

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	L.Puusepa 8, Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	info@hematoloogia.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Mariken Ross
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	617 2177
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Mariken.Ross@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	308R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ <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 ⁶	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<p>2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus <i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i></p>
<p>Taotluse eesmärgiks on CD20-vastase monokloonse antikeha obinutuzumab lisamine tervishoiuteenuskoodi 308R, et parandada esimeses ravireas follikulaarse lümfoomi (FL) diagnoosiga patsientide ravivõimalusi.</p>

<p>3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus</p>	
<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) <i>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.</i></p>	<p>Obinutuzumab kombinatsioonis kemoteraapiaga, millele ravivastuse saavutanud patsientide puhul järgneb säilitusravi obinutuzumabiga on näidustatud eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomi diagnoosiga patsientide raviks.</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>C82</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Mitte-Hodgkini lümfoomid (NHL, <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>) on väga heterogeenne grupp lümfisüsteemi pahaloomulisi kasvaja (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. Sagedamini esinevad alatüübid on difuusne B- suurrakklümfoom, follikulaarne lümfoom, marginaaltooni lümfoom, mantelrakklümfoom ja erinevad T-rakulised lümfoomid.</p> <p>Esmashaigestumine NHLi maailmas on regiooniti 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].</p> <p>Rakutüübi järgi klassifitseeritakse NHLi</p> <ul style="list-style-type: none"> - B-lümfotsüütidest lähtuvad ehk B-raku lümfoomid (85% NHList) - NK (<i>natural killer</i>)/T-lümfotsüütidest lähtuvad ehk NK/T- raku lümfoomid (15% NHList) <p>Progressseerumiskiiruse järgi klassifitseeritakse NHLi</p> <ul style="list-style-type: none"> - aeglased ehk indolentsed - kiired ehk agressiivsed <p>Indolentne lümfoom pole enamasti välja ravitav, 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 on iga järgnev ravidevaheline paus lühem kui eelmine.</p> <p>Vahel ravi alustamisega viivitatakse ning kasutatakse nn. “oota ja vaata” taktikat, mis tähendab jälgimist. Ravi alustatakse alles haiguse progressseerudes või patsiendi elukvaliteeti häirivate sümptomite - lümfisõlmede turse (mis on enamasti, kuid mitte alati, valutu), palavik, öine profuusne higistamine, seletamatu kaalukadu, energiapuudus - esinemisel.</p>	

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

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 monokloonse antikeha rituksimabiga, mis tavaliselt kestab 2 aastat. Säilitusravi aitab säilitada pikemat haigustunnuste puudumist.

Haiguse taasavaldumisel võib kaaluda sama raviskeemi, mis eelnevalt andis tulemust, kui ravi vaheline aeg on olnud piisavalt pikk, või kasutatakse kombinatsioonravi uute ravimitega.

Follikulaarne lümfoom (FL) on B-lümfotsüütidest lähtuv indolentne lümfoom, mis võib tekkida mistahes eas, kuid keskmine iga diagnoosimisel on 60 aastat.

Põhjalikud epidemioloogilised andmed follikulaarse lümfoomi kohta Eestis puuduvad. Võttes aluseks teiste riikide andmed võiks Eestis olla hinnanguliselt 40 esmast FL juhtu aastas.

2015. aastal publitseeriti Ühendkuningriigi (rahvaarv ligi 66,65 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 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 [4] alusel on Eestis aastatel 2013 kuni 2017 keskmiselt 212 Mitte-Hodgkini lümfoomi esmasjuhtu aastas. Võttes follikulaarse lümfoomi osakaaluks 18,6%, saaksime 39 esmasjuhtu aastas.

Põhja-Eesti Regionaalhaiglas on 2020 a diagnoositud 24 FL esmajuhtu ja TÜKs 9, mis on korrelatsioonis Euroopa üldstatistiliste andmetega. Esmaselt diagnoositud patsientidest on vajanud immuunkemoteraapia alustamist samal aastal 9 PERH ja 4 TÜK patsienti.

Kehtivas tervishoiuteenuste loetelus on follikulaarse lümfoomi (teenuskood 308R iNHL) esmavaliku raviks rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga. Lisaks rituksimabile on FL ravis registreeritud obinutuzumab, mis on näidanud randomiseeritud kontrollitud uuringus paremat efektiivsust kui praegune standardravi. Sellest lähtuvalt esitame taotluse obinutuzumabi lisamiseks tervishoiuteenuste nimekirja esmavaliku raviks follikulaarse lümfoomiga patsientidele.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimise ning 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).

Käesolevas taotluses refereeritakse obinutuzumabi eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomi näidustuse registreerimise aluseks olevat uuringut BO21223/GALLIUM (ClinicalTrials.gov registreerimisnumber NCT01332968).

GALLIUM on rahvusvaheline mitmekeskuseline avatud disainiga randomiseeritud III faasi uuring, milles hinnati obinutuzumabi ja keemiaravi kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust võrreldes rituksimabi ja keemiaravi kombinatsiooniga eelnevalt ravimata indolentse mitte-Hodgkini lümfoomiga (follikulaarne lümfoom või marginaaltooni lümfoom) patsientidel.

Järgnevalt on esitatud GALLIUM uuringu follikulaarse lümfoomi alarühma andmed (1390-st uuringusse kaasatud patsiendist oli 1202 ehk 86% follikulaarse lümfoomi diagnoosiga).

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

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

Uuringusse kaasati 1202 täiskasvanud patsienti,

- kellel esines biopsiaga kinnitatud CD20-positiivne follikulaarne lümfoom (aste 1...3a), mida ei olnud eelnevalt ravitud,
- kellel oli kaugelearenenud haigus (III või IV staadiumis või II staadiumi massiivne haigus tuumori diameetriga ≥ 7 cm),
- kellel esines vähemalt üks kahemõõtmeliselt hinnatav kolle,
- kelle *Eastern Cooperative Oncology Group* sooritusvõime skoor (ECOG PS) oli 0-2,
- kelle hematoloogiline funktsioon oli adekvaatne,
- kellele oli näidustatud ravi vastavalt *Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires* (GELF) kriteeriumitele.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas obinutuzumabi kombinatsioonis keemiaraviga (obinutuzumab-keemiaravi; n=601) või rituksimabi kombinatsioonis keemiaraviga (rituximab-keemiaravi; n=601). Keemiaraviks kasutati standardset CHOP (tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoloon) või CVP (tsüklofosfamiid, vinkristiin ja prednisoloon) skeemi või bendamustiini.

