

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Hematoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	7319565
1.4 Taotleja e-posti aadress	Jane.lehtmaa@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Retsidiveerunud rituksimabile refraktaarse follikulaarse lümfoomi ravi obinutuzumabiga.
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 <sup>6</sup>	

<sup>1</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkvõtlik selgitus

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

Taotluse eesmärgiks on rahastada uut CD20-vastast monoklonaalset antikeha obinutuzumab retsidiveerunud follikulaarse lümfoomi ravis patsientidel, kellel rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast rituksimabi viimast doosi haigus progresseerus ehk patsientidele, kes on refraktaarsed rituksimabile.

Antud patsientide grupil hetkel rahastatav standardravi puudub

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

#### 3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

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

Gazyvaro kombinatsioonis bendamustiiniga, millele järgneb Gazyvaro säilitusravi, on näidustatud follikulaarse lümfoomiga patsientide raviks, kes ei saavutanud ravivastust või kelle haigus progresseerus rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast seda.[1]

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

C82

#### 3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

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

Mitte-Hodgkini lümfoomid (NHL, *Non-Hodgkin Lymphoma*) on väga heterogeenne grupp lümfisüsteemi pahaloomulisi kasvajaid (WHO 2016 klassifikatsiooni järgi üle 60 erineva alatüübi), mille erinevaid alatüüpe iseloomustavad erinevad bioloogilised ja kliinilised tunnused. Erinev on ka alatüüpide esinemissagedus, sooline, vanuseline, rassiline ja geograafiline jaotuvus ning ka prognoos ja ravi.

Esmashaigestumine NHLi maailmas on regiooni väga erinev, olles arenenud riikides pea 2 korda kõrgem kui arengumaades. Eestis on GLOBOCAN 2018 andmeil 214 NHLi esmasjuhtu aastas, 5-aasta levimus on 619 <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/233-estonia-fact-sheets.pdf> (päring november 2018) [2].

**Follikulaarne lümfoom (FL)** B-lümfotsüütidest lähtuv indolentne Mitte-Hodgkini lümfoom, mis võib tekkida misates eas, kuid keskmine iga diagnoosimisel on 60.

Indolentsed lümfoomid ei ole enamasti välja ravitavad, seetõttu üritatakse raviga pigem haigust kontrolli all hoida. Raviga haigus taandub mõneks ajaks. Taastekkimisel rakendatakse uuesti ravi ning haigus jälle taandub ehk saavutatakse remissioon. Enamasti iga järgnev ravidevaheline paus on lühem kui eelmine.

Vahel ravi alustamisega viivitatakse ning kasutatakse nn. “oota ja vaata” taktikat, mis tähendab jälgimist. Ravi alustatakse alles haiguse progresseerudes või patsiendi elukvaliteeti häirivate sümptomite - lümfisõlmede turse (mis on enamasti, kuid mitte alati, valutu), palavik, öine profuusne higistamine, seletamatu kaalukadu, energia puudus - esinemisel.

Esmavaliku ravi hulka kuulub tavaliselt bioloogilise ravimi rituksimabi ja keemiaravimi kombinatsioon. Mõningatel juhtudel kasutatakse peale esmavaliku ravi lõppu säilitusravi, mis on oma olemuselt regulaarne üksikravi monoklonse antikeha rituksimabiga, mis tavaliselt kestab 2 aastat. Säilitusravi aitab säilitada pikemat haigustunnuste puudumist.

Haiguse restidiveerumisel võib kaaluda sama raviskeemi, mis eelnevas ravireas oli efektiivne, kui

ravivaba periood on olnud >12 kuu, või kasutatakse kombinatsioonravi uute keemiaravimitega.

