kaasuvate haiguste tõttu vastanud ZUMA-1 kaasamiskriteeriumitele (ECOG skoor > 1, trombotsütopeenia ja süvaveenitromboosi või kopsuarteri trombemboolia esinemine ravile eelneva kuue kuu jooksul). Sama kohordi patsientide viie aasta jälgimistulemusi kirjeldasid Jain jt 2024. aastal avaldatud artiklis [42]. Jacobson jt [39] analüüsisid axi-celi ravitulemusi rahvusvahelise vere ja luuüdi siirdamisuuringute keskuse (ingl Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR) registriandmete alusel patsientidel, kes oleks ZUMA-1 uuringust kaasuvate haiguste tõttu välja jäänud (57%). Lunning jt [41] koostasid kaudse võrdlusuuringu, milles CIBMTR-i registris olnud axi-celi saanud 1146 patsiendi ravitulemusi võrreldi SCHOLAR-1 uuringu ravitulemustega [9]. Riedell jt [43] uurisid axi-celi ja tisa-celi saanud patsientide ravitulemusi USA ravikeskuses – 61% uuringusse kaasatud patsientidest ei oleks vastanud ZUMA-1 kriteeriumitele. Lisaks on axi-celi ohutust hinnatud USA-s 2018. aastal Ohio osariigi Jamesi vähihaiglas ravitud agressiivse B-rakklümfoomiga 37 patsiendi seas [44].

4.1.1.2. Tisageenlekleutseel

Senini on 2015.–2022. aastal tehtud JULIET-i uuring ainus prospektiivne uuring tisa-celi efektiivsuse ja ohutuse kohta DBSRL-i ravis. Tegemist on ühe rühmaga rahvusvahelise II faasi kliinilise uuringuga, mis viidi läbi kümne riigi 27 ravikeskuses. [45] Uuringusse kaasati 165 täiskasvanud patsienti, kes olid varem läbinud vähemalt kaks rituksimabi ja antratsükliini sisaldavat keemiaravi kuuri, kelle haigus oli retsidiveerunud või kellele ei saanud teha autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist. Uuringus tehti lümfootsüüte hävitav keemiaravi kas fludarabiini ja tsüklofosfamiidi või bendamustiiniga, pärast mida manustati patsientidele tisageenlekleutseeli mediaanannuses 300×10^6 CAR-T-rakku.

Lisaks on tisa-celi ravitulemusi retrospektiivselt hinnatud CIBMTR-i registri 1159 patsiendi andmete põhjal [47] ja väiksemates uuringutes Hispaania ravikeskustes [48] ning Jaapanis Okayama ülikoolihaiglas ravitud patsientide seas [49]. Erinevalt JULIET-i uuringust kaasati kõikidesse neisse tunduvalt rohkem kõrgema ECOG skooriga patsiente.

4.1.1.3. Lisokabtageenmaraleutseel

Valdav tõendus liso-celi efektiivsuse ja ohutuse kohta pärineb TRANSCEND-i uuringust. Tegemist on 2016.–2019. aastal 14 USA ravikeskuses tehtud üherühmalise prospektiivse jälgimisuuringuga, milles hinnati liso-celi efektiivsust ja ohutust 344 r/r BSRL-iga patsiendi seas. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel varasem anti-CD20 immuunkeemiaravi ja ravi antratsükliini sisaldava preparaadiga oli ebaõnnestunud. Uuringus manustati patsientidele liso-celi erinevates annustes $50\text{--}150 \times 10^6$ CAR-T-rakku kilogrammi kohta, sellele eelnes lümfootsüüte hävitav keemiaravi fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga ning vajadusel sildav keemiaravi. [50] Avaldatud on TRANSCEND-i uuringu kahe aasta jälgimisandmed 270 liso-celi saanud patsiendi kohta [51].

OUTREACH-i kliinilises uuringus [52] võrreldi liso-celi efektiivsuse ja ohutuse jälgimist ambulatoorsetes ja statsionaarsetes tingimustes. Uuringus kasutati modelleerimiseks TRANSCEND-i uuringu andmeid. Liso-celi manustati 82 patsiendile annuses 100×10^6 CAR-T-rakku kilogrammi kohta. CAR-T-ravi saanutest 70% saadeti ravi järel ambulatoorsele ning 30% statsionaarsele ravile. Uuringu tulemused on avaldatud 10,6 kuu pikkuse jälgimisperioodi kohta.

Lisaks on avaldatud üks liso-celi reaalelu kasutuskogemust käsitlev uuring [57], milles kirjeldati seitsmes USA ravikeskuses liso-celi saanud patsientide ravitulemusi. Kaasuvate krooniliste haiguste tõttu oleks 33% uuritavatest TRANSCEND-i uuringust välja jäänud. Patsiendid olid varem saanud keskmiselt kolme eelnevat raviskeemi, sh 85% patsientidest oli läbinud vähemalt kaks ravirida.

4.1.1.4. Relmakabtageenautoleutseel

Tõendus relma-celi efektiivsuse ja ohutuse kohta pärineb kümnes Hiina ravikeskuses aastatel 2017–2022 tehtud RELIANCE-i juhuslikustatud kontrolluuringust [25, 53]. Siinses raportis on uuring liigitatud prospektiivsete jälgimisuuringute alla, kuivõrd juhuslikustati eri raviannuse-, mitte võrdlusravirühmadesse. Uuringusse kaasati 68 patsienti, kellest relma-celi manustati 59-le. Uuringus juhuslikustati patsiendid saama relma-celi annuses 100×10^6 või 150×10^6 CAR-T-rakku kilogrammi kohta. Avaldatud on 17,9 kuu pikkuse mediaanjälgimisperioodi andmed.

4.1.1.5. Detsentraalselt toodetavad CAR-T-ravimid

Varni-celi efektiivsust ja ohutust r/r DBSRL-i ravis on hinnatud Barcelona ülikoolihaiglas tehtud CART19-BE-01 uuringus [28]. Uuringus manustati pärast lümfotsüüte hävitavat keemiaravi tsüklofosfamiidi ja fludarabiiniga 47 patsiendile varni-celi annuses $0,4\text{--}5 \times 10^6$ CAR-T-rakku kilogrammi kohta. Kuigi uuringus hinnati ravimit r/r B-rakuliste kasvajate ravis, oli 80%-l patsientidest ravitavaks haiguseks äge lümfoblastleukeemia ning kaheksast agressiivse B-rakklümfoomiga patsiendist oli DBSRL vaid neljal ehk 9%-l kogu uuringupopulatsioonist. 2023. aastal avaldati CART19-BE-01 jätku-uuring [54], milles hinnati varni-celi tulemusi eriloo alusel kasutamise programmi (ingl *compassionate use program*, CUP) raames kaasatud täiendava 37 r/r mitte-Hodgkini lümfoomiga patsiendi seas. Kuigi jätku-uuringusse kaasati täiendavaid agressiivse B-rakklümfoomiga patsiente, oli kogu uuringu sihtrühmas r/r DBSRL-iga patsientide osakaal siiski vaid 10%.

Zamto-celi efektiivsust ja ohutust r/r DBSRL-i ravis on hinnatud Saksamaal väiksemahulises I–II faasi DALY 1 uuringus [58], milles 12 patsiendile manustati pärast lümfotsüütide hävitamist tsüklofosfamiidi ja fludarabiiniga zamto-celi annustes $1,0\text{--}2,5 \times 10^6$ CAR-T-rakku kilogrammi kohta. 2024. aastal avaldati DALY II USA [32] kliinilise uuringu vahetulemused, milles zamto-celi efektiivsust ja ohutust uuriti 59 r/r DBSRL-iga patsiendi seas.

MB-CART19.1 efektiivsuse kohta on avaldatud ettekanne [33] Vilniuse Ülikoolihaiglas vahemikus 2022–2024 ravitud 34 patsiendi ravitulemuste kohta, kellest ligi pooltel (47%) oli ravitavaks haiguseks agressiivne B-suurrakk-lümfoom, sealhulgas 38%-l DBSRL.

4.1.2. CAR-T-ravi efektiivsuse uuringute tulemused

Tulemuste tõlgendamise hõlbustamiseks on siinse alapeatüki alguses esitatud CAR-T-ravi kliinilistes uuringutes kasutatavad peamised tulemusnäitajad. Uuringutes kasutatakse lümfoomi ravivastuse hindamiseks Lugano klassifikatsiooni [59] (vt lisa 3). Lihtsustatult seisneb täielik ravivastus kõikide haigusega seotud nähtude kadumises ning osaline ravivastus haigusega seotud nähtude ulatuslikus taandumises ilma uute nähtude lisandumiseta. Koondravivastus hõlmab endas nii täielikku kui ka osalist ravivastust. Ravivastuse kestuse (ingl *duration of response*, DOR) all mõistetakse aega täieliku või osalise ravivastuse saavutamisest haiguse retsidiveerumise, süvenemise või surmani mis tahes põhjusel. Progressioonivaba elumus (ingl *progression-free survival*, PFS) on periood kasvajast tingitud biokeemiliste, radioloogiliste ja kliiniliste leidude taandumisest nende taastekkeni. Üldelumus (ingl *overall survival*, OS) on periood ravi saamisest kuni surmani mis tahes põhjusel. CAR-T kolmanda valiku ravi uuringute tulemused on koondatud tabelisse 4.2.

4.1.2.1. Aksikabtagentsiloleutseel

Nii prospektiivsetes kui retrospektiivsetes uuringutes manustati axi-celi ligikaudu 90%-le leukafereesi läbinud patsientidest. Põhiline ravimi mitte-manustamise põhjus oli haiguse süvenemine koos üldseisundi halvenemisega. Ravimi tootmisajad olid uuringutes esitatud erinevalt – algpunktina oli kasutatud uuringuga liitumist või leukafereesi teostamist ja lõpppunktina lisaks ravimi manustamisele ravile eelneva lümfootsüüte hävitava keemiaravi alustamist. Olemasolevate andmete põhjal võib öelda, et ravimi tootmiseks kuluv aeg oli suurusjärgus kolm kuni neli nädalat.

Axi-celi müügiloa aluseks olevas ZUMA-1 uuringus saavutas ravivastuse 83% patsientidest [36], sh täieliku ravivastuse 58% patsientidest. Suuremahulistes retrospektiivsetes reaalelu andmetel põhinevates uuringutes olid täieliku ravivastuse saavutamise määrad sarnased (44–64%) – hoolimata asjaolust, et reaalelu uuringute patsiendid olid võrreldes ZUMA-1 populatsiooniga suurema varasema ravikoormuse ja väiksema füüsilise võimekusega.

Viieaastase jälgimisperioodiga ZUMA-1 uuringus oli patsientide mediaan-PFS 5,9 ja -OS 25,8 kuud. Kuigi retrospektiivsetes reaalelu uuringutes täheldati sarnast patsientide mediaan-OS-i (21,8–34,9 kuud), saavutati halvemas tervislikus seisundis ja suurema eelneva ravikoormusega patsientide puhul tunduvalt pikem haiguse remissioon – 8,3–8,7 kuud.

Tabel 4.2. CAR-T-ravi efektiivsuse uuringute tulemused

Allikas	Mediaan-jälgimisaeg kuudes	Ravi saanute osakaal	Aeg leukefereesist ravini päevades	Koondravivastuse määr (95% CI)	Täieliku ravivastuse määr (95% CI)	Mediaan-DOR kuudes (95% CI)	Mediaan-PFS kuudes (95% CI)	Mediaan-OS kuudes (95% CI)
Aksikabtagentsiloleutseel								
ZUMA-1 [36]	63,1	91%	info puudub	83% (74–90)	58% (48–68)	11,1 (4,2–51,3)	5,9 (3,3–15,0)	25,8 (12,8–NR)
Ayuk jt 2021 [38]	4,1	95%	info puudub	67%	info puudub	info puudub	info puudub	info puudub
Jacobson jt 2022 [39]	12,9	info puudub	info puudub	73% (71–75)	56% (53–58)	NR (24,7–NR)	8,6 (6,5–12,1)	21,8 (17,4–28,8)
Nastoupil jt 2020 [40]	12,9	92%	21 ^b	82% (77–86)	64% (58–69)	NR (6,2–NR)	8,3 (6,0–15,1)	NR
Lunning jt 2024 [41]	24,0	info puudub	info puudub	76%	58%	info puudub	info puudub	25,5 (19,3–32,6)
Jain jt 2024 [42]	58,0	92%	21 ^b	info puudub	info puudub	info puudub	8,7 (5,9–16,6)	34,9 (23,4–44,8)
Riedell jt 2022 [43]	12,4	92% ^a	28	52%	44%	NR	info puudub	info puudub
Grana jt 2021 [44]	11,0	info puudub	info puudub	49%	35%	info puudub	5,8	NR
Tisageenlekleutseel								
JULIET [46]	40,3	69%	info puudub	53% (43–62)	39%	NR	2,9 (2,3–5,2)	11,1 (6,6–23,9)
Riedell jt 2022 [43]	13,8	92% ^a	45	41	35%	NR	info puudub	info puudub
Landsburg jt 2025 [47]	23,2	info puudub	26	60% (56–63)	45% (41–48)	27,6 (17,4–NR)	4,1 (3,5–4,9)	16,4 (14,6–21,0)
Iacoboni jt 2021 [48]	14,1	82%	53	60% (48–71)	32%	8,9 (2,2–NR)	3,0 (2,6–4,7)	10,7 (7,4–NR)
Hayashino jt 2025 [49]	12,5	info puudub	info puudub	59	info puudub	info puudub	2,3 (3,1–NR)	NR (8,4–NR)
Lisokabtagenmaraleutseel								
TRANSCEND [51]	23,0–29,3	78%	37	73% (67–78)	53% (47–59)	23,1 (8,6–NR)	6,8 (3,3–12,7)	27,3 (16,2–45,6)
OUTREACH [52]	17,3–22,2	79%	info puudub	80% (70–88)	54% (42–65)	14,75 (5,0–NR)	5,8 (3,0–15,6)	NR (10,6–NR)
Riedell jt 2025 [57]	15,5	info puudub	39	81%	66%	NR (17,6–NR)	18,5 (6,5–NR)	NR (NR–NR)
Relmakabtagenautoleutseel								
RELIANCE [25]	17,9	87%	info puudub	78% (65–88)	54% (40–67)	20,3 (4,9–NR)	7,0 (4,8–24,2)	NR
Varnikabtagenautoleutseel								
Ortiz-Malonado jt 2020 [28] ^c	5,5	info puudub	42	75% (35–97)	50% (16–84)	info puudub	info puudub	info puudub
Martinez-Cibrian jt 2023 [54]	12,6	88%	29	57% (18–90)	43% (10–81)	NR	6,7 (4,3–NR)	NR

Allikas	Mediaan-jälgimisaeg kuudes	Ravi saanute osakaal	Aeg leukafereesist ravini päevades	Koondravi-vastuse määr (95% CI)	Täieliku ravivastuse määr (95% CI)	Mediaan-DOR kuudes (95% CI)	Mediaan-PFS kuudes (95% CI)	Mediaan-OS kuudes (95% CI)
Zamtokabtageenautoleutseel								
Borchmann jt 2022 [31]	24	100%	14	75%	42%	info puudub	info puudub	info puudub
Shah jt 2024 [32]	18	85%	14	73% (60–84)	49% (36–63)	11,4	9	NR
MB-CART19.1								
Buseckaitte jt 2025 [33] ^c	9	100%	13	88%	81%	info puudub	info puudub	info puudub

^a Tulemused esitatud koondatult nii axi-celi kui ka tisa-celi kohta; ^b Aeg leukafereesist lümfotsüüte hävitava keemiaravini; ^c DBSRL-i patsientide osakaal ligikaudu 50%. CI – ingl *confidence interval*, usaldusvahemik; DOR – ingl *duration of response*, ravivastuse kestus; NR – ingl *not reached*, tulemuseni ei jõutud; PFS – ingl *progression-free survival*, progressioonivaba elumus; OS – ingl *overall survival*, üldelumus

Lunning jt [41] koostasid kaudse võrdlusuuringu, milles CIBMTR-i registris olnud axi-celi saanud patsientide ravitulemusi võrreldi SCHOLAR-1 uuringu ravitulemustega [9]. SCHOLAR-1 uuringu tulemusi on kasutatud mitmetes CAR-T-ravi käsitlevates teadustöodes, et illustreerida varasemate ravimeetodite vähest efektiivsust r/r BSRL-i ravis ja patsientide halba elumuse prognoosi. Antud uuringus saavutas 523 esimese või teise valiku keemiaravile või vereloome tüvirakkude siirdamisele refraktaarse BSRL-i patsiendi seas kolmanda valiku tavaraviga ravivastuse 26% (95% CI; 21–31%), kusjuures täieliku ravivastuse määr oli 7% (95% CI; 3–15%). SCHOLAR-1 uuringu patsientide mediaan-OS oli 6,3 kuud (95% CI; 5,9–7,0). Võrdlusuuringu kohaselt oli axi-celiga 7,8 korda suurem šanss ravivastuse ning 6,1 korda suurem šanss täieliku ravivastuse saavutamiseks võrreldes tavaraviga (vt tabel 4.3). Ravivastuse aastane püsivus oli võrreldav nii ZUMA-1 kriteeriumitele vastavate kui mittevastavate patsientide seas, vastavalt 67% ja 62%. Samuti oli axi-cel võrreldes tavaraviga seotud oluliselt pikema mediaan-OS-iga (25,5 kuud vs. 5,7 kuud) ja väiksema suremusriskiga (HR = 0,3).

Tabel 4.3. Axi-celi reaalelu tulemuste kaudne võrdlus SCHOLAR-1 uuringu tulemustega [41]

Tulemusnäitaja	Axi-cel	Tavaravi	Efekt (95% CI)	Muud uudsed ravivõtted
Koondravivastuse määr	76%	28%	OR = 7,7 (5,21–11,45)	28–63%
Täieliku ravivastuse määr	58%	16%	OR = 6,1 (4,15–8,86)	12–52%
Mediaanüldelumus	25,5 kuud	5,7 kuud	HR = 0,3 (0,24–0,37)	9,1–11,5 kuud

CI – ingl *confidence interval*, usaldusvahemik; HR – ingl *hazard ratio*, riskitiheduse suhe; OR – ingl *odds ratio*, šansside suhe

Lisaks koostati analüüsi käigus süstemaatiline ülevaade teiste uudsete ravivõtete (epkoritamab, glofitamab, lonkastuksimab, selineksoor) kohta. Ülevaates leiti, et kolmanda valiku ravis varieerusid alternatiivsete ravivõtete saavutatud ravivastuse määrad vahemikus 28% (selineksoor) kuni 63% (epkoritamab ja glofitamab). Kõrgeim täielik ravivastuse määr oli glofitamabil – 52%. Bioloogilist ravi käsitlevates uuringutes varieerus mediaan-OS vahemikus 9,1 kuud (selineksoor) kuni 11,5 kuud (glofitamab).

4.1.2.2. Tisageenlekleutseel

Tisa-celi müügiloa aluseks olevas JULIET-i uuringus saavutas ravivastus 53%, sealjuures täieliku ravivastuse 39% patsientidest. Märkimisväärsele osale uuringus osalenutest (31%) ei õnnestunud aga ravimit manustada. Reaalelu uuringutes varieerus aeg leukafereesist ravimi manustamiseni vahemikus 26–53 päeva. Neis uuringutes oli patsientide keskmine varem läbitud raviridade arv sarnane JULIET-i uuringuga, kuigi reaalelu uuringutesse kaasati ka väga suure ravikoormusega patsiente, kelle puhul ei olnud eelnevalt rahuldavat ravivastust õnnestunud saavutada kuni 14 korral. Samuti manustati reaalelu uuringutes ravimit väikseima füüsilise sooritusvõimega

patsientidele. Sellest hoolimata olid keskmised reaalelu uuringutes leitud koondravivastuse määrad (41–60%) ning täieliku ravivastuse määrad (32–45%) sarnased JULIET-i uuringu ravitulemustega. Samuti olid mediaan-PFS ja -OS uuringutes küllaltki sarnased, jäädes vastavalt vahemikku 2,3–4,1 ja 10,7–16,4 kuud.

Maziarz jt koostasid 2022. aastal tisa-celi ja alternatiivsete ravimeetodite kaudse võrdlusuuringu [60]. Uuringus võrreldi ravivastuse määra ning OS-i tisa-celi puhul JULIET-i uuringu ja alternatiivsete ravimeetodite puhul CORAL-i uuringu andmetel. CORAL-i uuring on suuremahuline III faasi kliiniline uuring, milles osalejad juhuslikustati saama kaht eri keemiaraviskeemi, millele järgnes võimaluse korral autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine. Uuringus leiti, et tisa-celiga saavutas ravivastuse 55% patsientidest võrreldes 31%-ga võrdlusrühmas. Andmete kohandamise järel leiti, et tisa-celiga saavutas ravivastuse 25–36% rohkem patsiente kui võrdlusrühmas ja tisa-cel oli märkimisväärselt, lausa 11% võrra tõhusam täieliku ravivastuse saavutamisel. Tisa-cel oli võrreldes varem kasutusel olnud ravimeetoditega nii kohandatud ravikavatsusanalüüsis kui ka tegelikult ravi saanud patsientide analüüsimisel kolmanda valiku ravimina seotud 40–56% väiksema suremusriskiga (HR = 0,44; 95% CI 0,32–0,59).

Park jt [61] kasutasid samuti JULIET-i uuringu patsiendiandmeid tisa-celi võrdlemiseks tavaraviga. Analüüsis pärinesid tavaravirühma andmed SMC-LCS-i (ingl Samsung Medical Center – Lymphoma Cohort Study) uuringust. Tegemist on Lõuna-Koreas kahes osas (aastatel 2008–2011 ja 2012–2017) tehtud prospektiivse uuringuga, milles uuriti lümfoomi progressiooni ja tulemeid eesmärgiga sünteesida andmete põhjal ennustusmudeleid. 53 patsiendi andmetel loodi JULIET-i kaasamiskriteeriumeid arvesse võttes tavaravi kohort, mille mediaan-OS oli võrreldes tisa-celiga märkimisväärselt väiksem (5,4 vs. 11,7 kuud). Tavaravi kohordiga võrreldes oli tisa-celi suremusrisk ligi poole väiksem (HR = 0,55; 95% CI 0,37–0,83).

4.1.2.3. Lisokabtageenmaraleutseel

Liso-celi müügiloa aluseks olevas TRANSCEND-i uuringus saavutas ravivastuse 73% patsientidest, sh 53% täieliku ravivastuse. OUTREACH-i uuringus täheldatud koond- ja täieliku ravivastuse määrad olid sarnased, vastavalt 80% ja 54%. Liso-celi efektiivsust käsitlevates prospektiivsetes uuringutes manustati liso-celi 78–82%-le leukafereesi läbinud patsientidest. Põhiline mittemanustamise põhjus oli haiguse progresseerumine, mistõttu patsient ei vastanud enam uuringu kaasamiskriteeriumitele. TRANSCEND-i uuringus ei õnnestunud võrdlemisi suure hulga patsientide puhul (7%) tootmisprotsessi käigus luua ka liso-celi standardile vastavat toodet [51]. Mediaanaeg leukafereesist ravimi manustamiseni varieerus vahemikus 24–37 päeva.

Reaalelu uuringutes oli liso-celiga ravitute hulgas rohkem vanemaid DBSRL-iga patsiente, kes olid prospektiivsete uuringutega võrreldes läbinud sama palju varasemaid ravikuure ja olnud sarnase funktsionaalse võimekusega. Nendest patsientidest saavutas täieliku remissiooni 66%. Samuti saavutati reaalelu uuringutes võrreldes prospektiivsete uuringutega tunduvalt pikem PFS (18,5 vs. 5,8–6,8 kuud). Kõikidest liso-celi uuringutest jõuti mediaan-OS-ini vaid TRANSCEND-i uuringus, kus see oli 27,3 kuud.

TRANSCEND-i kliinilise uuringu tulemusi on kasutatud mitmete kaudsete võrdlusuuringute läbiviimisel. Salles jt [62] võrdlesid 2021. aastal TRANSCEND-i uuringu andmete põhjal liso-celi kaudselt päästva keemiaraviga. Andmed päästva keemiaravi ravitulemite kohta saadi SCHOLAR-1 uuringust, mille järgi kohandati TRANSCEND-i uuringu andmeid. Mõlema uuringu patsiendiandmed olid piisavalt sarnased, et sobitamise ja kohandamise järel oli kõikide kliiniliste omaduste standarditud keskmine erinevus $< 0,001$. Uuringust selgus, et liso-cel oli seotud seitse korda suurema šansiga saavutada ravivastus, sealhulgas oli šans saavutada täielik ravivastus ligi 13 korda suurem kui päästva keemiaravi puhul. Lisaks oli suremisrisk liso-celi saanutel võrreldes tavaraviga tunduvalt väiksem (vt tabel 4.4).

Tabel 4.4. Liso-celi ja tavaravi tulemused [62]

Tulemusnäitaja	TRANSCEND	SCHOLAR-1	Efekt (95% CI)
Kohandatud koondravivastuse määr	71%	26%	OR = 7,0 (4,6–10,5)
Kohandatud täieliku ravivastuse määr	49%	7%	OR = 12,9 (8,0–20,7)
Kohandatud mediaanelumus	20,5 kuud	6,0 kuud	HR = 0,5 (0,4–0,6)

CI – ingl *confidence interval*, usaldusvahemik; HR – ingl *hazard ratio*, riskitiheduse suhe; OR – ingl *odds ratio*, šansside suhe

Uuringus tehti ka tundlikkusanalüüs, milles sobitati kõikide TRANSCEND-i uuringus leukafereesi läbinud patsientide andmed SCHOLAR-1 uuringu andmetega, kuid jäeti kohandamata haiguse staadiumi ja patsientide prognostilise skoori järgi. Tundlikkusanalüüsis oli koondravivastuse saavutamise šans liso-celi puhul võrreldes päästva keemiaraviga 3,6 (95% CI; 2,6–5,1) korda suurem ja täieliku ravivastuse saavutamise šans 8,6 (95% CI; 5,5–13,3) korda suurem. Suremus oli liso-celi saanute seas võrreldes tavaraviga 0,6 (95% CI; 0,5–0,7) korda väiksem.

