

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomi ravi mosunetuzumabiga, 1 mg
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1550
Kuupäev	13.04.2023

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluse eesmärgiks on lisada tervishoiuteenuste loetellu uus teenus – ravi kasvajarakkude hävitamise organismi enda T-rakke kaasava CD20/CD3-vastase bispetsiifilise antikehaga mosunetuzumab - ning parandada sellega retsidiveerunud või ravirefraktaarse follikulaarse lümfoomiga (r/r FL) patsientide ravivõimalusi. Toetudes mosunetuzumabi II faasi kliinilisele uuringule GO29781, mille andmetel selle raske, eelnevalt tugevalt ravitud patsientide rühma osalejaist saavutas 80% ravivastuse ja 60% täieliku ravivastuse (CR), mis on oluliselt parem tulemus kui on saadud seniste ravivõimalustega (vrld: rituksimabi monoterapia korral on CR vaid 4-18%, PI3K inhibiitori idelalisiibiga 6-17% ja kopanlisiibiga 14%, rituksimab-lenalidomiid kombinatsiooniga 34-42%, obinutuzumab-CHOP skeemiga 39%, obinutuzumab-bendamustiin kombinatsiooniga 9%). Uuringu andmetel saavutati ravivastus kiiresti - mediaanaeg esmase ravivastuseni oli 1,4 kuud ja mediaanaeg esmase täieliku ravivastuseni 3,0 kuud. Ravivastus oli püsiv, 18. kuul oli elus 89,6% patsientidest, järgmist ravi ei olnud alustanud 61,0% patsientidest. Ravitulemused püsisid ka 2-aastase jälgimisaja korral. Arvestades eeltoodut on mosunetuzumabi monoterapia r/r FL ravi 3+ liinis senistest ravivõimalustest oluliselt efektiivsem, hallatava ohutusprofiiliga ja fikseeritud ravikuuri pikkusega ravi, mille lisamine tervishoiuteenuste loetellu aitaks oluliselt parandada r/r FL-ga Eesti patsientide ravivõimalusi. Ekspertdina pean tervishoiuteenuse osutamise näidustusi õigeteks, asjakohasteks ning Eesti oludes põhjendatuteks.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Taotluses esitatud haiguse käsitlus indolentse lümfoomina on adekvaatne ning sümptomaatikast, kasvaja kulust ja ravitulemustest ülevaate andmine asjakohane. Nõustun väitega, et vaatamata FL-i üldiselt indolentsele olemusele püsib jätkuvalt suur meditsiiniline vajadus tõhusate ravimeetodite järele, eeskätt just r/r FL-ga patsientide jaoks.

Kuna usaldusväärsed epidemioloogilised andmed follikulaarse lümfoomi kohta Eestis puuduvad, siis on teiste riikide andmete ja andmebaaside kasutamine patsientide hulga määramisel põhjendatud. Taotluses on kasutatud Ühendkuningriikide andmeid, mis hõlmavad ajaperioodi 2002-2014.

Esmashaigestumuse kordaja oli antud uuringus 3,23/100000 elaniku kohta aastas. Ameerika Ühendriikides läbiviidud uuringus on sama näitaja sarnane – 3,3/100 000 elaniku kohta aastas ajavahemikul 2011-2012. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi alusel oli Eestis aastatel 2015 kuni 2019 arvestuslikult 40 follikulaarse lümfoomi esmasjuhtu aastas, kuid pika kliinilise töö kogemuse põhjal arvan, et Eestis on esmashaigestumus mõnevõrra madalam.

Kui palju FL-ga patsientidest jõuab kolmandasse ja enamasse raviliini, ei ole täpselt teada. On teada, et valdav enamus FL-ga patsientidest piirdub 1. ja 2. raviliiniga ning 3+ raviliini jõuab vaid väike osa FL-ga patsientidest. Toetudes SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla hematoloogiakeskuse andmetele FL-ga patsientide ja nende raviliinide kohta aastatel 2019-2021 ning lisades arvestuslikult ka SA TÜ Kliinikumis ravitavad patsiendid, võiks Eestis igal aastal vajada 3+ liini ravi 1-3 ravirefraktaarse või retsidiveerunud FL-iga patsienti, mida pean tõenäoliseks.