Usaldusväärsed epidemioloogilised andmed follikulaarse lümfoomi kohta Eestis puuduvad. Kuid võttes aluseks teiste riikide andmeid, on võimalik hinnanguliselt patsientide hulka määrata. 2015 aastal publitseeriti Ühenkuningriigi (rahvaarv ligi 4 miljonit) *Haematological Malignancy Research Network*'i (HMRN) epidemioloogiline uuring lümfoomide esmashaigestumuse (*incidence*), elulemuse (*survival*) ja levimuse (*prevalence*) kohta aastatel 2002-2014 [3]. Selle järgi on:

- follikulaarse lümfoomi osakaal 18.6% kõikidest NHLidest
- esmashaigestumuse kordaja 3.23/100 000 elaniku kohta (eale kohandamata)
- 3 aasta levimus on 9.7/100 000 elaniku kohta (eale kohandamata)
- 5 aasta levimus 14.8/100 000 elaniku kohta (eale kohandamata)
- 10 aasta levimus 25.2/100 000 elaniku kohta (eale kohandamata)

Nende andmete alusel võiks esmashaigestumusi Eestis olla 42 juhtu aastas. Kui võtta aluseks GLOBOCANi 214 NHLi esmasjuhtu aastas [2], millest 18.6% oleks follikulaarne lümfoom, saaksime esmasjuhtude arvuks aastas 40.

Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi alusel on Eestis aastatel 2010 kuni 2015 keskmiselt 193 Mitte-Hodgkini lümfoomi esmasjuhtu aastas, võttes follikulaarse lümfoomi osakaaluks 18.6% , saaksime 36 esmasjuhtu aastas.

Uues, 1. jaanuarist 2019 kehtima hakkavas tervishoiuteenuste loetelus on kirjeldatud iNHLi (teenuskood 308R) esmavaliku ravi, teise valiku ravi ning ravi teiste kemoterapeutikumide suhtes resistentse või retsidiveerunud follikulaarse lümfoomi korral, kuid puudub ravi rituksimabile refraktaarsetele patsientidele. Monokloonne antikeha indolentsete lümfoomide raviskeemis on esmatähtis, seetõttu esitame taotluse Gazyvaro (obinutuzumab) lisamiseks tervishoiuteenuste nimekirja follikulaarse lümfoomiga rituksimabile refraktaarsetele patsientidele.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

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

Teaduspõhiste kirjandusallikate otsing teostati PubMed andmebaasist otsingusõnadega „*obinutuzumab AND rituximab-refractory AND follicular lymphoma*“, mille tulemusel leiti 10 artiklit [4]. Käesolevas taotluses on neist kajastatud 1 uuringu (GADOLIN/GAO4753g) tulemused [5]. Muud artiklid olid peamiselt ülevaateartiklid.

GADOLIN on III faasi avatud mitmekeskuseline randomiseeritud kliiniline uuring, milles hinnati 413 indolentse non-Hodgkin lümfoomiga (iNHL) patsienti, kellel puudus ravivastus või kelle haigus progresseerus rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi (sealhulgas rituksimabi monoterapia osana induktsioon- või säilitusravist) kasutamise ajal või 6 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist.

Patsiendi randomiseeriti ajavahemikus 15. aprill 2010 kuni 7. jaanuar 2015 vahekorras 1:1 ja stratifitseeriti piirkonna, iNHL-i alatüübi (follikulaarne *versus* mittefollikulaarne), rituksimabile

