

## 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) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi<sup>1</sup>. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Hematoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	7 319 562
1.4 Taotleja e-posti aadress	ain.kaare@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	T-rakklümfoomi kemoimmunoteraapia, 1 ravikuur
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>2</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue	

<sup>1</sup> Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

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

ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)<sup>3</sup>

Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmise<sup>4</sup>

Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmise<sup>5</sup>

Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup>

Üldkulude ühikuhindade muutmise vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>7</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Taotluse eesmärgiks on uue ravimiteenuse lisamine tervishoiuteenuste loetellu võimaldamaks perifeerse nodaalse T-rakklümfoomide esmavalik ravis kasutada brentuksimabvedotiini ja keemiaravi kombinatsiooni parandamiseks sellega ravitulemusi nimetatud halva prognoosiga haiguste rühmas.

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Perifeerse nodaalse T-rakklümfoomi esmavaliku ravi brentuksimabvedotiini ja keemiaravi kombinatsiooniga.
---	--

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C84.4
---	-------

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Perifeersed T-rakklümfoomid on heterogeenne grupp mitte-Hodgkini tüüpi lümfoome, moodustades Euroopas ja USA-s umbes 10% kõikidest mitte- Hodgkini tüüpi lümfoomidest. Kõige sagedamini esinevad T-rakklümfoomi alatüübid on nn. perifeersed nodaalsed T-rakklümfoomid:

- perifeerne T-rakklümfoom, teisiti täpsustamata
- angioimmuunoblastne T-rakklümfoom
- anaplastne suurakklümfoom, ALK positiivne
- anaplastne suurakklümfoom, ALK negatiivne

Neid T-rakklümfoomi alatüüpe ravitakse enamasti CHOP tüüpi (CHOP, CHOEP) keemiaraviskeemidega. Iseloomulikuks seda tüüpi lümfoomidele on vähene täieliku ravivastuse saavutanute hulk ning lühike progressioonivaba ja üldine elulemus. 5 aasta elulemus on nende alatüüpide puhul 35- 45%, natuke parema prognoosiga on ALK positiivne anaplastne suurakklümfoom, mille 5 aasta elulemus võib ulatuda 70%, kuid patsientidel vanuses >40 eluaasta ja halbade prognostiliste näitajate (IPI ≥ 2) puhul jääb see alla 50%<sup>1:2</sup>.

CD30 on ekspresseeritud kõikidel anaplastse lümfoomi juhtudel, teiste alatüüpide puhul on CD30 ekspressioon variaabel: teisiti täpsustamata perifeerse T-rakklümfoomi puhul on CD 30

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

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

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>7</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressurside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

ekspreseeditud 58- 64% juhtudest ja angioimmuunoblastse lümfoomi puhul 43-63% juhtudest<sup>3</sup>. Brentuksimabvedotiin on antikeha- ravimi konjugaat, mis on monoteraapiana näidanud tulemuslikkust retsidiveerunud/refraktaarse T-rakklümfoomide ravis. Lisaks kasutamisele retsidiveerunud/refraktaarse haiguse puhul on brentuksimabvedotiini uuritud I ja II faasi uuringutes kombinatsioonis CHOP tüüpi keemiaraviga. Nende uuringute positiivsed tulemused viisid III faasi uuringuni, kus brentuksimabvedotiini kombinatsiooni võrreldi standardravina kasutusel oleva CHOP raviskeemiga. Käesolev taotlus põhineb nimetatud uuringu tulemustel.

Aastatel 2011- 2018 diagnoositi Eestis 54 perifeerset nodaalset T-rakklümfoomi esmajuhtu. Nimetatud diagnoosirühma patsientide keskmine vanus oli 64,7 (19- 91) aastat ja mediaanvanus 69 aastat.

Morfoloogiliste alatüüpide järgi oli jaotuvus järgmine:

- perifeerne T-rakklümfoom, teisiti täpsustamata- 24 juhtu
- angioimmuunoblastne T-rakklümfoom- 14 juhtu
- anaplastne suurakklümfoom, ALK positiivne- 7 juhtu
- anaplastne suurakklümfoom, ALK negatiivne- 4 juhtu
- hepatosplenaalne T-rakklümfoom- 1 juht
- nodaalne perifeerne T-rakklümfoom, T-helper fenotüübiga- 1 juht

Kahel juhul ei olnud võimalik eristada angioimmunoblastset T-rakklümfoomi teisiti täpsustamata perifeerselt T-rakklümfoomist ning ühel juhul ei õnnestunud täpselt alatüüpi leida.

Spetsiifilist ravi kasutati 46 juhul, täielik ravivastus saavutati 17 juhul, osaline ravivastus 7 juhul, haigus progresseerus esmavaliku ravi foonil 18 juhul ning ravivastust ei saadud hinnata 4 juhul, kui patsient suri esmavaliku ravi ajal.