Induktsioonraviga täieliku või osalise ravivastuse saavutanud patsientidel (obinutuzumab-keemiaravi ja rituximab-keemiaravi rühmas vastavalt n=539 ja n=527) järgnes säilitusravi obinutuzumabi või rituksimabiga kahe aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni.

Patsiendid stratifitseeriti keemiaravi skeemi, follikulaarse lümfoomi rahvusvahelise prognostilise indeksi (FLIPI) riskigrupi ja geograafilise piirkonna järgi.

Kaasatud patsientide mediaanvanus oli 59 aastat, 53,2% patsientidest olid naised. Patsientide ravieelsed demograafilised ja haigust iseloomustavad näitajad, sh

prognostilised tunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalus:

Tunnus*	Obinutuzumab-keemia (n = 601)	Rituximab-keemia (n = 601)
Vanus (aastat)		
Mediaanväärtus (vahemik)	60 (26-88)	58 (23-85)
Sugu		
Mehed	283 (47,1)	280 (46,6)
Naised	318 (52,9)	321 (53,4)
Kehakaal (kg)		
Mediaanväärtus (vahemik)	75,0 (35,3-155,0)	74,0 (32,4-158,0)
Kehapindala (m ²)		
Mediaanväärtus (vahemik)	1,8 (1,2-2,6)	1,8 (1,1-2,8)
Ann Arbori staadium diagnoosimisel		
II	41 (6,8)	44 (7,3)
III	208 (34,6)	209 (34,8)
IV	339 (56,4)	336 (55,9)
FLIPI riski grupp		
Madal risk (skoor 0-1)	128 (21,3)	125 (20,8)
Keskmine risk (skoor 2)	224 (37,3)	223 (37,1)
Kõrge risk (skoor 3-5)	249 (41,4)	253 (42,1)
Süsteemsed „B“-sümptomid	201/601 (33,4)	206/600 (34,3)
Luuüdi haaratus	318/592 (53,7)	295/598 (49,3)
Ekstranodaalne haaratus	392 (65,2)	396 (65,9)
Suure kasvajamassiga haigus (<i>bulky disease</i>) (≥7 cm)	255/600 (42,5)	271/600 (45,2)
Aeg esmasest diagnoosist randomiseerimiseni (kuud)		
Mediaanväärtus (vahemik)	1,5 (0,1-121,6)	1,4 (0,0-168,1)
Keemiaravi skeem		
Bendamustiin	345 (57,4)	341 (56,7)
CHOP	195 (32,4)	203 (33,8)
CVP	61 (10,1)	57 (9,5)

* n (%), kui ei ole märgitud teisiti.

57,1% patsientidest sai keemiaravina bendamustiini, 33,1% CHOP ja 9,8% CVP. Patsientide jaotus kemoterapia skeemide lõikes oli kahes ravirühmas sarnane.

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

Obinutuzumab kombinatsioonis keemiaraviga

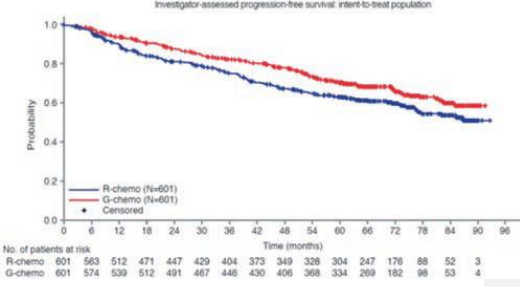
Induktsioonravi (obinutuzumab-keemiaravi)

Sõltuvalt keemiaravi skeemist manustati patsientidele 6-8 kombinatsioonravi tsüklit:

- 1) bendamustiini kasutamisel kuus 28-päevast tsüklit
 - 1000 mg obinutuzumabi intravenoosselt 1. tsükli 1., 8. ja 15. päeval ning 2.-6. tsükli 1. päeval JA
 - 90 mg/m² bendamustiini intravenoosselt 1.-6. tsükli 1. ja 2. päeval;

	<p>2) CHOP ja CVP skeemi korral kaheksa 21-päevast tsükli</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1000 mg obinutuzumabi intravenoosselt 1. tsükli 1., 8. ja 15. päeval ning 2.-8 tsükli 1. päeval <u>JA</u> - standardse skeemiga CHOP (6 tsükli) <u>VÕI</u> - standardse skeemiga CVP (8 tsükli). <p><u>Säilitusravi obinutuzumabiga</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1000 mg obinutuzumabi intravenoosselt iga 2 kuu järel kahe aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni.
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga <u>Induksioonravi (rituksimab-keemiaravi)</u> Sõltuvalt keemiaravi skeemist manustati patsientidele 6-8 kombinatsioonravi tsükli:</p> <p>1) bendamustiini kasutamisel kuus 28-päevast tsükli</p> <ul style="list-style-type: none"> - 375 mg/m² rituksimabi intravenoosselt 1.-6. tsükli 1. päeval <u>JA</u> - 90 mg/m² bendamustiini intravenoosselt 1.-6. tsükli 1. ja 2. päeval; <p>2) CHOP ja CVP skeemi korral kaheksa 21-päevast tsükli</p> <ul style="list-style-type: none"> - 375 mg/m² rituksimabi intravenoosselt 1.-8. tsükli 1. päeval <u>JA</u> - standardse skeemiga CHOP (6 tsükli) <u>VÕI</u> - standardse skeemiga CVP (8 tsükli). <p><u>Säilitusravi rituksimabiga</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 375 mg/m² rituksimabi intravenoosselt iga 2 kuu järel kahe aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni.
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Patsientide raviperiood kestis umbes 2,5 aastat (induksioonravi ~5,5 kuud ja sellele järgnev säilitusravi 2 aastat).</p> <p>Andmete esmane analüüs toimus planeeritult, kui progressioonivaba elulemuse analüüsiks vajalikust 370-st sündmusest (haiguse progressiooni, taastekke või surma juhust) oli raporteeritud ~67%. Esmasesse efektiivsuse vaheanalüüsi kaasati andmed 31.01.2016 seisuga, mil patsientide <u>jälgimisaja mediaan oli 34,5 kuud.</u>⁵</p> <p>Kaasajastatud andmeanalüüse on viidud läbi 3 korral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - andmed seisuga 10.09.2016, <u>jälgimisaja mediaan 41,1 kuud</u> (+ ~6 kuud vrs esmane analüüs),⁶