Praegu Eestis kättesaadavad FL-i ravivõimalused on taotluses adekvaatselt kirjeldatud. Asjakohaselt on käsitletud ravirefraktaarsuse ja retsidiivi korral käitumistaktikat, sealhulgas seni Eestis mitterahastatud CAR-T ravi kasutamist ja ravi T-rakke kaasava bispetsiifiliste CD20 ja CD3 vastaste antikehadega. Eraldi on välja toodud mosunetuzumabi toimemehhanism ning II faasi kliinilises uuringus GO29781 saavutatud head ravitulemused r/r FL 3+ raviliini eelnevalt tugevalt ravitud patsientide rühmas osalejatel. Eksperdina nõustun, et mosunetuzumabi monoterapia on senistest ravivõimalustest oluliselt efektiivsem.

3. Tervishoiuteenusu tõendus põhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluse tõendus põhisisus toetub mitmekeskuselisele avatud disainiga annuse eskaleerimisega mitme kohordiga I/II faasi uuringule GO29781 (NCT02500407). Taotluses on asjakohaselt esitatud II faasi üheharulise uuringu andmed, kus hinnatakse mosunetuzumabi monoterapia ohutust ja efektiivsust FL patsientidel, kes on saanud vähemalt kaks eelnevat raviliini. Uuring on veel käimas.

Uuringu II faasi kaasati 90 patsienti vanuse mediaaniga 60a (53-67a), kellel esines histoloogiliselt kinnitatud FL (grade 1-3a) ja kelle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) sooritusvõime skoor oli 0-1. Uuringusse kaasatud patsiendid olid rasked ja eelnevalt tugevalt ravitud: ligikaudu pooltel patsientidel oli IV staadiumi kasvaja, kolmandikul patsientidest oli suure kasvajamassiga haigus, üle pooltel patsientidest oli haigus progresseerunud varakult (24 kuu jooksul ravi algusest), üle poole patsientidest oli topeltrefraktaarsed nii CD20-vastasele ravile kui alküleerivatele ainetele, iga viies patsient oli läbinud autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise.

Antud uuringu sihtgrupp vastab patsientide sihtgrupile, kellele taotletav tervishoiuteenus on vajalik.

Patsientidele manustati mosunetuzumabi veenisisesi 21-päevaste tsüklitena, annuse astmelise tõstmisega 1. ravitsükli kõrvaltoimete vähendamise eesmärgil. Patsiendid, kellel oli 8. ravitsükli lõpus saavutatud uurija hinnangul täielik ravivastus, lõpetasid ravi pärast 8. tsükli; osalise ravivastuse või stabiilse haigusega patsiendid jätkasid ravi kuni 17 tsükli.

Võrdlusrühma antud üheharulises uuringus ei ole. Esmasel efektiivsuse analüüsil võrreldi uuringu esmast tulemusnäitajat - sõltumatu hindamiskogu (IRC) poolt hinnatud täieliku ravivastuse määra - eeldefineeritult täieliku ravivastuse määra ajaloolise kontrolliga - 14%-lise täieliku ravivastusega, mida kirjeldati PI3K inhibiitori kopanlisiibiga ravitud sarnases patsientide populatsioonis. Uuringu alustamise ajal olid PI3K inhibiitorid idelalisiib ja kopanlisiib ainsad ravimid, mis olid r/r FL ravi kolmandas või enam ravireas heaks kiidetud.

27.08.2021 seisuga oli jälgimisaja mediaan 18,3 kuud. Sõltumatu hindamiskogu hinnangul saavutas täieliku ravivastuse 60,0% patsientidest, mis oli enam kui 4 korda kõrgem kui 14%-line ajalooline täieliku ravivastuse kontroll kopanlisiibiga ravitud patsientidel ($p < 0,0001$), s.t. eeldefineeritud esmasel analüüsil saavutati esmane efektiivsuse tulemusnäitaja.