43 juhul kasutati esmavaliku ravina CHOP tüüpi keemiaraviskeeme (CHOP, CVP, CHOEP, COEP), ühel juhul NHL BFM-90 raviprotokoll, ühel juhul monoteraapiat tsüklofosfamiidiga, ühel juhul kirurgilist ravi ning 8 juhul tulenevalt patsiendi seisundist spetsiifilist ravi ei rakendatud.

54 diagnoositud juhust 23 patsienti keskmise vanusega 55,5 aastat (19- 91) on elus (12- 62,3 kuud diagnoosimisest) ja 31 keskmise vanusega 71,1 aastat (38- 88) surnud (0,5- 49 kuud diagnoosimisest), enamasti haiguse progressiooni tõttu. 31-st surmajuhtumist 23 leidsid aset diagnoosimisest kuni 12 kuu jooksul. Kogupopulatsiooni mediaanelulemus on 13,6 kuud.

17-st täieliku ravivastuse saanud patsientidest haigus progresseerus ühel juhul 13 kuud peale diagnoosimist ning üks patsient suri muudel põhjustel 21 kuud peale diagnoosimist. Ülejäänud 15 patsienti on elus 17- 68 kuud diagnoosimise ajast.

Osalise ravivastuse saanud patsiendid (7 patsienti) kõik progresseerusid ning surid 11- 49,4 kuud peale diagnoosimist.

Esmavaliku foonil progresseerunud patsientidest (18 patsienti) 13 on surnud ning 5 reageerisid järgnevale ravile ning on elus (12- 60,7 kuud diagnoosimisest).

#### **4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus**

##### **4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus**

Käesolevas taotluses refereeritakse antud näidustuse registratsiooni aluseks olevat ECHELON-2 uuringut (registreerimisnumber ClinicalTrials.gov NCT01777152)<sup>3</sup>

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Uuringu sihtgrupi moodustasid 452 perifeerse T-rakklüfoomi diagnoosiga patsienti vanuses 18 aastat ja enam. Morfoloogilistest alatüüpidest (WHO 2008 klassifikatsiooni järgi) haarati uuringusse:

- perifeerne T-rakklümfoom, teisiti täpsustamata
- angioimmuunoblastne T-rakklümfoom
- anaplastne suurakklümfoom, ALK positiivne, IPI $\geq$ 2
- anaplastne suurakklümfoom, ALK negatiivne
- täiskasvanute T-rakkleukeemia/lümfoom
- hepatosplenaalne T-rakklümfoom
- enteropaatiaiga seotud T-rakklümfoom

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 brentuksimabvedotiin + CHP ja CHOP ravirühma. Planeeritud ravikuuride arv oli uurija valikul 6 või 8. Konsolideeriv autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine või kiiritusravi olid lubatud.