Ka Van Le jt [63] kasutasid TRANSCEND-i uuringu andmeid, et võrrelda liso-celi ja päästvaid keemiaraviskeeme. Võrdlusrühma andmed pärinesid globaalsest retrospektiivsest NDS-NHL-001 jälgimisuuringust, milles kirjeldati antratsükliini ja rituksimabi või muu anti-CD20 preparaadiga ravitud BSRL-iga patsientide ravitulemusi Põhja-Ameerika ja Euroopa ravikeskustes. Uuringu tulemustest selgus, et liso-celiga kasutamiseiga kaasnes ligi kaks korda suurem ravivastuse, sh täieliku ravivastuse saavutamise tõenäosus. Samuti oli liso-cel seotud ligikaudu poole väiksema

haiguse retsidiveerumise või süvenemise riskiga, kuid mediaan-OS sekkumiste vahel märgatavalt ei erinenud. (vt tabel 4.5)

Tabel 4.5. Liso-celi ja tavaravi tulemused [63]

Tulemusnäitaja	TRANSCEND	NDS-NHL-001	Efekt (95% CI)
Koondravivastuse määr	73,8%	38,8%	RR = 1,9 (1,6–2,3)
Täieliku ravivastuse määr	50,1%	24,1%	RR = 2,1 (1,6–2,8)
Ravivastuse mediaankestus	23,5 kuud	6,8 kuud	HR = 0,52 (0,40–0,68)
Progressioonivaba mediaanelumus	3,5 kuud	2,2 kuud	HR = 0,60 (0,48–0,75)
Mediaanüldelumus	10,4 kuud	9,8 kuud	HR = 0,79 (0,45–1,37)

CI – ingl *confidence interval*, usaldusvahemik; HR – ingl *hazard ratio*, riskitiheduse suhe; RR – ingl *relative risk*, suhteline risk

4.1.2.4. Relmakabtageenautoleutseel

Relma-celil puudub müügiluba väljaspool Hiinat, kuid sellega on saavutatud Euroopas ja USA-s saadavalolevate ravimitega võrreldes sarnaseid ravivastuse määrasid, kuigi võrreldes lääneriikide müügiloaga ravimitega kaasati uuringusse ka kõrgema ECOG skooriga patsiente.

4.1.2.5. Detsentraalselt toodetavad CAR-T-ravimid

CART-BE-01 uuringus kasutati varni-celi kaheksa mitte-Hodgkini lümfoomiga patsiendi ravis, nende seas saavutati ravivastus 75%-l, seejuures täielik ravivastus 50%-l patsientidest. Valdaval osal uuringusse kaasatutest oli aga ravitav haigus r/r äge lümfoblastleukeemia ning elumustulemid esitati kõikide haiguste koondarvestuses. [28] Martinez-Cibrian jt [54] kirjeldasid 2023. aastal sama uuringu patsientide ning täiendava eriloo alusel ravitud mitte-Hodgkini lümfoomiga 37 patsiendi ravitulemusi. Kuigi kõikide ravi saanute seas saavutas ravivastuse 73% ja täieliku ravivastuse 64% patsientidest, oli ligi kolmandiku patsientide puhul ravitavaks haiguseks indolentne lümfoom ning DSBRL-i osakaal oli ainult 10%. Seitsme DSBRL-i, primaarse mediastinaalse B-rakklümfoomi ja transformeerunud follikulaarse lümfoomi patsiendi seas oli koondravivastuse määr keskmisest tunduvalt madalam (57%) ja täieliku ravivastuse määr 43%. Kuigi rakkude tootmiseks kulus uuringus keskmiselt kaheksa (vahemik 6–11) päeva, oli mediaanaeg leukafereesist ravimi manustamiseni 29 päeva, mis on samas suurusjärgus tsentraalselt toodetavate CAR-T-rakkudega.

Zamto-celi on hinnatud kolmanda valiku ravimina DALY II USA võrdlusrühmata prospektiivses jälgimisuuringus [58]. Kuigi raporti koostamise ajal oli uuring veel värbamisfaasis (lõpuks on prognoositud 2027. aasta algus), avaldati 2024. aastal vaheraport 69 DBSRL-iga patsiendi ravitulemuste kohta [32]. Uuringus saavutas ravivastuse 73% patsientidest, seejuures täieliku ravivastuse 49%. Patsientide mediaan-PFS oli üheksa kuud.

Leedus saavutati MB-CART19.1-ga ravivastus märkimisväärsel 88%-l patsientidest, sealjuures 81%-l täielik ravivastus. Siinkohal tasub aga arvesse võtta, et ligi kolmandiku (8/25) patsientide puhul oli ravitav haigus indolentne lümfoom, mistõttu ei ole uuringutulemused otseselt ülekantavad DBSRL-iga patsientidele. [33] Samuti võis ravitulemusi mõjutada tunduvalt kiirem aeg infusioonini (mediaan 13 päeva) võrreldes ravimifirmade toodetavate preparaatidega.

4.1.3. CAR-T-ravi ohutus

Märkimisväärsim CAR-T-raviga seotud kõrvalnäht on tsütokiinide vabanemise sündroom (ingl *cytokine release syndrome*, CRS). CRS seisneb põletikumediaatorite vabanemises organismi ning selle avaldumine võib varieeruda kergekujulistest üldsümptomitest (nt palavik, väsimus, pea- ja lihaskrambid) kuni šoki ja hulgiorganpuudulikkusega kontrollimatu põletikulise reaktsioonini. [64] CRS-i raskusastme (aste I–V) hindamiseks kasutatakse Penni klassifikatsiooni [65], mille määratluskriteeriumid on esitatud lisas 5. Raportis mõistetakse raskekujulise CRS-i all kolmanda või kõrgema raskusastme kõrvaltoimet.

Teine oluline ja sageli esinev CAR-T-ravi kõrvalnäht on immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ingl *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS). Uuringutes kasutatakse ICANS-i kirjeldamiseks üldisemaid mõisteid, nagu „neurotoksilisus“, „entsefalopaatia“ ja „neuroloogilised kõrvalnähud“. ICANS-i täpne tekkemehhanism ei ole selge, kuid sellega kaasneb vaskulaarse läbilaskvuse suurenemine ja immuunrakkude sekreteeritud põletikumediaatorite toimel endoteeli aktiveerumine, mis kutsub esile hematoentsefaalbarjääri lagunemise. ICANS-i sümptomid võivad varieeruda kergekujulisest käte värisemisest ja segadus seisundist kuni agiteerituse, deliiriumi, epileptiliste hoogude ja fokaalsete neuroloogiliste defitsiitideni. ICANS-i raskusastme (aste I–IV) määratlemisel kasutatakse Ameerika Transplantatsiooni ja Rakuteraapia Ühingu (ingl American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) hindamiskriteeriume [66], mis on esitatud lisas 5. Raportis mõistetakse raskekujulise ICANS-i all kolmanda või kõrgema raskusastme kõrvaltoimet. CAR-T-ravi peamiste kõrvalnähtude esinemissagedused on esitatud tabelis 4.6.

Suuremal osal axi-celiga ravitud patsientidest esines uuringutes CRS (71–93%), raskekujulise CRS-i esinemismäär oli keskmiselt 10–15%. Immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisust täheldati enam kui pooltel (48–73%) ravi saanud patsientidest ning ligikaudu kolmandikul (19–43%) kujunes välja raskekujuline ICANS.

Tisa-celi uuringutes täheldati axi-celiga võrreldes mõnevõrra väiksemat toksilisust – CRS-i esinemismäärad varieerusid vahemikus 39–71%. Kuigi JULIET-i uuringus esines raskekujulist CRS-i 23%-l patsientidest, täheldati reaalelu uuringutes oluliselt madalamat CRS-i esinemismäära

(1–6%). Immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisust esines 11–23%-l patsientidest ning raskekujulise ICANS-i esinemismäär jäi vahemikku 1–11%.

Liso-celi käsitlevates uuringutes olid CRS-i esinemismäärad võrreldes axi-celi ja tisa-celiga tunduvalt madalamad, jäädes vahemikku 40–50%. Raskekujulist CRS-i täheldati kõikides uuringutes keskmiselt alla 3%-l patsientidest. Immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisust esines 20–30%-l patsientidest ja raskekujulist ICANS-i täheldati 10–20%-l.

Hiinas välja töötatud relma-celi uuringutes leiti lääneriikides saadavalolevate CAR-T-ravimitega sarnased CRS-i ja neurotoksilisuse määrad, kuid raskekujuline ICANS kujunes välja vaid 3%-l CAR-T-ravi saanutest.

Varni-celi ja zamto-celi uuringutes täheldati küllaltki madalaid raskekujulise CRS-i ja neurotoksilisuse esinemismäärasid. Eranditult DBSRL-i patsientide ravitulemusi käsitlevas DALY II USA vahe raportis ei kujunenud 69 zamto-celiga ravitud patsiendi seast kellelgi välja raskekujulist CRS-i ning vähemalt kolmanda astme ICANS-i esines vaid 4% patsientidest. Leedu kliinilises praktikas (MB-CART19.1) täheldati see-eest tunduvalt kõrgemat raskekujulise CRS-i esinemismäära. Seejuures on aga oluline, et tulemused esitati kogu uuringupopulatsiooni kohta, kellest ligi veerandil (8/34) olid ravitavaks haiguseks eri lümfoleukeemiad [67].

Tabel 4.6. CAR-T-ravi ohutus jälgimisuuringutes

Allikas	CRS	Raske CRS	ICANS	Raske ICANS	Kõrvalnähtudest tingitud surmad
Aksikabtagentsiloleutseel					
ZUMA-1 [37]	93%	13%	64%	28%	4%
Ayuk jt 2021 [38]	71%	14%	48%	19%	info puudub
Jacobson jt 2022 [39]	83%	8%	55%	24%	3%
Nastoupil jt 2020 [40]	91%	7%	69%	31%	1%
Jain jt 2024 [42]	info puudub	info puudub	info puudub	info puudub	1%
Riedell jt 2022 [43]	85%	9%	56%	39%	3%
Grana jt 2021 [44]	97%	16%	73%	43%	8%
Tisageenlekleutseel					
JULIET [46]	57%	23%	20%	11%	0%
Riedell jt 2022 [43]	39%	1%	11%	1%	0%
Landsburg jt 2025 [47]	58%	6%	23%	7%	info puudub
Iacoboni jt 2021 [48]	71%	5%	15%	1%	4%
Lisokabtagenmaraleutseel					
TRANSCEND [50]	42%	2%	30%	10%	4%
OUTREACH [52]	40%	0%	29%	20%	6%
Riedell jt 2025 [57]	49%	3%	26%	10%	info puudub
Relmakabtagenautoleutseel					
RELIANCE [25, 53]	48%	5%	20%	3%	2%

Allikas	CRS	Raske CRS	ICANS	Raske ICANS	Kõrvalnähtudest tingitud surmad
Varnikabtageenautoleutseel					
Ortiz-Malonado jt 2020 [28]	88%	25%	info puudub	0%	0%
Martinez-Cibrian jt 2023 [54]	84%	4%	7%	2%	info puudub
Zamtokabtageenautoleutseel					
Borchmann jt 2022 [31]	0%	0%	8%	0%	info puudub
Shah jt 2024 [32]	46%	0%	17%	4%	info puudub
MB-CART19.1					
Buseckaite jt 2025 [67]	53%	12%	12%	3%	0%

CRS – ingl *cytokine release syndrome*, tsütokiinide vabanemise sündroom; ICANS – ingl *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom

Sagedased CAR-T-raviga seotud kõrvalnähud on ka erinevad tsütopeeniad (aneemia, neutropeenia ja trombotsütopeenia). Kuigi enamasti lahenevad tsütopeeniad mõne nädala jooksul, on CAR-T-ravi saanud patsientide seas täheldatud kauem kestvaid verepildimuutuseid. Pikaajalisi tsütopeeniaid on eri uuringutes defineeritud erinevalt ning andmed on esitatud mittestandarditud kujul. Liso-celi [51, 52] ja tisa-celi [46] prospektiivsetes uuringutes on täheldatud võrdlemisi sarnaseid enam kui 28 päeva kestvaid raskekujulisi tsütopeeniaid, vastavalt 33–37%-l ning 34%-l patsientidest. ZUMA-1 uuringus [36] hinnati tsütopeeniade püsivust kolme kuu jooksul ning täheldati, et axi-celiga ravitud patsientide seas esines raskekujulisi tsütopeeniaid 17%-l patsientidest. Axi-celi puhul leidsid Jain jt [42], et kolmanda astme neutropeeniat esines axi-celiga ravitud patsientide seas ühe aasta möödudes 9,2%-l patsientidest.

4.1.4. CAR-T-raviga seotud elukvaliteet

Maziarz jt [68] analüüsisid JULIET-i uuringu patsientide raporteeritud elukvaliteedi andmeid. Uuringus hinnati patsientide elukvaliteeti, kasutades FACT-Lymi (ingl Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma) lümfoomispetsiifilist küsimustikku ning üldist elukvaliteediküsimustikku SF-36. Võrreldes uuringu algusega oli ravivastuse saavutanute seas kõikide FACT-Lymi skoori alajaotiste tulemused paranenud vähemalt kliiniliselt olulise miinimumväärtuse võrra mistahes ajahetkel kuni 18 kuuni. Ravivastuse saavutanutel oli ka SF-36 küsimustiku abil hinnatud üldise tervisliku seisundi, elujõu, füüsilise sooritusvõime ja sotsiaalse toimetuleku alajaotiste skoorid paranenud 3, 6, 12 ja 18 kuu hindamisel vähemalt minimaalse kliiniliselt olulise määra võrra.

Elukvaliteedi analüüsid tehti axi-celi ja liso-celi kohta ka ZUMA-7 ja TRANSFORM-i juhuslikustatud kontrolluuringute patsientide seas [69–72], kuid kuna neis uuringutes hinnati ravi-meid agressiivse BSRL-i teises ravireas, ei ole tulemused siinse raporti seisukohast asjakohased.

4.2. Tavaravi efektiivsus ja ohutus

Siinses peatükis antakse ülevaade Eestis kolmanda valiku ravis kasutatava bispetsiifilise antikeha glofitamabi efektiivsusest ja ohutusest, sest raporti koostamise ajal oli see Eestis r/r DBSRL-i kolmanda valiku ravis parim saadaolev toimeaine. Kolmanda või hilisema valiku glofitamabravi efektiivsust ja ohutust käsitlevate uuringute leidmiseks tehti süstemaatiline otsing andmebaasis PubMed. Otsingumetoodika täpsem kirjeldus on toodud lisas 2.

4.2.1. Tavaravi efektiivsuse ja ohutuse uuringute metoodika

Sarnaselt CAR-T-ravimitega oli suuremas osas glofitamabi efektiivsust ja ohutust hinnatud uuringutes sihtrühmaks nii r/r DBSRL-i kui ka teiste agressiivsete BSRL-i vormidega patsiendid. Asjakohaseim tõendus glofitamabi efektiivsuse ja ohutuse kohta pärineb NP30179 prospektiivsest jälgimisuuringust [73], mille tulemuste põhjal kiideti ravim heaks nii USA-s kui Euroopa Liidus. Tegemist oli võrdlusrühmata kombineeritud I ja II faasi kliinilise uuringuga, millesse kaasati 154 patsienti, kelle haigus oli refraktaarne või retsidiveerunud vähemalt ühele anti-CD20 antikeha ja ühele antratsükliini sisaldavale keemiaravikuurile. Uuringus manustati patsientidele esimesel keemiaravikuuri päeval CRS-i ennetamiseks 1000 mg obinutuzumabi, millele järgnes glofitamab annuses 2,5 mg tsükli kaheksandal päeval ja 10 mg 15. päeval. Lõplik raviannus (30 mg) glofitamabi manustati uuringu 22. päeval ehk teise ravikuuri esimesel päeval, pärast mida jätkati ravi 21-päevaste intervallidega kuni 12 tsükli vältel. 33% uuringus osalenud patsientidest oli varem saanud ravi CAR-T-rakkudega.

Kuivõrd NP30179 uuringusse kaasati vähesel määral Aasia patsiente, tehti analoogne uuring ka Hiinas [74]. Selle väiksemahulise uuringu kaasamiskriteeriumid ja sekkumine olid samad kui NP30179 uuringus, varem oli CAR-T-ravi saanud 20% osalejatest. (vt tabel 4.7).

Tabel 4.7. Glofitamabi efektiivsuse ja ohutuse uuringute metoodika

Allikas	Uuringu tüüp	Uuritavaid	DSBRL-i patsiente	Mediaanvanus a (vahemik)	Eelnevaid raviridu ≥ 3	ECOG skoor 0–2
NP30179 [73]	prosp	155	71%	66 (21–90)	2–40% ≥ 2 –60%	100%
Song jt 2024 [74]	prosp	30	67%	58 (20–82)	43%	100%
Birtas Atesoglu jt 2023 [75]	retrosp	46	95%	54 (20–81)	med 4 (3–6)	93%
Hsu jt 2024 [76]	retrosp	34	91%	58 (26–79)	med 5 (3–10)	94%
Shumilov jt 2024 [77]	retrosp	70	83%	62 (23–94) ^a	med 5 (3–10)	0–1 60% ≥ 2 40%

^a vanus diagnoosimisel. DSBRL – difuusne B-suurrakkklümfoom; ECOG – füüsilise võimekuse skoor; med – mediaan; prosp – prospektiivne jälgimisuuring; retrosp – retrospektiivne reaalelu jälgimisuuring

Prospektiivsete uuringute kõrval on glofitamabi hinnatud CUP programmide raames ka Šveitsis, Austrias ja Saksamaal [77], Türgis [75] ning Taiwanis [76]. Kuigi nendes uuringutes kasutati obinutuzumabi ja glofitamabi sarnaselt prospektiivsete uuringutega, oli ravimi erandkorras kasutamise eeldus kolme eelneva ravivaliku ebaõnnestumine.

4.2.2. Tavaravi efektiivsuse uuringute tulemused

NP30179 uuringus saavutati kolmanda valiku glofitamabiga täielik ravivastus 39%-l patsientidest (vt tabel 4.8). Hiina patsientidest saavutati täielik ravivastus oluliselt suuremal määral, kuid ravivastuse mediaankestus oli mõnevõrra lühem (14,4 vs. 18,4 kuud). CUP programmides kasutati glofitamabi hilisemates raviridades ja väiksema funktsionaalse võimekusega patsientidel. Kuigi koondravivastuse määr oli neil sarnane müügiloa aluseks oleva uuringu tulemustega, saavutas täieliku ravivastuse vähem (21–27%) patsiente ja ka nende elumus oli mõnevõrra lühem.

Tabel 4.8. Glofitamabi efektiivsuse uuringute tulemused

Allikas	Mediaan-jälgimisaeg kuudes	Koondravivastuse määr % (95% CI)	Täieliku ravivastuse määr % (95% CI)	Mediaan-DOR kuudes (95% CI)	Mediaan-PFS kuudes (95% CI)	Mediaan-OS kuudes (95% CI)
NP30179 [73]	12,6	52 (43–60)	39 (32–48)	18,4 (13,7–NR)	4,9 (3,4–8,1)	11,5 (7,9–15,7)
Song jt 2024 [74]	15	67 (46–84)	52 (32–71)	14,4 (6,2–NR)	8,6 (3,3–15,6)	NR (9,5–NR)
Birtas Atesoglu jt 2023 [75]	5,7	37	21	6,3 (0,3–12) ^a	3,3 (2,3–4,4)	8,8 (4,9–12,9)
Hsu jt 2024 [76]	15,9	56	23 (9–37)	NR	3,2	8,4
Shumilov jt 2024 [77]	5	46	27	3,2 (0,4–34)	3,6	5,7

^a Vahemik. CI – ingl *confidence interval*, usaldusvahemik; DOR – ingl *duration of response*, ravivastuse kestus; NR – ingl *not reached*, tulemuseni ei jõutud; PFS – ingl *progression-free survival*, progressioonivaba elumus; OS – ingl *overall survival*, üldelumus

4.2.3. Tavaravi ohutus

Glofitamabi reaalelu uuringutes esines CRS-i vähem (28–40%) kui CAR-T-ravi uuringutes (63%), kuigi raskekujulise CRS-i esinemismäärad olid sarnased (2–10%) (vt tabel 4.9). Raskekujuline ICANS on glofitamabi puhul võrdlemisi harv kõrvalnäht, mida enamikus uuringutes ei kujunenud ühelgi patsiendil või täheldati vähem kui 5%-l patsientidest.

Tabel 4.9. Glofitamabi ohutuse tulemused

Allikas	CRS	Raske CRS	ICANS	Raske ICANS
NP30179 [73]	63%	4%	8%	3%
Song jt 2024 [74]	63%	3%	0%	0%
Birtas Atesoglu jt 2023 [75]	28%	9%	7%	0%

Allikas	CRS	Raske CRS	ICANS	Raske ICANS
Hsu jt 2024 [76]	59%	7%	0%	0%
Shumilov jt 2024 [77]	40%	2%	10%	1%

CRS – ingl *cytokine release syndrome*, tsütokiinide vabanemise sündroom; ICANS – ingl *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroom

Kuigi glofitamabi ja CAR-T-ravi otse võrdlevaid uuringuid ei ole raporti kirjutamise seisuga avaldatud, on Lõuna-Koreas koostatud metaanalüüs [78], et hinnata bispetsiifilisi antikehasid ja CAR-T-rakke kolmanda või hilisema valiku BSRL-i ravis. Analüüs koostati 1347 patsiendi andmete põhjal kümne CAR-T-ravi ning kuue bispetsiifilisi antikehasid käsitleva uuringu põhjal, glofitamabi oli kasutatud kahes uuringus [73, 74].

Metaanalüüsist selgus, et CAR-T-raviga õnnestus võrreldes bispetsiifiliste antikehadega raviga saavutada ravivastus keskmiselt 15% suuremal hulgal patsientidest. Ühtlasi esines CAR-T-ravi saanud patsientidest 12%-l vähem haiguse progresseerumist. Samas oli CAR-T-ravi seotud oluliselt suurema raskekujuliste kõrvalnähtude esinemisriskiga (vt tabel 4.10).

Tabel 4.10. Ravi tulemused CAR-T-rakkude ja bispetsiifiliste antikehadega [78]

Tulemusnäitaja	CAR-T ravi (95% CI)	Bispetsiifilised antikehad (95% CI)	Erinevus
Täieliku ravivastuse määr	51% (46–56)	36% (29–43)	15%
Aastane PFS-i määr	44% (41–48)	32% (26–38)	12%
Kolmanda või kõrgema astme CRS-i esinemismäär	8% (3–12)	2% (1–4)	6%
Kolmanda või kõrgema astme neuroloogiliste kõrvalnähtude esinemismäär	11% (6–17)	1% (0–1)	10%
Kolmanda või kõrgema astme infektsioonide esinemismäär	17% (11–22)	10% (3–16)	7%

CAR-T – ingl *chimeric antigen receptor T-cells*, kimäärse antigeenireseptori T-rakud; CI – ingl *confidence interval*, usaldusvahemik; CRS – ingl *cytokine release syndrome*, tsütokiinide vabanemise sündroom; PFS – ingl *progression-free survival*, progressioonivaba elumus

4.3. Rahvusvaheliste ravijuhendite soovitus

Difuusse B-suurrakkklümfoomi ravi käsitletavate ravijuhendite leidmiseks tehti internetiotsing, mille metoodikat on kirjeldatud lisas 2. Kuigi siinse raporti fookuses oli CAR-T-ravi DBSRL-i kolmandas ravireas ja valdavalt on ravijuhendites kirjeldatud CAR-T-d kolmanda rea sekkumisena, siis on oluline märkida, et Euroopa Komisjon on täiendavate uuringutulemuste põhjal andnud heakskiidu kasutada axi-celi ja liso-celi ka teises ravireas. Axi-cel sai vastava heakskiidu 2022. [79], liso-cel 2023. aastal [80]. Peale seda avaldatud ravijuhendid on sellest lähtunud.

2020. aastal avaldatud Londoni haiglateülese DBSRL-i ravijuhendi [81] kohaselt soovitatakse kaaluda teise rea päästva keemiaraviga mitterahuldavate ravitulemusteni jõudmisel järgmisena

eelkõige müügiloaga CAR-T-preparaate või kaasamist uudseid ravimeid (sh uusi CAR-T-rakke) käsitlevatesse kliinilistesse uuringutesse. Kuigi Ühendkuningriigi riikliku tervishoiu ja kliinilise kvaliteedi instituudi (ingl National Institute for Health and Care Excellence, NICE) DBSRL-i ravijuhendit ei ole 2016. aastast uuendatud, on viimastel aastatel avaldatud mitmeid uudsete tehnoloogiate juhendmaterjale. Neis soovitatakse kasutada axi-celi DBSRL-i refraktaarsuse korral esmavaliku ravile või retsiveerumise korral pärast esmavaliku ravi [82] ning samuti kolmandas ravireas varasemate ravivalikute ebaõnnestumise korral [83].

Kanada lümfoomiorganisatsioon koostas 2021. aastal r/r DBSRL-i ravijuhendi, mille kohaselt on CAR-T-ravi tisa-celi või axi-celiga (ainukesed juhendi koostamise ajal Kanadas kasutusloaga CAR-T-ravimid) eelistatud kolmandas ravireas varasema päästva keemiaravi suhtes refraktaarsete või vereloome tüvirakkude siirdamise jaoks sobimatute patsientide ravis [84].

Belgia 2023. aasta r/r DBSRL-i käsitusjuhendi kohaselt on CAR-T-ravi tisa-celi või axi-celiga näidustatud ja riiklikult kompenseeritud kahe varasema rituksimabi ja antratsükliini sisaldava keemiaravikuuri ebaõnnestumise korral patsientidele, kelle füüsilise võimekuse skoor ECOG on kas 0 või 1 [85].

Lümfoomide uurimise ja ravi rühma (ingl Oncology Group for the Treatment and Study of Lymphomas, GOTEL) ning Hispaania meditsiinilise onkoloogia ühingu (ingl Spanish Society of Medical Oncology, SEOM) ühistööna avaldati 2023. aastal DBSRL-i ravijuhend [86], milles esitati IIIA astme soovitus kaaluda CAR-T-ravi kolmandas ravireas hea füüsilise sooritusvõimega patsientide puhul. Juhendi kirjutamise seisuga oli Hispaanias müügiluba vaid axi-celil ja tisa-celil. Bispetsiifilisi antikehasid soovitati kasutada CAR-T-raviks mittesobilikel patsientidel või CAR-T-ravi ebaõnnestumisel (IIIA soovitus).