<p>refraktaarsuse tüübi (kas refraktaarne eelnevale rituksimabi monoterapiale või rituksimabi ja kemoterapia kombinatsioonile) ja eelnevalt saadud ravide arvu (<math>\leq 2</math> versus <math>&gt; 2</math>) järgi.</p> <p>Enamikel GADOLINis osalenud patsientidel oli follikulaarne lümfoom (81.1%). Muud iNHLi vormid olid marginaaltsooni lümfoom (11.6%) ja väikeserakuline lümfotsüüt-lümfoom (7.1%).</p>	
<p>4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</p>	
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>413 patsienti randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas bendamustiini kombinatsioonis Gazyvaroga (n=204) või ainult bendamustiini (n=209). Demograafilised andmed ja uuringueelsed tunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalus (vanuse mediaan 63 aastat, enamik olid valge rassi esindajad [88%] ja mehed [58%]). Enamikel patsientidel oli follikulaarne lümfoom (81%). Mediaanaeg esmase diagnoosini oli 3 aastat ja eelnevalt saadud ravide mediaanarv oli 2 (vahemik 1...10); 44% patsientidest oli saanud 1 eelnevat ravi ja 34% patsientidest 2 eelnevat ravi.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p><b>Gazyvaro kombinatsioonis bendamustiiniga (G+B)</b> kuue 28-päevase tsükli vältel → G+B rühma patsiendid, kelle haigus ei olnud induktsioonravi lõppedes progresseerunud, st täieliku ravivastuse (CR, <i>complete response</i>), osalise ravivastuse (PR, <i>partial response</i>) või stabiilse haigusega (SD, <i>stable disease</i>) patsiendid, jätkasid säilitusravi Gazyvaro'ga üks kord iga kahe kuu järel kahe aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabus varem). <u>Annustamine (induktsioonravi):</u> Gazyvaro 1000 mg IV (kokku 8 infusiooni) 1. tsükli 1., 8., 15. päeval, 2.-6. tsükli 1. päeval Bendamustiin – 90 mg/m<sup>2</sup> IV 1.-6. tsükli 1. ja 2. päeval <u>Annustamine (säilitusravi):</u> Gazyvaro 1000 mg IV iga 2 kuu järel 2 aasta vältel</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p><b>Bendamustiini monoterapia</b> kuue 28-päevase kestusega tsükli vältel (ainult induktsioonravi faasis). <u>Annustamine:</u> 120 mg/m<sup>2</sup> IV 1.-6. tsükli 1. ja 2. päeval</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Seni kuni on registreeritud 226 surma, eelduslikult 3.5 aastat pärast viimase patsiendi esimest visiiti (LPFV).</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Sõltumatu hindamiskogu (IRC, <i>independent review committee</i>) poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS-IRC), s.o aeg randomiseerimisest kuni haiguse progressiooni, taastekke (<i>relapse</i>) või mistahes põhjusel surmani.</p>

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Vt tabel
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Uuriija poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS-INV), üldelulemus (OS, aeg randomiseerimisest surma kuupäevani), aeg järgmise lümfoomivastase ravini (TTNT, <i>time to new antilymphoma treatment</i> ), parim üldine ravivastus (BOR, <i>best overall response</i> ), sõltumatu hindamiskogu poolt hinnatud ravivastuse kestus (DOR-IRC, <i>duration of response</i> ) ja ohutus.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Vt tabel

**Tabel Efektiivsuse kokkuvõte uuringus GADOLIN osalenud FL-iga patsientidel#**

<i>Vaheanalüüsi kuupäev</i>	<i>1. september 2014 [5]</i>		<i>1. aprill 2016 [6]</i>	
	<b>Bendamustiin (B)</b>	<b>Gazyvaro + bendamustiin (G+B), millele järgnes Gazyvaro säilitusravi</b>	<b>Bendamustiin (B)</b>	<b>Gazyvaro + bendamustiin (G+B), millele järgnes Gazyvaro säilitusravi</b>
	<b>Jälgimisaja mediaan: 20 kuud</b>	<b>Jälgimisaja mediaan: 22 kuud</b>	<b>Jälgimisaja mediaan: 29.3 kuud</b>	<b>Jälgimisaja mediaan: 32.6 kuud</b>
	<b>n=166</b>	<b>n=155</b>	<b>n=171</b>	<b>n=164</b>

***Esmane tulemusnäitaja FL populatsioonis***

<b>IRC hinnatud PFS (PFS-IRC)</b>				
Juhtumiga patsientide arv (%)	90 (54,2%)	54 (34,8%)		
Mediaanaeg juhtumi tekkeni (kuud, 95% CI)	13.8 (11.4-16.2)	NR (22.5 -)		
HR (95% CI)	0.48 (0.34-0.68)			
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud*)	< 0.0001			