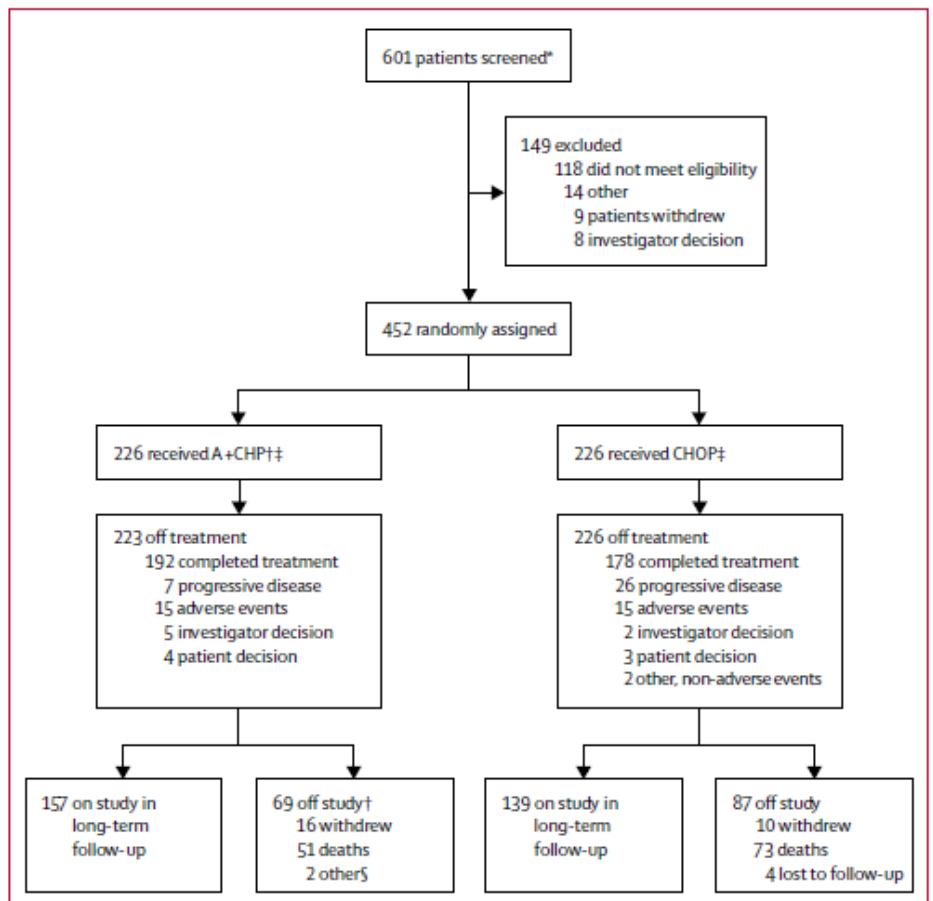


Figure 1: Trial profile

A+CHP=brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone. CHOP=cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. \*Screening informed consents were obtained for seven patients to allow sites to do screening activities that were not considered standard of care at their sites. The remaining 594 patients signed the full informed consent for the study. †Includes three patients who were randomly assigned to the A+CHP group but did not receive study treatment. ‡A total of 89 patients in the A+CHP group and 81 patients in the CHOP group were prespecified by the investigator at baseline to receive consolidative stem cell transplantation. §Other reasons for study discontinuation were change in diagnosis for one patient and one patient who was ineligible after randomisation, who did not receive any study treatment.

	A+CHP group (n=226)	CHOP group (n=226)
<b>Sex</b>		
Men	133 (59%)	151 (67%)
Women	93 (41%)	75 (33%)
Median age, years (IQR)	58.0 (45–67)	58.0 (44–67)
<b>Race</b>		
Asian	45 (20%)	54 (24%)
Black or African American	12 (5%)	6 (3%)
White	139 (62%)	142 (63%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0%)	0
Other or unknown	29 (13%)	24 (11%)
<b>ECOG performance†</b>		
0	84 (37%)	93 (41%)
1	90 (40%)	86 (38%)
2	51 (23%)	47 (21%)
<b>Diagnosis‡</b>		
sALCL	162 (72%)	154 (68%)
ALK positive	49 (22%)	49 (22%)
ALK negative	113 (50%)	105 (46%)
PTCL-NOS	29 (13%)	43 (19%)
AITL	30 (13%)	24 (11%)
ATLL	4 (2%)	3 (1%)
EATL	1 (0%)	2 (1%)
<b>Disease stage at diagnosis§</b>		
1	12 (5%)	9 (4%)
2	30 (13%)	37 (16%)
3	57 (25%)	67 (30%)
4	127 (56%)	113 (50%)
<b>Baseline IPI score¶</b>		
0	8 (4%)	16 (7%)
1	45 (20%)	32 (14%)
2	74 (33%)	78 (35%)
3	66 (29%)	66 (29%)
4	29 (13%)	25 (11%)
5	4 (2%)	9 (4%)