	<ul style="list-style-type: none"> - andmed seisuga 12.02.2018, <u>jälgimisaja mediaan 57,3 kuud</u> (+ ~23 kuud <i>vrs</i> esmane analüüs),⁷ - andmed seisuga 31.10.2019, <u>jälgimisaja mediaan 76,5 kuud</u> (+ ~42 kuud <i>vrs</i> esmane analüüs).⁸ 																																	
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Urijate poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS-INV), mis oli defineeritud kui aeg randomiseerimisest kuni haiguse progressiooni, taastekke (relapsi) või mistahes põhjusel surmani.</p>																																	
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Andmete esmasel analüüsil leiti, et obinutuzumabi-põhise kemoterapiaga kaasnes oluliselt madalam haiguse progresseerumise, taastekke või surma risk kui rituximabi-põhise kemoterapiaga:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Urijate poolt raporteeritud haiguse progresseerumise, relapsi või surma juhtumite arv oli obinutuzumab-keemiaravi rühmas oluliselt madalam kui rituximab-keemiaravi rühmas (vastavalt 101 patsienti [16,8%] ja 144 patsienti [24,0%]); risk haiguse progressiooniks, taastekkeks või surmaks oli obinutuzumab-keemiaravi rühmas 34% madalam kui rituximab-keemiaravi rühmas; - PFS-INV oli obinutuzumab-keemiaravi rühmas oluliselt pikem kui rituximab-keemiaravi rühmas (hinnanguline 3 aasta PFS vastavalt 80,0% ja 73,3%; haiguse progresseerumise, taastekke või surma riski suhe oli 0,66 (95% CI 0,51-0,85; P=0,001).⁵ <div data-bbox="584 1279 1110 1536" data-label="Figure"> <p>A Progression-free Survival</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>No. at Risk</th> <th>0</th> <th>6</th> <th>12</th> <th>18</th> <th>24</th> <th>30</th> <th>36</th> <th>42</th> <th>48</th> <th>54</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Obinutuzumab-based chemotherapy</td> <td>601</td> <td>570</td> <td>536</td> <td>502</td> <td>405</td> <td>278</td> <td>168</td> <td>75</td> <td>13</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Rituximab-based chemotherapy</td> <td>601</td> <td>562</td> <td>505</td> <td>463</td> <td>378</td> <td>266</td> <td>160</td> <td>68</td> <td>10</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Ka kõigi järgnevate andmeanalüüside tulemused olid esmase analüüsiga väga sarnased – 3, 4 ja 5 aasta PFS-INV oli obinutuzumab-keemiaravi rühmas püsivalt ja kliiniliselt oluliselt parem kui rituximab-keemiaravi rühmas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 41,1-kuise mediaaniga jälgimisperioodi järel oli 3 aasta PFS määr obinutuzumab-keemiaravi rühmas oluliselt pikem kui rituximab-keemiaravi rühmas – vastavalt 82% (95% CI 78-85) ja 75% 	No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	Obinutuzumab-based chemotherapy	601	570	536	502	405	278	168	75	13	0	Rituximab-based chemotherapy	601	562	505	463	378	266	160	68	10	0
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54																								
Obinutuzumab-based chemotherapy	601	570	536	502	405	278	168	75	13	0																								
Rituximab-based chemotherapy	601	562	505	463	378	266	160	68	10	0																								

	<p>(95% CI 71-78) (HR 0,68; 95% CI 0,54-0,87; P=0,0016);⁶</p> <ul style="list-style-type: none"> - 57,3-kuise mediaaniga jälgimisperioodi järel oli 4 aasta PFS määr obinutuzumab-keemiaravi rühmas 78,1% (95% CI 74,4-81,3) ja rituximab-keemiaravi rühmas 67,2% (95% CI 63,1-71,0) (HR 0,73; 95% CI 0,59-0,90; p=0,0034);⁷ - 76,5-kuise mediaaniga jälgimisperioodi järel oli 5 aasta PFS määr obinutuzumab-keemiaravi rühmas 70,5% (95% CI 66,4-74,1) ja rituximab-keemiaravi rühmas 63,2% (95% CI 59,0-67,1) (HR 0,76; 95% CI 0,62-0,92; p=0,0043).⁸  <p>No. of patients at risk</p> <table border="1"> <tr> <td>R-chemo</td> <td>601</td> <td>563</td> <td>512</td> <td>471</td> <td>447</td> <td>429</td> <td>404</td> <td>373</td> <td>349</td> <td>328</td> <td>304</td> <td>247</td> <td>178</td> <td>88</td> <td>52</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>G-chemo</td> <td>601</td> <td>574</td> <td>539</td> <td>512</td> <td>491</td> <td>467</td> <td>446</td> <td>430</td> <td>406</td> <td>368</td> <td>334</td> <td>269</td> <td>182</td> <td>98</td> <td>53</td> <td>4</td> </tr> </table> <p>Obinutuzumabi-põhise ravi paremus rituksimabi-põhise ravi üle ilmnes sarnaselt kõigi kolme kasutatud keemiaravi skeemi korral.⁶</p> <p>Subgrupianalüüsil olid PFS-INV tulemused alarühmades (IPI, FLIPI, massiivne haigus, ravielsed süsteemsed sümptomid, ravielsed Ann Arbor staadium ja ECOG) üldiselt kooskõlas koondpopulatsioonis täheldatud tulemustega, kinnitades üldtulemuse stabiilsust.⁵</p> <p>Halvema progressioonijärgse elulemusega seostuvat haiguse varast progresseerumist (esimese 24 kuu jooksul) esines obinutuzumab-keemiaravi rühmas oluliselt vähem kui rituximab-keemiaravi rühmas (vastavalt 9,2%-l ja 16,3%-l patsientidest); keskmine riski vähenemine 47,6% (95% CI 27,1-62,4).⁹</p>	R-chemo	601	563	512	471	447	429	404	373	349	328	304	247	178	88	52	3	G-chemo	601	574	539	512	491	467	446	430	406	368	334	269	182	98	53	4
R-chemo	601	563	512	471	447	429	404	373	349	328	304	247	178	88	52	3																			
G-chemo	601	574	539	512	491	467	446	430	406	368	334	269	182	98	53	4																			
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</p>	<p>Teisesteks tulemusnäitajateks olid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sõltumatu hindamiskogu poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS-IRC), - üldine ravivastus (OR) induktsioonravi lõpus (EOI), - üldine elulemus (OS), - (haiguse progressiooni, relapsi ja surma) juhtumiteta elulemus (EFS), - haigusevaba elulemus (DFS), - ravivastuse kestus (DoR), 																																		