***Teised tulemusnäitajad FL populatsioonis***

<b>Uuriija hinnatud PFS (PFS-INV)</b>				
Juhtumiga patsientide arv (%)	102 (61,4%)	62 (40,0%)	125 (73,1%)	93 (56,7%)
Mediaanaeg juhtumi tekkeni (kuud, 95% CI)	13.7 (11,0-15,5)	29,2 (17,5 -)	<b>14,0</b> (11,3-15,3)	<b>25,3</b> (17,4-36,0)
HR (95% CI)	0,48 (0,35-0,67)		<b>0,52</b> (0,39-0,69)	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud*)	< 0,0001		<0,001	
<b>Parim üldine ravivastus (BOR-IRC)<sup>§</sup></b>				
Analüüsi kaasatud patsientide arv	161	153		
Ravile reageerinuid (%) (CR/PR)	124 (77,0%)	122 (79,7%)		
Ravivastuse määra erinevus (95% CI)	2,72 (-6,74-12,18)			
p-väärtus (Cochran-Mantel-Haenszeli test)	0,6142			
Täieliku ravivastuse saavutanuid (%)	31 (19,3%)	24 (15,7%)		

Osalise ravivastuse saavutanuid (%)	93 (57.8%)	98 (64.1%)		
Stabiilne haigus (%)	18 (11.2%)	13 (8.5%)		
<b>Ravivastuse kestus (DOR-IRC)</b>				
Analüüsi kaasatud patsientide arv	127	122		
Juhtumiga patsientide arv (%)	74 (58.3%)	36 (29.5%)		
Ravivastuse kestuse mediaan (kuud) (95% CI)	11.9 (8.8-13.6)	NR (25.4 -)		
HR (95% CI)	0.36 (0.24-0.54)			
<b>Üldelulemus (ei ole veel lõplik)</b>				
Juhtumiga patsientide arv (%)	36 (21.7%)	25 (16.1%)	64 (37.4%)	39 (23.8%)
Mediaanaeg juhtumi tekkeni (kuud)	NR	NR	53.9 (40.9-NR)	NR
HR (95% CI)	0.71 (0.43-1.19)		<b>0.58</b> (0.39-0.86)	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud*)	0.1976		0.0061	
<b>Aeg järgmise lümfoomivastase ravini</b>				
Juhtumiga patsientide arv (%)	69 (36%)	97 (48%)	82 (50%)	121 (70.8%)
Mediaanaeg juhtumi tekkeni (kuud)	NR (29.0-NR)	21.6 (17.5-29.2)	33.6 (25.3-NR)	18.0 (15.4-21.3)
HR (95% CI), stratifitseeritud	<b>0.65</b> (0.47-0.88)		<b>0.57</b> (0.43-0.75)	

IRC: sõltumatu hindamiskogu; PFS: progressioonivaba elulemus; HR: riski suhtarv; CI: usaldusvahemikud, NR = saavutamata

# FL-iga patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust või kellel tekkis haiguse progresseerumine rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast seda

\*Analüüsi stratifitseerimistegurid olid refraktaarsuse tüüp (rituksimabi monoterapia vs. rituksimab + kemoterapia) ning eelnevalt saadud ravide arv ( $\leq 2$  vs.  $> 2$ ). Follikulaarne versus mittefollikulaarne oli samuti uuringu stratifitseerimistegur, kuid ei ole kohaldatav FL patsientide alarühma analüüsi puhul.

§ Parim ravivastus 12 kuu jooksul pärast ravi algust.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, kõhulahtisus, palavik, infusiooniga seotud reaktsioonid.
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	kusetede infektsioon, nasofarüngiit, suu herpes, riniit, farüngiit, naha lamerakk kartsinoom, tuumorilahustus sündroom, hüperurikeemia, leukopeenia, kodade virvendusarütmia, hüpertensioon, köha, kõhukinnisus, alopeetsia, liigesvalu, seljavalu, lihas-skeleti rindkerevalu, kehakaalu tõus.
Rasked kõrvaltoimed	infektsioonid, infusiooniga seotud reaktsioonid, kasvaja, kopsupõletik, febrilne neutropeenia; teiste esinemissagedus oli $\leq 1\%$ .
Võimalikud tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioonid, väga sage ( $\geq 1/10$ )
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
Obinutuzumabi kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi ei erine rituksimabi kõrvaltoimete ja tüsistuste ravist. Ravist saadav kliiniline kasu ületab tüsistuste riskid.	