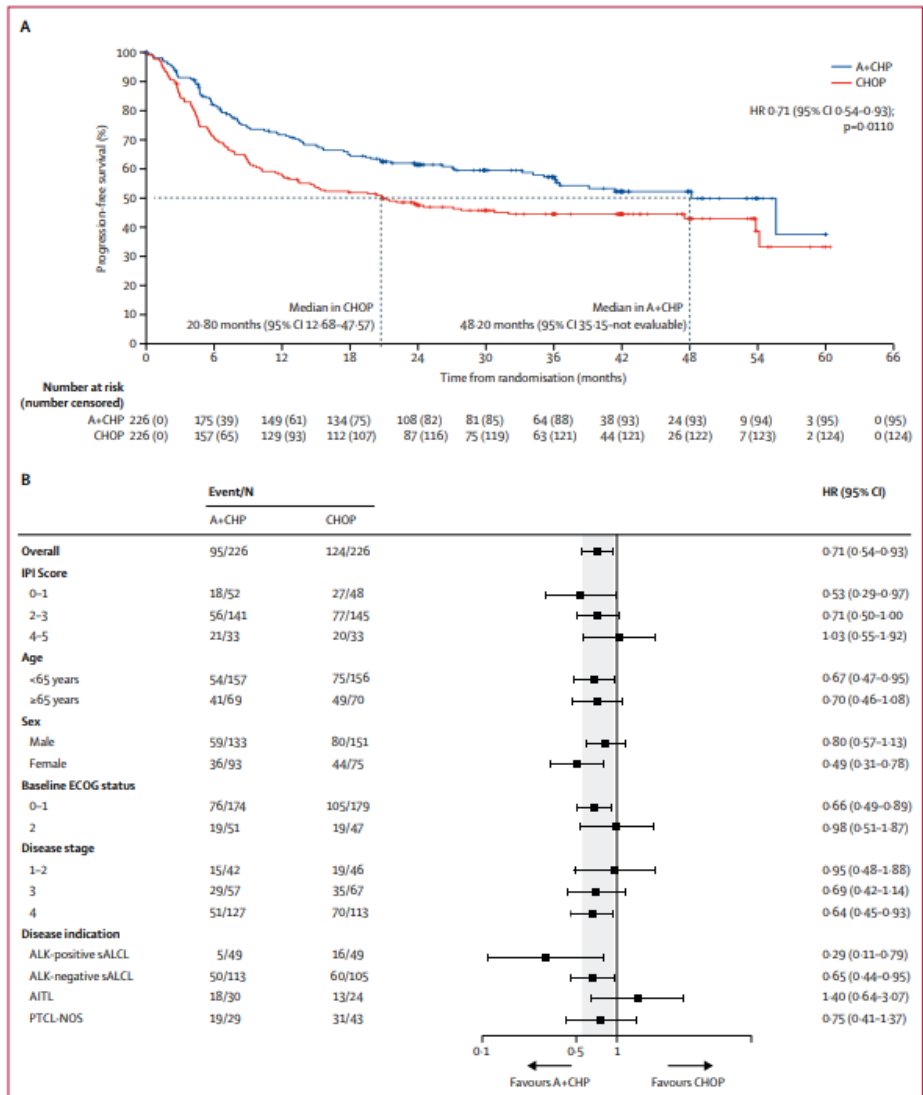
Data are n (%), unless stated otherwise. Data shown are for the intention-to-treat population. A+CHP=brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone. AITL=angioimmunoblastic T-cell lymphoma. ALK=anaplastic lymphoma kinase. ATLL=adult T-cell leukaemia or lymphoma. CHOP=cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. EATL=enteropathy-associated T-cell lymphoma. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. IPI=international prognostic index. PTCL-NOS=peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified. sALCL=systemic anaplastic large cell lymphoma. \*A full description of baseline characteristics can be found in the appendix. †Values for ECOG performance status range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability. ‡Diagnosis per local assessment. §The Ann Arbor staging system ranges from 1 to 4, with higher stages indicating more widespread disease. ¶The IPI score is calculated based on a patient's disease characteristics and represents increasing degrees of risk.

**Table 1: Baseline patients' demographic and disease characteristics\***

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

Brentuksimabvedotiin 1,8 mg/kg + keemiaravi CHP (tsüklofosfamiid 750 mg/m<sup>2</sup>, doksorubitsiin 50 mg/m<sup>2</sup>, prednisoloon 100 mg x 5 päeva) iga kolme nädala tagant, kokku 6 või 8 ravikuuri (B+CHP)

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Keemiaravi CHOP (tsüklofosfamiid 750 mg/m <sup>2</sup> , doksorubitsiin 50 mg/m <sup>2</sup> , vinkristiin 1,4 mg/m <sup>2</sup> (maksimum 2 mg/m <sup>2</sup> ), prednisoloon 100 mg x 5 päeva, kokku 6 või 8 ravikuuri
4.2.4 Uuringu pikkus	Jälgimisaja mediaan 36,2 kuud (progressioonivaba elulemus), 42,6 kuud (üldine elulemus)
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	Pimendatud sõltumatu hindamiskomitee poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (aeg randomiseerimisest kuni retsidiivi, progressiooni või surmani mistahes põhjusel)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Progressioonivaba elulemuse HR oli 0,71 ([95% CI 0,54-0,93]; p=0,011). 36,2 kuulise mediaanjälgimisaja järgi oli progressioonivaba elulemuse mediaan B+CHP rühmas 48,2 kuud (35,2- pole määratav) ning 20,8 kuud (12,7- 47,6) CHOP rühmas. 3- aasta progressioonivaba elulemus oli vastavalt 57,1% (49,9- 63,7) ja 44,4% (37,6- 50,9). Ravi B+CHP-ga vähendas võrreldes CHOP-ga progressiooni riski 29%.