NCCN-i 2025. aasta B-rakklümfoomide ravijuhendi kohaselt on asjakohane hinnata patsientide sobilikkust CAR-T-raviks kohe esmavaliku keemiaravi järel vähem kui aasta jooksul retsiveerunud DBSRL-i korral või ravivastuse puudumisel esmavaliku keemiaravile. Hiljem kui 12 kuu möödudes retsiveerunud haiguse korral sõltub edasine ravistrateegia patsiendi sobivusest vereloome tüvirakkude siirdamiseks. Siirdamiseks sobilikel patsientidel on eelistatud eri keemiaraviskeemid, samas siirdamiseks mittesobilike patsientide puhul eelistatakse muu hulgas CAR-T-ravi liso-celiga. Kolmandas ravireas on eelistatud ravivalik CAR-T-ravi axi-celi, liso-celi või tisa-celiga. Samuti on ravijuhendis kolmanda ravirea valikuna nimetatud bispetsiifilised antikehad (nt glofitamab), kuid eelistada tuleks CAR-T-ravi, kui patsienti ei ole juba teises ravireas modifitseeritud T-rakkudega ravitud. [12]

CAR-T-ravi axi-celi või liso-celiga soovitatakse rakendada primaarselt refraktaarse või varaselt retsidiveerunud haiguse ravis juba teises ravireas ka 2024. aasta Saksa hematoloogia ja meditsiinilise onkoloogia seltsi (saksa Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie), DGHO) DBSRL-i ravijuhendis [87] ning 2025. aastal avaldatud Euroopa meditsiinilise onkoloogia ühingu (ingl European Society for Medical Oncology, ESMO) lümfoomide käsitusjuhendis [88].

4.4. Kokkuvõtte difuusse B-suurrakklümfoomi ravi efektiivsusest ja ohutusest

Päästva keemiaravi efektiivsus agressiivsete BSRL-ide ravis on tagasihoidlik ning patsientide prognoos halb. Viimase kümne aasta jooksul on välja töötatud mitmeid uusi r/r DBSRL-i näidustusega ravimeid. Praegu Eestis kolmanda valiku ravis kõige efektiivsema kasutusel oleva ravimi, glofitamabi abil on õnnestunud saavutada täielik ravivastus kolmandas ravireas 39–52%-l patsientidest ning hilisemates raviridades kuni 27%-l patsientidest. Glofitamabi mediaan-PFS jäi kolmanda valiku ravi uuringutes vahemikku 3–9 kuud ja mediaan-OS vahemikku 6–12 kuud.

Viimase viie aasta jooksul avaldatud ravijuhendites soovitatakse r/r DBSRL-i ravis kasutada kolmanda valiku ravina CAR-T-ravi. Praegu on Euroopa Liidus ja USA-s kolm müügiloaga tsentraalselt ravimitootjate tootmisüksustes toodetavat CAR-T-ravimit. Müügiloa aluseks olevates uuringutes ZUMA-1, JULIET ja TRANSCEND saavutati axi-celi, tisa-celi ja liso-celiga ravivastus 53–83%-l patsientidest, seejuures täielik ravivastus 39–58%-l patsientidest. Reaalses kliinilises praktikas tehtud retrospektiivsetes uuringutes on täheldatud sarnaseid tulemusi, kus täieliku ravivastuse määrad on jäänud vahemikku 32–64%.

Märkimisväärseimad CAR-T-raviga seotud kõrvalnähud on CRS ja ICANS, mida on uuringutes esinenud vastavalt 40–93%-l ja 20–64%-l patsientidest. Hospitaliseerimist ja potentsiaalselt intensiivravi vajava raskekujulise CRS-i ja ICANS-i esinemismäärad on uuringutes olnud vastavalt 2–23% ja 10–30%.

CAR-T-ravimite müügiloa aluseks olevate uuringute tulemusi on kasutatud mitmetes kaudsetes võrdlusuuringutes, milles on olemasolevate andmete põhjal võrreldud ravimitootjate valmistatud CAR-T-preparaate päästvate keemiaravi skeemidega. Nende uuringute kohaselt oli CAR-T-ravi seotud kolmanda valiku ravis 6–12 korda suurema šansiga saavutada täielik ravivastus ning kaks-kolm korda pikema mediaanüldelumusega.

Kuigi glofitamabi ja CAR-T-ravi otseselt võrdlevad uuringud puuduvad, on avaldatud metaanalüüsi tulemused, mille kohaselt CAR-T-raviga saavutatakse täielik ravivastus 15% suuremal hulgal patsientidest ning nende mediaan-PFS on 12% pikem. Samas on CAR-T-ravi seotud oluliselt suurema toksilisusega sagedasema raskekujulise CRS-i ja neuroloogiliste kõrvalnähtude

tõttu. DBSRL-i ravijuhendites on üldiselt eelistatud CAR-T rakuteraapiat ravile bispetsiifiliste antikehadega ning bispetsiifilised antikehad on pigem näidustatud patsientidele, kelle ravi CAR-T-rakkudega on ebaõnnestunud.

Ravimitootjate valmistatud CAR-T-rakkude üks puudustest on nende tootmine tsentraliseeritud laboris, mis eeldab, et rakke tuleb külmutada ja tootmiskeskusesse transportida. Ajakulu patsiendi lümfotsüütide eraldamisest infusioonini varieerub keskmiselt neljast kuni seitsme nädalani, mille jooksul on umbes 15–20%-l patsientidest uuringutes haiguse progresseerumise tõttu jäänud ravi saamata. Välja on töötatud ka raviasutuses kohapeal toodetavaid CAR-T-rakke. Varni-celi ohutus- ja efektiivsusprofiil on soodne, kuid ravimit on peamiselt uuritud indolentsete B-rakklümfoomide ja ägeda lümfoblastleukeemia ravis, mistõttu ei ole tulemused DBSRL-i sihtrühmale ülekantavad. MB-CART2019.1 ehk zamto-cel on uudne CAR-T-rakk, millel on retseptorid kasvajaliste rakkude pinnal olevate CD19 ja CD20 antigeenide suhtes ning millega on DBSRL-i patsientide seas saavutatud tsentraalselt toodetud CAR-T-preparaatidega võrdväärseid ravitulemusi väiksema toksilisuse juures.

Praegu on zamto-celi kohta saadaval vaid käimasolevate kliiniliste uuringute vaheraportite tulemused, kuid autorite sõnul õnnestub raviasutuses paikneva bioreaktori abil toota värsked CAR-T-rakud 12–14 päeva jooksul, mis võib osa patsientide jaoks osutada elupäästvaks. Ka Leedus haiglaerandi korras toodetava MB-CART19.1-ga on saavutatud väga häid ravitulemusi, kuid nimetatud CAR-T-d on DBSRL-i patsientide hulgas vähe uuritud. Seega on tõendus detsentraalselt toodetavate CAR-T-preparaatide kohta väga piiratud, põhinedes üksikutele väiksemahulistele võrdlusrühmata uuringutele, milles suurel osal patsientidest on ravitavaks olnud muud lümfoomi alatüübid. Uuring, kus võrreldakse detsentraalseid CAR-T-preparaate müügiloaga axi-celiga, käib, kuid selle tulemusi ei ole veel avaldatud.

5. CAR-T-ravi kulutõhususe uuringute ülevaade

Järgnevalt antakse ülevaade CAR-T-ravi kulutõhususest täiskasvanud patsientide r/r BSRL-i kolmanda valiku ravis kasutatavate alternatiivsete ravimeetoditega võrrelnud uuringute metoodikast ja tulemustest. Süstemaatilise teaduskirjanduse otsingu tulemusena (vt lisa 2) kaasati siinsesse raportisse 23 uuringut, milles hinnati Euroopa Liidu müügiloaga CAR-T-ravimite axi-cel, tisa-cel ja liso-cel ning praegu ainult Hiinas müügiloaga relma-celi kulutõhusust. Kõigis ülevaatesse kaasatud uuringutes hinnati CAR-T-ravi kulu ja tervisetulemeid kvaliteetsetes eluaastates (QALY, ingl *quality-adjusted life-year*) ning esitati täiendkulu tõhususe määr (ICER, ingl *incremental cost-effectiveness ratio*) lisanduva QALY kohta. Võrreldavuse tagamiseks teisendati uuringutes esitatud kulud eurodesse, kasutades Euroopa Keskpanga 1.04.2025 päevakursse [89].

5.1. Kulutõhususe uuringute metoodika

Raportisse kaasatud CAR-T-ravi kulutõhususe uuringud olid kõik tehtud arengutaseme poolest Eestiga sarnastes, kõrge või väga kõrge inimarenguindeksiga riikides [90]: kümme USA-s, kolm Hiinas, kaks Kanadas, Jaapanis ja Singapuris ning üks Prantsusmaal, Iirimaa, Hispaanias ja Šveitsis. Kaasatud uuringute metoodika kokkuvõtte on esitatud tabelis 5.1.

Ülevaatesse kaasatud kulutõhususe uuringutes võrreldi CAR-T-ravi keemiaraviga või CAR-T-ravimeid omavahel. Axi-celi kulutõhusust hinnati võrreldes keemiaraviga kuues, tisa-celi kulutõhusust kümnes, liso-celi kulutõhusust ühes ja relma-celi kulutõhusust kahes uuringus. Lisaks võrreldi axi-celi tisa-celiga kuues, axi-celi liso-celiga neljas ja liso-celi tisa-celiga ühes uuringus. Keemiaravina käsitleti r/r BSRL-i kolmanda valiku ravis kasutatavaid päästva keemiaravi skeeme (nt R-DHAP, R-GDP, R-GEMOX, R-ICE, R-ESHAP, R-EPOCH). Analüüsi sihtrühm oli uuringutes kas r/r BSRL-iga või kitsamalt r/r DBSRL-iga täiskasvanud patsiendid. Kuigi uuringuti olid sihtrühmad mõnevõrra erinevad, siis enamikul r/r BSRL-i sihtrühma patsientidest esines DBSRL.

Suurem osa kulutõhususe uuringutest tugines peatükis 4.1 kirjeldatud CAR-T-ravi efektiivsust ja ohutust hinnanud prospektiivsetele jälgimisuuringutele – axi-celi andmed saadi ZUMA-1, liso-celi andmed TRANSCEND-i, tisa-celi andmed JULIET-i ja relma-celi andmed RELIANCE-i uuringust. Moradi-Lakehi jt [91] Šveitsi ning Wangi jt [92] Singapuri kulutõhususe uuringutes kasutati tisa-celi efektiivsuse ja ohutuse hindamisel lisaks JULIET-i uuringule UPenni uuringu andmeid. Ray jt [93] Prantsusmaa kulutõhususe uuringus kasutati axi-celi ja tisa-celi efektiivsuse ja ohutuse hindamisel DESCAR-T registriandmeid. Päästva keemiaravi efektiivsus ja ohutus tuginesid kõigis kulutõhususe uuringutes samade uuringute (SCHOLAR-1 ja CORAL-1) andmetel ning kuigi kulutõhususe uuringutes käsitleti erinevaid keemiaravi skeeme, hinnati nende efektiivsus ja ohutus kõigis uuringutes võrdseks.

Tabel 5.1. CAR-T-ravi kulutõhususe uuringute meetodika

Allikas	Riik	Sihtrühm	Võrdlusrühmad	Analüüsi-perspektiiv	Aja-perspektiiv	Mudel	Kulude aasta ja valuuta	CAR-T hind eurodes	Diskontomäär
Roth jt 2018 [94]	USA	r/r BSRL	axi-cel keemiaravi	tervishoiu-süsteem	eluaeg	otsustuspuu + elumusanalüüsi mudel	2017 USD	345 466	3%
Lin jt 2019 [95]	USA	r/r DBSRL	tisa-cel axi-cel keemiaravi	tervishoiu-süsteem	eluaeg	Markovi kohordimudel	2018 USD	345 466 345 466	3%
Whittington jt 2019 [96]	USA	r/r BSRL	axi-cel keemiaravi	riiklik rahastaja	eluaeg	otsustuspuu + elumusanalüüsi mudel	USD	345 466	3%
Cher jt 2020 [97]	Singapur	r/r DBSRL	tisa-cel keemiaravi	tervishoiu-süsteem	15 aastat	otsustuspuu + elumusanalüüsi mudel	2018 USD	345 466	3%
Liu jt 2021 [98]	USA	r/r BSRL	axi-cel tisa-cel	tervishoiu-süsteem	eluaeg (45 a)	elumusanalüüsi mudel	2019 USD	345 466 345 466	3%
Moradi-Lakeh jt 2021 [91]	Šveits	r/r DBSRL	tisa-cel keemiaravi	kohustuslik ravikindlustus	eluaeg	elumusanalüüsi mudel	2018 CHF	398 975	3,5%
Qi jt 2021 [99]	USA	r/r DBSRL	tisa-cel keemiaravi	riiklik rahastaja	eluaeg (44 a)	elumusanalüüsi mudel	2020 USD	345 466	3%
Wakase jt 2021 [100]	Jaapan	r/r DBSRL	tisa-cel keemiaravi	riiklik rahastaja	eluaeg (44 a)	otsustuspuu + elumusanalüüsi mudel	2018 JPY	211 662	2%
Wang jt 2021 [92]	Singapur	r/r DBSRL	tisa-cel keemiaravi	erakindlustus	eluaeg (44 a)	otsustuspuu + elumusanalüüsi mudel	2020 SGD	346 242	3%
Bastos-Oreiro jt 2022 [101]	Hispaania	r/r DBSRL	axi-cel tisa-cel	tervishoiu-süsteem	eluaeg (50 a)	elumusanalüüsi mudel	2020 EUR	313 920 307 200	3%
Choe jt 2022 [102]	USA	r/r DBSRL	tisa-cel keemiaravi	tervishoiu-süsteem, ühiskond	eluaeg	otsustuspuu + elumusanalüüsi mudel	2021 USD	345 466	3%
Cummings Joyner jt 2022 [103]	USA	r/r DBSRL	axi-cel liso-cel tisa-cel	riiklik rahastaja	eluaeg	otsustuspuu + elumusanalüüsi mudel	2020 USD	369 547 380 013 345 466	3%

Allikas	Riik	Sihtrühm	Võrdlusrühmad	Analüüsi-perspektiiv	Aja-perspektiiv	Mudel	Kulude aasta ja valuuta	CAR-T hind eurodes	Diskontomäär
Hillis jt 2022 [104]	Kanada	r/r BSRL	axi-cel keemiaravi	riiklik rahastaja, ühiskond	eluaeg	elumusanalüüsi mudel	2021 CAD	314 052	1,5%
Li jt 2022 [105]	Hiina	r/r DBSRL	axi-cel keemiaravi	tervishoiu-süsteem	eluaeg (40 a)	otsustuspuu + elumusanalüüsi mudel	2020 USD	161 135	5%
Oluwole jt 2022 [106]	USA	r/r BSRL	axi-cel liso-cel	riiklik rahastaja	eluaeg (45 a)	elumusanalüüsi mudel	2021 USD	369 547 380 013	3%
Carey jt 2023 [107]	Iirimaa	r/r DBSRL	tisa-cel keemiaravi	tervishoiu-süsteem	eluaeg (44 a)	otsustuspuu + elumusanalüüsi mudel	2020 EUR	301 762	4%
Lin jt 2023 [108]	Hiina	r/r BSRL	relma-cel keemiaravi	tervishoiu-süsteem	eluaeg	otsustuspuu + elumusanalüüsi mudel	2021 CNY	164 447	5%
Parker jt 2023 [109]	USA	r/r BSRL	axi-cel liso-cel tisa-cel	erakindlustus	eluaeg (50 a)		2020 USD	380 013 369 547 345 466	3%
Wu jt 2023 [110]	Hiina	r/r DBSRL	axi-cel tisa-cel relma-cel liso-cel keemiaravi	tervishoiu-süsteem	eluaeg	Markovi kohordimudel	2022 CNY	152 972 158 710 164 447 158 710	5%
Masucci jt 2024 [111]	Kanada	r/r DBSRL	tisa-cel keemiaravi	tervishoiu-süsteem	eluaeg	diskreetsete sündmuste simulatsioon	2021 CAD	332 592	1,5%
Oluwole jt 2024 [112]	USA	r/r BSRL	axi-cel tisa-cel	riiklik rahastaja	eluaeg (45 a)	elumusanalüüsi mudel	2022 USD	427 897 369 649	3%
Ray jt 2024 [93]	Prantsusmaa	r/r DBSRL	axi-cel tisa-cel	tervishoiu-süsteem	eluaeg (45 a)	elumusanalüüsi mudel	2022 EUR	327 000 297 666	2,5%
Tsutsue jt 2024 [113]	Jaapan	r/r BSRL	axi-cel tisa-cel liso-cel	riiklik rahastaja	eluaeg (45 a)	elumusanalüüsi mudel	2023 USD	214 452 214 452 214 452	2%

axi-cel – aksikabtagentsiloleutseel; BSRL – B-suurrakklümfoom; DBSRL – difuusne B-suurrakklümfoom; liso-cel – lisokabtageenmaraleutseel; r/r – refraktaarne või retsidiveerunud; relma-cel – relmakabtageenautoleutseel; tisa-cel – tisageenlekleutseel. USD – USA dollar; CHF – Šveitsi frank; JPY – Jaapani jeen; SGD – Singapuri dollar; EUR – euro; CAD – Kanada dollar; CNY – Hiina jüaan

Enamik uuringutest tehti tervishoiusüsteemi või riikliku rahastaja perspektiivist, arvestades vaid otseste meditsiiniliste kuludega. Kahes uuringus hinnati kulusid erakindlustuse perspektiivist [92, 109] ja ühes kohustusliku ravikindlustuse perspektiivist [91], kuid ka neis käsitleti vaid otseseid meditsiinilisi kulusid. Kahes uuringus võeti lisaks otsestele kuludele arvesse haiguse ja selle raviga seotud kaudseid kulusid (transpordikulu, mitteametlik hooldus, tootlikkuse vähenemine jne) ehk analüüs tehti ka ühiskonna perspektiivist [102, 104]. Kulutõhususe hindamiseks kasutati valdavalt elumusanalüüsi mudelit. Arvestamaks asjaoluga, et osa CAR-T-ravile määratud patsientidest ei jõua infusioonini, kombineeriti kümnes uuringus elumusanalüüsi mudelit otsustuspuu mudeliga. Kahes uuringus kasutati kulutõhususe hindamiseks Markovi kohordimudelit [95, 110] ja ühes diskreetsete sündmuste simulatsioonimudelit [111]. Kulusid ja tervisetulemeid modelleeriti enamasti patsientide oodatava eluea perspektiivis, vaid Cheri jt [97] uuringus kasutati lühemat, 15 aasta pikkust ajaperspektiivi.

CAR-T-ravimite hind oli kõigi ravimite puhul samas suurusjärgus, kuid varieerus eelkõige piirkonniti. Kui Euroopa ja USA uuringutes oli CAR-T-ravi hind vahemikus 297 666 – 427 897 eurot ühe ravikorra kohta, siis Hiina uuringutes jäi see alla 164 000 euro.

Lisaks eelkirjeldatud kulutõhususe uuringutele on Suurbritannias avaldatud tervise-tehnoloogiate hindamise raport [114], milles hinnati glofitamabravi kulutõhusust r/r DBSRL-i kolmanda rea ravis võrreldes alternatiivsete ravimeetodite, sh axi-celiga. Nimetatud uuringus kasutati 60-aastast riikliku rahastaja perspektiivi ning r/r DBSRL-i kulgu modelleeriti elumusanalüüsi mudeliga. Axi-celi hinnaks arvestati analüüsis ligikaudu 320 000 eurot ning kulusid ja tervisetulemeid diskonteeriti määraga 3,5% aastas.

5.2. Kulutõhususe uuringute tulemused

5.2.1. CAR-T-ravi keemiaraviga võrrelnud kulutõhususe uuringud

Tabelis 5.2 on esitatud CAR-T-ravimeid keemiaraviga võrrelnud kulutõhususe uuringute tulemused: täiendavad kvaliteetsetes eluaastates hinnatud tervisetulemid ja täiendkulu inimese kohta, täiendkulu tõhususe määrad lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, uuringus kulutõhususe hindamiseks kasutatud piirmäärad ning uuringu rahastaja. Tabelis sisalduvad vaid uuringud, milles hinnati otseseid meditsiinilisi kulusid riikliku või erarahastaja perspektiivist patsiendi eluea vältel. Tabelist jäeti selguse huvides välja ühiskonna perspektiivist tehtud võrdlused [102, 104] ja lühemat kui eluaegset ajaperspektiivi arvestanud uuring [97], sest erinevatest perspektiividest tehtud uuringute tulemused ei ole omavahel võrreldavad.

Kõikides CAR-T-ravi päästva keemiaraviga võrrelnud kulutõhususe uuringutes leiti, et CAR-T-ravi saanud inimeste kvaliteetne eluiga on võrreldes päästvat keemiaravi saanud inimestega pikem. Võrreldes keemiaraviga lisandus kulutõhususe uuringutes eluea perspektiivis axi-celiga 1,52–6,54, tisa-celiga 1,04–3,35, liso-celiga 2,61 ja relma-celiga 4,23–5,26 QALY-t. Ka CAR-T-raviga seotud kulud olid kõigis axi-celi, liso-celi ja relma-celi

keemiaraviga võrrelnud uuringutes suuremad, vastavalt 144 444 – 450 125, 145 206 ja 136 074 – 151 329 euro võrra. Tisa-celi võrdlemisel keemiaraviga leiti vaid ühes uuringus, et ravi tisa-celiga on eluea perspektiivis 5854 euro võrra odavam kui keemiaravi. Samas on oluline märkida, et nimetatud uuringus võrreldi 2,18 korda kallimat erasektori tervishoiuteenust riikliku tervishoiu teenusega – erakindlustuse pakkuja, kelle perspektiivist analüüs tehti, rahastab valdavalt erasektori tervishoiuteenuseid, kuid CAR-T-ravi on võimalik saada vaid riiklikes haiglates [92]. Ülejäänud uuringutes leiti, et tisa-celi raviga kaasneb 95 865 – 333 426 euro suurune lisakulu.

Tabel 5.2. CAR-T-ravi keemiaraviga võrrelnud kulutõhususe uuringute tulemused

Allikas	Täiendav tervisetulem QALY-des	Täiendkulu eurodes	ICER QALY kohta eurodes ^a	Kulutõhususe piirmäär eurodes	Uuringu rahastaja
Aksikabtageentsiloleutseel võrreldes keemiaraviga					
Roth jt 2018 [94]	6,54	352 120	53 854	92 218	axi-celi tootja
Lin jt 2019 [95] ^b	2,50–3,72	434 380 – 450 125	119 478 – 179 680	138 927	mitte tootja
Whittington jt 2019 [96] ^c	1,52–4,20	322 404 – 373 715	77 985 – 213 856	info puudub	mitte tootja
Hillis jt 2022 [104]	4,57	314 487	68 889	97 125	axi-celi tootja
Li jt 2022 [105]	2,61	162 434	62 286	29 008	mitte tootja
Wu jt 2023 [110]	3,28	144 444	44 109	32 793	mitte tootja
Tisageenlekleutseel võrreldes keemiaraviga					
Lin jt 2019 [95] ^b	1,04–2,14	326 016 – 333 426	155 599 – 312 124	138 927	mitte tootja
Moradi-Lakeh jt 2021 [91]	2,26	268 593	118 823	157 480	tisa-celi tootja
Qi jt 2021 [99]	3,35	244 291	72 846	138 927	tisa-celi tootja
Wakase jt 2021 [100]	2,85	95 865	33 675	46 118	tisa-celi tootja
Wang jt 2021 [92]	2,78	–5854	domineerib	61 454	tisa-celi tootja
Choe jt 2022 [102]	2,14	251 365	117 248	138 927	mitte tootja
Carey jt 2023 [107]	1,82	218 092	119 509	45 000	mitte tootja
Wu jt 2023 [110]	1,82	152 068	83 414	32 793	mitte tootja
Masucci jt 2024 [111]	2,48	325 963	131 437	64 750	mitte tootja
Lisokabtageenmaraleutseel võrreldes keemiaraviga					
Wu jt 2023 [110]	2,61	145 260	55 690	32 793	mitte tootja
Relmakabtageenautoleutseel võrreldes keemiaraviga					
Lin jt 2023 [108]	5,26	136 074	25 895	30 968	relma-celi tootja
Wu jt 2023 [110]	4,23	151 329	35 817	32 793	mitte tootja

^a paksus kirjas on esitatud täiendkulu tõhususe määrad, mida vastavas uuringus loeti kulutõhusaks; ^b uuringus hinnati kulutõhusust erinevate pikaajalise progressioonivaba elumuse stsenaariumite kaupa – kõrgema eeldatud progressioonivaba elumuse määra korral saavutati paremad tervisetulemid ja madalam täiendkulu tõhususe määr; ^c uuringus hinnati kulutõhusust erinevaid pikaajalise elumuse ja progressioonivaba elumuse ekstrapoleerimise meetodeid kasutades. axi-cel – aksikabtageentsiloleutseel; ICER – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*, täiendkulu tõhususe määr; QALY – ingl *quality-adjusted life-year*, kvaliteetne eluaasta; relma-cel – relmakabtageenautoleutseel; tisa-cel – tisageenlekleutseel

Täiendkulu tõhususe määr varieerus kõigi võrdluste puhul suures ulatuses. Võrreldes keemiaraviga oli ICER axi-celi puhul vahemikus 44 109 – 213 856 eurot, liso-celi puhul 55 690 eurot

ja relma-celi puhul 25 895 – 35 817 eurot lisanduva QALY kohta. Tisa-celi puhul leiti ühes uuringus, et see domineerib keemiaravi üle ehk on seotud pikema kvaliteetse eluea ja väiksemate kuludega, kuid ülejäänud uuringutes jäi ICER vahemikku 33 675 – 312 124 eurot lisanduva QALY kohta. Ühiskonna perspektiivist tehtud võrdluste korral oli ICER Hillise jt [104] uuringus 85 954 ja Choe jt [102] uuringus 118 563 eurot lisanduva QALY kohta. Cheri jt [97] 15-aastase ajaperspektiiviga tisa-celi kulutõhususe uuringus oli ICER märkimisväärselt kõrgem kui eluaegset ajaperspektiivi hinnanud uuringutes (470 993 eurot lisanduva QALY kohta). Hinnang CAR-T-ravi kulutõhususele sõltus eelkõige uuringus kasutatud kulutõhususe piirmäärast. Võrreldes keemiaraviga hinnati axi-cel kulutõhusaks kolmes, tisa-cel kulutõhusaks kolmes ja domineerivaks ühes ning relma-cel kulutõhusaks ühes uuringus. CAR-T-ravi kulutõhusaks hinnanud uuringutest enamik olid ravimitootja rahastatud, vaid Lini jt [95] ja Choe jt [102] uuringuid viisid läbi sõltumatud hindajad.