	<ul style="list-style-type: none"> - aeg järgmise lümfoomivastase ravini (<i>time to new antilymphoma treatment</i>, TTNALT) ja - ohutus.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Obinutuzumab-keemiaravi rühmas täheldati kõigil analüüsidel rituximab-keemiaravi rühmast oluliselt pikemat sõltumatu hindamiskogu poolt hinnatud progressioonivaba elulemust (PFS-IRC) (risk progressiooniks, relapsiks või surmaks oli obinutuzumab-keemiaravi rühmas 28-34% väiksem kui rituximab-keemiaravi rühmas) ning aega järgmise lümfoomivastase ravini (risk uue ravi alustamiseks oli obinutuzumab-keemiaravi rühmas 28-32% väiksem kui rituximab-keemiaravi rühmas). Teised <i>time-to-event</i> tulemusnäitajad (EFS, DFS, DoR) olid toetavad.⁵⁻⁸</p> <p>Ravivastuste määrad (OR) ja üldine elulemus (OS) olid obinutuzumab-keemiaravi ja rituximab-keemiaravi rühmades sarnased. Obinutuzumab-keemiaravi rühmas esines küll numbriliselt vähem surmajuhtumeid kui rituximab-keemiaravi rühmas, kuid uuring ei olnud rühmadevahelise OS erinevuse tuvastamiseks piisava võimsusega ning tingituna haiguse indolentsest loomusest ja (sellest tulenevast) surmajuhtude väiksest arvust on OS andmed ka 5 aasta analüüsil jätkuvalt ebaküpsed.⁵⁻⁸</p>

Efektiivsuse tulemused ITT populatsioonis olid järgmised:

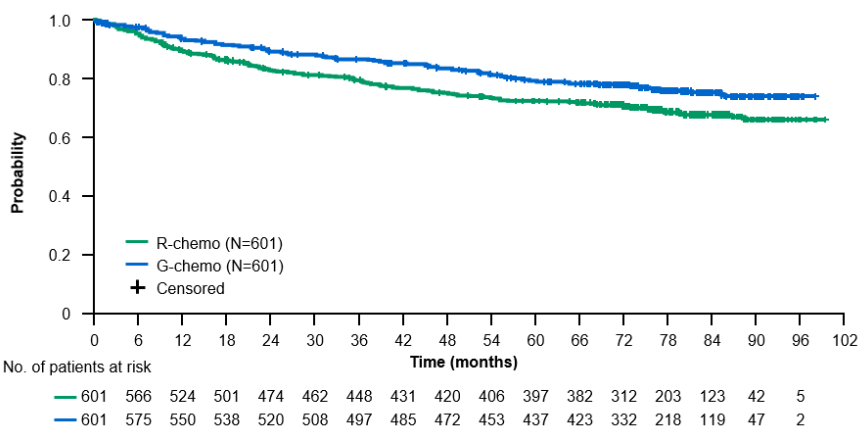
	Esmane analüüs (31.01.2016 seisuga)⁵		Hiliseim (5 aasta) analüüs (31.10.2019 seisuga)⁸	
	Obinutuzumab-keemia (n = 601)	Rituximab-keemia (n = 601)	Obinutuzumab-keemia (n = 601)	Rituximab-keemia (n = 601)
	Jälgimisaja mediaan 35 kuud	Jälgimisaja mediaan 34 kuud	Jälgimisaja mediaan 76,5 kuud	
Uurijate hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS-INV) (esmane tulemusnäitaja)				
Progressiooni, relapsi, surma juhtumitega patsientide arv (%)	101 (16,8)	144 (24,0)		
Hinnanguline 3 / 5 aasta PFS, % [95% CI]	80,0 [75,9; 83,6]	73,3 [68,8; 77,2]	70,5 [66,4; 74,1]	63,2 [59,0; 67,1]
HR progressiooniks, relapsiks või surmaks [95% CI]	0,66 [0,51; 0,85]		0,76 [0,62; 0,92]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest)	0,001		0,0043	
IRC hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS-IRC)				
Progressiooni, relapsi, surma juhtumitega patsientide arv (%)	93 (15,5)	125 (20,8)		
Hinnanguline 3 aasta PFS, % [95% CI]	81,9 [77,9; 85,2]	77,9 [73,8; 81,4]		
HR progressiooniks, relapsiks või surmaks [95% CI]	0,71 [0,54; 0,93]			
p-väärtus (logaritmiline astaktest)	0,01			
Ravivastus induktsioonravi lõpus, uurija hinnangul				
Täielik või osaline ravivastus (PR+CR)	532 (88,5)	522 (86,9)		

Ravivastuse määra erinevus, protsendipunktid [95% CI]	1,6 [-2,1; 5,5]			
p-väärtus (Cochran-Mantel-Haenszeli test)	0,33			
Täielik ravivastus (CR)	117 (19,5)	143 (23,8)		
Ravivastuse määra erinevus, protsendipunktid [95% CI]	-4,3 [-9,1; 0,4]			
p-väärtus (Cochran-Mantel-Haenszeli test)	0,07			
Ravivastuse kestus (DoR) täieliku või osalise ravivastusega patsientidel, uurija hinnangul				
Progressiooni, relapsi, surma juhtumitega patsientide arv/koguarv (%)	88/571 (15,4)	124/567 (21,9)		
HR progressiooniks, relapsiks või surmaks [95% CI] ‡	0,66 [0,50; 0,87]			
Haigusevaba elulemus (DFS) täieliku ravivastusega patsientidel, uurija hinnangul				
Progressiooni, relapsi, surma juhtumitega patsientide arv/koguarv (%)	27/298 (9,1)	33/281 (11,7)		
HR progressiooniks, relapsiks või surmaks [95% CI] ‡	0,81 [0,48; 1,35]			
Sündmusteta elulemus (EFS), uurija hinnangul				
Progressiooni, relapsi, surma või uue lümfoomivastase ravi alustamise juhtumitega patsientide arv (%)	112 (18,6)	159 (26,5)		
HR progressiooniks, relapsiks, surmaks või uue lümfoomivastase ravi alustamiseks [95% CI]	0,65 [0,51; 0,83]			
p-väärtus (logaritmiline astaktest)	<0,001			
Järgmise lümfoomivastase ravi alustamine (TTNALT)				
Uut lümfoomivastast ravi alustanud patsientide arv (%)	80 (13,3)	111 (18,5)		
Hinnanguline 3 / 5 aastaga uut lümfoomivastast ravi alustanud patsientide osakaal, % [95% CI]	87,1 [84,0; 89,6]	81,2 [77,6; 84,2]	79,7 [76,1; 82,7]	72,9 [69,1; 76,4]
HR [95% CI]	0,68 [0,51; 0,91]		0,72 [0,57; 0,90]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest)	0,009		0,0039	
Üldine elulemus (OS)				
Juhtumiga patsientide arv (%)	35 (5,8)	46 (7,7)		
Hinnanguline 3 / 5 aasta pärast elus olevate patsientide osakaal, % [95% CI]	94,0 [91,6; 95,7]	92,1 [89,5; 94,1]	90,2 [87,5; 92,4]	89,4 [86,6; 91,6]
HR [95% CI]	0,75 [0,49; 1,17]		0,87 [0,62; 1,22]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest)	0,21		0,41	