**Figure 2: Progression-free survival according to Blinded Independent Central Review in ITT population**  
 (A) The HR for treatment with A+CHP vs CHOP and the 95% CIs were computed from a log-rank test using stratification factors (ALK-positive sALCL: yes or no and IPI scores of 0-1, 2-3, 4-5) at randomisation. (B) Progression-free survival according to the Blinded Independent Central Review in key prespecified subgroups. The HR for treatment with A+CHP vs CHOP and the 95% CIs were based on the Cox regression model considering stratification factors at randomisation. The IPI subgroup was changed after randomisation in one patient in the A+CHP group (from 0-1 to 2-3) and one patient in the CHOP group (from 4-5 to 2-3). A+CHP=brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone. AITL=angiimmunoblastic T-cell lymphoma. ALK=anaplastic lymphoma kinase. CHOP=cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. HR=hazard ratio. IPI=international prognostic index. ITT=intention-to-treat. PTCL-NOS=peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified. sALCL=systemic anaplastic large cell lymphoma.

4.2.7 Teised tulemusnäitajad

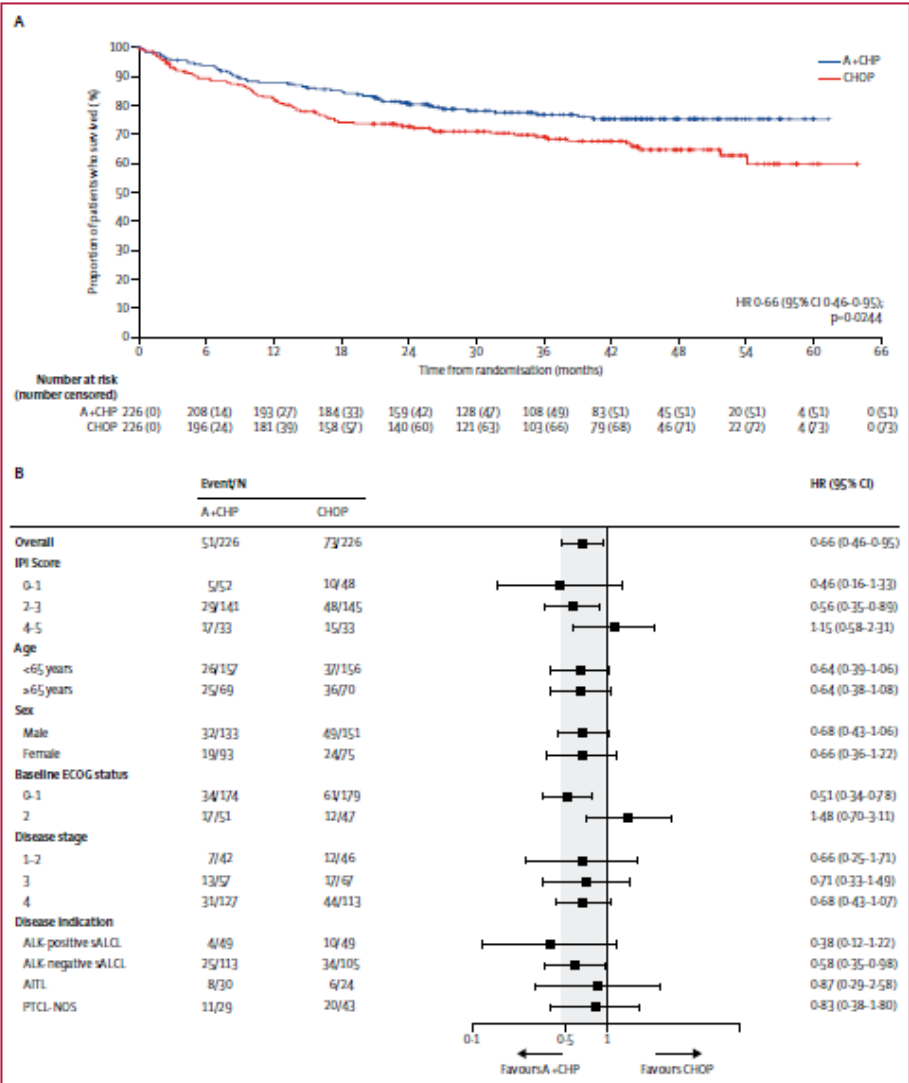
Pimendatud sõltumatu hindamiskomitee poolt hinnatud

- progressioonivaba elulemus süsteemse anaplastse alatüübi diagnoosiga patsientidel
- täieliku ravivastuse saavutamise määr
- objektiivse ravivastuse saavutamise määr

Üldine elulemus

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

B+CHP vähendas võrreldes CHOP-ga surma riski 34% (HR 0,66 [95% CI 0,46- 0,95], p=0,0244  
 42 kuulise mediaanjälgimisaja järgi ei olnud kummaski rühmas veel üldise elulemuse mediaanaega saavutatud