Hoolimata sellest, et kasutatud kliiniline tõendus ja mudelite struktuur olid uuringuti valdavalt sarnased, esines ICER-is suur varieeruvus. Uuringute autorid leidsid, et kulutõhususe hindamisel oli suurim takistus võrdlusuuringute puudumine, mistõttu tuli analüüsidest teha eeldusi ja kasutada kliiniliste uuringute tulemuste võrreldavaks muutmisel statistilisi meetodeid. Üks suuremaid erinevusi oli seotud ka analüüsi tegemise ajaga, sest varem avaldatud kulutõhususe uuringutes olid analüüsi aluseks olevate kliiniliste uuringute jälgimisajad lühikesed ning suurem rõhk oli eeldustel ja olemasolevate andmete ekstrapoleerimisel. Samuti oli erinevus uuringutulemustes seotud uuringutes tehtud eelduste ja sisendandmete valikuga. Enim mõjutas ICER-it CAR-T-ravimi hind. Kuna Aasia riikide andmetel tehtud uuringutes olid CAR-T-ravi hinnad odavamad, saavutati neis uuringutes ka madalamad ICER-id. Samuti sõltus kulutõhususe eeldustest CAR-T-ravi pikaajalise efektiivsuse kohta – ICER-id olid seda madalamad, mida lühema perioodi järel loeti patsiendid ravi järel tervenenuks. Hinnangut CAR-T-ravi kulutõhususe kohta konkreetses riigis mõjutas ka riigi maksevalmidus ehk kui suur on ühiskonna seisukohalt vastuvõetav kvaliteetse eluaasta maksumus. Kuna tegu on raviga, mis on näidustatud väiksele hulgale raskes seisus patsientidele, hinnati uuringutes maksevalmidust enamasti tavapärasest suuremaks.

5.2.2. CAR-T-ravimeid omavahel võrrelnud kulutõhususe uuringud

Kõigis CAR-T-ravimeid omavahel võrrelnud kulutõhususe uuringutes võrreldi vaid otseseid meditsiinilisi kulusid ja hinnati kulutõhusust eluea perspektiivist. Vastavate uuringute tulemused on esitatud tabelis 5.3.

Kõigis axi-celi ja liso-celi tisa-celiga võrrelnud uuringutes leiti, et tisa-celiga on kvaliteetne eluiga 1,09–2,65 QALY võrra lühem. Neljast axi-celi ja liso-celi omavahel võrrelnud uuringust kolmes leiti, et kvaliteetne eluiga on axi-celiga pikem (1,81–2,24 QALY) ning ühes, et kvaliteetne eluiga on mõlema CAR-T-ravimi puhul sisuliselt võrdne. Võrreldes tisa-celiga olid enamikus uuringutes nii axi-celi kui liso-celi kulud suuremad, vastavalt 30 135 – 50 726 ja

62 911 euro võrra. Samas leiti kahes uuringus, et võrreldes tisa-celiga võimaldab axi-cel saavutada kulude kokkuhoiu. Kolmes axi-celi liso-celiga võrrelnud uuringus neljast leiti, et axi-celi kulud on 13 213 – 69 445 euro võrra suuremad, kuid ühes uuringus hinnati mõlema ravimi kulud sisuliselt võrdseks.

Kõigis uuringutes, kus võrreldi axi-celi tisa-celiga ja anti hinnang sekkumiste kulutõhususele, leiti, et axi-cel on võrreldes tisa-celiga domineeriv või kulutõhusus. Ka liso-celi tisa-celiga võrdlevas uuringus leiti, et liso-cel on võrreldes tisa-celiga kulutõhus. Axi-celi ja liso-celi omavahel võrrelnud uuringutest kolmes leiti, et axi-cel on domineeriv või kulutõhus, ning ühes, et axi-cel on domineeritud ehk kallim ja vähem efektiivne kui liso-cel. Seejuures oli viimane, Parkeri jt [109] uuring ainus CAR-T-ravimeid omavahel võrrelnud uuring, mida ei olnud läbi viinud axi-celi tootja.

Tabel 5.3. CAR-T-ravimeid omavahel võrrelnud kulutõhususe uuringute tulemused

Allikas	Täiendav tervisetulem QALY-des	Täiendkulu eurodes	ICER QALY kohta eurodes ^a	Kulutõhususe piirmäär eurodes	Uuringu rahastaja
Aksikabtagentsiloleutseel võrreldes tisageenlekleutseeliga					
Liu jt 2021 [98]	2,31	–1303	domineerib	29 175	axi-celi tootja
Bastos-Oreiro jt 2022 [101]	2,31	30 135	13 049	22 000	axi-celi tootja
Cummings Joyner jt 2022 [103]	2,24	50 726	22 697	138 927	axi-celi tootja
Oluwole jt 2024 [112]	2,51	46 480	18 518	31 027	axi-celi tootja
Ray jt 2024 [93]	1,09	30 789	15 520	info puudub	axi-celi tootja
Tsutsue jt 2024 [113]	2,65	–904	domineerib	49 265	axi-celi tootja
Aksikabtagentsiloleutseel võrreldes lisokabtageenmaraleutseeliga					
Cummings Joyner jt 2022 [103]	1,81	14 974	8286	138 927	axi-celi tootja
Oluwole jt 2022 [106]	1,82	13 213	7264	46 309	axi-celi tootja
Parker jt 2023 [109]	–0,002	69 445	domineeritud	92 618	liso-celi tootja
Tsutsue jt 2024 [113]	2,24	–242	domineerib	49 265	axi-celi tootja
Lisokabtageenmaraleutseel võrreldes tisageenlekleutseeliga					
Parker jt 2023 [109]	2,02	62 911	31 136	92 618	liso-celi tootja

^a paksus kirjas on esitatud täiendkulu tõhususe määrad, mis uuringus loeti kulutõhusaks. axi-cel – aksikabtagentsiloleutseel; ICER – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*, täiendkulu tõhususe määr; liso-cel – lisokabtageenmaraleutseel; QALY – ingl *quality-adjusted life-year*, kvaliteetne eluaasta

Ka CAR-T-ravimeid omavahel võrrelnud uuringutes mõjutasid uuringute tulemusi enim CAR-T-ravi hinnad ning eeldused ravi pikaajalise efektiivsuse kohta. Kuna eri CAR-T-ravimite kliinilised uuringud olid erineva ülesehitusega, eeldas ravimite omavaheliste võrdluste koostamine patsiendipõhiste andmete olemasolu ning nende kohandamist teiste CAR-T-ravimite uuringute andmetega. Seetõttu olid CAR-T-ravimite omavahelisi uuringuid teinud vaid ravimitootjad.

Suurbritannia tervisetehnoloogiate hindamise raporti tulemusi täpsemalt kirjeldada ei ole võimalik, sest tulemuste konfidentsiaalsuse tõttu olid need raportis peidetud. Siiski on raporti kokkuvõttes öeldud, et ravi axi-celiga oli kallim ja efektiivsem kui glofitamabravi [114].

5.3. Kokkuvõte CAR-T-ravi kulutõhususest

Avaldatud kulutõhususe uuringutes hinnati CAR-T-ravimite axi-celi, tisa-celi, liso-celi ja relma-celi kulutõhusust enamasti võrreldes keemiaraviga, aga ka omavahel. Kulutõhususe analüüsid kasutati valdavalt otsustuspuu mudelit koos elumusanalüüsi mudeliga. Kulutõhusust hinnati kas r/r DBSRL-iga või laiemalt r/r BSRL-iga täiskasvanute sihtrühmas, seejuures moodustasid kulutõhususe analüüside aluseks olevates kliinilistes uuringutes enamiku r/r BSRL-i sihtrühma patsientidest r/r DBSRL-iga patsiendid. Kulutõhususe uuringud tehti valdavalt eluea jooksul tervishoiusüsteemi või riikliku rahastaja perspektiivist.

Ülevaatesse kaasatud kulutõhususe uuringute tulemuste põhjal võib öelda, et võrreldes keemiaraviga oli CAR-T-ravi kallim ja efektiivsem, pikendades märgatavalt sihtrühma kvaliteetset eluiga. Täiendkulu tõhususe määr varieerus uuringuti suures ulatuses. Võrreldes keemiaraviga jäi axi-celi ICER vahemikku 44 109 – 213 856 eurot, tisa-celi ICER vahemikku 33 675 – 312 124 eurot, liso-celi ICER oli 55 690 eurot ja relma-celi ICER jäi vahemikku 25 895 – 35 817 eurot lisanduva QALY kohta.

CAR-T-ravimeid omavahel võrrelnud uuringutes saadi vastakaid tulemusi. Uuringutes, kus võrreldi axi-celi tisa-celiga, leiti, et axi-cel on võrreldes tisa-celiga domineeriv või kulutõhus (ICER vahemikus 13 049 – 22 697 eurot lisanduva QALY kohta). Ka liso-celi tisa-celiga võrdlevas uuringus leiti, et liso-cel on võrreldes tisa-celiga kulutõhus (ICER 31 136 eurot lisanduva QALY kohta). Axi-celi ja liso-celi omavahel võrrelnud uuringutest kolmes leiti, et axi-cel oli domineeriv või kulutõhus, ning ühes, et axi-cel oli domineeritud ehk kallim ja vähem efektiivne kui liso-cel. Axi-celi glofitamabriga võrrelnud raportis leiti, et axi-cel oli võrreldes glofitamabriga efektiivsem, kuid seda suuremate kulude juures.

Erinevus analüüsi tulemustes oli seotud nii analüüsi tegemise riigi, aja, analüüsi tegija kui ka kasutatud eelduste ja sisendandmete valikuga. Analüüsi sisenditest mõjutasid tulemust enim ravimite hinnad. Oluline mõju tulemuste usaldusväärsusele oli ka sellel, et võrreldavate ravivalikute puhul puuduvad võrdlusuuringud ning pikaajalised jälgimisandmed. Sellest tulenedes oli analüüsid vaja elumuskõveraaid ekstrapoleerida ja teha ravi pikaajalist efektiivsust puudutavaid eeldusi.

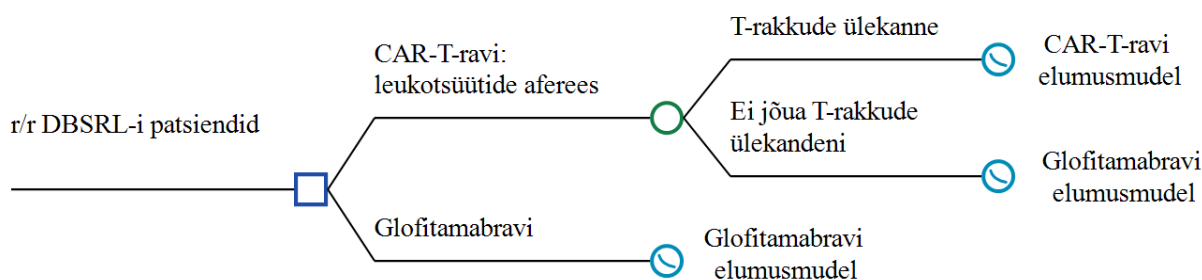
6. CAR-T-ravi kulutõhusus Eestis

6.1. Kulutõhususe analüüsi meetodika

Siinses kulutõhususe analüüsis võrreldi Euroopa Liidu müügiloaga CAR-T-preparaatide axi-celi, liso-celi ja tisa-celi ning detsentraalselt toodetava CAR-T kulusid ja tervisetulemeid glofitamabiga täiskasvanud patsientide r/r DBSRL-i ravis. Võrdlusraviks valiti bispetsiifiline antikeha glofitamab, sest see oli raporti koostamise ajal Eestis r/r DBSRL-i kolmanda valiku ravis parim saadaolev toimeaine (vt ptk 4.2). Analüüs koostati riikliku rahastaja (TK) perspektiivist, käsitledes vaid otseseid ravimi- ja ravikulusid. Tervisetulemeid mõõdeti eluaastates ja kvaliteetsetes eluaastates. Kulud ja tervisetulemid diskonteeriti määraga 3,5% aastas. Kulutõhusust hinnati täiendkulu tõhususe määrana ehk lisakuluna ühe kvaliteetse eluaasta kohta.

6.1.1. Mudeli kirjeldus

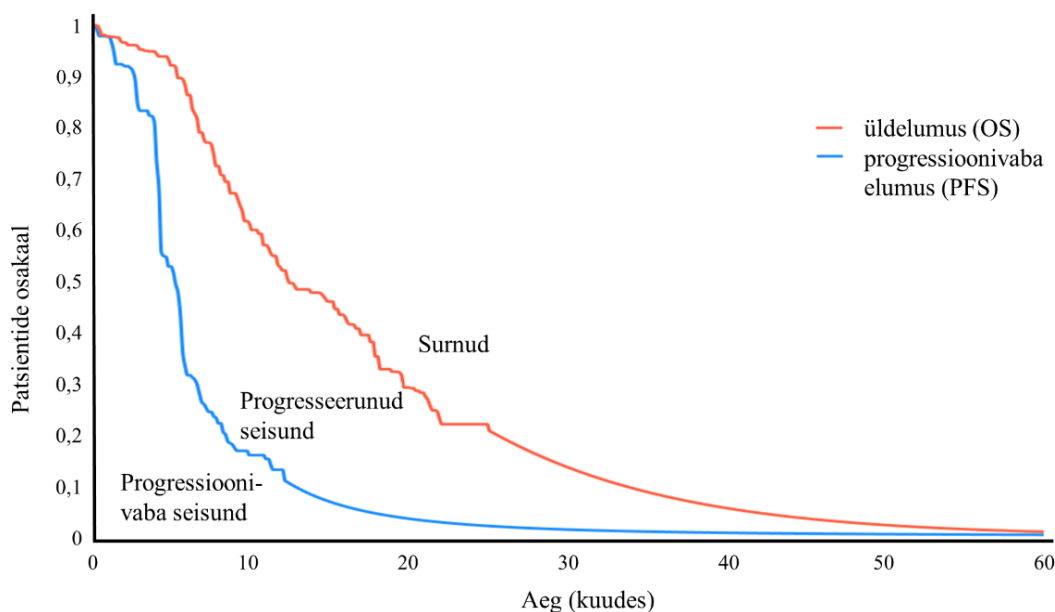
Retsidiveerunud või refraktaarse DBSRL-i ravikulu ja tervisetulemite võrdlemisel ning kulutõhususe hindamisel kombineeriti otsustuspuu ja elumusanalüüsi mudelit. Otsustuspuu mudelit kasutati CAR-T-rakkude ülekandele eelneva protsessi modelleerimiseks ning r/r DBSRL-i ravi ja selle järgset haiguse kulgu modelleeriti elumusanalüüsi mudelit kasutades. CAR-T-rakkude ülekandele eelnev protsess on esitatud joonisel 6.1.



Joonis 6.1. Ravivalikud ja CAR-T-rakkude ülekandele eelnev protsess

CAR-T – ingl *chimeric antigen receptor T-cells*, kimäärse antigeenireseptori T-rakud; DBSRL – difuusne B-suurrakklümfoom; r/r – refraktaarne või retsidiveerunud

CAR-T-ravi algas mudelis leukotsüütide afereesiga, millele järgnes CAR-T-rakkude tootmine. Mudelis arvestati, et kõigile leukotsüütide afereesi läbinud patsientidele ei ole võimalik T-rakkude ülekannet teha.



Joonis 6.2. Elumusanalüüsi mudeli struktuur

Elumusanalüüsi mudelit iseloomustas patsientide jaotumine kolme tervises seisundi vahel: progressioonivaba DBSRL, progresseerunud DBSRL ja surm (vt joonis 6.2). Progressioonivaba seisund väljendas aega ravi algusest kuni ajani, mil toimus esimene haiguse progresseerumisega seotud sündmus, progresseerunud seisundis olid patsiendid vähi progresseerumisest surmani. Siinse elumusanalüüsi mudeli aluseks olid Kaplan-Meieri kõverad progressioonivaba elumuse (PFS) ja üldelumuse (OS) andmetega axi-celi kliinilisest uuringust ZUMA-1 [36], liso-celi kliinilisest uuringust TRANSCEND [51], tisa-celi kliinilisest uuringust JULIET [46], detsentraalselt toodetava CAR-T kliinilisest uuringust CART19-BE-01 [54] ja glofitamabi kliinilisest uuringust NP30179 [73]. Nimetatud uuringute elumusandmeid ja nende kasutamist on kirjeldatud alapeatükis 6.1.2.3.

Mudeli koostamisel lähtuti teaduskirjanduse ülevaates kirjeldatud kulutõhususe analüüside struktuurist ja sisendandmete valikust (vt ptk 5). Mudel koostati programmis TreeAge Pro 2025 (TreeAge Software Inc.).

6.1.2. Mudeli sisendandmed ja eeldused

Järgnevalt kirjeldatakse baasstsenaariumis ja tundlikkuse analüüsis kasutatud sisendandmeid. Alapeatükkides on esitatud nii sisendparameetrite punkthinnangud, mida kasutati baasstsenaariumi arvutustes, kui ka deterministlikus tundlikkuse analüüsis kasutatud sisendandmete varieeruvus. Elukvaliteedi hinnangute ja kulude puhul on tabelites esitatud ka jaotuse parameetrid tõenäosusliku tundlikkuse analüüsi jaoks.

6.1.2.1. Sihtrühm ja ajaperspektiiv

Analüüsi sihtrühmas olid DBSRL-i patsiendid, kes olid esimese ja teise valiku ravile refraktaarsed või kelle haigus oli kahes esimeses ravireas ravivastuse saavutamise järel retsi-diveerunud. Ravi alustavate patsientide vanuse mediaan oli analüüsi aluseks olevates kliinilistes uuringutes vahemikus 56–66 eluaastat (vt ptk 4.1). Eksperdi hinnangul on Eestis r/r DBSRL-i kolmanda valiku CAR-T- või bispetsiifiliseks raviks sobilike (ECOG skoor 0–2) patsientide vanus samas suurusjärgus, keskmiselt 60 eluaastat. Tundlikkuse analüüsis hinnati sihtrühma vanuse muutmise (± 5 aastat) mõju analüüsi tulemustele.

DBSRL-i kolmanda valiku ravi saanud patsiente jälgiti mudelis 40 aasta jooksul ehk elua perspektiivis. Tundlikkuse analüüsis hinnati ka lühema, 20-aastase ajaperspektiivi kasutamise mõju analüüsi tulemustele.

6.1.2.2. Võrreldavad ravimeetodid

Siinses raportis võrreldi r/r DBSRL-i kolmanda valiku ravis Euroopa Liidu müügiloaga CAR-T-preparaate axi-cel, liso-cel ja tisa-cel ning detsentraalselt toodetavat CAR-T-ravi bispetsiifilise antikehaga glofitamab. Ravi manustamise sagedused ja kestused on esitatud järgnevas tabelis 6.1.

Tabel 6.1. Võrreldava ravi manustamise sagedus ja kestus

Ravimeetod	Manustamine
CAR-T-ravi	ühikordne veenisine infusioon; T-rakkude kontsentratsioon sõltub ravimist ja patsiendi kehakaalust
Bispetsiifilise antikeha ravi	eelravi obinutuzumabiga: veenisine infusioon, toimeaine kogus 1000 mg; glofitamabravi: veenisine infusioon, kuni 12 ravikuuri, igaüks kestusega 21 päeva, toimeaine kogus 2,5–30 mg

CAR-T-ravile eelneb protsess, mille käigus eraldatakse patsiendi verest T-rakud, mida seejärel geneetiliselt muundatakse. T-rakud kantakse tagasi ühekordse veenisise infusiooni teel. Enne CAR-T-rakkude manustamist saab patsient leukotsüütide hävitamiseks lühikese keemiaravi-kuuri tsüklofosfamiidi ja fludarabiiniga (vt ptk 3.2). CAR-T-rakkude ülekande järel viibivad patsiendid keskmiselt 14 päeva haiglaravil.

Eri CAR-T-preparaatide efektiivsuse ja ohutuse uuringutes olid T-rakkude ülekandeni jõudmise ajad ja määrad väga erinevad. Põhiline infusioonini mittejõudmise põhjus oli uuringutes haiguse progresseerumine, mistõttu ei vastanud patsiendid enam uuringu kaasamiskriteeriu- mitele (vt ptk 4.1). Kuna Eesti oludes võrreldakse eri preparaate kasutamist samas sihtrühmas, siis reaalelu kliinilise praktika seisukohalt on oluline arvestada eelkõige CAR-T tootmisvigade esinemisega. Analüüsi aluseks olevates kliinilistes uuringutes esines tootmisvigu 1–7%-l leukotsüütide afereesi läbinud patsientidest. Vilniuse ülikoolihaigla avaldatud CAR-T-ravi tulemustes leiti, et kõigile patsientidele oli küll võimalik teha T-rakkude ülekande, kuid ühe patsiendi puhul 34-st (~2,9%) oli tootmisprotsess väga pikk (81 päeva), mis arvestades r/r

DBSRL-i kiiret kulgu võib reaalelus ravita jäämisel lõppeda patsiendi surmaga [33, 115]. Sellest tulenevalt eeldati ka siinses mudelis, et kõigi CAR-T-preparaatide puhul ei ole leukotsüütide afereesi läbinud patsientidest võimalik T-rakkude ülekannet teha ligikaudu 3%-le ning nad jätkavad ravi glofitamabiga. Tundlikkuse analüüsis hinnati väiksema (~1%) ja suurema (~7%) CAR-T-ravi katkestamise määra mõju analüüsi tulemustele.

Glofitamabravi koosneb kuni 12-st 21-päevasest ravikuurist. Esimese ravikuuri esimesel päeval ehk seitse päeva enne glofitamabravi algust saavad patsiendid CRS-i riski vähendamiseks veenisisesse infusioonina 1000 mg obinutuzumabi. Glofitamabi manustatakse samuti veenisisesse infusioonina vastavalt annuse järkjärgulise suurendamise skeemile kuni soovitatava annuseni 30 mg. Esimese ravikuuri kaheksandal päeval manustatakse 2,5 mg ja 15. päeval 10 mg toimeainet. Alates teisest ravikuurist manustatakse soovitatav annus 30 mg. [116] NP30179 uuringus oli ravikuuride arvu mediaan viis [73], mistõttu arvestati baasstsenaariumis samuti viie ravikuuriga. Samas leiti uuringus, et täieliku ravivastuse saavutanud patsiendid läbisid 12 ravikuuri ehk mediaani, mistõttu hinnati tundlikkuse analüüsis maksimaalse ravikuuride arvu kasutamise mõju analüüsi tulemustele. Iga infusiooni korra kohta arvestati analüüsis kaks haiglaravi päeva.

6.1.2.3. Elumusandmed

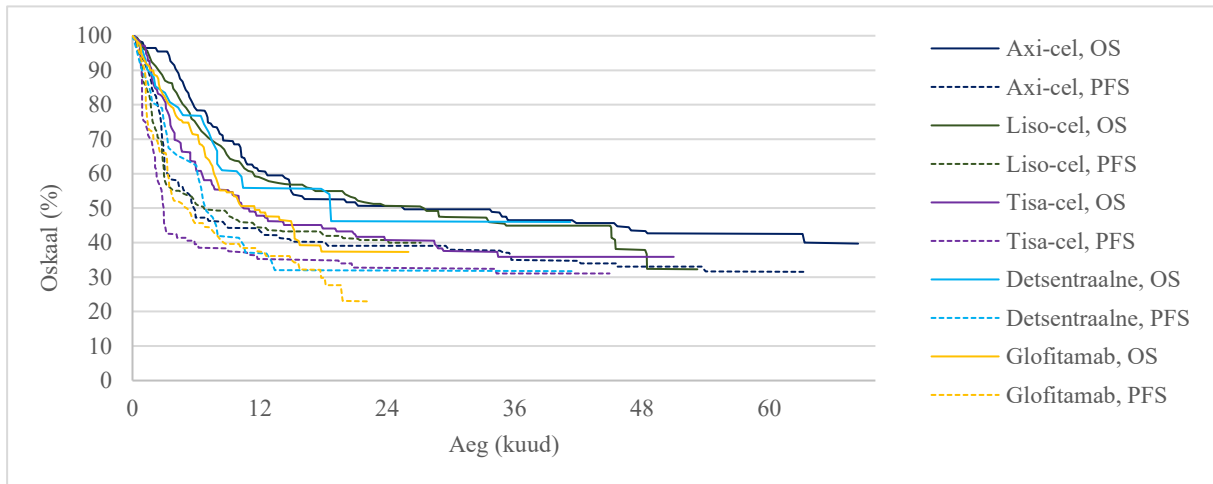
Peatükis 4.1 kirjeldatud CAR-T-ravimite kliinilistest uuringutest valiti siinsesse kulutõhususe analüüsi Euroopa Liidu müügiloaga ravimite puhul müügiloa aluseks olevad uuringud – axi-celi jaoks ZUMA-1 [36], liso-celi jaoks TRANSCEND [51] ja tisa-celi jaoks JULIET [46]. Võrreldes teiste peatükis 4.1 kirjeldatud prospektiivsete kliiniliste uuringutega olid need suurima sihtrühma ja pikima jälgimisajaga. Nimetatud uuringute tulemused olid kooskõlas teiste prospektiivsete ja ka reaalelu uuringute tulemustega.

Detsentraalselt toodetavate preparaatide puhul oli võimalik kasutada ainult Martinez-Cibriani jt 2023. aastal avaldatud CART19-BE-01 uuringu andmeid [54], sest vaid selles avaldati siinse analüüsi tegemiseks vajalikud elumuskõverad. Samas on oluline märkida, et kuigi CART19-BE-01 uuring oli üks suurema sihtrühma ja pikema kestusega detsentraalselt toodetud CAR-T-preparaatide uuringuid, siis lisaks r/r DBSRL-ile olid kaasatud teiste B-rakuliste kasvajatega patsiendid ning analüüsis kasutatud elumuskõverad esitati kõigi agressiivsete NHL-ide kohta kokku. Samuti on oluline lisada, et uuringusse kaasati vaid patsiendid, kelle CAR-T-ravi uuringu tegemise ajal Hispaanias müügiloaga CAR-T-preparaatidega (axi-cel ja tisa-cel) ei rahastatud.

Glofitamabravi elumuse modelleerimisel saadi sisend ravimi müügiloa aluseks olevast prospektiivsest kliinilisest uuringust NP30179 [73], mis oli võrreldes teiste peatükis 4.2 kirjeldatud uuringutega suurema sihtrühma ja pikema jälgimisajaga. Võrreldes peatükis 4.2 kirjeldatud reaalelu uuringutega olid NP30179 uuringus saavutatud ravitulemused paremad,

mistõttu hinnati tundlikkuse analüüsis ka Hsu jt [76] uuringu tulemustele tuginedes lühema progressioonivaba ja üldelumuse saavutamise mõju analüüsi tulemustele.

Elumusandmete kasutamiseks mudelis digiteeriti ZUMA-1, TRANSCEND-i, JULIET-i, CART19-BE-01 ja NP30179 kliiniliste uuringute avaldatud Kaplan-Meieri kõverad programmiga WebPlotDigitizer (versioon 4, <https://automeris.io/>). Digiteeritud progressioonivaba ja üldelumuse kõverad on esitatud joonisel 6.3.