Eelpool toodud jälgimisajal olid uuritavas raskes, eelnevalt tugevalt ravitud r/r FL patsientide populatsioonis kasvaja mõõtmed vähenenud 95%-l patsientidest. IRC hinnangul oli objektiivse ravivastuse saavutanud 80,0% patsientidest ja täieliku ravivastuse 60,0% patsientidest. Ravivastus saavutati enamasti kiiresti: mediaanaeg esmase ravivastuseni oli 1,4 kuud ja mediaanaeg esmase täieliku ravivastuseni 3,0 kuud. Analoogselt esmase tulemusnäitajaga olid ka teised tulemusnäitajad mosunetuzumabi korral oluliselt paremad kui on kirjeldatud PI3K inhibiitorite korral. Detsembris 2022 toimunud ASH kongressil publitseeriti uuringu järgmise vaheanalüüsi andmed 20.05.2022 seisuga, mil jälgimisaja mediaan oli 26,7 kuud ehk üle 2 aasta.(1) Kaheaastase jälgimisaja mediaani puhul olid mosunetuzumab-ravi tulemused võrreldavad eelnevalt raporteerituga. 79,5% täieliku ravivastuse saavutanutest oli 24 kuud pärast ravi alustamist remissioonis. Progressioonivaba elulemuse mediaanini ei jõutud.

Taotluses esitatud kliiniline uuring on asjakohane, andmed uuringu tulemusnäitajate kohta ning tulemusnäitajate numbrilised väärtused, usaldusintervalli andmed ja olulisuse tõenäosuse näitajad on korrektselt esitatud, statistiliselt ja kliiniliselt olulised.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed ravi võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste kohta on asjakohased. Peamised kõrvaltoimed on neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, tsütokiinide vabanemise sündroom, hüpofosfateemia, hüpokaleemia, hüpomagneseemia, peavalu, kõhulahtisus, palavik, nahalööve. Rasketeks kõrvaltoimeks/tüsistusteks on eelkõige neutropeenia ja infektsioon, kasvaja ägenemisreaktsioon, tsütokiinide vabanemise sündroom, tuumori lüüsi sündroom.

Taotluses on põhjalikult ja adekvaaselt kirjeldatud tsütokiinide vabanemise sündroomi riski vähendamiseks rakendatavaid meetmeid, aga ka käitumis/ravitaktikat, kui reaktsioon on tekkinud. Tuumori lüüsi sündroomi ennetamiseks on välja toodud rasburikaasi võimalik kasutamisevajadus (THT kood 490R). Asjakohaselt on käsitletud kasvaja ägenemisreaktsiooni. Oluline on raske neutropeenia korral ravi granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktoriga (filgrastiim, THT kood 304R), vajadusel mosunetuzumabi infusiooni edasilükkamine ja aktiivse infektsiooni esinemisel selle manustamisest loobumine. Asjakohaselt on käsitletud infektsioonide ravi.

Ekspertdina nõustun, et kuna mosunetuzumabiga ravitakse raskeid, kemorefraktaarse haigusega patsiente, siis mosunetuzumab-ravist saadav kliiniline kasu ületab tüsistuste riske.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta on kliinilistele uuringutele toetudes olemas.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Eestis ravikindlustuse poolt rahastatav tervishoiuteenus „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur” 308R võimaldab r/r FL kolmanda ja enama valiku ravis kasutada monoterapiat rituksimabiga, millest kliinilist kasu oodata ei ole. Koodi 308R raames kasutatavad tavapärased immuunkemoterapia skeemid (R-CHOP, rituksimab kombineerituna CVP/DHAP skeemi või bendamustiiniga) on r/r FL ravi 3+ liiniks üldjuhul juba ära kasutatud. Järgnevate rituksimabi kemoterapia kombinatsioonide korral on tulemus suboptimaalne ja kliinilist kasu ei ole neist oodata. Nõustun väitega, et kumbki eeltoodu ei ole r/r FL 3+ raviliinis sisuliselt alternatiiviks.

Asjakohaselt on taotluses käsitletud ravi obinutuzumabiga. Obinutuzumab - tervishoiuteenus „Follikulaarse lümfoomi ravi obinutuzumabiga, üks ravikuur“ 256R - on r/r FL ravi 2. liinis (pärast rituksimabi) juba ära kasutatud ega ole 3+ raviliinis enam sisuline alternatiiv. Obinutuzumab tuleb 3+ raviliinis alternatiivina kõne alla, kui seda ei ole 2. raviliinis kasutatud (nt juhul, kui patsient on 2. liinis on saanud autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise).