**Figure 3: Overall survival for the ITT population**  
 (A) The HR for treatment with A+CHP vs CHOP and the 95% CIs were computed from log-rank test using stratification factors (ALK-positive sALCL: yes or no and IPI score: 0-1, 2-3, 4-5) at randomisation. (B) Overall survival in key prespecified subgroups. The HR for treatment with A+CHP vs CHOP and the 95% CIs were based on the Cox regression model considering stratification factors at randomisation. The IPI subgroup was changed after randomisation in one patient in the A+CHP group (from 0-1 to 2-3) and one patient in the CHOP group (from 4-5 to 2-3). A+CHP= brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone. AITL= angioimmunoblastic T-cell lymphoma. ALK= anaplastic lymphoma kinase. CHOP= cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group. HR= hazard ratio. IPI= International prognostic index. ITT= intention-to-treat. PTCL-NOS= peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified. sALCL= systemic anaplastic large cell lymphoma.



	A+CHP group (n=226)	CHOP group (n=226)	Response rate difference (95% CI), p value
Proportion of patients who achieved an objective response [95% CI]	188 (83%) [77.7-87.8])	163 (72%) [65.8-77.9])	11.1 (3.4-18.7), 0.0032
Complete remission rate	153 (68%) [61.2-73.7])	126 (56%) [49.0-62.3])	11.9 (3.1-20.8), 0.0066
Response*			
Complete remission	153 (68%)	126 (56%)	..
Partial remission	35 (15%)	37 (16%)	..
Stable disease	5 (2%)	11 (5%)	..
Progressive disease	15 (7%)	31 (14%)	..
Not evaluable†	18 (8%)	21 (9%)	..

Data are n (%), unless otherwise specified. Data shown are for the intention-to-treat population. A+CHP= brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone. CHOP= cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. \*Best response at end of treatment was assessed in accordance with the Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007).<sup>28</sup> Complete remission, partial remission, stable disease, progressive disease, and not evaluable are mutually exclusive. †Patients with no post-baseline response assessments were not evaluable.

**Table 2: Summary of response at end of treatment according to the Blinded Independent Central Review**

*Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.*

*Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.*

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	Kõrvaltoimete sagedus ja tõsidus olid gruppides sarnased, kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks olid iiveldus, kõhulahtisus, perifeerne neuropaatia, kõhukinnisus, väsimus ja aneemia. Ravi katkestamisi ning surmasid oli mõlemas rühmas võrdselt.
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	
Rasket kõrvaltoimet	
Võimalikud tüsistused	