Joonis 6.3. Prospektiivsete kliiniliste uuringute Kaplan-Meieri kõverad

axi-cel – aksikabtagentsiloleutseel; liso-cel – lisokabtagenmaraleutseel; PFS – ingl *progression-free survival*, progressioonivaba elumus; OS – ingl *overall survival*, üldelumus; tisa-cel – tisageenlekleutseel

Jooniselt 6.3 ja uuringute andmetest ilmnes, et Eesti oludes kasutatava võrdlusravimi glofitamabiga saavutatakse tisa-celiga võrreldes pikem progressioonivaba ja üldelumus. JULIET-i uuringus oli tisa-celi ravi saanute mediaan-PFS 2,9 (95% CI 2,3–5,2) ja -OS 11,1 kuud (95% CI 6,6–23,9). NP30179 uuringus oli glofitamabi mediaan-PFS 4,9 (95% CI 3,4–8,1) ja -OS 11,5 kuud (95% CI 7,9–15,7). Sellest tulenes jäteti tisa-cel edaspidisest analüüsist välja.

Joonisel 6.3 esitatud Kaplan-Meieri kõveratelt on näha, et teatud aja möödudes ilmneb kõigi võrreldavate ravimeetodite puhul elumuse kõveratel platoo ehk haiguse progresseerumine ja suremus aeglustuvad. See viitab asjaolule, et osa patsiente paraneb ravi tulemusena täielikult [117]. Siinses analüüsis eeldati kliiniliste uuringute andmetele ja varasematele kulutõhususe analüüsidele tuginedes, et tervistunuks võib lugeda patsiendid, kelle haigus esimese nelja ravijärgse aasta jooksul ei progresseeru. Peatükis 5 kirjeldatud kulutõhususe analüüsides oli tervistumise aeg uuringuti erinev, varieerudes kahest kuni viie aastani. Seetõttu hinnati tundlikkuse analüüsis ka pikema ja lühema, vastavalt kolme- ja viieaastase tervistumise aja mõju analüüsi tulemustele.

Tulenevalt võrreldavate ravimeetodite potentsiaalselt tervistavast mõjust modelleeriti siinses kulutõhususe analüüsis ravijärgset elumust kliiniliste uuringute tulemustel avaldatud Kaplan-Meieri kõverate põhjal nelja aasta perspektiivis. ZUMA-1 uuringu jälgimisaeg oli kuni 68 kuud,

mis võimaldas axi-celi rühmas nii üldist kui ka progressioonivaba elumust modelleerida kliinilise uuringu andmetel kogu nimetatud perioodi jooksul. Kuna uuringutes avaldatud liso-celi, glofitamabi ja detsentraalselt toodetava CAR-T progressioonivaba ja üldelumuse andmed olid lühema perioodi kohta, oli nende ravitulemuste modelleerimiseks vaja uuringuandmeid ekstrapoleerida.

Liso-celi ja glofitamabi PFS-i ja OS-i kõveraid ekstrapoleeriti eri parameetriliste jaotustega (Weibull, loglogistiline, gamma, üldistatud gamma, eksponentsiaalne, log-normaalne, Gompertz). Selleks loodi digiteeritud andmete põhjal patsiendipõhised andmed, kasutades Guyot' jt 2012. aasta algoritmi [118]. Patsiendipõhised andmed loodi ja elumusandmed ekstrapoleeriti programmis R (versioon 4.5.0, R Core Team 2025) ning vastavad elumuskõverad on esitatud lisas 6. Sobivaima parameetrilise jaotuse valimiseks ekstrapoleeritud kõverate seast kasutati Akaike informatsioonikriteeriumit ja ekstrapoleeritud andmete kliinilise usutavuse hindamist. Nii liso-celi kui glofitamabi PFS-i ja OS-i kõverate puhul osutus valituks Gompertzi jaotus. Kuna teised ekstrapoleeritud parameetrilised kõverad ei olnud kliiniliselt usutavad, siis tundlikkuse analüüsis hinnati vaid Akaike informatsioonikriteeriumi järgi paremuselt järgmise parameetrilise kõvera kasutamise mõju analüüsi tulemustele. Üleminek kliinilise uuringu andmetelt parameetrilisele kõverale toimus mudelis ajahetkel, mil Kaplan-Meieri kõver ristus valitud parameetrilise kõveraga – liso-celi PFS-i kõveral 24. kuul ja OS-i kõveral 40. kuul ning glofitamabi PFS-i kõveral 18. ja OS-i kõveral 26. kuul peale ravi alustamist. Tundlikkuse analüüsis hinnati ka varasema parameetrilisele kõverale ülemineku mõju analüüsi tulemustele.

Detsentraalselt toodetava CAR-T progressioonivaba ja üldelumuse andmed olid samuti eeldatavast tervistumise ajast lühema perioodi kohta, kuid uuringus jälgitavate patsientide väikese arvu ja avaldatud elumusandmete hindamispunktide vähesuse tõttu olid eelnimetatud Guyot' algoritmiga loodud patsiendipõhised andmed alatest 18. kuust ebatäpsed ning seetõttu ekstrapoleerimiseks ebasobivad. Kuna patsientide üldelumus püsis uuringu andmetel alates 18. kuust 23 kuu jooksul samal tasemel, siis eeldati detsentraalselt toodetava CAR-T puhul patsientide tervenemist alates platoole jõudmisest ning arvestati vaid üldsuresuse riskiga. Seda toetavad ka andmed progressioonivaba elumuse kohta, mis püsis 13.–41. kuuni samal platool. Elumuskõveratega seotud määramatuse hindamiseks testiti tundlikkuse analüüsis üldelumuskõvera parameetrilisele kõverale ülemineku aja ja PFS-i kõvera platoo 20% madalmale nihutamise mõju analüüsi tulemustele.

Tervistunud r/r DBSRL-i patsientide pikaajalise elumuse modelleerimiseks kasutati Eesti vanusespetsiifilisi suremustõenäosusi, mis saadi statistikaameti andmebaasist 2023. aasta seisuga [119]. Suremusriski korrigeeriti DBSRL-i patsientidel hinnatud standarditud suremuskordajaga 1,09 (95% CI 0,69–1,74) [117].

6.1.2.4. Elukvaliteedi hinnangud

Patsientide elukvaliteet oli mudelis vanusspetsiifiline ja põhines 2024. aasta Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringu [120] avaldamata andmetel. Nimetatud uuringus küsiti EQ-5D-3L-i küsimustikku kasutades 16–64-aastaste inimeste tervise enesehinnangu kohta. Siinses analüüsis arvatati uuringusse mittekaasatud vanuserühmade elukvaliteedi hinnangud, kasutades logaritmilist ekstrapoleerimist.

Mudelis arvestati, et võrreldes tavarahvastikuga on r/r DBSRL-i patsientide elukvaliteet halvem. Progressioonivaba ja progresseerunud seisundite elukvaliteedi protsentuaalne vähenemine tugines peatükis 4.1.4 kirjeldatud Maziarzi jt JULIET-i uuringus kogutud andmetel [68]. Kuna nimetatud uuringus hinnati elukvaliteeti SF-36 küsimustiku abil, mille tulemused ei ole EQ-5D küsimustiku tulemustega võrreldavad, siis siinses analüüsis kasutati matemaatiliste algoritmide põhjal EQ-5D-3L-ile teisendatud (ingl *mapping*) andmeid [107]. Mudelis eeldati, et JULIET-i uuringu elukvaliteedi hinnangud juba sisaldavad esmase ravi ja selle kõrvaltoimete mõju ning neid täiendavalt mudelis arvesse ei võetud. Pikaajalise elumuse puhul eeldati, et tervistunud inimeste elukvaliteet on võrdne progressioonivabas seisundis olevate inimeste elukvaliteediga. Mudelis arvestatud elukvaliteedi hinnangud on koondatud tabelisse 6.2.

Tabel 6.2. Mudeli elukvaliteedi hinnangud

	BS-i parameeter	Tundlikkuse analüüsi parameetrid		Viide
		Deterministlik	Tõenäosuslik	
Baaselukvaliteet vanuserühmiti				
55–64	0,707	0,684–0,731 (95% CI)	beeta (1018; 422)	[120]
65–74	0,737	0,713–0,760 (95% CI)	beeta (1019; 365)	[120] põhjal
75–84	0,729	0,706–0,752 (95% CI)	beeta (1027; 381)	arvutatud
85–99	0,722	0,698–0,745 (95% CI)	beeta (1034; 399)	
Seisunditega seotud vanusepõhise elukvaliteedi kordajad				
Progressioonivaba	0,830	0,818–0,842 (95% CI)	beeta (305; 62)	[68, 107]
Progresseerunud	0,710	0,700–0,720 (95% CI)	beeta (518; 212)	
Pikaajaline elumus	0,830	0,818–0,842 (95% CI)	beeta (305; 62)	

BS – baasstsenaarium, CI – ingl *confidence interval*, usaldusvahemik

Liu jt [121] avaldasid 2024. aastal r/r BSRL-i elukvaliteedi uuringute kohta süstemaatilise ülevaate ning leidsid samuti, et uudsete ravimeetodite (sh CAR-T-ravi) puhul on elukvaliteet progressioonivabas seisundis 0,83, kuid progresseerunud seisundis varieerus elukvaliteet vahemikus 0,39–0,71. Sellest tulenevalt hinnati tundlikkuse analüüsis ka tunduvalt halvema progresseerunud seisundi elukvaliteedi (0,39) kasutamise mõju analüüsi tulemustele.

6.1.2.5. Kulud

CAR-T raviprotsess algab patsiendi verest T-rakkude eraldamisega (TK kood 8105, vereloome tüvirakkude / terapeutiliste rakkude aferees, 842,53 eurot), millele järgneb rakkude tsentraalne

tootmine. CAR-T-rakkude ülekandele eelneb lümfodepleteeriv keemiaravikuur tsüklofosfaamiidi ja fludarabiiniga, mille maksumus arvestades kliiniliste uuringute ravimikasutust (kolmel päeval vastavalt 500 mg/m² ja 30 mg/m²) [37, 50], Eesti 60-aastaste täiskasvanute keskmist kehapindala [120] ja Tartu Ülikooli Kliinikumi (TÜK) ravimihindu on hinnanguliselt 468 eurot. CAR-T-rakud kantakse patsiendile üle ühekordse veeniinfusioonina. Eestis ei ole raporti koostamise ajal CAR-T-ravi kättesaadav, mistõttu hinnati müügiloaga preparaatide maksumuseks sarnaselt 2023. aastal avaldatud tisageenlekleutseeli ägeda lümfoblastleukeemia ravis kasutamise raportiga teiste Euroopa Liidu riikide hindade põhjal ligikaudu 300 000 eurot [16, 122]. Samas suurusjärgus oli CAR-T-ravimite hind ka varem avaldatud kulutõhususe uuringutes (vt ptk 5.1).

Teaduskirjanduse andmetel on detsentraalselt toodetavate preparaatide hind võrreldes müügiloaga preparaatidega kordades odavam [123–125]. Siinse analüüsi aluseks olevas detsentraalselt toodetava CAR-T-preparaadi kliinilises uuringus tõsteti esile, et kui uuringu koostamise ajal oli müügiloaga preparaatide hind Hispaanias 300 000 eurot, siis detsentraalselt toodetava preparaadi maksumus oli umbes 89 000 eurot [54]. Siinses analüüsis hinnati detsentraalselt toodetava CAR-T hinnaks 100 000 eurot. Lisaks arvestati analüüsis, et CAR-T-rakkude ülekande järel on patsiendid keskmiselt 14 päeva haiglas (TK kood 2065, sisehaigused, 205,92 eurot).

Glofitamabravi kulu arvutamisel arvestati avalikult kättesaadava infoga – tervishoiuteenuste 444R (retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkklümfoomi ravi obinutuzumabiga, 1000 mg) ja 443R (retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkklümfoomi ravi glofitamabi, 2,5 mg) maksumuse ja ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud annustamis-skeemidega (vt ptk 6.1.2.2). Mudelis arvestati, et glofitamabravi kestel vajab patsient iga infusiooni korra kohta kaks päeva haiglaravi (TK kood 2065, sisehaigused, 205,92 eurot). CAR-T- ja glofitamabraviaegse jälgimise (arstivisiidid, diagnostika jne) ja ravijärgsete kuludega analüüsis ei arvestatud, kuna need on eksperdihinnangul mõlemas ravirühmas sarnased ning sõltuvad pigem haiguse kulust kui valitud ravimeetodist.

Ravi kõrvalnähtudest arvestati analüüsis vaid Eesti eksperdihinnangul oluliste kuludega seotud kõrvalnähtudega, milleks olid peatükis 4 kirjeldatud CRS ja neurotoksilisus. Mõlema kõrvalnähu ravis kasutati analüüsi aluseks olevates kliinilistes uuringutes totsilizumabi, kortikosteroide ja/või intensiivravi. Kuna detsentraalselt toodetavate CAR-T-de kohta on tõendus piiratud, siis eeldati analüüsis, et detsentraalselt toodetavate CAR-T-preparaatide uuringute laiemates sihtrühmades avaldatud andmed kehtivad ka DBSRL-i patsientide kohta ning detsentraalselt toodetud preparaadid on kõrvalnähtude profiililt sarnased müügiloaga preparaatidega. Vastavaid ravimeetodeid saanud patsientide osakaalud sekkumiste kaupa ja ravi on kirjeldatud tabelis 6.3.

Tabel 6.3. Kõrvalnähtude ravi

	Ravi saanud patsientide osakaal				Annustamine ja ravi kestus
	Axi-cel [37]	Liso-cel [50]	Detsent [54, 67]	Glofitamab [73]	
Totsilizumab	43%	20%	29%	32%	8 mg/kg kuni 3 doosi ööpäevas; 1 ravikord
Kortikosteroidid	27%	21%	29%	28%	metüülprednisoloon 1 mg/kg 2 korda ööpäevas; 7 päeva
Intensiivravi	–	4%	4% ^a	7%	III astme intensiivravi; 6 päeva

^a eeldati, et on võrdne liso-celiga, sest uuringus osakaalu ei esitatud, vaid hinnati intensiivravi määr madalaks. axi-cel – aksikabtagentsiloleutseel, detsent – detsentraalselt toodetav CAR-T; liso-cel – lisokabtageenmaraleutseel

Totsilizumabi manustatakse intravenooselt 8 mg/kg (maksimaalne annus 800 mg) kuni kolm korda ööpäevas [37, 50, 73]. Analüüsi aluseks olevas liso-celi prospektiivses uuringus said patsiendid totsilizumabi mediaanina ühe korra [50], teiste võrreldavate ravimeetodite kliinilistes uuringutes ei olnud totsilizumabravi kasutamise sagedust täpsustatud. Seega arvestati ka siinses analüüsis ravimi ühekordse annustamisega. Arvestades Eesti 60-aastaste täiskasvanute keskmist kehakaalu [120] ja tervishoiuteenuse 442R (tsütokiinide vabanemise sündroomi ravi totsilizumabiga 1 mg) hinda 1,07 eurot, oli ravikorra hind analüüsis 709,75 eurot. Kortikosteroidi metüülprednisoloon manustatakse intravenooselt 1 mg/kg kaks korda ööpäevas [37, 50, 73]. Metüülprednisolooni kulu arvutamisel lähtuti samuti Eesti 60-aastaste täiskasvanute keskmist kehakaalust [120] ning metüülprednisolooni hinnast (Solu-Medrol 125 mg süstelahuse pulber, 11,85 eurot) [126]. Ühe metüülprednisolooni annuse hind oli analüüsis 7,86 eurot, mille korral oli ravipäeva maksumus 15,72 eurot. Veenisisese metüülprednisoloonravi kestuseks arvestati eksperdihinnangule tuginedes seitse päeva. III astme intensiivravi (TK kood 2072) ravipäeva maksumus oli vastavalt Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelule 1353,86 eurot. III astme intensiivravi kestuseks arvestati eksperdihinnangule tuginedes kuus päeva.

Analüüsis arvestatud kulud on koondatud tabelisse 6.4.

Tabel 6.4. Võrreldavate raviskeemidega seotud keskmine kulu patsiendi kohta eurodes

	BS-i parameeter	Tundlikkuse analüüsi parameetrid		Viide
		Deterministlik	Tõenäosuslik	
CAR-T-ravi ja sellega kaasnevad kulud				
Müügiloaga CAR-T hind	300 000	240 000–360 000 (±20%)	gamma (100; 3000)	[16, 54, 122]
Detsentraalse CAR-T hind	100 000	80 000–120 000 (±20%)	gamma (100, 1000)	[54, 123]
Leukotsüütide aferees	843	ei varieeri	ei varieeri	[34]
Lümfodepleteeriv keemiaravi	468	375–562 (±20%)	gamma (100; 5)	[37, 50, 120], TÜK
Voodiravipäevad	2883	2306–3459 (±20%)	gamma (100; 29)	[34], eksperdihinnang
Glofitamabravi ja sellega kaasnevad kulud				
Obinutuzumab ^a	3707	ei varieeri	ei varieeri	[34, 116]
Glofitamab, 1. tsükkel ^a	4218	ei varieeri	ei varieeri	
Glofitamab, järgnevad tsüklid ^a	10 124	ei varieeri	ei varieeri	
Voodiravi päevad tsükliks	412	329–494 (±20%)	gamma (100; 4)	[34], eksperdihinnang

	BS-i parameeter	Tundlikkuse analüüsi parameetrid		Viide
		Deterministlik	Tõenäosuslik	
Kõrvalnähtude ravikulud				
Axi-cel	335	268–402 ($\pm 20\%$)	gamma (100; 3)	[34, 37, 50, 73,
Liso-cel	490	392–588 ($\pm 20\%$)	gamma (100; 5)	120, 126],
Detsentraalselt toodetav CAR-T	563	450–675 ($\pm 20\%$)	gamma (100; 6)	eksperdi hinnang
Glofitamab	816	653–979 ($\pm 20\%$)	gamma (100; 8)	

^a arvestades avalikult kättesaadavaid hindu. BS – baasstsenaarium; CAR-T – ingl *chimeric antigen receptor T-cells*, kimäärse antigeenireseptori T-rakud; TÜK – Tartu Ülikooli Kliinikum

6.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused

Kulutõhususe analüüsi tulemused baasstsenaariumi parameetrite väärtuste korral on esitatud tabelis 6.5. Eesti andmetel tehtud kulutõhususe analüüsis kaasnes CAR-T-raviga võrreldes glofitamabraviga märkimisväärne lisakulu, mis axi-celiga oli 245 413, liso-celiga 245 563 ja detsentraalselt toodetava CAR-T-preparaadiga 51 513 eurot. Lisakulu oli tingitud eelkõige suurest CAR-T-ravimi kulust. Võrreldes glofitamabraviga võideti patsiendi eluea perspektiivis axi-celiga 0,96, liso-celiga 0,98 ja detsentraalselt toodetava CAR-T-ga 0,89 kvaliteetset eluaastat ning täiendkulu tõhususe määr võrreldes glofitamabiga oli vastavalt 254 333, 249 436 ja 57 611 eurot lisandunud QALY kohta.

Tabel 6.5. Diskonteeritud kulud eurodes ja tervisetulemid patsiendi kohta eluea jooksul ravistrateegiate kaupa ning täiendkulu tõhususe määrad

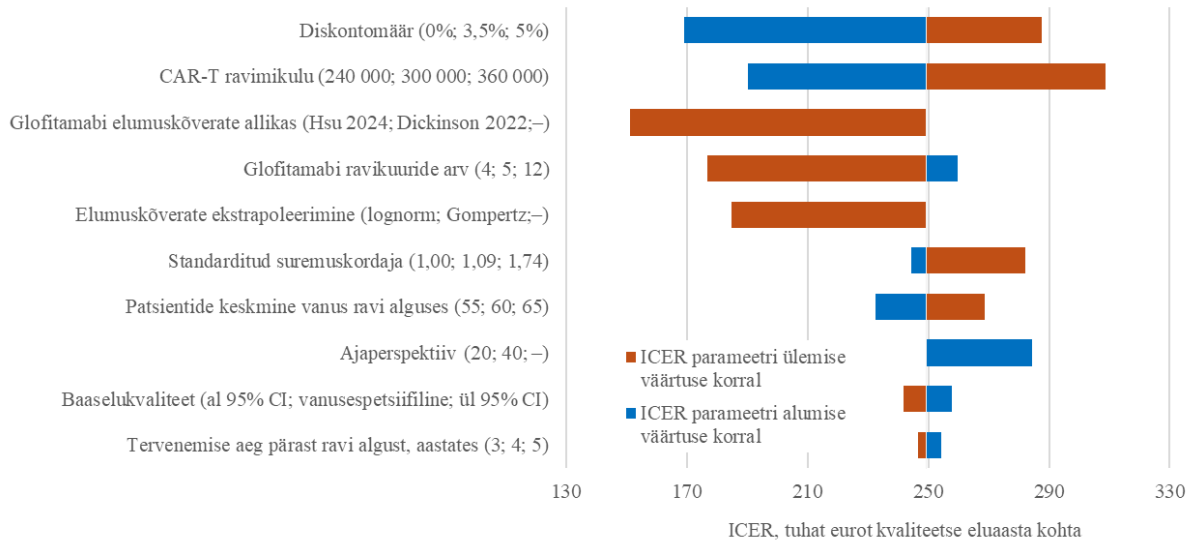
	Axi-cel	Liso-cel	Detsent	Glofitamab	Axi-cel vs. glofitamab	Liso-cel vs. glofitamab	Detsent vs. glofitamab
Kogukulu	297 121	297 271	103 221	51 708 ^a	+245 413	+245 563	+51 513
Eluaastad	6,78	6,79	6,65	5,16	+1,62	+1,63	+1,49
QALY-d	4,03	4,05	3,96	3,06	+0,96	+0,98	+0,89
ICER võidetud QALY kohta					254 333	249 436	57 611

^a arvestades avalikult kättesaadavaid hindu. axi-cel – aksikabtagentsiloleutseel; detsent – detsentraalselt toodetav CAR-T; ICER – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*, täiendkulu tõhususe määr; liso-cel – lisokabtagenmaraleutseel; QALY – ingl *quality-adjusted life-year*, kvaliteetne eluaasta

Varem avaldatud kulutõhususe analüüsid on CAR-T-ravi võrreldud vaid keemiaraviga ning neis saavutatud võit kvaliteetses elueas oli suurem (1,04–6,54) kui siinses analüüsis (vt ptk 5). See on ka ootuspärane, sest keemiaravi efektiivsus on glofitamabravi omast tunduvalt väiksem. CAR-T-ravimite omavahelised võrdlused on andnud vastakaid tulemusi, kuid üldjoontes on axi-cel ja liso-cel olnud võrreldes tisa-celiga domineerivad või kulutõhusad. Axi-celi ja liso-celi puhul on ka varem avaldatud uuringutes leitud, et nende efektiivsus on sarnane ning kulutõhususe analüüsi tulemus on sõltunud eelkõige sellest, kumma ravimi tootja on kulutõhususe analüüsi teinud. Detsentraalselt toodetavate CAR-T-preparaatide kulutõhusust varasemates kulutõhususe analüüsid hinnatud ei ole.

Üheparameetrilises tundlikkuse analüüsis hinnati sisendparameetrite ja eelduste tõenäolises suunas ja ulatuses muutmise mõju täiendkulu tõhususe määrale, võttes arvesse teisi andmeallikaid ja/või baasstsenaariumi sisenditega seotud määramatust. Kuna mõlema Euroopa

Liidu müügiiloaga ravimi puhul oli täiendkulu tõhususe määr samas suurusjärgus, siis esitati tundlikkuse analüüsis tulemused vaid baasstsenaariumis efektiivsemaks osunud liso-celi ja detsentraalselt toodetava CAR-T kohta. Kokku testiti liso-celi puhul 37 ja detsentraalselt toodetava CAR-T puhul 39 stsenaariumi. Järgneval joonisel 6.4 on tulemused kümne ICER-it enim mõjutanud parameetri muutuse kohta liso-celi ja glofitamabi võrdluses. Täiendavate stsenaariumite tulemused on esitatud lisas 7.

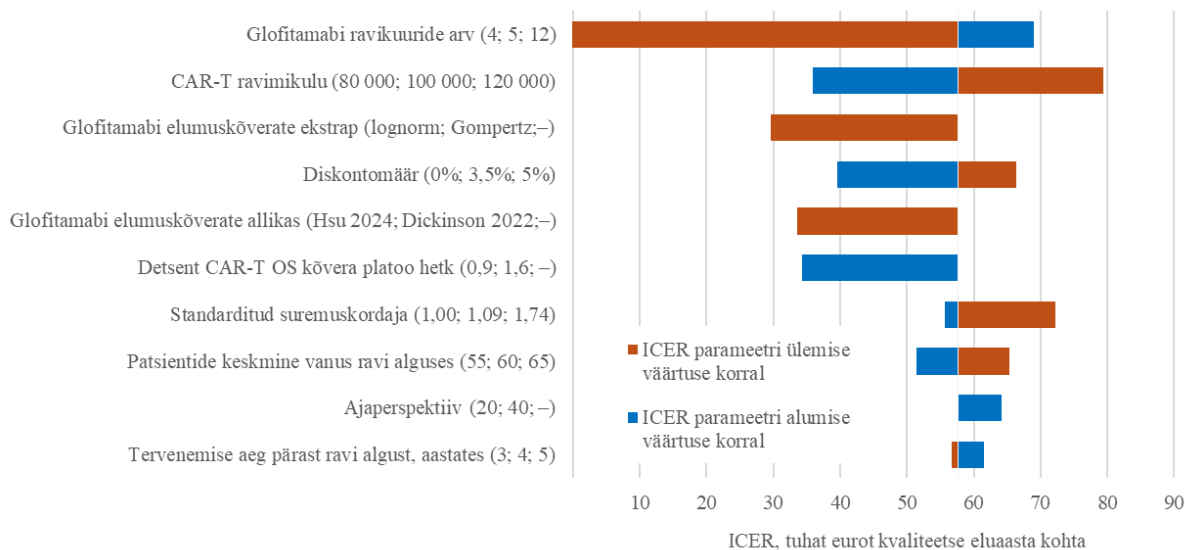


Joonis 6.4. Deterministliku tundlikkuse analüüsi tulemused, võrreldes liso-celi glofitamabiga

Joonisel ristub vertikaaltelg horisontaalteljega baasstsenaariumi ICER-i juures (249 436 eurot lisanduva QALY kohta). CAR-T – ingl *chimeric antigen receptor T-cells*, kimäärse antigeenireseptori T-rakud; CI – ingl *confidence interval*, usaldusvahemik

Võrreldes liso-celi glofitamabiga oli kõige suurem mõju analüüsi tulemusele diskontomääral – ilma diskonteerimata oleks ICER 169 080 ja 5%-lise diskontomäära kasutamisel 287 603 eurot lisanduva QALY kohta. Samuti oli suur mõju CAR-T ravimikulul, mille 20% võrra vähenemisel oleks ICER 190 281 ja suurenemisel 308 590 eurot lisanduva QALY kohta. Märkimisväärne mõju oli ka glofitamabraviga seotud parameetrite valikul – glofitamabravi elumuskõverate allikas ja ravikuuride arv. Kasutades glofitamabravi efektiivsuse kohta reaalelu andmeid Hsu jt 2024. aasta uuringust, oleks ICER tunduvalt väiksem – 151 289 eurot lisanduva QALY kohta. Kõigi ülejäänud parameetrite muutuste mõju oli väiksem ning ühelgi juhul ei jäänud ICER alla 150 000 euro lisanduva QALY kohta. Selleks, et ICER oleks teiste parameetrite samaks jäädes 40 000 eurot lisanduva QALY kohta, peaks liso-celi hind, mis baasstsenaariumis oli 300 000 eurot, olema 87 571 eurot.