<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas  <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i></p>
<p>Pole kohalduv</p>

## 5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

<p>Alternatiivi liik  <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i></p>	<p>Alternatiiv  <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i></p>	<p>Lisaselgitus /  märkused  <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i></p>
<p>Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur 308R</p>	<p>Follikulaarse lümfoomi teise valiku ravis kasutatakse rituksimaabi kombinatsioonis bendamustiiniga, kuid <u>Ritüksimabile refraktaarsetele</u> follikulaarse lümfoomiga patsientidele puudub täna standardravi.</p>	<p>Raviskeem peab sisaldama monokloonset antikeha.</p>

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

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

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. ESMO [7]	2016 (ravijuhis koostatud enne Gazyvaro vastava müügiloa kinnitamist)	Ravijuhises soovitatakse teises reas R+bendamustiin. Kuid viidatakse, et obinutuzumab on olnud tulemuslik selles patsientide grupis (standardravi soovitusena ei saa lisada, kui ametlik müügiluba puudub)	1B
2. NCCN [8]	versioon 5, 2018 uuendatakse jooksvalt	Teises ja järgnevatel raviridadel (ei ole eraldi juhust ritüksimab-refraktaarsete korral) bendamustiin+obinutuzumab või ritüksimab	2A



### 5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

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

Uues, 1. jaanuarist 2019 kehtima hakkavas tervishoiuteenuste loetelus on kirjeldatud iNHLi (teenuskood 308R) esmavaliku ravi, teise valiku ravi ning ravi teiste kemoterapeutikumide suhtes resistentse või retsidiveerunud follikulaarse lümfoomi korral, kuid puudub ravi rituksimabile refraktaarsetele patsientidele. Monokloonne antikeha indolentsete lümfoomide raviskeemis on esmatähtis, seetõttu esitame taotluse Gazyvaro (obinutuzumab) lisamiseks tervishoiuteenuste nimekirja follikulaarse lümfoomiga rituksimabile refraktaarsetele patsientidele.

Kokkuvõtvalt GADOLINI tulemustest:

- kuigi IRC-hinnatud PFS (esmane tulemusnäitaja) ei olnud oma oodatud sündmuste arvuni esmase analüüsi ajaks G+B grupis veel jõudnud, saab juba praeguste andmete alusel näidata statistiliselt ja kliiniliselt olulist suhtelise riski 52% vähenemist Gazyvaro+bendamustiin grupis võrreldes bendamustiini monoterapiaga (HR=0.48, p<0.0001). [5]
- uurija-hinnatud PFSi mediaan (teisene tulemusnäitaja) on uuendatud andmeil ligi 2 korda pikem Gazyvarot sisaldava raviskeemi korral võrreldes bendamustiini monoterapiaga – vastavalt 25.3 kuud vs 14 kuud, HR=0.52, 95% CI (0.39-0.69). [6]
- aeg järgmise lümfoomivastase ravini on G+B puhul ligi 2 korda pikem – vastavalt 33.6 kuud vs 18 kuud, HR 0.57, 95%CI (0.43-0.75). [6]
- uusi Gazyvaro ohutuse seotud signaale uuringust ei ilmnunud
- **Gazyvaro kombinatsioonis bendamustiiniga, millele järgneb säilitusravi Gazyvaroga on efektiivne ravivõimalus neile iNHLi patsientidele, kes on refraktaarsed rituksimabi sisaldavale raviskeemile.**

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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

Teenuse osutamine toimub hematoloogia statsionaari (I ravikuur toimub reeglina statsionaaris) või päevaravi tingimustes.

Enne iga ravikuuri manustamist teostatakse patsiendil tavapärased vereanalüüsid, hinnatakse patsiendi üldseisundit ja ravivastust.