	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>A+CHP group (n=223)</th> <th>CHOP group (n=226)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any adverse events</td> <td>221 (99%)</td> <td>221 (98%)</td> </tr> <tr> <td>Grade ≥3 adverse events</td> <td>147 (66%)</td> <td>146 (65%)</td> </tr> <tr> <td>Serious adverse events</td> <td>87 (39%)</td> <td>87 (38%)</td> </tr> <tr> <td>Discontinued treatment due to adverse events</td> <td>14 (6%)</td> <td>15 (7%)</td> </tr> <tr> <td>Death due to adverse events</td> <td>7 (3%)</td> <td>9 (4%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data are n (%). A+CHP=brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone. CHOP=cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Adverse events are presented and defined as newly occurring (not present at baseline) or worsening after first dose of any component of A+CHP and CHOP.</p> <p><b>Table 3: Summary of adverse events*</b></p>		A+CHP group (n=223)	CHOP group (n=226)	Any adverse events	221 (99%)	221 (98%)	Grade ≥3 adverse events	147 (66%)	146 (65%)	Serious adverse events	87 (39%)	87 (38%)	Discontinued treatment due to adverse events	14 (6%)	15 (7%)	Death due to adverse events	7 (3%)	9 (4%)																																									
	A+CHP group (n=223)	CHOP group (n=226)																																																										
Any adverse events	221 (99%)	221 (98%)																																																										
Grade ≥3 adverse events	147 (66%)	146 (65%)																																																										
Serious adverse events	87 (39%)	87 (38%)																																																										
Discontinued treatment due to adverse events	14 (6%)	15 (7%)																																																										
Death due to adverse events	7 (3%)	9 (4%)																																																										
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">A+CHP group (n=223)</th> <th colspan="2">CHOP group (n=226)</th> </tr> <tr> <th>Any grade</th> <th>Grade ≥3</th> <th>Any grade</th> <th>Grade ≥3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nausea</td> <td>103 (46%)</td> <td>5 (2%)</td> <td>87 (38%)</td> <td>4 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Peripheral sensory neuropathy</td> <td>100 (45%)</td> <td>8 (4%)</td> <td>92 (41%)</td> <td>6 (3%)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>85 (38%)</td> <td>77 (35%)</td> <td>85 (38%)</td> <td>76 (34%)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoea</td> <td>85 (38%)</td> <td>13 (6%)</td> <td>46 (20%)</td> <td>2 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>64 (29%)</td> <td>2 (1%)</td> <td>67 (30%)</td> <td>3 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Alopecia</td> <td>58 (26%)</td> <td>0</td> <td>56 (25%)</td> <td>3 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Pyrexia</td> <td>58 (26%)</td> <td>4 (2%)</td> <td>42 (19%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>57 (26%)</td> <td>2 (1%)</td> <td>39 (17%)</td> <td>4 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>54 (24%)</td> <td>2 (1%)</td> <td>46 (20%)</td> <td>4 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Anaemia</td> <td>46 (21%)</td> <td>30 (13%)</td> <td>36 (16%)</td> <td>23 (10%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data are n (%). Common adverse events are shown for those occurring in ≥20% of patients in the safety population. A+CHP=brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone. CHOP=cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Adverse events are presented and defined as newly occurring (not present at baseline) or worsening after first dose of any component of A+CHP and CHOP.</p> <p><b>Table 4: Summary of common adverse events</b></p>		A+CHP group (n=223)		CHOP group (n=226)		Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3	Nausea	103 (46%)	5 (2%)	87 (38%)	4 (2%)	Peripheral sensory neuropathy	100 (45%)	8 (4%)	92 (41%)	6 (3%)	Neutropenia	85 (38%)	77 (35%)	85 (38%)	76 (34%)	Diarrhoea	85 (38%)	13 (6%)	46 (20%)	2 (1%)	Constipation	64 (29%)	2 (1%)	67 (30%)	3 (1%)	Alopecia	58 (26%)	0	56 (25%)	3 (1%)	Pyrexia	58 (26%)	4 (2%)	42 (19%)	0	Vomiting	57 (26%)	2 (1%)	39 (17%)	4 (2%)	Fatigue	54 (24%)	2 (1%)	46 (20%)	4 (2%)	Anaemia	46 (21%)	30 (13%)	36 (16%)	23 (10%)
	A+CHP group (n=223)		CHOP group (n=226)																																																									
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3																																																								
Nausea	103 (46%)	5 (2%)	87 (38%)	4 (2%)																																																								
Peripheral sensory neuropathy	100 (45%)	8 (4%)	92 (41%)	6 (3%)																																																								
Neutropenia	85 (38%)	77 (35%)	85 (38%)	76 (34%)																																																								
Diarrhoea	85 (38%)	13 (6%)	46 (20%)	2 (1%)																																																								
Constipation	64 (29%)	2 (1%)	67 (30%)	3 (1%)																																																								
Alopecia	58 (26%)	0	56 (25%)	3 (1%)																																																								
Pyrexia	58 (26%)	4 (2%)	42 (19%)	0																																																								
Vomiting	57 (26%)	2 (1%)	39 (17%)	4 (2%)																																																								
Fatigue	54 (24%)	2 (1%)	46 (20%)	4 (2%)																																																								
Anaemia	46 (21%)	30 (13%)	36 (16%)	23 (10%)																																																								
Neutropeenia raviks kasutatakse filgrastiimi , teenus 304R																																																												
4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas																																																												
N/A																																																												

## 5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

<i>Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.</i>				
<i>Alternatiivi liik</i> <i>Märkida, millise loetelu</i> <i>(tervishoiuteenused,</i> <i>soodusravimid,</i> <i>meditsiiniseadmed) kaudu on</i> <i>kohane alternatiiv patsiendile</i> <i>kättesaadav</i>	<i>Alternatiiv</i> <i>Märkida alternatiivse raviviisi</i> <i>teenuse kood, ravimi toimeaine</i> <i>nimetus või meditsiiniseadme</i> <i>rühma nimetus.</i>	<i>Lisaselgitus / märkused</i> <i>Vajadusel lisada siia tulpa</i> <i>täpsustav info</i>		
1. Tervishoiuteenused	308R Mitte-Hodgkini lümfoomi ravikuur			
2. N/A				
3. N/A				
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <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>				
<i>Ravijuhise nimi</i>	<i>Ravijuhise ilmumise aasta</i>	<i>Soovitused ravijuhises</i>		<i>Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase</i>
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. Taotletav teenus ei kajastu veel üheski taotlejale kättesaadavas ravijuhises, brentuksimabvedotii ni müügiluba taotluse objektiks oleval näidustusel on EL-is oodata 2020. aasta juunis-juulis.				
2.				
5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste 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>				
Taotletav teenus aitab parandada perifeersete nodaalsete T-rakklümfoomide ravitulemusi				