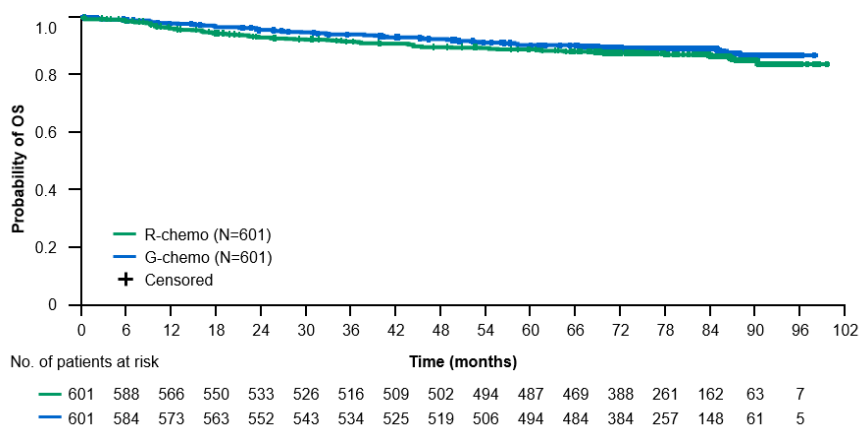
HR - riski suhtarv; CI - usaldusvahemik

‡ P-väärtust ei arvatatud (vastavalt protokollile)

Time-to-next anti-lymphoma treatment: G-chemo versus R-chemo



Overall survival: G-chemo versus R-chemo



Lisaanalüüsidel näidati obinutuzumab-keemiaravi paremust vrs rituximab-keemiaravi minimaalse jääktuumori (MRD) negatiivsuse ja PET-CR staatuse saavutamisel.

Obinutuzumab-keemiaravi rühmas saavutas induktsioonravi keskel ja lõpus **negatiivse MRD staatuse** enam patsiente kui rituximab-keemiaravi rühmas, viidates, et obinutuzumab-keemiaravi induktsioonraviga kaasneb kiirem ja efektiivsem tuumorirakkudest vabanemine kui R-kemo induktsioonraviga:

- Induktsioonravi keskel oli negatiivse MRD staatusega patsiente obinutuzumab-keemiaravi rühmas 94,3% ja rituximab-keemiaravi rühmas 88,9%; p=0,013;
- Induktsioonravi lõpus oli negatiivse MRD staatusega patsiente obinutuzumab-keemiaravi rühmas 92,0% ja rituximab-keemiaravi rühmas 84,9%; p=0,0041;
- Patsientidest, kellel oli induktsioonravi lõpus MRD positiivne, oli MRD alla kvantifitseerimispiiri 100%-l obinutuzumab-keemiaravi ja 63%-l rituximab-keemiaravi rühma patsientidel.¹⁰

Induktsioonravi lõpus oli IHP 2007 kriteeriumite põhjal **PET täieliku ravivastuse** saavutanud patsiente obinutuzumab-keemiaravi rühmas oluliselt enam kui rituximab-keemiaravi rühmas:

- obinutuzumab-keemiaravi rühmas 212/297 ehk 71,4% (95% CI 65,9–76,5) ja rituximab-keemiaravi rühmas 178/298 ehk 59,7% (95% CI 53,9–63,4), p=0,0056.¹¹

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$) ⁵	<ul style="list-style-type: none"> - Infusiooniga seotud reaktsioonid - Neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia - Iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, oksendamine, isutus, kõhuvalu - Väsimus, palavik, külmavärinad - Ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüngiit, kuseteede infektsioon

	<ul style="list-style-type: none"> - Peavalu, liigesvalu, seljavalu - Köha, düspnoe, orofarüngeaalne valu - Lööve, nahasügelus, alopeetsia - Unetus
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ¹	<ul style="list-style-type: none"> - Suu herpes, riniit, farüingiit, kopsuinfektsioon, gripp - Naha basaalkrak-kartsinoom - Febriilne neutropeenia - Tuumori lüüsi sündroom, hüperurikeemia, hüpokaleemia - Depressioon, ärevus - Kodade virvendusarütmia, hüpertensioon - Ninakinnisus, rinorröa, orofarüngeaalne valu - Düspepsia, hemorroidid - Ekseem - Lihas-skeleti rindkerevalu, luuvalu - Düsuuria, kusepidamatus - Rindkerevalu - Kehakaalu tõus
Rasked kõrvaltoimed ⁵	<p>GALLIUM uuringus obinutuzumabi saanud patsientidest esines $\geq 2\%$-l järgmisi raskeid kõrvaltoimeid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutropeenia, leukopeenia, febrilne neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia - Infusiooniga seotud reaktsioonid - Pneumoonia - Düspnoe - Hüpertensioon
Võimalikud tüsistused	<p>Infusiooniga seotud reaktsioonid Tuumori lüüsi sündroom Neutropeenia ja/või trombotsütopeenia Infektsioonid</p>

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.