Obinutuzumabi infusioonilahuse valmistab ette tervishoiutöötaja haigla apteegis aseptilist tehnikat kasutades, erinõudeid ei kohaldu.

Enne iga obinutuzumab infusiooni tuleb rakendada premedikatsiooni: intravenoosne kortikosteroid (100 mg prednisolooni või 20 mg deksametasooni või 80 mg metüülprednisolooni), mille manustamine peab olema lõppenud vähemalt 1 tund enne obinutuzumabi infusiooni ning suukaudne analgeetikum/antipüreetikum (1000 mg paratsetamooli) ja antihistamiinne ravim (näiteks 50 mg difenhüdramiini või 1mg klemastiini) vähemalt 30 min enne obinutuzumabi infusiooni.

Tuumorilahustumissündroomi leevendamiseks/vältimiseks tuleb suure kasvajakoomusega patsientidel (tsirkuleerivate lümfootsüütide hulk > 25x10<sup>9</sup>/L) alustada hüdratsiooniga 12...24 tundi enne ravimi



manustamist ning ordineerida urikostaatikum (allopurinool). Patsienti tuleb jälgida (eriti I infusiooni ajal/järel) allergiliste- või ülitundlikkusreaktsioonide suhtes, südame rütmihäirete jt vaskulaarsete probleemide suhtes ning peab olema valmis erakorraliste meetmete rakendamiseks.

Obinutuzumab infusioonilahus manustatakse veenisiseselt kontrollitud kiirusel kas perifeerse või tsentraalse veenikanüüli kaudu.

Obinutuzumabi soovitatav annus follikulaarse lümfoomi korral on 1000 mg. Induktsioonraviks manustatakse obinutuzumabi 1. ravitsükli esimesel, kaheksandal ja viieteistkümnendal päeval ning 2.-6. ravitsükli esimesel päeval. 1. tsükli esimene annus manustatakse kiirusega 50 mg/tunnis suurendades infusioonikiirust 50 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis. 2.-6. ravitsükli ja säilitusravi korral on infusioonikiirus 100 mg/tunnis, suurendades kiirust 100 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis. Säilitusraviks manustatakse obinutuzumabi annus on 1000 mg iga 2 kuu järel 2 aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabub enne).

Infusiooniga seotud reaktsioonide tekkel tuleb infusioonikiirust vähendada või ravi obinutuzumabiga katkestada ja ravida sümptomeid, kui tegemist on 1.-3. raskusastme reaktsiooniga. Sümptomite taandumisel võib infusiooni jätkata madalama kiirusega. 4. raskusastme kõrvaltoime tekkel tuleb infusioon peatada ja ravi püsivalt lõpetada.

## 7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>Teenuse osutaja on regionaalhaigla, kus on tingimused ja kogemused raviks monoklonaalsete antikehadega ning keemiaravi läbiviimiseks.</p> <p>Eestis saab käesolevat raviteenust osutada kahes raviasutuses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Onkoloogia- ja hematoloogiakliinik</li> <li>- SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Hematoloogia-onkoloogiakliinik</li> </ul>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>Teenuse osutamine toimub kas statsionaari (I Ravikuuri 1.manustamine toimub reeglina statsionaaris), või päevaravi tingimustes.</p>
<p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Hematoloogia</p>
<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p>	<p><u>Induktsioonravi</u> Ühe patsiendi induktsioonravi kestus obinutuzumabiga on ligikaudu kuus kuud (kuus 28-päevase kestusega ravitsükli), mis <b>koosneb kaheksast 1000 mg infusioonist</b> (1. ravitsükkel koosneb 3 infusioonist tsükli 1., 8. ja 15. päeval)</p> <p><u>Säilitusravi</u> Patsiendid, kes saavutavad induktsioonraviga täieliku või osalise ravivastuse, jätkavad säilitusravi ainult obinutuzumabiga annuses 1000 mg üks kord iga 2 kuu järel 2 aasta jooksul või kuni haiguse</p>

	progresseerumiseni ( <b>maksimaalselt 12 infusiooni</b> )
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus  <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i></p>	
<p>Teenust osutavad spetsialiseerunud hematoloogid ja manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed.          Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub</p>	
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek  <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i></p>	
<p>Teenuseosutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks.</p>	