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

<p><b>6.1 Teenuse osutamise kirjeldus</b>  <i>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.</i></p>	
<p>Brentuksimabvedotiin 1,8 mg/kg ja keemiaravi CHP skeemi järgi iga kolme nädala tagant, kokku 6 või 8 ravikuuri.  Raviskeemide manustamine ei erine teistest keemiaravi ja/või monoklonaalsete antikehade manustamisest.</p>	
<p><b>7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks</b></p>	
<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja  <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>Piirkondlik haigla</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>Tervishoiuteenust saab osutada nii statsionaarselt, päevaravis kui ambulatoorselt, konkreetne teenuse osutamise viis sõltub paljudest meditsiinilistest ja sotsiaalsetest faktoritest ning otsustatakse igal konkreetsel juhul individuaalselt.</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>Ei ole asjakohane</p>
<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>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>Piirkondlikel haiglatel on valmisolek nimetatud teenuse osutamiseks</p>	

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah, kuid teistel näidustustel
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2013
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Kõige täpsemat ülevaadet küsitud andmete kohta omab Eesti Haigekassa
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Põhja Eesti Regionaalhaigla Tartu Ülikooli Kliinikum
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	308R
8.6 Ravi tulemused Eestis	Antud näidustusel pole brentuksimabvedotiini Eesis kasutatud ning seetõttu ei saa ravi tulemusi raporteerida

<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			
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	6	7	42
2. aasta	6	7	42
3. aasta	6	7	42
4. aasta	6	7	42
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>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Hematoloogia	66,6%	
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Hematoloogia	33,3%	

<b>10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel</b>	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või Tervishoiuteenused päevaravis 3075 või

<p><i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Sisehaigused 2065 Keemiaravi planeerimine ja manustamine 7419</p>
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või Tervishoiuteenused päevaravis 3075 või Sisehaigused 2065 Keemiaravi planeerimine ja manustamine 7419</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>Uus teenus asendab T-rakklümfoomi esmavaliku ravi osa tervishoiuteenuses 308R</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 lisandu uusi ravijuhte</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <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. 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>Ei ole</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>Ei ole</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes</p>	

alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Taotletava teenuse puhul ei ole otseselt teenuse osutamisest tulenevalt vajadust töövõimetuslehel olemiseks või on see 1 päev, töövõimetuslehe vajadus sõltub pigem haiguse eelnevast kulust ning patsiendi seisundist, millel ei ole otsest seost brentuksimabvedotiini lisamisega keemiaravikuurile

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

*Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgemüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“*

Brentuksimabvedotiin 50 mg (1 viaal) hind haiglaapteegile koos käibemaksuga on [REDACTED] eurot. Soovitatav annus on 1,8 mg/kg kehakaalu kohta iga 3 nädala tagant, seega enamusel inimestest kulub üheks ravikuuriks 3 viaali; 2 viaalist piisab inimesel kehakaaluga kuni 55 kg. Brentuksimabvedotiini kulule lisandub CHP keemiaravi (tsüklofosfamiid 750 mg/m<sup>2</sup>, doksorubitsiin 50 mg/m<sup>2</sup>, prednisoloon 100 mg x 5 päeva) kulu:  
tsüklofosfamiid i.v. 1350 mg [REDACTED]  
doksorubitsiin i.v. 90 mg [REDACTED]  
prednisoloon p.o. 360 mg [REDACTED]

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügihooldajaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>8</sup>, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.*

Farmakoökonomiline analüüs esitatakse Eesti Haigekassale ravimi müügihooldaja esindaja (Takeda Pharma AS) poolt.

### 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse 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 <i>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</i>
---	----------------------------------	---

<sup>8</sup> [https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid\\_ja\\_tegevused/Tervis/Ravimid/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoekonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf)

		<i>meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Taotlejale ei ole teada ühtegi kulutõhususe hinnangut.		
<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> <p>Omaosaluse rakendamine ei ole põhjendatud</p>		

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>		
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>		Puudub
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <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>		Puudub
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>		Ei ole
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine		Jah
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>		



### 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 paberkandjal koopiad.*

1. Abeer N. AbouYabis. Response and Survival Rates in Patients with Peripheral T-Cell Lymphoma Treated with Anthracycline-Based Regimens: A Comprehensive Meta-Analysis. Blood (2007) 110 (11): 3452. <https://doi.org/10.1182/blood.V110.11.3452.3452>
2. KAMEL LARIBI. Recent Advances in the Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma. The Oncologist 2018;23:1–15  
<https://theoncologist.alphamedpress.org/content/early/2018/04/19/theoncologist.2017-0524.full.pdf>
3. Steven Horwitz. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. www.thelancet.com Vol 393 January 19, 2019
- 4.

Taotluse esitamise kuupäev	29.11.2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Ain Kaare, <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>	