Infusiooniga seotud reaktsioonide (IRR) riski vähendamiseks eelneb obinutuzumabi infusioonile (analoogselt rituksimabiga) premedikatsioon glükokortikosteroidi, antihistamiinikumi ja antipüreetikumiga. IRR-de ravi sõltub reaktsiooni raskusest. Kerged ja keskmise raskusega reaktsioonid tavaliselt ravi ei vaja ja taanduvad infusiooni aeglustamise või ajutise peatamise järgselt. Raske või eluohtliku reaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon otsekohe lõpetada ja patsient peab saama sobivat ravi (adrenaliin, antihistamiinikumid, kortikosteroidid, kopsude kunstlik ventilatsioon vm). Eluohtliku reaktsiooniga patsientidel tuleb ravi obinutuzumabiga alaliselt lõpetada. Raskete reaktsioonide korral võib ravi jätkata ja infusiooni uuesti alustada alles pärast kõigi sümptomite taandumist ning vähendatud kiirusega.

Tuumori lüüsi sündroomi (TLS) ennetamiseks rakendatakse enne obinutuzumab-ravi alustamist tavapärasteid profülaktilisi meetmeid: piisavat hüdratatsiooni ja urikostaatikume (nt allopurinooli). TLS-i väljakujunemisel võib olla vaja manustada rasburikaasi (THT kood 490R). Patsientidel, kellel on kõrgem risk TLS-i tekkeks (nt suure kasvajakoomuse ja/või suure tsirkuleerivate lümfotsüütide

<p>arvu ja/või neerukahjustuse korral), võidakse kaaluda rasburikaasi profülaktilist kasutamist (THT kood 490R).</p> <p><u>Raske või eluohtliku neutropeenia ja/või trombotsütopeenia</u> korral tuleks kaaluda obinutuzumabi annuse edasilükkamist. Vajalik võib olla verepreparaatide (st trombotsüütide) ülekanne, sügava neutropeenia korral ka ravi granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktoriga (filgrastiim, THT kood 304R).</p> <p><u>Infektsioonide</u> ravi toimub vastavalt konkreetsele infektsioonile ja kohalikule ravipraktikale. Vastavalt olukorrale võib olla vaja kasutada nt antiviraalseid, antibakteriaalseid ravimeid ja/või sümptomaatilist ravi. Obinutuzumab-ravi ajal tuleks kaaluda infektsioonivastast profülaktikat. Aktiivse raske infektsiooni esinemisel ei tohi obinutuzumabi manustada.</p>
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas</p> <p><i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i></p> <p>Ei ole kohane - tõendus põhise andmed kliiniliste uuringute alusel on olemas ja eespool kirjeldatud.</p>

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega			
<p>5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu</p> <p><i>Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.</i></p>			
<p>Alternatiivi liik</p> <p><i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i></p>	<p>Alternatiiv</p> <p><i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i></p>	<p>Lisaselgitus / märkused</p> <p><i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i></p>	
<p>Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur 308R</p>	<p>FL esimese valiku ravis kasutatakse rituksimabi kombinatsioonis keemiaraviga (R-CHOP,R-CVP, R-B)</p>	<p>Raviskeem peab sisaldama monokloonset antikeha.</p>	
<p>5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes</p> <p><i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i></p>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. ESMO	2016 (ravijuhis koostatud enne obinutuzumabi vastava müügiloa kinnitamist sept, 2017)	Ravijuhises soovitatakse FL 1 reas rituksimabi kombinatsioonis keemiaravi skeemidega: CHOP, B või CVP	1B
2. NCCN	versioon 4, 2020 uuendatakse jooksvalt	Eelistatud raviskeemid FL induktsioonravi esimeses reas:	2A

		<ul style="list-style-type: none"> - bendamustin + obinutuzumab või rituksimab; - CHOP + obinutuzumab või rituksimab; - CVP + obinutuzumab või rituksimab; - lenalidomid + rituksimab - lenalidomid + obinutuzumab obinutuzumab raviridades (ei ole eraldi juhust rituksimab-refraktaarsete korral). Teised soovitatud raviskeemid on: - lenalidomid + obinutuzumab; - bendamustiin+obinutuzumab; - rituksimab <p>Eelistatud raviskeemid säilitusraviks</p> <ul style="list-style-type: none"> - rituksimab monoteerapiana - obinutuzumab monoteerapiana 	
<p>5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
<p>Taotletava raviskeemi - obinutuzumab ja keemiaravi kombinatsiooni - alternatiiviks follikuläse lümfoomi esmavaliku ravis on praegu tervishoiuteenuste loetelu koodis 308R sisalduv rituksimabi ja keemiaravi kombinatsioon.</p> <p>GALLIUM uuringus näidati obinutuzumab-keemiaravi ja rituximab-keemiaravi skeemide otsesel võrdlusel, et:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uurijate hinnatud PFS (esmane tulemusnäitaja) oli obinutuzumab-keemiaravi rühmas kõikidel analüüsidel (EoI, 3 aasta, 4 aasta, 5 aasta PFS) püsivalt ja kliiniliselt oluliselt parem kui rituximab-keemiaravi rühmas <ul style="list-style-type: none"> o risk haiguse progressiooniks, taastekkeks või surmaks oli obinutuzumab-keemiaravi rühmas 24-34% madalam kui rituximab-keemiaravi rühmas; o obinutuzumabi-põhise ravi paremus rituksimabi-põhise ravi üle ilmnis samaselt kõigi kasutatud keemiaravi skeemide korral; o risk haiguse varaseks progresseerumiseks, mis seostub halvema progressioonijärgse elulemusega, oli obinutuzumab-keemiaravi rühmas 47,6% väiksem kui rituximab-keemiaravi rühmas; - Ka IRC hinnatud PFS oli obinutuzumab-keemiaravi rühmas kõigil analüüsidel rituximab-keemiaravi oluliselt pikem; risk haiguse progressiooniks, relapsiks või surmaks oli obinutuzumab-keemiaravi rühmas 28-34% väiksem kui rituximab-keemiaravi rühmas; - Aeg järgmise lümfoomivastase ravini oli obinutuzumab-keemiaravi rühmas kõigil analüüsidel rituximab-keemiaravi rühmast oluliselt pikem; risk uue ravi alustamiseks oli obinutuzumab-keemiaravi rühmas 28-32% väiksem kui rituximab-keemiaravi rühmas; - Kuigi obinutuzumab-keemiaravi rühmas esines numbriliselt vähem surmajuhtumeid kui rituximab-keemiaravi rühmas, oli üldine elulemus obinutuzumab-keemiaravi ja rituximab- 			

keemiaravi rühmades sarnane (tingituna haiguse indolentsest loomusest ja sellest tulenevast surmajuhtude vähesusest on OS andmed ka 5 aasta analüüsil jätkuvalt ebaküpsed);

- Ravivastuste määrad olid obinutuzumab-keemiaravi ja rituximab-keemiaravi rühmades sarnased;
- obinutuzumab-keemiaravi on rituximab-keemiaravi efektiivsem minimaalse jääktuumor (MRD) negatiivsuse ja PET-CR staatuse saavutamisel;
- uusi obinutuzumabi ohutusega seotud signaale uuringust ei ilmnunud.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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

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

Enne iga ravikuuri manustamist teostatakse patsiendil tavapärase vereanalüüsid, hinnatakse patsiendi üldseisundit.