Taotluses on võrdlused tehtud kohaste Eestis kättesaadavate alternatiividega – CD20-vastaste antikehade monoterapiaga ja immuunkemoterapiaga. Andmed on esitatud ülevaatlikult ja korrektset. Kuna otseseid võrdlusuuringuid ei ole tehtud, saab tulemusi võrrelda vaid kaudselt. Kokkuvõtvalt on mosunetuzumab monoterapiat Eestis kasutatavatest r/r FL 3+ raviliini alternatiividest tõhusam, parandades täielikku ja üldist ravivastust ning pikendades progressioonivaba elulemust.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses kasutatud ravijuhendid on küll asjakohased, kuid need kinnitati enne mosunetuzumabi müügiloo saamist Euroopa Liidus ja USAs.

Esitatud on Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Seltsi (European Society of Medical Oncology, ESMO) ravijuhise soovitusel kasutada kaugelearenenud (III-IV staadiumi) FL ravi 3+ reas immuunkemoterapiat (rituksimabi [R] või obinutuzumabi [G] kombinatsioonis bendamustiini, CHOP või CVP-ga, varem kasutamata mitteristresistentset skeemi, pika eelneva remissiooni korral) koos R või G säilitusraviga kuni 2 aastat, R monoterapiat, R-lenalidomiidi kombinatsiooni*, valitud juhtudel radioimmunoterapiat*, idelalisiibi*, autoloogset ja allogeenset

tüvirakkude siirdamist (<65a patsientidel). ESMO ravijuhis on koostatud 2020a, mosunetuzumabi müügiluba kinnitati Euroopa Liidus juunis 2022a.

Pidevalt uuendatavas Ameerika Ühendriikide Riikliku Vähivõrgustiku (US National Comprehensive Cancer Network, NCCN) ravijuhises soovitatakse 3+ reas kasutada 1. ja 2. raviliinis mittekasutatud skeeme, PI3K inhibiitorit kopanlisiibi*, EZH2 inhibiitorit tasemetostaati*, CD19-vastast CAR T-raku ravi - aksikabtagentsiloleutseeli* ja tisageenlekleutseeli* ja mosunetuzumabi.(2) Taotluses veel seda informatsiooni ei ole, kuna dokumentide esitamise ajal oli kättesaadav 2022a novembri NCCN ravijuhise versioon. USAs sai mosunetuzumab müügiloa detsembris 2022. **Veebruaris 2023 kinnitati NCCN uuendatud ravijuhis, mis toetab follikulaarse lümfoomi 3+ ravireas mosunetuzumabi kasutamist.**

* ravim, mis ei ole Eestis rahastatud/kättesaadav

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses kirjeldatakse täpselt mosunetuzumabi manustamise 21-päevaseid ravitsükleid ja annustamisskeemi. Adekvaatselt käsitletakse eraldi täieliku ja osalise ravivastuse saanud patsientide ravi kestust / ravitsüklite arvu.

Eksperdina pean asjakohaseks, et teenuse osutamisel esimesed ravikuurid tuleb kindlasti teostada statsionaaris, mis on oluline arvestades mosunetuzumabi infusiooniga tekkida võivaid kõrvaltoimeid/tüsistusi. Infusioonide hea taluvuse korral saab ravimi manustamist jätkata päevastatsionaari tingimustes.

Taotluses on teenuse ettevalmistavad tegevused hästi kirjeldatud. Asjakohane on premedikatsioon ja hüdratatsioon enne mosunetuzumabi infusiooni, et vähendada tsütokiinide vabanemise reaktsiooni riski ja tuumori lüüsi sündroomi tekkevõimalust. Samal põhjusel on oluline manustada mosunetuzumabi esimeses ravitsüklis 4-tunniste infusioonidena.

Adekvaatselt on käsitletud infusioonide ajal ja järel patsientide jälgimise vajadust võimaliku tsütokiinide vabanemise reaktsiooni, tuumori lüüsi sündroomi, kasvaja ägenemisreaktsiooni, allergiliste või ülitundlikkusreaktsioonide nähtude või sümptomite suhtes. Korrektselt on käsitletud raskete reaktsioonide korral edasist käitumistaktikat.