Järgneval joonisel 6.5 on tulemused kümne ICER-it enim mõjutanud parameetri muutuse kohta detsentraalselt toodetud CAR-T-preparaadi ja glofitamabi võrdluses. Täiendavate stsenaariumite tulemused on esitatud lisas 7.



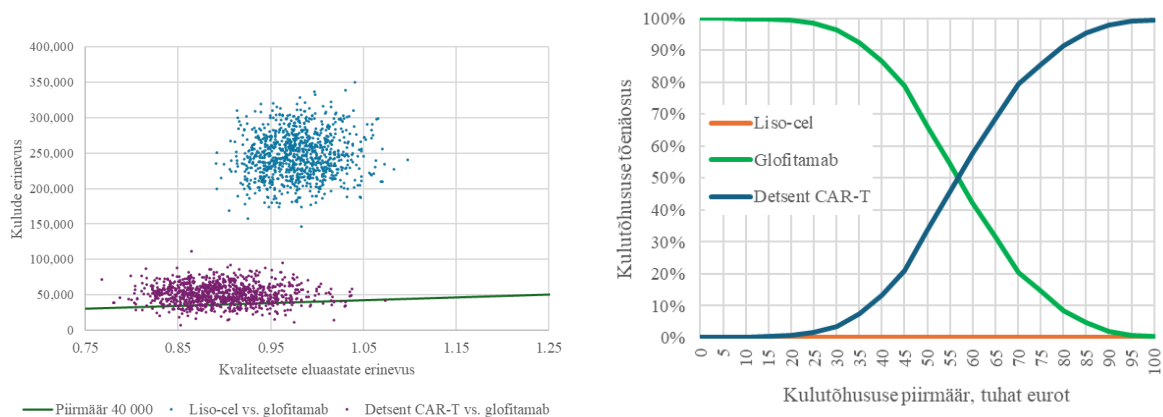
Joonis 6.5. Deterministliku tundlikkuse analüüsi tulemused, võrreldes detsentraalselt toodetavat CAR-T-preparaati glofitamabiga

Joonisel ristub vertikaaltelg horisontaalteljega baasstsenaariumi ICER-i juures (57 611 eurot lisanduva QALY kohta). CAR-T – ingl *chimeric antigen receptor T-cells*, kimäärse antigeenireseptori T-rakud; detsent – detsentraalselt toodetav CAR-T; OS – ingl *overall survival*, üldelumus

Võrreldes detsentraalselt toodetavat CAR-T-preparaati glofitamabiga oli kõige suurem mõju analüüsi tulemusele glofitamabi ravikuuride arvul. Baasstsenaariumis arvestati glofitamabi puhul NP30179 uuringu andmetel mediaanina viie ravikuuriga, kuid kõik täieliku ravivastuse saavutanud patsiendid läbisid uuringus mediaanina 12 ravikuuri. Arvestades tundlikkuse analüüsis 12 ravikuuriga oleks CAR-T-ravi domineeriv ehk võimaldaks saavutada väiksema kuluga parema tervisetulemi. Täiendkulu tõhususe määr jääks alla 40 000 euro lisanduva QALY kohta ka CAR-T 20% väiksema ravimikuluga (35 901 eurot QALY kohta), lognormaalse parameetrilise kõvera kasutamisel elumuskõverate ekstrapoleerimiseks (29 672 eurot QALY kohta), ilma kulusid ja tervisetulemeid diskonteerimata (39 520 eurot QALY kohta), alternatiivse elumuskõverate allika kasutamisel (33 607 eurot QALY kohta) ja juhul, kui CAR-T-ravi puhul jõutakse tervenemiseni ehk saavutatakse OS-kõvera platoo varem (34 267 eurot QALY kohta). Detsentraalselt toodetava CAR-T hind, mis baasstsenaariumis oli 100 000, peaks olema 83 776 eurot, et täiendkulu tõhususe määr oleks teiste parameetrite samaks jäädes 40 000 eurot lisanduva QALY kohta.

Lisaks üheparameetrilisele tundlikkuse analüüsile tehti tõenäosuslik tundlikkuse analüüs, milles varieeriti parameetrite väärtusi samal ajal ptk-s 6.1.2 defineeritud jaotuste põhjal 100 000 korda. Joonisel 6.6 esitatud hajuvusdiagrammilt ilmnes, et liso-celi ja glofitamabi võrdluses ei jäänud ühegi iteratsiooni väärtus alla 40 000-eurose piirmäära. Tõenäosus, et Euroopa Liidu müügiloaga CAR-T-ravimite kasutamine on r/r DBSRL-i kolmanda valiku ravis Eesti oludes kulutõhus, oli seega 0%.

Detsentraalselt toodetava CAR-T ja glofitamabi võrdluses oli tõenäosus, et ICER jääb alla 40 000-eurose piirmäära, 13,3%. Kulutõhususe aktsepteeritavuse kõvera põhjal on detsentraalselt toodetava CAR-T kulutõhususe tõenäosus üle 50% 57 800-eurose piirmäära juures.



Joonis 6.6. Tõenäosusliku tundlikkuse analüüsi tulemused hajuvusdiagrammina (vasakul) ja kulutõhususe aktsepteeritavuse kõverana (paremal)

CAR-T – ingl *chimeric antigen receptor T-cells*, kimäärse antigeenireseptori T-rakud; detsent – detsentraalselt toodetav CAR-T; liso-cel – lisokabtageenmaraleutseel

6.3. Kulutõhususe analüüsi kokkuvõte

Eesti andmetel koostatud kulutõhususe analüüsis hinnati Euroopa Liidu müügiloaga CAR-T-preparaatide axi-celi ja liso-celi ning detsentraalselt toodetava CAR-T kulutõhusust võrreldes glofitamabiga r/r DBSRL-iga täiskasvanud patsientide kolmanda valiku ravis. Kulused, tervisetulemeid ja täiendkulu tõhususe määra hinnati ühe inimese kohta eluea ehk 40 aasta perspektiivis. Samuti Euroopa Liidu müügiloaga tisa-celi kulutõhusust ei hinnatud, sest efektiivsuse andmetest ilmses, et võrdlusravimi glofitamabiga saavutatakse tisa-celiga võrreldes pikem nii progressioonivaba kui ka üldelumus.

Võrreldes glofitamabiraviga võitsid r/r DBSRL-iga täiskasvanud patsiendid eluea perspektiivis axi-celiga 0,96 ja liso-celiga 0,98 kvaliteetset eluaastat, kuid mõlema ravimiga kaasnes ka märkimisväärne lisakulu. Täiendkulu tõhususe määr võrreldes glofitamabiga oli axi-celiga 254 333 ja liso-celiga 249 436 eurot lisandunud QALY kohta. Kuna baasstsenaariumi analüüsis olid mõlema ravimiga saavutatud tulemused sarnased, siis üheparameetrilises tundlikkuse analüüsis hinnati sisendparameetrite ja eelduste muutmise mõju analüüsi tulemustele vaid baasstsenaariumis efektiivsemaks osutunud liso-celi kohta. Tundlikkuse analüüsis jäi ICER liso-celi glofitamabiga võrreldes vahemikku 151 289 – 308 690 eurot lisanduva QALY kohta. Enim mõjutasid analüüsi tulemust diskontomäär, CAR-T ravimikulu ja glofitamabiraviga seotud parameetrite valik. Tõenäosus, et Euroopa Liidu müügiloaga CAR-T-ravimite kasutamine r/r DBSRL-i kolmanda valiku ravis on Eestis kulutõhus, oli 0%. Ka varem avaldatud Suurbritannia tervisetehnoloogiate hindamise raportis võrreldi glofitamabravi axi-

celiga ning leiti, et axi-cel on võrreldes glofitamabiga kallim ja efektiivsem, kuid täiendkulu tõhususe määra uuringus ei avaldatud.

Detsentraalselt toodetava CAR-T-preparaadiga võitsid r/r DBSRL-iga täiskasvanud patsiendid võrreldes glofitamabriga eluea perspektiivis 0,89 kvaliteetset eluaastat ja täiendkulu tõhususe määr oli 57 611 eurot lisandunud QALY kohta. Seejuures on oluline märkida, et detsentraalselt toodetavaid CAR-T-preparaate käsitlevate uuringute vähesuse tõttu oli võimalik kasutada vaid Martinez-Cibriani jt 2023. aastal avaldatud CART19-BE-01 uuringu andmeid, kuid nimetatud uuringusse olid lisaks r/r DBSRL-ile kaasatud teiste B-rakuliste kasvajatega patsiendid ning tulemusnäitajad esitati kõigi agressiivsete NHL-ide kohta kokku. Samuti olid uuringu sihtrühmas vaid patsiendid, kelle CAR-T-ravi ei rahastatud uuringu tegemise ajal Hispaanias müügilooga preparaatidega (axi-cel ja tisa-cel).

Üheparameetrilises tundlikkuse analüüsis leiti detsentraalselt toodetavat CAR-T-preparaati glofitamabiga võrreldes, et juhul kui glofitamabravis kasutatakse viie ravikuuri asemel 12 ravikuuri, on CAR-T-ravi domineeriv ehk odavam ja efektiivsem. Baasstsenaariumis arvestati glofitamabi efektiivsusandmete aluseks oleva uuringu andmetel, et glofitamabravi kestus on viis ravikuuri, kuid samas uuringus leiti, et täieliku ravivastuse saavutasid vaid patsiendid, kes läbisid mediaanina 12 ravikuuri. ICER jäi alla 40 000 euro lisanduva QALY kohta ka 20% väiksema CAR-T ravimikuluga, lognormaalse parameetrilise kõvera kasutamisel elumuskõverate ekstrapoleerimiseks, kulusid ja tervisetulemeid diskonteerimata, alternatiivse elumuskõverate allika kasutamisel ja juhul, kui CAR-T-ravi puhul jõutakse tervenemiseni varem. Kõige suurem oli ICER CAR-T 20% suurema ravikulu korral – 79 320 eurot lisanduva QALY kohta. Tõenäosuslikus tundlikkuse analüüsis oli tõenäosus, et ICER jääb alla 40 000-eurose piirmäära detsentraalselt toodetava CAR-T ja glofitamabi võrdluses, 13,1%. Detsentraalselt toodetava CAR-T hind, mis baasstsenaariumis oli 100 000, peaks olema 83 776 eurot, et ICER oleks teiste parameetrite samaks jäädes 40 000 eurot lisanduva QALY kohta.

7. Eelarve mõju analüüs

Siinses peatükis hinnatakse Euroopa Liidu müügiloaga CAR-T-ravimite ja detsentraalselt toodetava CAR-T kasutamise mõju Tervisekassa eelarvele. Kuna axi-celi ja liso-celi kogukulu erinevus oli baasstsenaariumis ainult 150 eurot, hinnati vaid kahest ravimist väiksema täiendkulu tõhususe määraga liso-celi kasutamise eelarve mõju.

Kolmanda valiku CAR-T-ravi on näidustatud keskmiselt 20-le täiskasvanud r/r DBSRL-i patsiendile aastas (vt ptk 2.2). Eelarve mõju analüüsis võeti kulude arvestamisel aluseks kulutõhususe analüüsi sisendid ravi- ja ravimikulude ning kõrvalnähtude esinemise tõenäosuste kohta (vt ptk 6.1.2.5). CAR-T ravikulu arvutati sarnaselt kulutõhususe analüüsiga eeldusel, et T-rakkude infusioonini jõuab ligikaudu 97% leukotsüütide afereesi läbinud patsientidest. Patsiendid, kellel CAR-T-rakkude tootmine ei õnnestu, saavad ravi glofitamabiga. Kuna ravikulude erinevus esines kulutõhususe analüüsis vaid esimesel aastal, siis arvutati võrreldavate ravimeetodite kogukulu ja nende erinevused sihtrühmas vaid ühe aasta kohta (vt tabel 7.1).

Eelarve mõju arvutati kahe glofitamabravi kestuse stsenaariumi kaupa:

- 1. stsenaarium: glofitamabravi kestus sarnaselt kulutõhususe analüüsiga viis ravikuuri;
- 2. stsenaarium: glofitamabravi maksimaalne kestus 12 ravikuuri.

Tabel 7.1. CAR-T-raviga kaasnev aastane lisakulu Tervisekassale eurodes võrreldes glofitamabraviga CAR-T-ravi näidustusega sihtrühma kohta

	Liso-cel ^a	Detsent ^a	Glofitamab ^b	Liso-cel vs. glofitamab	Detsent vs. glofitamab
1. stsenaarium	5 945 419	2 064 430	1 034 162	+4 411 257	+1 030 268
2. stsenaarium	5 988 784	2 107 795	2 509 168	+3 479 616	-401 373

^a glofitamabi ravikuuride arvu muutus mõjutas ka CAR-T ravikulusid, sest patsiendid, kellel CAR-T-rakkude tootmine ei õnnestunud, said ravi glofitamabiga; ^b arvestades avalikult kättesaadavaid hindu. CAR-T – ingl *chimeric antigen receptor T-cells*, kimäärse antigeenireseptori T-rakud; detsent – detsentraalselt toodetav CAR-T; liso-cel – lisokabtageenmaraleutseel

Eelarve mõju analüüsis leiti, et arvestades sarnaselt kulutõhususe analüüsiga viie glofitamabi ravikuuriga, kaasnes võrreldes glofitamabraviga liso-celiga aastane lisakulu 4,4 mln eurot ja detsentraalselt toodetava CAR-T-ga 1,0 mln eurot. Lisakulu tulenes eelkõige esmase CAR-T-ravi märkimisväärselt suuremast maksumusest. Kui glofitamabravi kestus oleks vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele 12 ravikuuri, siis võrreldes glofitamabiga oleks liso-celi kogukulu 3,5 mln eurot suurem, kuid detsentraalselt toodetava CAR-T kogukulu 401 373 eurot väiksem ehk ravi detsentraalselt toodetava CAR-T-ga osutuks kulusid kokkuhoidvaks.

Kuna Eestis on glofitamabravi rahastatud alates 1. jaanuarist 2025, siis Eesti glofitamabravi tegeliku ravikuuride arvu kohta raporti koostamise ajal andmed puudusid. Seetõttu arvutati välja, et detsentraalselt toodetava CAR-T ja glofitamabi ravikulud oleksid võrdsed juhul, kui glofitamabravi kestus oleks keskmiselt kümme ravikuuri.

8. Järeldused ja soovitus

Järeldused:

1. Difuusne B-suurrakkülümfoom on üks enim levinud küpserakuline B-lümfooidkasvaja, millesse haigestub keskmiselt kolm-neli inimest 100 000 elaniku kohta aastas. Eestis on haiguse prognoositav sagedus ligikaudu 100 esmasjuhtu aastas.
2. DBSRL-i diagnoosiga patsientidest 10–15% on esmavaliku ravile refraktaarsed ja 20–25%-l haigus retsidiiveerub peale esmase ravivastuse saavutamist. Teise valiku ravi vajab igal aastal kuni 40% ja kolmanda valiku ravi umbes veerand DBSRL-i patsientidest.
3. Kolmanda valiku ravis oli raporti koostamise ajal Eestis rahastatud kuni 12 ravikuuri glofitamabi. DBSRL-i ravi rakendamise tingimuste kohaselt rahastab Tervisekassa kolmanda valiku ravis ka polatuzumabvedotiini kombinatsioonis rituksimabi ja bendamustiiniga, kuid kliinilises praktikas kasutatakse polatuzumabvedotiini enamasti juba teise valiku ravis, seega on kolmanda valiku ravis parim saadaolev toimeaine glofitamab.
4. Retsidiiveerunud ja refraktaarse DBSRL-i ravis on võimalik kasutada ka CAR-T-ravi. Raporti koostamise ajal oli Euroopa Liidus müügiluba DBSRL-i näidustusel kolmel ravimifirmade toodetaval CAR-T-preparaadil: aksikabtagentsiloleutseelil (axi-cel), tisageenlekleutseelil (tisa-cel) ja lisokabtagreenmaraleutseelil (liso-cel). Lisaks ravimifirmade toodetavatele preparaatidele on CAR-T-ravimeid võimalik valmistada detsentraalselt raviasutustes kohapeal ehk haiglaerandi korras.
5. Euroopa Liidu müügiloaga ravimite efektiivsus on tõendatud ravimite müügiloa aluseks olevates kliinilistes uuringutes. Samuti on efektiivsus leidnud kinnitust reaalelu andmetel tehtud uuringutes, millesse on reeglina kaasatud suurema varasema ravikoormuse ja väiksema füüsilise võimekusega patsiendid. Detsentraalselt toodetavate CAR-T-preparaatide efektiivsuse kohta on tõendus väga piiratud, kuid teaduskirjanduses kirjeldatud ravitulemused on olnud sarnased tsentraalselt toodetud preparaatidega. CAR-T-ravi on teiste r/r DBSRL-i kolmanda valiku ravis kasutatavate ravimeetoditega võrreldud vaid kaudselt. Kaudsetes võrdlusuuringutes on leitud, et võrreldes nii päästva keemiaravi kui ka glofitamabiga on müügiloaga CAR-T-ravimitega suurem tõenäosus saavutada täielik ravivastus ja pikem elumus.
6. Avaldatud kulutõhususe uuringutes on leitud, et võrreldes keemiaraviga varieerub müügiloaga CAR-T-ravimite täiendkulu tõhususe määr suures ulatuses ja vaid üksikutes uuringutes on hinnatud CAR-T-ravi võrreldes keemiaraviga kulutõhusaks. Müügiloaga CAR-T-ravimeid omavahel võrrelnud uuringud on andnud vastakaid tulemusi ning kulutõhusus on sõltunud valdavalt uuringu tegijast. Axi-celi glofitamabiga võrdlevas uuringus leiti, et ravi axi-celiga on võrreldes glofitamabiga kallim ja efektiivsem. Detsentraalselt toodetavate CAR-T-preparaatide kulutõhususe kohta uuringud puuduvad.

7. Eesti andmetel tehtud kulutõhususe analüüsis leiti, et axi-celi ja liso-celi ning detsentraalselt toodetava CAR-T-preparaadiga on võrreldes glofitamabiga võimalik eluea perspektiivis märkimisväärse lisakulu juures võita vastavalt 0,96, 0,98 ja 0,89 kvaliteetset eluaastat. Võrreldes glofitamabiga oli ICER axi-celi puhul 254 333 eurot, liso-celi puhul 249 436 eurot ja detsentraalselt toodetava CAR-T puhul 57 611 eurot lisandunud QALY kohta. Enim mõjutasid analüüsi tulemusi diskontomäär, CAR-T ravimikulu ja glofitamabriviga seotud parameetrite valik. Baasstsenaariumi sisendite korral oli müügiloaga CAR-T-ravimite puhul tõenäosus, et ICER jääb alla 40 000-eurose piirmäära, 0%; detsentraalselt toodetava CAR-T puhul 13,1%. Detsentraalselt toodetava CAR-T hind, mis baasstsenaariumis oli 100 000, peaks olema 83 776 eurot, et ICER oleks teiste parameetrite samaks jäädes 40 000 eurot lisanduva QALY kohta.
8. Eelarve mõju analüüsis hinnati liso-celi ja detsentraalselt toodetava CAR-T kasutamisega kaasnevat aastast lisakulu Tervisekassa eelarvele eeldusel, et ravi vajavate patsientide arv on keskmiselt 20 patsienti aastas. Liso-celi kasutamine tooks võrreldes glofitamabiga kaasa ligikaudu 3,5–4,4 mln euro suuruse lisakulu. Detsentraalselt toodetava CAR-T-ga seotud lisakulu oleks glofitamabravi viie ravikuuri korral 1,0 mln eurot, kuid kui glofitamabravi kasutatakse kümme või enam ravikuuri, siis muutub detsentraalselt toodetav CAR-T kuludid kokkuhoidvaks.

Soovitus:

Kaaluda CAR-T-ravi kasutamist täiskasvanud patsientide r/r DBSRL-i kolmanda valiku ravis. Haiglaerandi korras CAR-T-preparaatide tootmine oli siinses analüüsis 40 000-eurose piirmäära juures kulutõhus 83 776-eurose hinna juures, kuid tegeliku CAR-T-preparaatide tootmise hinna Eestis saab välja arvutada vaid koostöös CAR-T-rakkude tootmist planeeriva raviasutusega. CAR-T-ravi rakendamise kaalumisel tuleb arvestada, et CAR-T-ravi on võimalik lisaks r/r DBSRL-ile kasutada teistel näidustustel. Näiteks 2023. aastal avaldatud tervishoiu tehnoloogiate hindamise raportis osutus CAR-T-ravi r/r ägeda lümfoblastleukeemia ravis juba 300 000-eurose hinna ja 40 000-eurose piirmäära juures kulutõhusaks.

Kasutatud kirjandus

1. Jamil A, Mukkamalla S. Lymphoma. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1720–48.
3. Wang SS. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol*. 2023; 60(5): 255–66.
4. Adıyaman SC, Alacacıoğlu İ, Ersen Danyeli A, et al. Prognostic factors in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma and their treatment results. *Turk J Haematol*. 2019; 36(2): 81–7.
5. Zimmermann M-L, Innos K, Paapsi K, et al. Vähk Eestis: haigestumus 2020, elulemus 2016–2020 ja hematoloogilised kasvajaad 2011–2020. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2023: (https://tai.ee/sites/default/files/2023-10/Vahk_Eestis_2020_.pdf).
6. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2021; 384(9): 842–58.
7. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020; 38(2): 155–65.
8. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022; 6(2): 533–43.
9. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017; 130(16): 1800–8.
10. Wang YW, Tsai XC, Hou HA, et al. Polatuzumab vedotin-based salvage immunochemotherapy as third-line or beyond treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma: a real-world experience. *Ann Hematol*. 2022; 101(2): 349–58.
11. U.S. Food & Drug Administration (FDA). FDA approves polatuzumab vedotin-piiq for diffuse large B-cell lymphoma. 2019 [21.05.2025]: (<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-polatuzumab-vedotin-piiq-diffuse-large-b-cell-lymphoma>).
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): B-Cell Lymphomas. 2025 [3.05.2025]: (<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>).
13. Bayly-McCredie E, Treisman M, Fiorenza S. Safety and efficacy of bispecific antibodies in adults with large B-Cell lymphomas: a systematic review of clinical trial data. *Int J Mol Sci*. 2024;25(17).
14. Roche. FDA approves Roche’s Columvi, the first and only bispecific antibody with a fixed-duration treatment for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. 2023 [28.04.2025]: (<https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2023-06-16>).
15. Roche. European Commission approves Roche’s fixed-duration Columvi (glofitamab) for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. 2023 [28.04.2025]: (<https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2023-07-11>).

16. Lutsar K, Alloja J, Kaare A, et al. Tisageenlekleutseel retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravis, TTH60. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut, 2023.
17. Si Lim SJ, Grupp SA, DiNofia AM. Tisagenlecleucel for treatment of children and young adults with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(9): e29123.
18. U.S. Food & Drug Administration (FDA). FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma. 2017 [13.04.2025]: (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-car-t-cell-therapy-treat-adults-certain-types-large-b-cell-lymphoma>).
19. Gilead. Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) receives European marketing authorization for the treatment of relapsed or refractory DLBCL and PMBCL, after two or more lines of systemic therapy. 2018 [13.04.2025]: (<https://www.gilead.com/news/news-details/2018/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-receives-european-marketing-authorization-for-the-treatment-of-relapsed-or-refractory-dlbcl-and-pmbcl-after-two-or-more-lines-of-systemic-therapy>).
20. U.S. Food & Drug Administration (FDA). FDA approves tisagenlecleucel for adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. 2018 [13.04.2025]: (<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tisagenlecleucel-adults-relapsed-or-refractory-large-b-cell-lymphoma>).
21. Novartis. Novartis receives European Commission approval of its CAR-T cell therapy, Kymriah® (tisagenlecleucel). 2018 [13.04.2025]: (<https://novartis.gcs-web.com/Novartis-receives-European-Commission-approval-of-its-CAR-T-cell-therapy-Kymriah-tisagenlecleucel>).
22. U.S. Food & Drug Administration (FDA). FDA approves lisocabtagene maraleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma. 2021 [14.04.2025]: (<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-lisocabtagene-maraleucel-relapsed-or-refractory-large-b-cell-lymphoma>).
23. Bristol Myers Squibb. Bristol Myers Squibb receives European Commission approval for CAR T cell therapy Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) for certain forms of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. 2022 [14.04.2025]: (<https://news.bms.com/news/corporate-financial/2022/Bristol-Myers-Squibb-Receives-European-Commission-Approval-for-CAR-T-Cell-Therapy-Breyanzi-lisocabtagene-maraleucel-for-Certain-Forms-of-Relapsed-or-Refractory-Large-B-cell-Lymphoma/default.aspx>).
24. Roex G, Feys T, Beguin Y, et al. Chimeric antigen receptor-T-cell therapy for B-cell hematological malignancies: an update of the pivotal clinical trial data. *Pharmaceutics*. 2020; 12(2).
25. Ying Z, Yang H, Guo Y, et al. Long-term outcomes of relmacabtagene autoleucel in Chinese patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma: Updated results of the RELIANCE study. *Cytotherapy*. 2023; 25(5): 521–9.
26. Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2001/83/EÜ, 6. november 2001, inimtervishoius kasutatav ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta. 2001 [2.06.2025]: (<https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/eng>).
27. Ravimiseadus. [2.06.2025]: (<https://www.riigiteataja.ee/akt/130042025002>).