Obinutuzumabi valmistab ette tervishoiutöötaja aseptilist tehnikat kasutades, eemaldades viaalist 40 ml kontsentrati ja lahjendades naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust sisaldavates polüvinüülkloriidist (PVC) või mitte-PVC polüolefiinist infusioonikottides.

Enne iga obinutuzumab infusiooni tuleb rakendada premedikatsiooni: intravenoosne korikosteroid (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 parasetamooli) ja antihistamiinne ravim (näiteks 50 mg difenhüdramiini) – tabletid tuleb sisse võtta vähemalt 30 min enne obinutuzumabi infusiooni.

Tuumorilüüsi sündroomi leevendamiseks/vältimiseks tuleb suure kasvajakoomusega patsientidel (tsirkuleerivate lümfotsüütide hulk $> 25 \times 10^9/L$) alustada hüdratsiooniga 12...24 tundi enne ravimi manustamist ning ordineerida urikostaatikum (allopurinool). Patsienti tuleb jälgida (eriti 1. infusiooni ajal/järel) allergiliste- või ülitundlikkusreaktsioonide suhtes, südame rütmihäirete jt vaskulaarsete probleemide suhtes ning peab olema valmis erakorraliste meetmete rakendamiseks.

Obinutuzumabi 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 manustatav 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 piirkondlik haigla, kus on tingimused ja kogemused raviks monokloonsete antikehadega ning keemiaravi läbiviimiseks.</p> <p>Eestis saab praegu käesolevat raviteenust osutada kahes raviasutuses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Onkoloogia- ja hematoloogiakliinik - SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Hematoloogia-onkoloogiakliinik 													
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>Teenuse osutamine toimub kas 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>Obinutuzumabi annused FL induktsioon- ja säilitusravi ajal:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td rowspan="3" style="width: 20%;">1 tsüklil</td> <td style="width: 30%;">1. päev</td> <td style="width: 50%;">1000 mg</td> </tr> <tr> <td>8. päev</td> <td>1000 mg</td> </tr> <tr> <td>15. päev</td> <td>1000 mg</td> </tr> <tr> <td>2.-6. või 2.-8. tsüklil</td> <td>1. päev</td> <td>1000 mg</td> </tr> <tr> <td>Säilitusravi</td> <td>Iga 2 kuu järel 2 aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabub enne)</td> <td>1000 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Induktsioonravi kestus</u> Ühe patsiendi induktsioonravi kestus obinutuzumabiga sõltub koos manustatavast kemoterapiast:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kombinatsioonis bendamustiiniga kuni kuus 28-päevast ravitsükli - kombinatsioonis tsüklofosfamidi, doksorubitsiini, vinkristiini, prednisolooniga (CHOP) kuni kuus 21-päevast ravitsükli - kombinatsioonis tsüklofosfamidi, vinkristiini ja prednisooni/prednisolooni/metüülprednisolooniga (CVP) kuni kaheksa 21-päevast tsükli <p><u>Säilitusravi</u> Patsiendid, kes saavutavad täieliku või osalise</p>	1 tsüklil	1. päev	1000 mg	8. päev	1000 mg	15. päev	1000 mg	2.-6. või 2.-8. tsüklil	1. päev	1000 mg	Säilitusravi	Iga 2 kuu järel 2 aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabub enne)	1000 mg
1 tsüklil	1. päev		1000 mg											
	8. päev		1000 mg											
	15. päev	1000 mg												
2.-6. või 2.-8. tsüklil	1. päev	1000 mg												
Säilitusravi	Iga 2 kuu järel 2 aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabub enne)	1000 mg												

	ravivastuse induktsioonravi toimel obinutuzumab ja kemoterapia kombinatsiooniga (CHOP, CVP või bendamustiin), jätkavad säilitusravi ainult obinutuzumabiga annuses 1000 mg üks kord iga 2 kuu järel 2 aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabub enne). Maksimaalselt 11 infusiooni
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	<i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>
	Teenust osutavad spetsialiseerunud hematoloogid ja manustavad keemiaravi väljaõppe saanud õed. Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	<i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>
	Teenuse osutajad omavad valmisolekut ja vastavasisulist väljaõpet teenuse rakendamiseks

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Teenust ei ole Eestis osutatud
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

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

2. aasta	13	6	78
3. aasta	13	6	78
4. aasta	13	6	78

9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

Ühe patsiendi kohta keskmiselt 6 ravijuhtu aastas. Maksimaalselt 9 ravikuuri (6 induksioonravi + 3 säilitusravi), minimaalselt 3 kuuri (ravi algus detsembris).

Euroopa üldstatistiliste andmete järgi võiks Eestis olla ca 40 follikullaarset lümfoomi (C82.1) esmajuhtu aastas.

Täpsed statistilised andmed Eesti kohta puuduvad. Põhja-Eesti Regionaalhaiglas on 2020 a diagnoositud 24 esmajuhtu ja TÜKs 9, mis on korrelatsioonis Euroopa üldstatistiliste andmetega. Esmaselt diagnoositud patsientidest on vajanud immuunkemoteraapia alustamist samal aastal 9 PERH ja 4 TÜK patsienti.

Aastate lõikes ei ole suurenevat haiguse leviku tendentsi Eestis oodata.

Commented [RK-P1]: Keskmiselt 5 ravijuhtu aastas. Maksimaalselt 9 infusiooni (6.ravikuuri induksioon ravi +3 säilitusravikuuri) Minimaalselt 3 infusiooni (1.ravikuur), kui ravi algus detsembrikuus. Need arvutused peavad paika selle juhul, kui patsient saab ravi iga 28.päeva tagant ehk siis ravi kombinatsioonis Bendamustiiniga.