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Obinutuzumabi on Eestis kasutatud Kroonilise lümfotsüüt leukeemia diagnoosiga patsientidele ainult kliiniliste ravimuringute ja NPP raames al 2017.a
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Teenust ei ole taotletaval näidustusel Eestis osutatud
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Teenust ei ole taotletaval näidustusel Eestis osutatud
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Teenust ei ole taotletaval näidustusel Eestis osutatud
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Teenust ei ole taotletaval näidustusel Eestis osutatud
8.6 Ravi tulemused Eestis	Teenust ei ole taotletaval näidustusel Eestis osutatud

<b>9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</b>			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		1 teenus ravijuhu kohta	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	5	7	35
2. aasta	10	7	70
3. aasta	13	6	78
4. aasta	13	6	78

<p>9.3 Prognoosi aluse selgitus  <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i></p>		
<p>Ühe patsiendi kohta keskmiselt 7 ravijuhtu aastas, maksimaalselt 11 infusiooni (8 induktsioonravi + 3 säilitusravi), minimaalselt 3 infusiooni (ravi algus detsembris). Patsiendi induktsioonravi kestus 6 kuud, seejärel säilitusravi 8-nädalase intervalliga 2 aastat, maksimaalne ravi kestus ühel patsiendil kui haigus ei progresseeru on 2,5 aastat.</p>		
<p>9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel  <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviastutused.</i></p>		
9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Hematoloogia	21
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Hematoloogia	21

<p><b>10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele</b></p>	
<p>10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule  <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Lisanduv tervishoiuteenus ei erine keemiaravi saavate patsientide rutiinset jälgimisest ja manustamisest.  Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või Tervishoiuteenused päevaravis 3075 või Sisehaiguste voodipäev 2065.  Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine 7419</p>
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule  <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Teadaolevalt ei lisandu raviteenuseid uue teenuse kasutuselevõtmise järgselt.</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?  <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>Taotletav teenus asendab osaliselt teenuskoodi 308R kasutamist (follikulaarse lümfoomi teise ravirea osas osaliselt)</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	<p>Taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuskoodis 308R oleva keemiaravi asendamisega kaasaegsema ravivõimalusega</p>
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega	Teenuse osutamise kaasnevate teenuste ja

<p><u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.  <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i>  <i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>soodusravimite vajadus ei erine teiste immuunkeemiaravi skeemide kasutamise kulust.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.  <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Kaasnevad tervishoiuteenused ei erine praegusest alternatiivist</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel taotletava teenuse korral võrreldes alternatiivse raviviisiga?  <i>Kas töövõimetuslehel taotletava teenuse korral omab uus tervishoiuteenus teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuslehel taotletava teenuse korral võrreldes alternatiivse raviviisiga?</i></p>	<p>Selliseid tõendus põhiseid uuringuid ei ole tehtud</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>NA</p>

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

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

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

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloa hoidja poole  
 Kontaktandmed: kadri.maegi-lehtsi@roche.com

## 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>7</sup> §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>8</sup>, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Palun pöörduda majandusliku analüüsi saamiseks ravimi müügiloa hoidja poole  
Kontaktandmed: kadri.maegi-lehtsi@roche.com