Teenuse tegevuse kirjeldus on asjakohane ja õige.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Taotluses on nimetatud tervishoiuteenuse osutajaks SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja SA Tartu Ülikooli Kliinikum, millega nõustun, kuna raviks T-rakke kaasavate CD20/CD3-vastaste bispetsiifiliste antikehadega on vajalikud teatud tingimused ning immuunkemoterapia kogemus, mis teistes haiglates puudub.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Taotluses on esitatud raviteenuse osutamine kas statsionaaris või päevastatsionaari tingimustes, mis on adekvaatne. Arvestades esimeste ravimiinfusioonidega kaasnevaid kõrvaltoimeid, pean oluliseks ravi alustamist statsionaari tingimustes, et oleks tagatud parem jälgimine mitte ainult infusiooni ajal, vaid ka tunduvalt hiljem.

9.3. Raviarve eriala

Taotluses on erialana nimetatud hematoloogia, mis on asjakohane.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Taotluses on ära toodud, et kvaliteetse teenuse osutamine ei ole seotud minimaalse tervishoiuteenuse osutamise kordade arvuga, millega nõustun, kuna teenust osutatakse spetsialiseeritud hematoloogia osakondades, kus on olemas väljaõppinud personal ning tingimused ja kogemused immuunkemoteraapiaks ning kus teenuse kõrge kvaliteet on tagatud.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Taotluses on märgitud, et personali täiendava väljaõppe vajadus puudub, mis on tõene. Hematoloogia osakondades on pikaajaline kogemus immuunkemoteraapia läbiviimiseks.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Taotluses esitatud väide, et teenuseosutajad omavad valmisolekut ja väljaõpet teenuse rakendamiseks, on asjakohane.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eestis ei ole taotletavat teenust follikulaarse lümfoomiga patsientidele osutatud.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotlusest esitatud teenust vajavate patsientide arvuga 4 aasta lõikes võib nõustuda. Kliinilisele uuringule GO29781 toetudes saab keskmine patsient 8 mosunetuzumabi ravitsükli, seega keskmine ravijuhtude arv patsiendi kohta on 8. Arvestuslikult saab keskmine patsient 8 ravitsükli jooksul 303mg mosunetuzumabi ehk taotletavat raviteenust 303 korda. Kuna ravi on fikseeritud pikkusega ja patsientide arvu olulist suurenemist järgnevatel aastatel ette näha ei ole, siis on asjakohane ja õige, et aastas vajab taotletavat teenust 2 patsienti, seega tuleks antud teenust osutada 606 korda.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Taotluses on toodud tervishoiuteenused koodidega – eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või tervishoiuteenused päevaravis 3075 või sisehaiguste voodipäev 2065 ning tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine 7419. Toodud andmed on asjakohased ja õiged.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Alternatiivse teenuse osutamisel kajastuvad raviarvel samad tervishoiuteenuste koodid: eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või tervishoiuteenused päevaravis 3075 või sisehaiguste voodipäev 2065, tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine 7419.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Taotluses on välja toodud, et taotletav teenus asendab osaliselt teenuskoodi 308R või 256R, mis on õige.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Nõustun, et taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuskoodis olevate raviskeemide asemel uue, efektiivsema ravimi kasutamisega olemasolevatel ja juba ravi saavatel follikulaarse lümfoomiga patsientidel.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Eksperdine pean asjakohaseks ja õigeks väidet, et taotletava tervishoiuteenuse osutamisega kaasnevate tervishoiuteenuste, soodusravimite ja meditsiiniseadmete vajadus ei erine praegu kasutatava immuunkeemiaravi puhusest vajadusest.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Alternatiivse raviteenuse rakendamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite vajadus ei erine taotletava teenuse osutamisega vajaminevatest meetmetest.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Teadaolevalt ei ole selles osas tõenduspõhiseid uuringuid tehtud. Töövõimeteuslehel viibimise aeg sõltub eelnevast haiguse kulust ja patsiendi seisundist.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Taotleja arvates ei ole patsiendi omaosalus kohane.