Commented [RK-P2R1]:

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

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

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Hematoloogia	66,6%
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Hematoloogia	33,3%

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövoimetusele

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Lisanduvad tervishoiuteenused ei erine tavapäraselt keemiaravi saavate patsientide jälgimisel ja ravimite manustamisel kasutatavatest: <ul style="list-style-type: none"> - Eriarsti korduv vastuvõtt (kood 3004) või - Tervishoiuteenused päevaravis (kood 3075) või - Sisehaiguste voodipäev (kood 2065). - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine (kood 7419)
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Alternatiivse teenuse kasutamisel lisanduvad tervishoiuteenused ei erine obinutuzumabi kasutamisel lisanduvatest teenustest
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</i>	Uus teenus asendab osaliselt teenuskoodis 308R olevaid raviskeeme

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

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

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

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

Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloo hoidja poole
Kontaktandmed: ■■■

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁷ §9lg4 peab ravimi müügiloo hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Palun pöörduda majandusliku analüüsi saamiseks ravimi müügiloo hoidja poole
Kontaktandmed: ■■■

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 ravimis 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?
Ühendkuningriik (NICE)	Märts 2018	NICE soovitab obinutuzumabi eelnevalt ravimata kaugelearenenud follikulaarse lümfoomi raviks patsientidele, kelle FLIP skoor on 2 või rohkem (esmlt kombinatsioonis keemiaraviga, ravivastuse saanutel monoravina säilitusravis) https://www.nice.org.uk/guidance/ta513/chapter/1-Recommendations
Austraalia (PBAC)	Aprill 2018	PBAC soovitab obinutuzumabikombinatsioonis keemiaraviga eelnevalt ravimata kaugelearenenud follikulaarse lümfoomiga patsientide raviks kuna Tootjaga kokkuleppel saavutati kuluneutraalsus. Järgnev Obinutuzumabi säilitusravi on rahastatud neile patsientidele, kelle haigus pole ravi foonil

⁷ Vabariigi Valitsuse määrus⁴⁴ 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 kord⁴⁵

⁸ Kätesaadav:

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

		progresseerunud. Obinutuzumabi kasutamine peab ühel patsiendil piirduma „üks kord elus“-patsient tohib antud ravimit saada kas varem ravimata või rituksimab refraktaarse FL korral.. https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/Obinutuzumab-psd-march-2018
Iirimaa (NCPE)	Mai 2019	NCPE soovib obinutuzumabi kasutamist kombinatsioonis kemoterapiaga, millele järgneb obinutuzumab säilitusravi eelnevalt ravimata kaugelearenenud follikulaarse lümfoomiga patsientide raviks tänu tootjaga sõlmitud hinnakokkuleppele. http://www.ncpe.ie/drugs/obinutuzumab-gazyvaro-for-previously-untreated-advanced-follicular-lymphoma/
Kanada (CADTH)	November 2018	CADTH ei soovita obinutuzumabi kasutamist eelnevalt ravimata kaugelearenenud follikulaarse lümfoomiga patsientide raviks https://www.cadth.ca/search?keywords=obinutuzumab
Šotimaa (SMC)	September 2018	SMC ei soovita obinutuzumabi kasutamist eelnevalt ravimata kaugelearenenud follikulaarse lümfoomiga patsientide raviks https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/obinutuzumab-gazyvaro-resubmission-smc2015/
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i> <i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i>		
Patsiendi omaosalus ei ole vajalik		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Tervishoiuteenuse väärkasutamise on vähetõenäoline, kuna teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev keemiaravi ja ravitüsistuse kõikides üksikasjades, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei</i>	Teenuse liigkasutamine on vähetõenäoline, kuna teenuse osutamise näidustus ning ravi kestus on reglementeeritud

<i>lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Patsiendi isikupäral puudub mõju ravi tulemustele
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
Teenust osutavad piirkondlikud haiglad, kus on olemas infrastruktuur, kompetents ja võimekus immuunkeemiaravi läbiviimiseks ja võimalike kõrvaltoimete raviks. Muid kohaldamise tingimusi ei ole.	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

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

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

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

1. GAZYVARO omaduste kokkuvõtte ravimiregistris:
https://www.ema.europa.eu/en/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
3. Smith A, Crouch S, Lax S, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type 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. https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasv_ajad/PK10.px/
5. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma (supplementary appendix appears online). *N Engl J Med* 2017;377:1331-44. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1614598>
6. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol* 2018;36:2395-2404. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.76.8960>
7. Townsend W, Buske C, Cartron G, et al. Obinutuzumab-based immunochemotherapy prolongs progression-free survival and time to next anti-lymphoma treatment in patients with previously untreated follicular lymphoma: four-year results from the phase III GALLIUM study. ASH 2018

ettekannet. Blood 2018;132(Suppl 1) [Abstract 1597]. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-115167>

8. Townsend W, Buske C, Cartron G, et al. Sustained clinical benefit of obinutuzumab plus chemotherapy versus rituximab plus chemotherapy in patients with previously untreated follicular lymphoma: Updated results from the GALLIUM study. EHA 2020 posterettekannet EP1170. HemaSphere 2020;4(S1):544. doi: 10.1097/HS9.0000000000000404
9. Seymour JF, Marcus R, Davies A, et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. Haematologica 2019;104:1202–8.
10. Pott C, Hoster E, Kehden B, et al. Minimal residual disease in patients with follicular lymphoma treated as first-line with obinutuzumab or rituximab-based immunochemotherapy in the Phase III GALLIUM study. ASH 2016 suuline ettekannet 613. Blood 2016;128(Suppl):abstract 613.
11. Trotman J, Barrington SF, Belada D, et al. Prognostic value of end-of-induction PET response after first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma (GALLIUM): secondary analysis of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 1530–42. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30618-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30618-1)
12. ESMO (*European Society of Medical Oncology*) follikuläarse lümfoomi ravijuhis 2016: <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Newly-Diagnosed-and-Relapsed-Follicular-Lymphoma> 8.
13. NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) follikuläarse lümfoomi ravijuhis v4 2020: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

Taotluse esitamise kuupäev	27.11.2020
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Mariken Ross</i> <i>(allkirjastatud digitaalselt)</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	