## 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?
Kanada (pCODR)	Oktoober 2018	Kanada soovib Gazyvarot kombinatsioonis kemoteraapiaga, millele järgneb Gazyvaro säilitusravi, rituksimabi suhtes refraktaarse follikulaarse lümfoomiga patsientidele. Võidetud tervisetulem 0,89 QALY't Gazyvaro + bendamustiin (GB) ravi korral. GB täiendkulu tõhususe määr ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta 84 441 CAD <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_obinutuzumab_gazyva_fl_fn_egr.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_obinutuzumab_gazyva_fl_fn_egr.pdf</a>
Ühendkuningriik (NICE)	August 2017	NICE soovib Gazyvarot kombinatsioonis bendamustiiniga, millele järgneb Gazyvaro säilitusravi, follikulaarse lümfoomiga patsientide raviks, kes ei saavutanud ravivastust või kelle haigus progresseerus rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast seda, läbi Cancer Drug Fundi. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta472/resources/resource-impact-statement-4595759821">https://www.nice.org.uk/guidance/ta472/resources/resource-impact-statement-4595759821</a>
Austraalia (PBAC)	Aprill 2018	Austraalia (PBAC) soovib GB kombinatsiooni, millele järgneb Gazyvaro säilitusravi,

<sup>7</sup> Vabariigi Valitsuse määrus "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

<sup>8</sup> Kättesaadav:

[https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoökonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf)

		<p>rituksimabi suhtes refraktaarse follikulaarse lümfoomiga patsientidele läbi riski- ja kulujagamise skeemi.</p> <p>Võidetud tervisetulem 1,38 QALY't Gazyvaro + bendamustiin (GB) ravi korral. GB täiendkulu tõhususe määr ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta jäi vahemikku 15 000 – 45 000 AUD</p> <p><a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/obinutuzumab-psd-march-2018.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/obinutuzumab-psd-march-2018.pdf</a> (lk 27)</p>
Šotimaa (SMC)	Veebruar 2017	<p>SMC soovib Gazyvarot kombinatsioonis bendamustiiniga, millele järgneb Gazyvaro säilitusravi, follikulaarse lümfoomiga patsientide raviks, kes ei saavutanud ravivastust või kelle haigus progresseerus rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast seda, rakendades <i>Patient Access Scheme</i> (PAS)</p> <p>Võidetud tervisetulem 1,32 QALY't Gazyvaro + bendamustiin (GB) ravi korral. GB täiendkulu tõhususe määr ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta 34 425 £</p> <p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2057/obinutuzumab_gazyvaro_final_feb_2017_updated_130217_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2057/obinutuzumab_gazyvaro_final_feb_2017_updated_130217_for_website.pdf</a></p>
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>		
Patsiendi omaosalus ei ole vajalik		

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>	
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i></p>	<p>Tervishoiuteenuse väärkasutamise pole tõenäoline, kuna teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev keemiaravi ja ravitüsistuse kõikides üksikasjades, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise.</p>
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i></p>	<p>Teenus liigkasutamine on vähetõenäoline, kuna teenuse osutamise näidustus ning ravi kestus on reglementeeritud</p>
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik	Patsiendi isikupäral puudub mõju ravi



mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	tulemustele
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks ei ole vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
NA	

### 13. Kasutatud kirjandus

*Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:*

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

*Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 2001, Jul;18(7), 595-598.*

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

1. GAZYVARO omaduste kokkuvõtte ravimiregistris: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_et.pdf)
2. IARC (*International Association of Cancer Registries*) *Global Cancer Observatory* andmebaas GLOBOCAN:  
[http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=101&Itemid=578](http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=101&Itemid=578)
3. **Smith A, Crouch S, Lax S, et al.** Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: subtype analyses from the UK’s Haematological Malignancy Research Network. *British Journal of Cancer*. 2015;112(9):1575-1584. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.94>
4. Päring PubMed andmebaasist otsingusõnadega „obinutuzumab AND rituximab-refractory AND follicular lymphoma“, 5. november 2018
5. **Sehn L et al.** Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):1081-1093.  
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30097-3)
6. **Cheson B et al.** Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(22):2259-2268 <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3656>
7. ESMO (*European Society of Medical Oncology*) follikulaarse lümfoomi ravijuhis 2016:  
<https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Newly-Diagnosed-and-Relapsed-Follicular-Lymphoma>
8. NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) follikulaarse lümfoomi ravijuhis v5 2018:  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.18
----------------------------	----------



<p>Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	<p><i>Jane Lehtmaa</i> <i>Allkirjastatud digitaalselt</i></p>
<p>Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	