28. Ortíz-Maldonado V, Rives S, Castellà M, et al. CART19-BE-01: a multicenter trial of ARI-0001 cell therapy in patients with CD19(+) relapsed/refractory malignancies. *Mol Ther*. 2021; 29(2): 636–44.
29. Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha tecnica. 2021 [20.05.2025]: (https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/terapiasAvanzadas/docs/ARI-0001_ficha-tecnica.pdf).
30. ToetsingOnline. A phase II non-inferiority study comparing point-of-care produced CAR T-cell to commercial CAR T-cells in patients with relapsed/refractory Non-Hodgkin Lymphoma. 2024 [2.06.2025]: (<https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/54144>).
31. Borchmann P, Lohneis A, Gödel P, et al. P1184: Phase I trial of MB-CART2019.1 in patients with relapsed or refractory B-cell non-hodgkin lymphoma: 2 year follow-up report. *Hemasphere*. 2022; 6(Suppl).
32. Shah NN, Maziarz RT, Jacobson CA, et al. Interim results from a phase 2 pivotal study (DALY II USA) of tandem CD20-CD19-directed non-cryopreserved CAR-T cells - zamtocabtagene autoleucel (zamto-cel) in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Blood*. 2024; 144: 68.
33. Buseckaite S, Bukauskas A, Narkevičiūtė I, et al., editors. Early clinical efficacy of place-of-care produced fresh formulation MB-CART19.1 cell therapy in patients with relapsed or refractory CD19+ haematological malignancies in a real-world setting. EHA-EBMT 7th European CAR T-cell Meeting; 2025; Strasbourg, France.
34. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu, kehtiv alates 1.04.2025. [20.05.2025]: (<https://www.riigiteataja.ee/akt/126032025011>).
35. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649–55.
36. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023; 141(19): 2307–15.
37. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(26): 2531–44.
38. Ayuk FA, Berger C, Badbaran A, et al. Axicabtagene ciloleucel in vivo expansion and treatment outcome in aggressive B-cell lymphoma in a real-world setting. *Blood Adv*. 2021; 5(11): 2523–7.
39. Jacobson CA, Locke FL, Ma L, et al. Real-world evidence of axicabtagene ciloleucel for the treatment of large B cell lymphoma in the United States. *Transplant Cell Ther*. 2022; 28(9).
40. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, et al. Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from the US lymphoma CAR T consortium. *J Clin Oncol*. 2020; 38(27): 3119–28.
41. Lunning MA, Wang HL, Hu ZH, et al. Benefit of axicabtagene ciloleucel versus chemoimmunotherapy in older patients and/or patients with poor ECOG performance status with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after 2 or more lines of prior therapy. *Am J Hematol*. 2024; 99(5): 880–9.
42. Jain MD, Spiegel JY, Nastoupil LJ, et al. Five-year follow-up of standard-of-care axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma: results from the US lymphoma CAR T consortium. *J Clin Oncol*. 2024; 42(30): 3581–92.

43. Riedell PA, Hwang WT, Nastoupil LJ, et al. Patterns of use, outcomes, and resource utilization among recipients of commercial axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel for relapsed/refractory aggressive B cell lymphomas. *Transplant Cell Ther.* 2022; 28(10): 669–76.
44. Grana A, Gut N, Williams K, et al. Safety of axicabtagene ciloleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021; 21(4): 238–45.
45. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(1): 45–56.
46. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(10): 1403–15.
47. Landsburg DJ, Frigault MJ, Heim M, et al. Real-world outcomes with tisagenlecleucel in aggressive B-cell lymphoma: subgroup analyses from the CIBMTR registry. *J Immunother Cancer.* 2025; 13(2).
48. Iacoboni G, Villacampa G, Martínez-Cibrián N, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Cancer Med.* 2021; 10(10): 3214–23.
49. Hayashino K, Terao T, Nishimori H, et al. Outcomes of allogeneic SCT versus tisagenlecleucel in patients with R/R LBCL and poor prognostic factors. *Int J Hematol.* 2025; 121(2): 232–43.
50. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet.* 2020; 396(10254): 839–52.
51. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood.* 2024; 143(5): 404–16.
52. Linhares Y, Freytes CO, Cherry M, et al. OUTREACH: phase 2 study of lisocabtagene maraleucel as outpatient or inpatient treatment at community sites for R/R LBCL. *Blood Adv.* 2024; 8(23): 6114–26.
53. Ying Z, Yang H, Guo Y, et al. Relmacabtagene autoleucel (relma-cel) CD19 CAR-T therapy for adults with heavily pretreated relapsed/refractory large B-cell lymphoma in China. *Cancer Med.* 2021; 10(3): 999–1011.
54. Martínez-Cibrián N, Ortiz-Maldonado V, Español-Rego M, et al. The academic point-of-care anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell product varnimcabtagene autoleucel (ARI-0001 cells) shows efficacy and safety in the treatment of relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2024; 204(2): 525–33.
55. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(1): 31–42.
56. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, et al. Phase 1 results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. *Mol Ther.* 2017; 25(1): 285–95.

57. Riedell PA, Grady CB, Nastoupil LJ, et al. Lisocabtagene maraleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: a cell therapy consortium real-world analysis. *Blood Adv.* 2025; 9(5): 1232–41.
58. ClinicalTrials.gov. DALY II USA/ MB-CART2019.1 for DLBCL. 2025 [28.04.2025]: (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04792489?term=NCT04792489&rank=1>).
59. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, 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): 3059–68.
60. Maziarz RT, Zhang J, Yang H, et al. Indirect comparison of tisagenlecleucel and historical treatments for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2022; 6(8): 2536–47.
61. Park S, Kim JH, Kim S, et al. Comparison of tisagenlecleucel with conventional treatments for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphomas: a retrospective external comparator study. *Blood Cancer Journal.* 2023; 13(1): 123.
62. Salles G, Spin P, Liu FF, et al. Indirect treatment comparison of liso-cel vs. salvage chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma: TRANSCEND vs. SCHOLAR-1. *Adv Ther.* 2021; 38(6): 3266–80.
63. Van Le H, Van Naarden Braun K, Nowakowski GS, et al. Use of a real-world synthetic control arm for direct comparison of lisocabtagene maraleucel and conventional therapy in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2023; 64(3): 573–85.
64. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 2018; 6(1): 56.
65. Porter DL, Hwang WT, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med.* 2015; 7(303): 303ra139.
66. Rees J. Management of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS). *The EBMT/EHA CAR-T cell handbook.* Cham (CH): Springer; 2022. p. 141–5.
67. Buseckaite S, Bukauskas A, Narkevičiūtė I, et al., editors. Clinical safety of place-of-care produced fresh formulation MB-CART19.1 cell therapy in patients with relapsed or refractory CD19+ haematological malignancies in a real-world setting. *EHA-EBMT 7th European CAR T-cell Meeting; 2025; Strasbourg, France.*
68. Maziarz RT, Waller EK, Jaeger U, et al. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020; 4(4): 629–37.
69. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022; 386(7): 640–54.
70. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood.* 2023; 141(14): 1675–84.
71. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood.* 2022; 140(21): 2248–60.

72. Abramson JS, Johnston PB, Kamdar M, et al. Health-related quality of life with lisocabtagene maraleucel vs standard of care in relapsed or refractory LBCL. *Blood Adv.* 2022; 6(23): 5969–79.
73. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2022; 387(24): 2220–31.
74. Song YQ, Zhang HL, Huang HQ, et al. Glofitamab monotherapy induces high complete response rates and manageable safety in Chinese patients with heavily pretreated relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2024; 109(4): 1269–73.
75. Birtas Atesoglu E, Gulbas Z, Uzay A, et al. Glofitamab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: real-world data. *Hematol Oncol.* 2023; 41(4): 663–73.
76. Hsu YT, Wu SJ, Kao HW, et al. Glofitamab as a salvage treatment for B-cell lymphomas in the real world: A multicenter study in Taiwan. *Cancer.* 2024; 130(11): 1972–81.
77. Shumilov E, Wurm-Kuczera R, Kerkhoff A, et al. Safety and efficacy of clofitamab for relapsed/refractory large B-cell lymphoma in a multinational real-world study. *Blood Adv.* 2024.
78. Kim J, Cho J, Lee MH, et al. CAR T cells vs bispecific antibody as third- or later-line large B-cell lymphoma therapy: a meta-analysis. *Blood.* 2024; 144(6): 629–38.
79. Gilead. Kite’s Yescarta first CAR T-cell therapy to receive European marketing authorization for use in second-line diffuse large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma. 2022 [1.12.2025]: (<https://investors.gilead.com/news/news-details/2022/Kites-Yescarta-First-CAR-T-cell-Therapy-to-Receive-European-Marketing-Authorization-for-Use-in-Second-Line-Diffuse-Large-B-cell-Lymphoma-and-High-grade-B-cell-Lymphoma/default.aspx>).
80. Bristol Myers Squibb. Bristol Myers Squibb receives European Commission approval for CAR T cell therapy Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) for relapsed or refractory large B-cell lymphoma after one prior therapy. 2023 [1.12.2025]: (<https://news.bms.com/news/details/2023/Bristol-Myers-Squibb-Receives-European-Commission-Approval-for-CAR-T-Cell-Therapy-Breyanzi-lisocabtagene-maraleucel-for-Relapsed-or-Refractory-Large-B-cell-Lymphoma-After-One-Prior-Therapy/default.aspx>).
81. Cwynarski K, Kuhnl A, Cook L, et al. Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines. Lymphoid malignancies. Part 2: Diffuse large B-cell lymphoma. RM Partners, South East London Cancer Alliance, North Central and East London Cancer Alliance; 2020 [3.05.2025]: (<https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/Pan-London-DLBCL-Guidelines-Jan-2020.pdf>).
82. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Axicabtagene ciloleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after first-line chemotherapy. 2023 [3.05.2025]: (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta895/chapter/1-Recommendations>).
83. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. 2023 [3.05.2025]: (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta872/chapter/1-Recommendation>).
84. Shafey M, Savage KJ, Skrabek P, et al. Canadian evidence-based guideline for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. 2021 [1.05.2025]: (https://www.lymphoma.ca/wp-content/uploads/2021/09/LymphomaCanada_Guideline_Relapsed_Refractory_DLBCL_VF_Digital.pdf).

85. Douven U, Janssens A, Crochet G, et al. BHS guidelines on the management of relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma: Part 1. 2023; 14: 114–21.
86. Gumà J, Palazón-Carrión N, Rueda-Domínguez A, et al. SEOM-GOTEL clinical guidelines on diffuse large B cell lymphoma (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023; 25(9): 2749–58.
87. Lenz G, Chapuy B, Glass B, et al. Diffuses großzelliges B-zell-lymphom. 2024 [1.12.2025]: (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>).
88. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, et al. Lymphomas: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2025; 36(11): 1263–84.
89. Eesti Pank. Valuutakursid. 2025 [1.04.2025]: (<https://www.eestipank.ee/valuutakursid>).
90. United Nations Development Programme (UNDP). Human Development Reports 2023/2024. Breaking the gridlock. 2024 [3.04.2025]: (<https://hdr.undp.org/content/human-development-report-2023-24>).
91. Moradi-Lakeh M, Yaghoubi M, Seitz P, et al. Cost-effectiveness of tisagenlecleucel in paediatric acute lymphoblastic leukaemia (pALL) and adult diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in Switzerland. *Adv Ther*. 2021; 38(6): 3427–43.
92. Wang XJ, Wang YH, Li SCT, et al. Cost-effectiveness and budget impact analyses of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma from Singapore's private insurance payer's perspective. *J Med Econ*. 2021; 24(1): 637–53.
93. Ray M, Castaigne JG, Zang A, et al. A cost-effectiveness analysis of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma based on a real-world french registry. *Adv Ther*. 2024; 41(11): 4282–98.
94. Roth JA, Sullivan SD, Lin VW, et al. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma in the United States. *J Med Econ*. 2018; 21(12): 1238–45.
95. Lin JK, Muffly LS, Spinner MA, et al. Cost-effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiply relapsed or refractory adult large B-Cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019; 37(24): 2105–19.
96. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, et al. Long-term survival and cost-effectiveness associated with axicabtagene ciloleucel vs chemotherapy for treatment of B-cell lymphoma. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(2).
97. Cher BP, Gan KY, Aziz MIA, et al. Cost-utility analysis of tisagenlecleucel vs salvage chemotherapy in the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma from Singapore's healthcare system perspective. *J Med Econ*. 2020; 23(11): 1321–9.
98. Liu R, Oluwole OO, Diakite I, et al. Cost effectiveness of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy in the United States. *J Med Econ*. 2021; 24(1): 458–68.
99. Qi CZ, Bollu V, Yang H, et al. Cost-effectiveness analysis of tisagenlecleucel for the treatment of patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Clin Ther*. 2021; 43(8).
100. Wakase S, Teshima T, Zhang J, et al. Cost-effectiveness analysis of tisagenlecleucel for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma in Japan. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(6).

101. Bastos-Oreiro M, de Las Heras A, Presa M, et al. Cost-effectiveness analysis of axicabtagene ciloleucel vs. tisagenlecleucel for the management of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in Spain. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(3).
102. Choe JH, Abdel-Azim H, Padula WV, et al. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel as second-line or later therapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(12): e2245956.
103. Cummings Joyner AK, Snider JT, Wade SW, et al. Cost-effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma: no impact of site of care. *Adv Ther*. 2022; 39(8): 3560–77.
104. Hillis C, Vicente C, Ball G. The cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel versus best supportive care in the treatment of adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (LBCL) after two or more lines of systemic therapy in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2022; 40(9): 917–28.
105. Li N, Zheng B, Cai H, et al. Cost-effectiveness analysis of axicabtagene ciloleucel vs. salvage chemotherapy for relapsed or refractory adult diffuse large B-cell lymphoma in China. *Support Care Cancer*. 2022; 30(7): 6113–21.
106. Oluwole OO, Liu R, Diakite I, et al. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel versus lisocabtagene maraleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy in the US. *J Med Econ*. 2022; 25(1): 541–51.
107. Carey N, Leahy J, Trela-Larsen L, et al. Cost-utility and value of information analysis of tisagenlecleucel for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in the Irish healthcare setting. *J Mark Access Health Policy*. 2023; 11(1): 2166375.
108. Lin Z, Zuo C, Jiang Y, et al. Cost-effectiveness analysis of relmacabtagene autoleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma in China. *Value Health Reg Issues*. 2023; 37: 41–8.
109. Parker C, Liu FF, Deger KA, et al. Cost-effectiveness of lisocabtagene maraleucel versus axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel in the third-line or later treatment setting for relapsed or refractory large B-cell lymphoma in the United States. *Adv Ther*. 2023; 40(5): 2355–74.
110. Wu W, Zhou Y, Wang Y, et al. Value for money of CAR-T cell therapy for patients with diffuse large B-cell lymphoma in China: evidence from a cost-effectiveness analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2023; 21(5): 773–83.
111. Masucci L, Tian F, Tully S, et al. CAR T-cell therapy for diffuse large B-cell lymphoma in Canada: a cost-utility analysis. *Med Decis Making*. 2024; 44(3): 296–306.
112. Oluwole OO, Ray MD, Davies N, et al. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel for the treatment of 3L + relapsed/refractory large B-cell lymphoma in the United States: incorporating longer survival results. *J Med Econ*. 2024; 27(1): 230–9.
113. Tsutsu  S, Makita S, Asou H, et al. Cost-effectiveness analysis 3L of axicabtagene ciloleucel vs tisagenlecleucel and lisocabtagene maraleucel in Japan. *Future Oncol*. 2024; 20(19): 1333–49.
114. National Institute for Health and Care Excellence. Glofitamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments. 2023 [1.12.2025]: (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta927/evidence/committee-papers-pdf-13195159165>).

115. Bukauskas A, Narkevičiūtė I, Busmaite G, et al., editors. Place-of-care fresh formulation MB-CART19.1 cell products for clinical administration in a real-world setting. EHA-EBMT 7th European CAR T-cell Meeting; 2025; Strasbourg, France.
116. Eesti Ravimiregister. Columvi. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). [10.06.2025]: (<https://dspace.ut.ee/server/api/core/bitstreams/289d8c4a-6d59-4f31-b50e-9a3bfd882732/content>).
117. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, 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(10): 1066–73.
118. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*. 2012; 12(1): 9.
119. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas. RV57. Surnud 100 000 elaniku kohta surmapõhjuse, soo ja vanuserühma järgi. [15.05.2025]: (https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikusundmused__surmad/RV57).
120. Reile R, Põlajev A, J S. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2024. Tallinn: Tervise Arengu Insituut; 2025: (https://www.tai.ee/sites/default/files/2025-04/tku2024_kogumik_29apr2025_final.pdf).
121. Liu FF, Bartlett M, Craigie S. A systematic literature review of health-related quality of life outcomes and associated utility values in relapsed and/or refractory large B cell lymphoma. *Pharmacoecon Open*. 2024; 8(2): 171–90.
122. Heine R, Thielen FW, Koopmanschap M, et al. Health Economic Aspects of Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapies for Hematological Cancers: Present and Future. *Hemasphere*. 2021; 5(2): e524.
123. Ran T, Eichmüller SB, Schmidt P, et al. Cost of decentralized CAR T-cell production in an academic nonprofit setting. *Int J Cancer*. 2020; 147(12): 3438–45.
124. Shah M, Krull A, Odonnell L, et al. Promises and challenges of a decentralized CAR T-cell manufacturing model. *Front Transplant*. 2023; 2: 1238535.
125. Urbano-Ispizua Á, Shah NN, Kekre N. Point-of-care CAR T manufacturing solutions: can 1 model fit all? *Blood Advances*. 2024; 8(23): 6133–6.
126. Piirhinnaveeb. [10.06.2025]: (<http://ravimiinfo.ee/piirhinnad>).

Lisa 1. Lähteülesanne

TTH80

CAR-T ravi refraktaarse või retsidiveerunud difuusse B-suurrakklümfoomi ravis

Eesmärk

Hinnata CAR-T ravi efektiivsust, kulutõhusust ja eelarve mõju refraktaarse või retsidiveerunud (r/r) difuusse B-suurrakklümfoomi (ingl *diffuse large B cell lymphoma*, DBSRL) ravis.

Taust

DBSRL kuulub mitte-Hodgkini lümfoomide (NHL) hulka, olles sagedaseim NHL-i histoloogiline alatüüp (ligi 50% kõigist juhtudest). Ka Eestis on DBSRL üks levinumaid lümfoomi vorme. Ravita jätmise korral sureb DBSRL-iga patsient enamasti vähem kui aasta jooksul. Suhteliselt kõrge suremuse peamine põhjus on umbes 30-40%-l patsientidest esinev esmane refraktaarsus esmavaliku ravimitele või ravivastuse järel haiguse taasteke ehk retsidiiv.

Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu põhjal kasutatakse praegu r/r DBSRL-i ravis polatuzumabvedotiini (kood 418R) heas või rahuldavas üldseisundis täiskasvanud patsiendil, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilik või kellel on tüvirakkude siirdamine ebaõnnestunud. Polatuzumabvedotiini kasutamise eest võtab Tervisekassa patsiendilt tasu maksmise kohustuse üle teise või kolmanda valiku kombinatsioonraviks koos rituksimabi ja bendamustiiniga (ravimiteenus 308R, ravikuuri nimetus RB) maksimaalselt kuni kuus ravitsüklit. Kolmanda rea ravivalikuna oleks r/r DBSRL ravivõimaluseks bioloogiline CAR-T ravi. See on patsiendispetsiifiline ravi, st ravim valmistatakse patsiendi enda verest ja immuunrakkudest, mida *ex vivo* geneetiliselt muundatakse, kasutades anti-CD19 kimäärset antigeenireseptorit. Sellist ravimit on võimalik valmistada tsentraliseeritult (müügiloaga ravim, toodetud ravimite tootmise tegevusloa omaja tootmisüksuses) või detsentraliseeritult (patsienti ravivas haiglas Raviameti väljastatud haiglaerandi loa alusel).

Aastal 2021. taotles Eesti Hematoloogide Selts teenuse „Difuusse B-suurrakklümfoomi ravi tisageenlekleutseeliga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu (taotlus 1459) nimetades näidustusena r/r difuusse B-suurrakklümfoomi ravi tisageenlekleutseeliga täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enamast süsteemset raviliini (st alates kolmandast ravireast). Täna on Euroopa Liidus DBSRL -i näidustusel kasutusel ka teisi CAR-T preparaate ning Eestis on CAR-T ravi kasutusel ägeda lümfoblastleukeemia näidustusel. Siinne raport annab sisendi teenuse lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu uuel näidustusel.

Teema olulisus

R/r DBSRL olemasolevad ravivalikud on piiratud ning patsientide elumus madal. Seetõttu on Eestis vajadus täiendava tõhusa ravimeetodi järele.

Tehnoloogiad

Bioloogiline CAR-T ravi vs tavaravi.

Sihtrühm

Täiskasvanud r/r difuusse B-suurrakklümfoomiga patsiendid, kellel ravi vähemalt kahe ravimeetodiga ei ole andnud soovitud tulemusid.

Uurimisküsimused

1. Milline on olemasolev tõendus CAR-T ravi efektiivsusest r/r DBSRL näidustusel täiskasvanutel võrreldes tavaraviga?
Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade.
2. Milline on olemasolev tõendus CAR-T ravi kulutõhususest r/r DBSRL näidustusel täiskasvanutel?
Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade.
3. Milline on CAR-T ravi kulutõhusus Eestis r/r DBSRL näidustusel täiskasvanutel?
Lahendus: kulutõhususe analüüs tuginedes Eesti andmetele.
4. Milline on CAR-T ravi kasutuselevõtu eelarve mõju Eestis r/r DBSRL näidustusel täiskasvanutel?
Lahendus: eelarve mõju analüüs tuginedes Eesti andmetele.

Lisa 2. Raporti metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu, efektiivse ja patsiendikeskse tervisepoliitika elluviimisel, mis taotleks parimat väärtust ühiskonnale. TTH käigus kogutakse ja analüüsitakse süstemaatiliselt ja erapooletult tõenduspõhist informatsiooni huvipakkuva tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste aspektide kohta. Samuti uuritakse tervisetehnoloogia rakendamise eeldusi ja tagajärgi. Raportites käsitletakse teaduskirjandusele ja majanduslikule analüüsile tuginedes tervisetehnoloogia rakendamisega seotud põhimõtteid ning antakse üldiseid soovitusi. Rakendamisotsused teeb tervisetehnoloogia rahastaja ja rakendamise korraldus töötatakse eri osapooli kaasates välja tervisetehnoloogia rakendamise ettevalmistamisel. Raportis tehtud arvutused on indikatiivsed ja sõltuvad autorite parimatest teadmistest, raportis tehtud soovitusid ei ole otsustajale siduvad.

Difuusse B-suurrakklümfoomi CAR-T ravi efektiivsuse ja ohutuse ülevaade

Märtsis 2025 tehti andmebaasis PubMed süstemaatiline otsing, et leida artikleid difuusse B-suurrakklümfoomi CAR-T ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta. Teaduskirjanduse otsimiseks koostati järgnev päring: (*"Receptors, Chimeric Antigen" [nm] OR "Receptors, Antigen, T-Cell" [nm] OR kymriah OR "Receptors, Chimeric Antigen" [Mesh] OR chimeric antigen receptor T-cell therapy [Title/Abstract] OR CAR T-cell therapy [Title/Abstract] OR tisagenlecleucel [Title/Abstract] OR CAR T therapies [Title/Abstract] OR chimeric antigen receptor T-cell therapies [Title/Abstract] OR "tisagenlecleucel" [nm] OR "axicabtagene ciloleucel" [nm] OR "lisocabtagene maraleucel" [Title/Abstract]*) AND (*"Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse" [Mesh] OR diffuse large B cell lymphoma*) AND (*Epidemiologic Studies [Mesh:NoExp] OR Case-Control Studies [Mesh] OR Cohort Studies [Mesh] OR Cross-Sectional Studies [Mesh:NoExp] OR (epidemiologic [Title/Abstract] OR (study [Title/Abstract] OR studies [Title/Abstract])) OR case control [Title/Abstract] OR (cohort [Title/Abstract] AND (study [Title/Abstract] OR studies [Title/Abstract])) OR cross sectional [Title/Abstract] OR cohort analy* [Title/Abstract] OR (follow up [Title/Abstract] AND (study [Title/Abstract] OR studies [Title/Abstract])) OR longitudinal [Title/Abstract] OR retrospective* [Title/Abstract] OR prospective* [Title/Abstract] OR (observ* [Title/Abstract] AND (study [Title/Abstract] or studies [Title/Abstract])) OR adverse effect* [Title/Abstract] AND (humans [Filter])) AND (2017:2025[pdat])*

Päring andis kokku 504 vastet, millest pealkirjade ja lühikokkuvõtete üle vaatamisega tuvastati 23 CAR-T ravi efektiivsust ja ohutust käsitlevat artiklit. Seejärel välistati kõik artiklid, milles CAR-T rakke kasutati DBSRL-i esimese või teise valiku ravis, mille tulemusena jäi sõelale 14 raporti uurimisküsimuse seisukohalt asjakohase kliinilise uuringu tulemusi kirjeldavat artiklit ning viis kaudset võrdlusuuringut.

Kasutatud päringu abil detsentraalselt CAR-T rakke kirjeldavaid uuringuid ei leitud, mistõttu viidi läbi eraldi päringud märksõnadega „ARI-0001“ ja „MB.CART19“. Nende päringutega leiti neli asjakohast artiklit, mille tulemusi raportis kajastati.

Difuusse B-suurrakkklümfoomi tavaravi efektiivsuse ja ohutuse ülevaade

Aprillis 2025 tehti andmebaasis PubMed otsing, et leida artikleid Eesti r/r DBSRL-i kolmanda valiku ravis kasutatava glofitamabi efektiivsuse ja ohutuse kohta. Teaduskirjandust otsiti märksõnaga „*glofitamab*“. Päringu tulemusena saadi 92 vastet. Pealkirjade ja lühikokkuvõtete läbi vaatamisega leiti viis artiklit, milles kirjeldati glofitamabi ravitulemusi kolmandas või hilisemas ravireas.

Ravijuhendite ülevaade

Ravijuhendite leidmiseks tehti 2025. aasta aprillis difuusse B-suurrakkklümfoomi ravi käsitlevate ravijuhendite otsing. Selleks viidi läbi internetiotsing märksõnadega: „*DLBCL guidelines*“, „*diffuse large B-cell lymphoma guidelines*“ ja „*B-cell lymphoma guidelines*“. Otsingu tulemusena leiti seitse sinise raporti seisukohalt asjakohast ravijuhendit, milles oli muuhulgas käsitletud ka CAR-T ravi kasutamist difuusse B-suurrakkklümfoomi ravis.

Kulutõhususe uuringute ülevaade

Veebruaris 2025 tehti süstemaatiline otsing andmebaasis PubMed, et leida kulutõhususe uuringuid, milles võrreldakse CAR-T ravi tervisetulemite ja kulude alusel r/r LBCL kolmanda valiku ravis alternatiivsete ravimeetoditega. Koostati järgnev päring: (*"Receptors, Chimeric Antigen" [nm] OR "Receptors, Antigen, T-Cell" [nm] OR kymriah OR "Receptors, Chimeric Antigen" [Mesh] OR chimeric antigen receptor T-cell therapy [Title/Abstract] OR CAR T-cell therapy [Title/Abstract] OR tisagenlecleucel [Title/Abstract] OR CAR T therapies [Title/Abstract] OR chimeric antigen receptor T-cell therapies [Title/Abstract] OR "tisagenlecleucel" [nm] OR "axicabtagene ciloleucel" [nm] OR "lisocabtagene maraleucel" [Title/Abstract]*) AND (*"Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse" [Mesh] OR diffuse large B cell lymphoma*) AND (*((cost AND effectiveness) OR cost-effectiveness OR (cost AND utility) OR cost-utility OR (economic AND evaluation) OR (economic AND burden) OR (cost AND benefit) OR cost-benefit OR (cost AND efficiency) OR "Cost-Benefit Analysis" [Mesh])*)

Päring andis tulemuseks 65 vastet, millest pealkirja ja lühikokkuvõtte põhjal jäeti kõrvale 41 allikat, mis ei olnud kulutõhususe uuringud (29) või ei hinnanud CAR-T r/r BSRL-i kolmanda valiku ravi kulutõhusust (12). Ülejäänud 24 artikli puhul vaadati läbi täistekstid, mille tulemusena jäeti kõrvale veel kolm kulutõhususe uuringute ülevaadet ja üks ainult kulusid käsitletud uuring. Sirveotsinguga ehk päringuga leitud artiklite ja ülevaadete kasutatud kirjanduste põhjal lisati raportisse veel kolm raporti eesmärgile vastavat uuringut. Kokku kaastati ülevaatesse 23 artiklit.

Lisa 3. ECOG skoor ja Lugano klassifikatsioon

Tabel L3.1. ECOG füüsilise võimekuse skoor [35]

Skoor	Kirjeldus
0	Aktiivne, võimeline sooritama kõiki haiguse-eelseid tegevusi ilma piiranguteta
1	Piirangud füüsilise pingutusega seotud tegevustes, kuid aktiivne ja võimeline tegema kergemat või istuva iseloomuga tood, näiteks kergemaid koduseid toid, kontoritööd
2	Aktiivne ja võimeline täielikuks enesehoolduseks, kuid ei ole suuteline töötama, aktiivne rohkem kui 50% ärkvelolekuajast
3	Võimeline ainult piiratud ulatuses enesehoolduseks, voodi- või ratastoolikeskne rohkem kui 50% ärkvelolekuajast
4	Taielikult abitu, ei ole ise võimeline mingiks enesehoolduseks, taielikult voodi- või ratastoolikeskne
5	Surnud

Tabel L3.2. Lugano klassifikatsioon – B-suurrakkklümfoomi ravivastuse klassifikatsioon kliinilistes uuringutes [59]

Ravivastus	Definitsioon	Lümfisõlmed	Põrn, maks	Luuüdi
Täielik	Kõikide haigusega seotud nähtude taandumine	1) Eelnevalt PET või FDG positiivse sõlme PET aktiivsuse hävimine 2) varieeruvalt FDG-avid või PET negatiivse sõlme mõõtmete taandumine normaalsetesse piiridesse KT uuringus	Ei ole palpeeritav, sõlmed hävinud	Luuüdi infiltraadid hävinud korduval biopsial (morfoloogilise eristamatuse korral immunohistokeemiliselt negatiivne)
Osaline	Haigusega seotud nähtude ulatuslikkuse taandumine ilma uute nähtude lisandumiseta	Kuue suurima sõlme mõõtmete summa vähenemine vähemalt 50% võrra ilma	Sõlmede mõõtmete summa vähenemine vähemalt 50% võrra ilma maksa või põrna mõõtmete suurenemiseta	Ei ole asjakohane, kui oli positiivne enne ravi alustamist, rakutüüp tuleb täpsustada

PET – positronemissioontomograafia; FDG – fluorodesoksüglükoos; KT – kompuutertomograafia

Lisa 4. DBSRL ravi rakendamise tingimused tervishoiuteenuste loetelus

Teenus 308R:

Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuuri (kood 308R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

1. kõikide mitte-Hodgkini tüüpi lümfoomide esimese valiku ravi: CHOP või CHOP analoogi kombinatsioon;
2. CD20-positiivse difuusse B-suurrakklümfoomi esimese valiku ravi: tsütostaatilise ravi kombinatsioon rituksimabiga;
3. difuusse B-suurrakklümfoomi esimese valiku ravi: R-EPOCH skeem;
4. difuusse B-suurrakklümfoomi teise valiku ravi: rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga (DHAP; ICE; GDP) ja rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga;
5. difuusse B-suurrakklümfoomi kolmanda valiku ravi: rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga;
6. mantelrakklümfoomi esimese valiku ravi: noorematel patsientidel R-CHOP vaheldumisi R-tsütarabiiniga või R-CHOP vaheldumisi R-DHAP-ga, vanemaealistel patsientidel R-CHOP ja säilitusravi rituksimabiga;
7. mantelrakklümfoomi teise valiku ravi: rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga;
8. indolentse B-rakulise lümfoomi (follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, MALT-lümfoom, lümfolplasmotsüüt-lümfoom) esimese valiku ravi: rituksimab kombinatsioonis CHOP või CVP-ga, säilitusravi rituksimabiga ja rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga;
9. indolentse B-rakulise lümfoomi (follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, MALT-lümfoom, lümfolplasmotsüüt-lümfoom) teise valiku ravi: rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga ja R-DHAP skeem;
10. III–IV staadiumi teiste kemoterapeutikumide suhtes resistentse või retsidiveerunud follikulaarse (indolentne B-rakuline) lümfoomi monoravi rituksimabiga;
11. T-rakk lümfoomi teise valiku ravi: DHAP skeem ja bendamustiini monoteraapia.

Teenus 418R:

Tervisekassa võtab koodiga 418R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomiga heas või rahuldavas üldseisundis (ECOG 0–2) täiskasvanud patsiendilt, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilik või kellel on tüvirakkude siirdamine ebaõnnestunud. Polatuzumabvedotiini kasutamise eest võtab Tervisekassa patsiendilt tasu maksmise kohustuse üle teise või kolmanda valiku kombinatsioonraviks koos rituksimabi ja bendamustiiniga (ravimiteenus 308R, ravikuuri nimetus RB) maksimaalselt kuni kuus ravitsükli.

Teenus 443R:

Tervisekassa võtab koodiga 443R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle glofitamabi monoterapia korral retsiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkloomfoomi raviks heas või rahuldavas üldseisundis (ECOG 0–2) patsiendilt pärast vähemalt kahe süsteemse ravirea kasutamist. Koodiga 443R tähistatud ravimiteenust on lubatud kasutada maksimaalselt 12 ravitsükli ühe patsiendi kohta.

Teenus 444R:

Tervisekassa võtab koodiga 444R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle retsiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkloomfoomi raviks heas või rahuldavas üldseisundis (ECOG 0–2) patsiendilt pärast vähemalt kahe süsteemse ravirea kasutamist. Koodiga 444R tähistatud ravimiteenust on lubatud kasutada maksimaalselt üks kord ühe patsiendi kohta ja see on mõeldud eelravina enne koodiga 443R tähistatud ravimiteenuse kasutamist.

Lisa 5. CAR-T ravi kõrvalnähtude klassifitseerimiskriteeriumid

Tabel L5.1. CAR-T raviga seotud tsütokiinide vabanemise sündroomi raskusastme klassifikatsioon (Penn grading scale) [65]

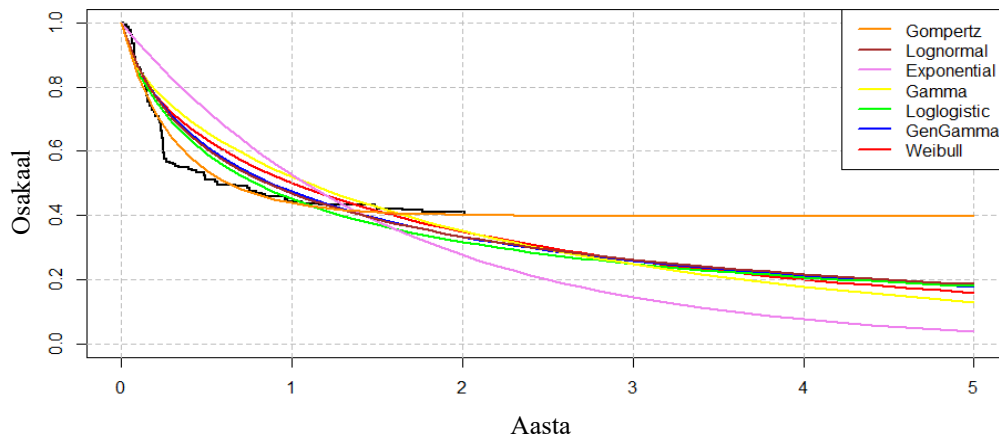
I aste	Kergekujuline reaktsioon – allub toetavale ravile, nt palavikku langetavate ja oksendamistvastaste preparaatidega
II aste	Mõõdukas reaktsioon – mõningad organpuudulikkuse nähud, mida on võimalik korrigeerida soonesisese ravi või parenteraalse toitmisega
III aste	Raskekujuline reaktsioon – organpuudulikkuse ilmingud, mille raviks on vajalik lisahapniku manustamine, soonesisene vedelikravi või madalas annuses vasopressoorsete ainete manustamine või veretoodete ülekanded
IV aste	Eluohtlik reaktsioon – organpuudulikkuse ilmingud, mille raviks on vajalik suurtes annustes vasopressoorsete ainete manustamine või kunstlik hingamine
V aste	Surmaga lõppev reaktsioon

Tabel L5.2. ASTCT immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi raskusastme hindamise skaala täiskasvanutele [66]

ICANS raskusaste	ICE skoor	Teadvus	Epileptilised hood	Motoorsed leiud	Koljusisese rõhu tõus / ajuturse
I aste	7–9	Spontaanselt ärkvel	Puuduvad	Puuduvad	Puudub
II aste	3–6	Reageerib häälele	Puuduvad	Puuduvad	Puudub
III aste	0–2	Reageerib puudutusele	Mööduvad mis tahes tüüpi fokaalsed või generaliseerunud hood või mittekonvulsivsed hood tuvastatuna EEG-l, mis lahenevad asjakohase raviga	Puuduvad	Radioloogiliselt visualiseeritav fokaalne turse
IV aste	0 (patsient ei ole äratatav ega võimeline ICE hindamist läbima)	Ei ole äratatav või reageerib vähesel määral jõulisele füüsilisele stiimulile	Eluohtlik kestev (>5 min) hoog või korduvad kliinilised või elektrilised hood ilma vahepealse taandumiseta puhkeolekusse	Süva fokaalne motoorne nõrkus, nt hemiparees või paraparees	Radioloogiliselt visualiseeritav difuusne ajuturse, jäikus, reflekside või posturaalse toonuse kadumine, kuuenda kraniaalnärvi parees, papillödeem, Cushingi triaad

Lisa 6. Kliiniliste uuringute elumuskõverate ekstrapoleerimine

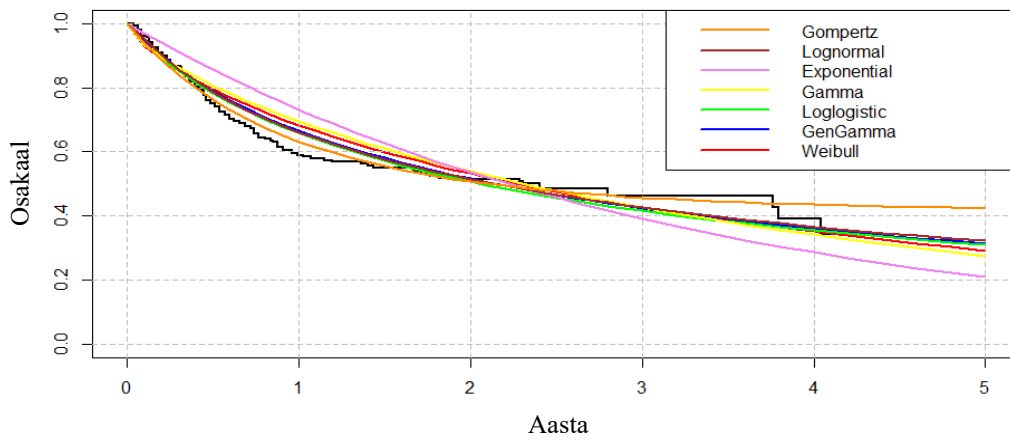
Liso-celi progressioonivaba elumus (PFS) ja selle ekstrapoleerimine, TRANSCEND



	AIC	Raviaasta					
		0	1	2	3	4	5
Weibull	337	100%	50%	35%	26%	20%	16%
Loglogistiline	310	100%	45%	32%	25%	21%	18%
Gamma	350	100%	52%	35%	25%	18%	13%
Üldistatud gamma	306	100%	47%	33%	26%	21%	18%
Eksponentsiaalne	395	100%	53%	28%	15%	8%	4%
Lognormaalne	297	100%	47%	33%	26%	22%	19%
Gompertz ^a	265	100%	44%	40%	40%	40%	40%

^a Baasstsenaariumis valiti Gompertz jaotus, kuna see andis nii teaduskirjanduse kui Eesti eksperdi hinnangu kohaselt kõige usutavama prognoosi nelja aasta prognoosivaba elumuse kohta lisokabtageenmaraleutseeli raviga ja oli parima statistilise sobivusega Akaike informatsioonikriteeriumi (AIC) põhjal

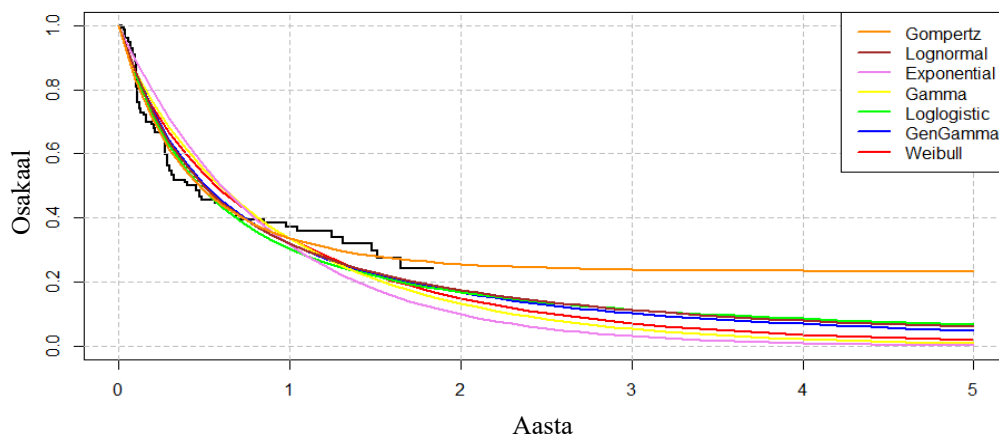
Liso-celi üldelumus (OS) ja selle ekstrapoleerimine, TRANSCEND



	AIC	Raviaasta					
		0	1	2	3	4	5
Weibull	547	100%	68%	53%	43%	35%	29%
Loglogistiline	534	100%	66%	51%	42%	35%	31%
Gamma	552	100%	70%	54%	43%	34%	28%
Üldistatud gamma	530	100%	67%	52%	43%	36%	31%
Eksponentsiaalne	565	100%	73%	54%	39%	29%	21%
Lognormaalne	524	100%	66%	52%	43%	37%	32%
Gompertz ^a	523	100%	63%	51%	46%	44%	42%

^a Baasstsenaariumis valiti Gompertz jaotus, kuna see andis nii teaduskirjanduse kui Eesti eksperdihinnangu kohaselt kõige usutavama prognoosi nelja aasta prognoosivaba elumuse kohta lisokabtageenmaraleutseeli raviga ja oli parima statistilise sobivusega Akaike informatsioonikriteeriumi (AIC) põhjal

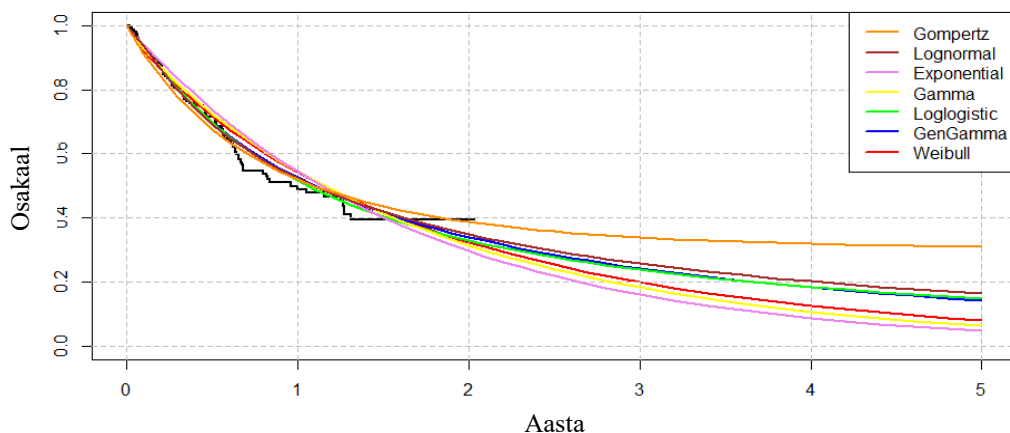
Glofitamabi, progressioonivaba elumus (PFS) ja selle ekstrapoleerimine, NP30179



	AIC	Raviaasta					
		0	1	2	3	4	5
Weibull	153	100%	34%	15%	7%	4%	2%
Loglogistiline	138	100%	30%	17%	12%	9%	7%
Gamma	156	100%	34%	13%	5%	2%	1%
Üldistatud gamma	137	100%	32%	17%	10%	7%	5%
Eksponentsiaalne	158	100%	32%	10%	3%	1%	0%
Lognormaalne	132	100%	32%	18%	11%	8%	6%
Gompertz ^a	138	100%	34%	26%	24%	24%	23%

^a Baasstsenaariumis valiti Gompertz jaotus, kuna see andis Eesti eksperdi hinnangu kohaselt kõige usutavama prognoosi nelja aasta prognoosivaba elumuse kohta glofitamabraviga; Akaike informatsioonikriteeriumi (AIC) põhjal oli üks parima statistilise sobivusega kõveratest

Glofitamabi üldelumus (OS) ja selle ekstrapoleerimine, NP30179

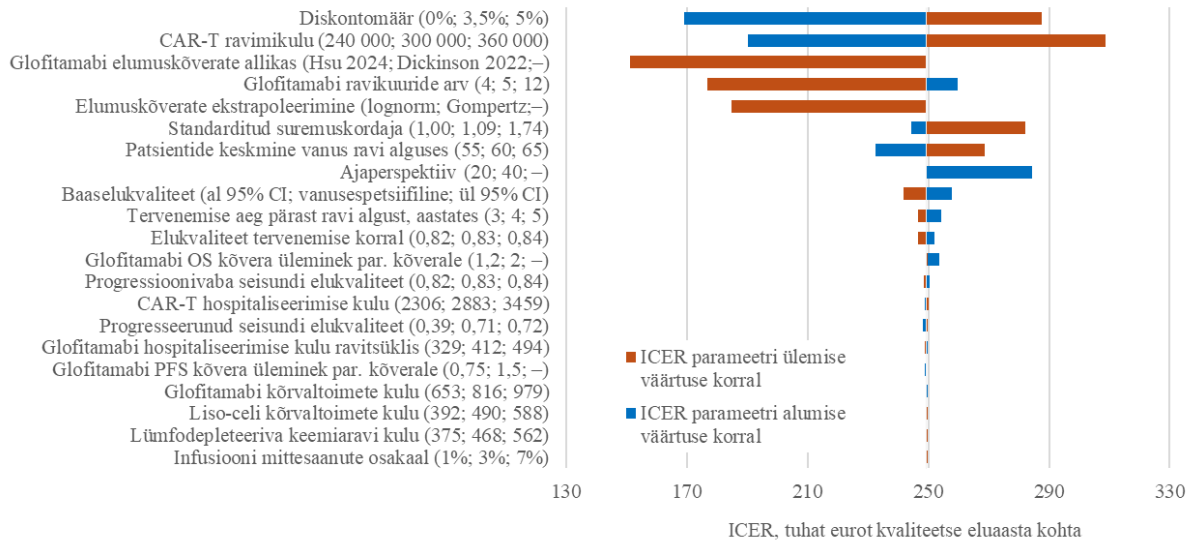


	AIC	Raviaasta					
		0	1	2	3	4	5
Weibull	230	100%	54%	32%	20%	13%	8%
Loglogistiline	223	100%	52%	33%	24%	19%	15%
Gamma	231	100%	55%	32%	18%	11%	6%
Üldistatud gamma	224	100%	53%	34%	24%	18%	14%
Eksponentsiaalne	230	100%	55%	30%	16%	9%	5%
Lognormaalne	220	100%	52%	35%	26%	20%	16%
Gompertz ^a	221	100%	52%	39%	34%	32%	31%

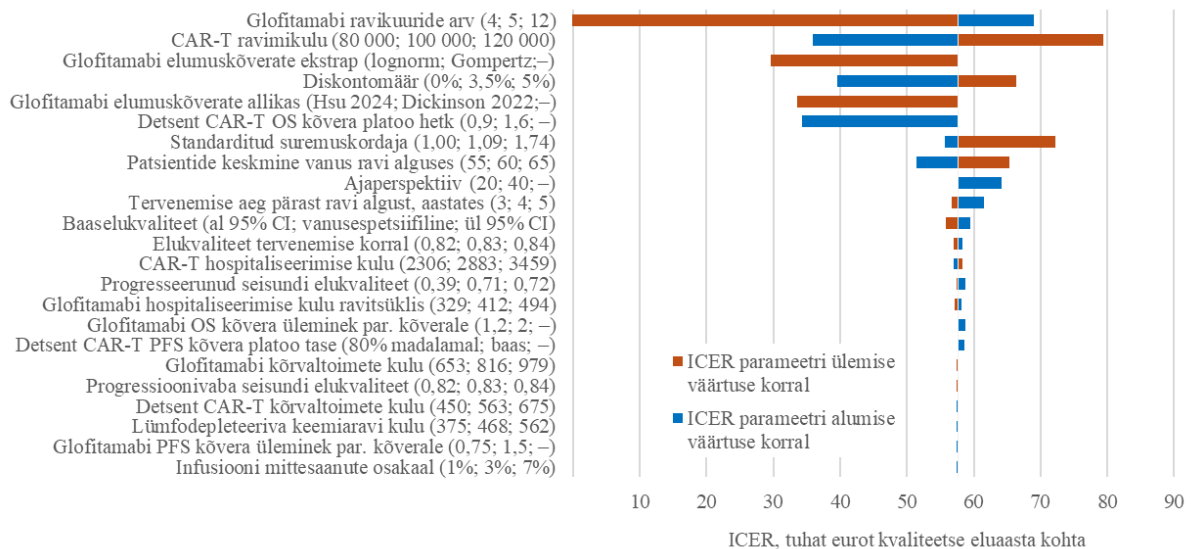
^a Baasstsenaariumis valiti Gompertz jaotus, kuna see andis Eesti eksperdi hinnangu kohaselt kõige usutavama prognoosi nelja aasta prognoosivaba elumuse kohta glofitamabraviga; Akaike informatsioonikriteeriumi (AIC) põhjal oli üks parima statistilise sobivusega kõveratest

Lisa 7. Tundlikkuse analüüsis tulemused

Täiendkulu tõhususe määr eurodes, võrreldes lisokabtageenmaraleutseeli glofitamabiga, vertikaaltelg ristub horisontaalteljega baasstsenaariumi 249 436 euro juures



Täiendkulu tõhususe määr eurodes, võrreldes detsentraalselt toodetavaid CAR-T preparaate glofitamabiga, vertikaaltelg ristub horisontaalteljega 57 611 euro juures



CAR-T therapy in the treatment of refractory or relapsed diffuse large B-cell lymphoma

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness, cost-effectiveness, and budget impact of CAR-T therapies as a third-line treatment in adults with refractory or relapsed (r/r) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) compared to standard of care in Estonia.

Methods: To meet the objective, a systematic literature review on the effectiveness and safety of the three CAR-T therapies with European Union marketing authorisation (axicabtagene ciloleucel (axi-cel), lisocabtagene maraleucel (liso-cel) and tisagenlecleucel (tisa-cel)) and of decentralised CAR-T products indicated for r/r DLBCL was conducted. Additionally, the effectiveness and safety of the best available third-line treatment option for r/r DLBCL in Estonia, glofitamab, were evaluated. An overview of previously published cost-effectiveness studies comparing CAR-T therapies to alternative r/r DLBCL treatments or to each other was compiled. Estonian cost-effectiveness and budget impact calculations were performed comparing axi-cel, liso-cel, and a decentralised CAR-T product to glofitamab. Tisa-cel was omitted from the analysis as it was less effective than the comparator treatment. A cost-effectiveness analysis with a lifetime horizon was performed by combining a decision tree and a partitioned survival model. The decision tree was used to model processes preceding CAR-T cell infusion; the partitioned survival model was applied to model the course of disease following alternative treatments. The effectiveness data for the compared treatments was derived from randomised controlled trials. Drug costs were estimated from published literature, and treatment costs from Estonian Health Insurance Fund data, whose perspective the analysis employed. Quality-of-life estimates were derived from published literature. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 3.5%. Results were evaluated in terms of costs, life years (LY), quality-adjusted life years (QALY) and incremental cost-effectiveness ratios (ICER). In addition, a budget impact analysis from the healthcare payer's perspective was conducted.

Results: In the base-case scenario, all CAR-T therapies analysed enabled prolongation of LY-s and QALY-s at a higher cost compared to glofitamab. The ICERs for axi-cel, liso-cel, and the decentralised CAR-T product were 254,333, 249,436, and 57,611 euros, respectively. In deterministic sensitivity analysis, the results for all CAR-T therapies were most influenced by CAR-T cost, the discount rate, and data on glofitamab use. In probabilistic sensitivity analysis, at a 40,000-euro threshold, the probability of the decentralised CAR-T product being cost-effective was 13,3%, while the probability of axi-cel and liso-cel being cost-effective was 0%. Budget impact analysis showed that if the annual number of patients eligible for CAR-T treatment were twenty, the total additional treatment cost would be 3.5–4.4 million euros for liso-cel and up to one million euros for the decentralised CAR-T product.

Conclusions: All CAR-T therapies evaluated in the cost-effectiveness analysis are more effective and costly than glofitamab in the third-line treatment of r/r DLBCL in Estonia. Decentralised CAR-T production could be cost-effective at a 40,000-euro threshold if the product price is reduced by 16%.

Citation: Koiduaru K, Määrsepp M, Kaare A, Alloja J, Jürisson M. *CAR-T-ravi refraktaarse või retsiveerunud difuusse B-suurrakklümfoomi ravis, tervisetehnoloogia hindamise raport TTH80*. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi tervisetehnoloogia hindamise keskus; 2026