Täiendavad selgitused punktidele:

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*

Ei ole saavutatav, kuna otsene alternatiiv puudub.

2) *Kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele*

Teenus on suunatud haiguse ravimisele, mis toob kaasa ka elukvaliteedi paranemise ning oodatavaks tulemuseks on võimalikult pikaajaline kasvaja progresseerumise vältimine ja elulemuse pikenemine.

3) *Kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub*

Kindlustatud isikutel omaosalus ei ole põhjendatud ning üldjuhul ei ole patsiendid valmis ise raviteenuse eest tasuma.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses on märgitud, et tervishoiuteenuse väärkasutamine on vähetõenäoline, millega eksperdina nõustun, kuna teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise. Asjakohane on väide, et teenuse liigkasutus on vähetõenäoline, kuna teenuse osutamise näidustus ning ravi kestus on reglementeeritud.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Taotluses on kirjas, et patsiendi isikupära ravi tulemust ei mõjuta. See on ainult osaliselt õige. Ravi tulemuslikkust võib negatiivselt mõjutada patsiendi kõrgem iga, immuunstaatus, kaasuv patoloogia.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Kuna teenuse osutajateks on haiglad, kus on olemas kompetents ja tingimused immuunkemoterapia läbiviimiseks ning kõrvaltoimete käsitlemiseks, siis taotluse esitaja ei pea vajalikuks sätestada teisi kohaldamise tingimusi. Eksperdina nõustun, et tervishoiuteenuse ohutu ja kvaliteetse kasutamise tagamiseks kohaldamise tingimused ei ole vajalikud.

17. Kokkuvõte

Taotletav tervishoiuteenus „Retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomi ravi mosunetuzumabiga, 1 mg” on näidustatud r/r FL raviks täiskasvanud patsientidele, kes on saanud vähemalt kahte eelnevat süsteemset ravi.

Tõenduspõhisuse aluseks olevas II faasi kliinilises uuringus GO29781 saavutas selle eelnevalt tugevalt ravitud patsientide rühma osalejaist 80% ravivastuse ja 60% täieliku ravivastuse, mis on oluliselt parem seniste ravivõimalustega saavutatud tulemustest. Uuring ei ole veel lõppenud, kuid 24 kuud pärast ravi alustamist oli 79,5% täieliku ravivastuse saavutanutest remissioonis.

Ravi talutavus on suhteliselt hea, mis võimaldab teenust rakendada ka päevaravi tingimustes. Sagedasem ja potentsiaalselt raske tüsistus on tsütokiinide vabanemise sündroom, mis tekib eelkõige ravi alustamisel ning mida saab ohjata vastava premedikatsiooni ja annuse järkjärgulise suurendamisega. Neutropeenia tekkimisel saab kasutada granulotsüütide kasvufaktorit.

Ravijuhistest toetab NCCN mosunetuzumabi kasutamist retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomiga patsientidel kolmandas ja enamas ravireas.

Teenust võivad osutada ainult piirkondlikud haiglad, kus on olemas infrastruktuur, kompetents ja võimekus immuunkeemiaravi läbiviimiseks ja võimalike kõrvaltoimete raviks. Muud teenuse kohaldamise tingimused ei ole vajalikud.

Esitatud andmete alusel on taotletav teenus - mosunetuzumabi monoterapia - senistest ravivõimalustest oluliselt efektiivsem, hallatava ohutusprofiiliga ja

fikseeritud ravikuuri pikkusega ravi, mille lisamine tervishoiuteenuste loetellu aitaks oluliselt parandada retsiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomiga patsientide ravivõimalusi Eestis.

18. Kasutatud kirjandus

1. Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received ≥ 2 Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study. *Blood* 2022;140 (Supplement 1):1467–1470. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-157691> [https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement 1/1467/487300/Mosunetuzumab-Monotherapy-Demonstrates-Durable?searchresult=1](https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/1467/487300/Mosunetuzumab-Monotherapy-Demonstrates-Durable?searchresult=1)
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - B-Cell Lymphomas. Version 2.2023 — February 8, 2023 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelinesdetail?category=1&id=1480>; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf