

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Diffuusse B-rakklümfoomi ravi tisageenlekleutseeliga
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>	1459
Kuupäev	

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes.

Retsidiveeruvate ja ravirefraktaarsete diffuusse B-rakklümfoomi ravi. Ravi on näidustatud patsientidele pärast vähemalt kahte süsteemset raviliini.

Eesti oludes on ravi põhjendatud ja asjakohase näidustusega. Konventsionaalne kemoterapia on selle patsientide grupil väga kehva ravitulemusega ning sisuliselt palliativne, tervistav ravi praktiliselt puudub.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Taotluses esitatud info haiguse bioloogilisest olemusest, levikust, klassifikatsioonist, ravikäsitlusest (konventsionaalse immuunkemoterapia, elulemusnäitajad) vastavad tõendus põhisele kirjandusele ja on asjakohased.

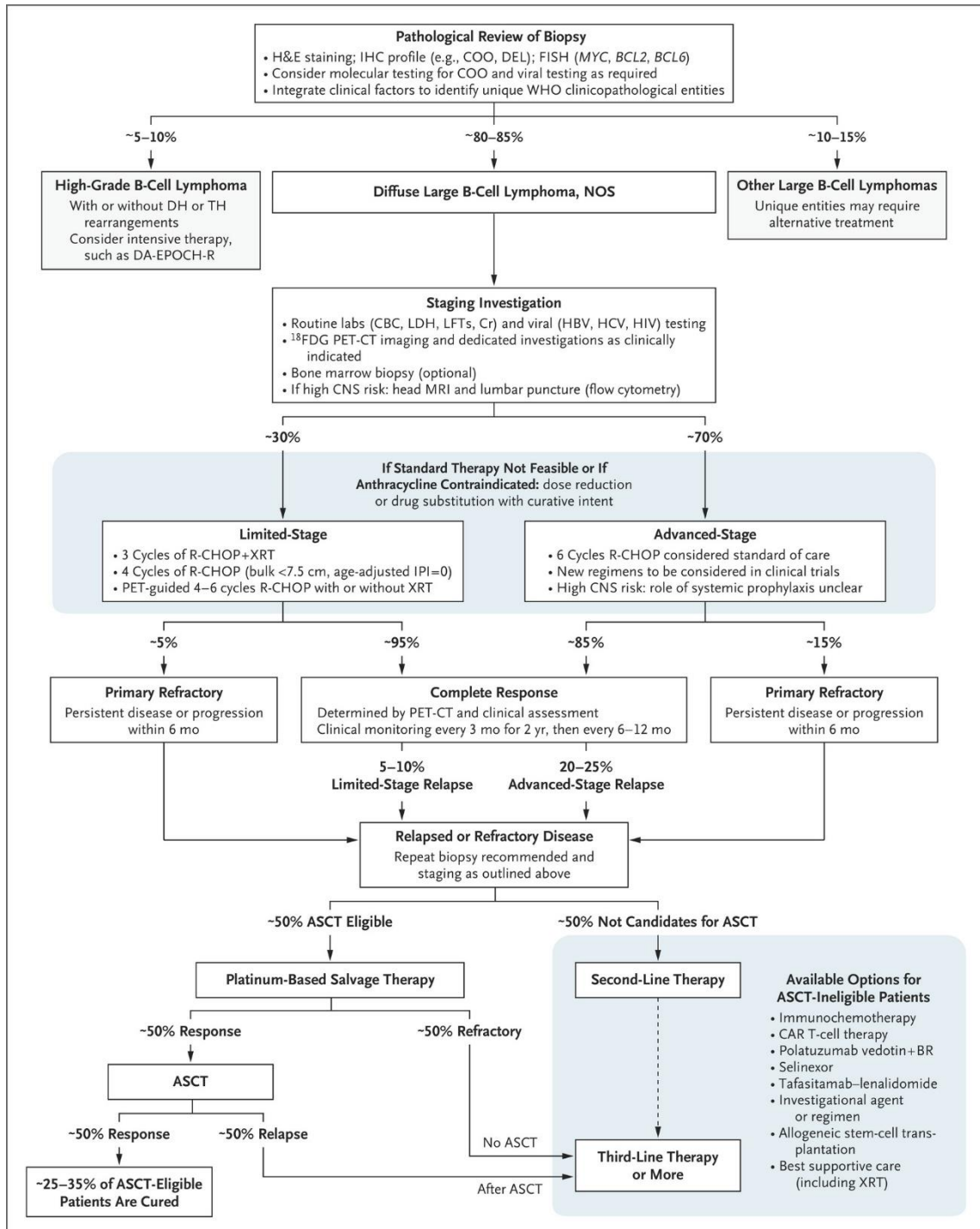
Diffuusne B-suurerakuline lümfoom (DLBCL) on kõige levinum agressiivse mitte-Hodgkini lümfoomi subtüüp, mille esinemissagedus kõikidest lümfoomidest moodustab Eestis kuni 60%, maailmas 30-35%.

DLBCL on agressiivne haigus, mille puhul konventsionaalse immuunkemoterapia korral tervistub kuni 60% haigetest, kuid 10-15% patsientidest on haigus primaarselt ravirefraktaarne (haiguse progressioon keskmiselt esimese 3kuu jooksul), mille puhul ei ole ükski, seni kasutusel olev ravimeetod, pikaajalise efektiivsusega ning selliste patsientide prognoos elule on halb¹.

30-35% haigetest retsiveeruvad esimese aasta jooksul, selliste haigete (heas üldseisundis, ECOG 0-2) puhul rakendatakse intensiivistatud immuunkemoterapiat, millele järgneb perifeersete tüvirakkude autoloogne siirdamine.

Siirdamisjärgselt tekib retsidiiv ca 50% haigetest, prognoos elule äärmiselt halb, kolmanda ja neljanda rearaviga keskmine elulemus 6-8 kuud.

Patsientidel, kes oma vanuselt ja kaasuvate haiguste tõttu ei kuulu retsidiivi tõttu ravi intensiivistamisele ja edaspidi perifeersetes autoloogsetes tüvirakkude siirdamisele, on prognoos elule samuti halb ¹.



Sehn & Salles. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. NEJM.2021

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

Taotluse aluseks on JULIET uuring, mis on esitatud taotluse kontekstis asjakohane, mitmekeskuseline rahvusvaheline II faasi uuring täiskasvanud patsientidel refraktaarse või retsidiveerunud diffuusse B-suurrakkloomfoomi korral. Esmaseks tulemusnäitajaks on üldine ravivastus, mis on lümfoomiuuringute puhul tavapärane esmane tulemusnäitaja. Teiseks tulemusnäitajana on hinnatud ravivastuse püsivus. Üldine ravivastus on olnud saavutatud 54% patsientidest, kusjuures kahe aasta elulemus on olnud 39%² (võrdluseks SCHOLAR-1 vaatlusuuring, kus 2 aasta elulemus on sarnasel patsientkohordil olnud 20%, seega on üldine elulemus peaaegu kahekordistunud)⁸. Ravivastuse kestvuse hindamises on ravivastuse saavutanud patsientidest 63% patsientidest püsinud ravivastus 12 kuud ja 63% 18 kuud.

2020 aastal on avaldatud ka uuring päriselu andmetest tisagenlekleutseeli kohta, mitte-sekkuv prospektiivne uuring heakskiidetud näidustusel tisagenlekleutseeli kasutamise kohta. Uuringusse on esmasesse analüüsi kaasatud patsiendid ajavahemikul 30.08.2017 – 23.01.2020. Kliinilistes uuringutes osalevad patsiendid on sellest uuringust välja võetud⁷.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv
uuringugruppide lõikes

*Märkida uuringusse kaasatud isikute
arv uuringugrupi lõikes ning nende
lühiseloostus, nt. vanus, sugu,
eelnev ravi jm.*

Kokku kaasati sellel ajavahemikul uuringusse 511 patsienti, neist 410 patsienti olid sobivad edasiseks hindamiseks, kuna nende kohta oli olemas info ohutuse ja efektiivsuse tulemite kohta. Uuringusse kaasati 155 patsienti mitte-Hodgkini lümfoomi diagnoosiga (DLBC, kõrgmaliigne B-rakklümfoom, teisiti täpsustamata ning DLBCL, transformatsiooniga follikulaarsest lümfoomist, kuna uuringusse on kaasatud ainult näidustusele vastavad patsiendid ja tisagenlekleutseelil oli näidustus vastavatele subgruppidele)

Demographic/baseline information for all patients who received tisagenlecleucel and unique subgroups

	ALL (n = 255)	NHL (n = 155)
Age at infusion, y		
Median	13.2	65.4
Range	0.41-26.17	18.45-88.99
Sex, n (%)		
Male	150 (58.8)	91 (53.5)
Female	105 (41.2)	64 (41.3)
Disease status at time of cellular therapy infusion, n (%)		
Primary refractory/relapsed	159 (62.3)	147 (94.8)
CR	95 (37.2)	7 (4.5)
Unknown	1 (0.5)	1 (0.7)
No. of prior therapies		
Median	3	4
Range	0-15	0-11
Prior HCT, n (%)		
Allogeneic	71 (27.8)	5 (3.2)
Autologous	1 (0.4)	40 (25.8)
Both	1 (0.4)	1 (0.6)
Karnofsky/Lansky performance status before cellular therapy, n (%)		
90-100	174 (68.2)	58 (37.4)
80	37 (14.5)	48 (31)
<80	31 (12.2)	31 (20)
Not reported	13 (5.1)	18 (11.6)
Time from leukapheresis acceptance to infusion, d		
Median	33	31.5
Range	21-91	22-130
Time of follow-up since infusion, mo		
Median	13.4	11.9
Range	3.5-27.9	3.8-19.0
NHL-specific characteristics, n (%)		
Age ≥65 y	—	83 (53.5)
Double/triple hit	—	17 (11)
Transformed lymphoma	—	42 (27.1)

Mediaanaeg lümfoomi diagnoosist kuni tisagenlekleutseelravini 16 kuud, 95% patsientidest oli primaarselt refraktaarne või relapseerunud haigus ning 68% patsientidest ei olnud eelmine ravi andnud mitte mingit raviefekti. 11% patsientidest oli *double* või *triple-hit* lümfoom ning 29% olid eelnevalt läbinud verelüüme tüvirakkude siirdamise (eelkõige autoloogse). Mediaanjälgimisperiod oli 11,9 kuud.

Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Ravi CAR-T rakkudega, tisagenlekleutseeliga
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Ei ole kohaldatav
Uuringu pikkus	Keskmine jälgimisperiood 11,9 kuud.
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Peamised tulemusnäitajad olid tsütokiinide vabanemise sündroomi esinemissagedus ja raskusaste ning immuunvahendatud neurotoksilisuse sündroomi tüüp esinemissagedus ja raskusaste, üldine ravivastus, ravivastuse kestvus, progressioonivaba elulemus ning üldine elulemus.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Üldine ravivastus oli 61.8%, neist täielik ravivastus (CR) 39,5% patsientidest ning osaline ravivastus (PR) 22,4% patsientidest. Double või triple-hit lümfoomi (viitab ülihalvale prognoosile) patsientidest ning üle 65 aasta vanustest patsientidest olid üldine ravivastus sarnane kogugrupiga (vastavalt 70,6 % ning 61.7%). Kuue kuu ravivastuse kestvus, progressioonivaba elulemus ning üldine elulemus olid vastavalt 55,3%, 38,7% ja 70,7%. 45% patsientidest esines tsütokiinide vabanemise sündroom ning 18% immuunvahendatud neurotoksilisuse sündroom. ≥ 3 raskusastmega tsütokiinide vabanemise sündroom esines 4,5% patsientidest ning neurotoksilisuse sündroom raskusastmega ≥ 3 raporteeriti 11% patsientidest.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Sekundaarsete kasvajate esinemissagedus ning hematoloogiline taastumine (neutrofiilid ja trombotsüüdid)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Kaasuvate kasvajate esinemissagedus ei ole veel lõplikult hinnatud. Uuringus osalenud patsientidest raporteeriti lisandunud kasvajalist haigust kuuel patsiendil (3,8%), mis teeb eksponeeritus-kohaldatud sündmuste sageduseks 0.08 sündmust 100 inimaasta kohta. Neutrofiilide taastumine 28 ja 100 päeval olid vastavalt 93% ning 97 %, trombotsüütide taastumine vastavalt 86% ja 89%.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses välja toodud kõrvaltoimete profiil ning nende esinemissagedus on asjakohased. Taotluses välja toodud tabel annab asjakohase ülevaate uuringus esitatute ohutusandmete kohta.

Kõige sagedasem ravim kõrvaltoime on tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS), ilmevad 8 nädala jooksul, infusiooni algusest. Uuringu JULIET alusel esines CRS kokku 58% patsientidest, pärielu andmeid hindavas uuringus 45 % patsientidest ^{2,7}.

Teine sagedamini esinev kõrvaltoime on neuroloogiline sümptomaatika, mis esines JULIET uuringus kuni 21% patsientidest esimese 8 ravinädala jooksul, päriselu andmetel uuringud 18% patsientidest ^{2,7}.

CRS ja neuroloogiliste tüsistuste ravi toimub vastavalt protokollile ⁴. Kuna tegu on samasuguste kõrvaltoimetega, nagu blinatumomaab-ravi puhul esinevad kõrvaltoimed, peavad sellealased oskused ning teadmised olema hematoloogia statsionaarset ravi pakkuvates piirkondlikes haiglates juba olemas. SA PERH on blinatumomabi korduvalt kasutanud, ning olemas on ka kogemus totsilisumaabi kasutamiseks CRS korral.

Kõigil patsientidel esineb transitoorne B-rakuline aplaasia, mis on hästi ravile alluv ning uuringute alusel püsib kuni 6 kuud peale infusiooni. Raviks kasutatakse immuunglobuliini asendust. Samasugune asendus on praegu kõikidel seda vajavatel patsientidel CD20 antikeha (rituksimaab, obinutusumaab) kasutamise järgselt, kus transitoorne B-rakuline aplaasia on oodatav kõrvaltoime.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses on esitatud tõenduspõhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute alusel. Taotluses esitatud andmed uuringute hinnangute lõikes on sobivad.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses on välja toodud kaks alternatiivi, millest üks on Haigekassa poolt rahastatud teenus: mitte-Hodgkini lümfoomi ravikuur, 308R, mis antud kontekstis on palliatiivse eesmärgiga. Nagu eelpool mainitud onkonventsionaalne immuunkemoteraapia ravirefraktaarse/retsidiveeruva DLBCL korral väga vähe efektiivne. Kolmandas ja neljandas ravireas efektiivset ja kindlat standardravi ei ole, ravitulemused on varasematest ridadest oluliselt halvemad ja prognoos äärmiselt halb (üldise elulemuse mediaaniga umbes 6 kuud).

Taotluses välja toodud alternatiivravi polatusumaabiga (ei ole veel rahastatud) on näidustatud samale patsientide grupile sõltumata autoloogsest vereloome tüvirakkude siirdamisest, mistõttu sobib kasutamiseks ka nendele patsientidele, kes retsidiveeruvad peale autoloogset siirdamist. Samuti võib olla eelnevalt kasutatud polatuzumab-kombinatsioonravi.

II faasi randomiseeritud uuringus tulemuse on elulemuse mediaan patsientidel, kes on saanud ravi polatusumaab, bendamustiin ja rituksimaab kombinatsiooniga kolmandas ja enam raviliinis 7,5 kuud. Osaline või täielik ravivastus saavutatud 45% patsientidest, ravivastuse kestvuse mediaan 12,6 kuud (tisageenlekleutseelil veel saabumata) ⁵.

Taotletav teenus aitab oluliselt parandada ravirefraktaarse/retsidiveerunud DLBCL patsientide elulemust.

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

Taotletav teenus hetkel ei kajastu hetkel üheski Euroopa riikides publitseeritud ravijuhises, kuid on standardravina kättesaadav näiteks Rootsis. Ravim on Euroopa ravimi agentuuri poolt heaks kiidetud diffuusse-B-suurerakulise lümfoomi raviks (EU/3/16/1745) 2016 aastal.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Protsessi alguses kogutakse vajalikud rakud hematoloogia osakonnas leukafereseesi teel patsiendi verest, kasutades võimalusel perifeerseid kanüüle või olemasolevat tsentraalveenikateetrit. Leukafereseesi kogemus on hea nii SA PERH kui SA TÜK osakondadel (aastal 2020 on Regionaalhaigla hematoloogiaosakonnas teostatud >70 rakkude afereesi protseduuri), kasutusel olev Spectra Optia aparaat on tegevuseks sobiv ⁷. Kogutud T-rakud külmutatakse ning saadetakse lennutranspordiga tootmisüksusesse, kus saadud produkt rikastatakse, aktiveeritakse, sisestatakse kimäärne antigeeni retseptor ning rakud paljundatakse. Seejärel saadetakse kontsentreeritud ja külmutatud produkt tagasi patsienti ravivasse haiglasse.

Protsessi ajakulu tõttu saab patsient haiguse kulgu võimalusel pidurdavat keemiaravi.

Enne ülekannet saab patsient lümfotüütide hulka vähendavat keemiaravi. B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia korral on soovitatav lümfodepleteeriv ravi fludarabiin-tsüklofosfamiidil baseeruv keemiaravikombinatsioon. Eelnevalt teadaolevate probleemide või refraktaarsuse korral tsüklofosfamiidile võib kasutada ka bendamustiinravi. Eelpoolnimetatud ravimid on hematoloogilistel patsientidel laialt kasutatavad ning igapäevaselt ravikeskustes kättesaadavad. Patsiendid saavad sobiva annuse töödeldud T-rakke, vahemikus $0,6-6 \times 10^8$, vastavalt sellele kui palju õnnestus neid tootmisüksuses toota.

Patsient vajab lümfodepleteerivaks raviks ning rakkude ülekandmiseks hospitaliseerimist, edasine statsionaarse ravi pikkus sõltub vereloome taastumise kiirusest ning kõrvaltoimete ulatusest ning raskusastmest. Leukafereseisiks vajalik haiglasoleku periood on varieeruv, lähedalelava patsiendi puhul on võimalik teostada protseduur ambulatoorselt, kaugemal elavad patsiendid võivad vajada hospitaliseerimist 2-5 päeva.

Lümfodepleteeriva ravi ettevalmistus ning ravi ise on keskmiselt 7 päeva, edasine statsionaarse ravi vajadus sõltub individuaalsest taastumisest. Patsient võib vajada ravi kõrvaltoimete tõttu, kuid taastumine võib olla ka kiire ning probleemideta, kuni 21 päeva jooksul.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1 Tervishoiuteenuse osutaja- hematoloogilist statsionaarset ravi osutav raviasutus, mis omab ravikogemust sarnase kõrvaltoimete profiiliga ravimitega (nt blinatumomaab) ning leukafereesi ja perifeersete tüvirakkude siirdamise kogemust. Allogeense tüvirakkude siirdamise kogemust võib lugeda soovituslikuks, kuna tegu on autoloogse produktiga, kus allogeensele siirdamisele iseloomulikud probleemid (graft vs host disease) ei ole asjakohased. Protsess on sarnane autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise ja selle eelneva konditsioneeriva keemiaraviga, aastal 2020 on Põhja-Eesti Regionaalhaiglas siirdatud 16 lümfoomi diagnoosiga patsienti. Eelnevatele nõutele vastav kogemus ning kvalifikatsioon on seega olemas Tartu Ülikooli Kliinikumis ja Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, SA PERH planeerib rakuteraapia ning siirdamise protsessi ning ravi alast akrediteeringut (JACIE accreditation) aastaks 2023, vastavasisulised tegevused on algatatud.

9.2 Tervishoiuteenuse osutamise tüüp - statsionaarne

9.3 Raviarve eriala - hematoloogia

9.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks - ei ole asjakohane

9.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus - personal vajab täiendavat väljaõpet seoses spetsiifiliste tegevustega, personali väljaõppe garanteerib ravi läbi viiv raviasutus.

9.6 Teenuseosutaja valmisolek - tervishoiuteenuse osutajal on olemas valmisolek taotletava teenuse kasutamiseks.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Tervishoiuteenus osutamise kogemus Eestis puudub, kuid tuginedes ravi olemusele on võimekus kvaliteetse teenuse pakkumiseks olemas.

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

Taotluses esitatud andmed patsientide arvu kohta on adekvaatsed ja asjakohased. Prognoos ja patsientide hulk vastab tõele.

Arvesse on võetud Eestis esmaselt diagnoositud patsientide koguhulk aastas, arvutuste järgi prognoositav teenuse vajajate hulk ei ületa 6-7 patsienti aastas.

Aastate lõikes ei ole hüppelist juurde kasvu oodata.

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

Taotluses esitatud andmed punktides 10.1-10.7 on adekvaatsed ja asjakohased.

- 12.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule - ei ole asjakohane, taotluses toodud põhjendus on piisav.
- 12.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule - ei ole asjakohane, taotluses toodud põhjendus on piisav
- 12.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Uus teenuse kasutuselevõtul väheneb 308R teenuskoodi kasutamine, potentsiaalselt polatusumabi kasutamine siirdamisjärgsetel refraktaarsetel juhtudel, kus konventsionaalne immuunkemoteraapia on ebaefektiivne.
- 12.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?
Ei
- 12.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
Vereloome tüvirakkude ja terapeutiliste rakkude käitlemine ning säilitamine on tervishoiuteenuste loetelus koodiga 8103, sulatamine ning siirdamine koodiga 8101. Vereloome terapeutiliste rakkude afereesiprotseduur koodiga 8105. Sildava keemiaravi koodiks kasutatakse koodi 308R, lisandub kood 7419 – keemiaravi planeerimine ja manustamine.
- 12.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
Ei ole kirjeldatavad.

12.7 Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusle

Retsidiveeruva/ravirefraktaarse haigusega patsiendid on üldjuhul täielikult kaotanud oma töövõime. Pikaajalised haiglas viibimised (infektsiooni, valuravi ja keemiaravi tõttu) ei soodusta elukvaliteedi paranemist ja tööle tagasi naasmist.

Tigageenlekleutseeli infusioonijärgselt on kirjeldatud nii psühholoogilise, emotsionaalse, sotsiaalse kui psühhosotsiaalse tervise paranemist. Samuti kaasuvate haiguste dekompensatsiooni riski, valu, depressiooni vähenemist, mis on osaliselt tingitud haiglaravi vajaduse vähenemisest. Patsientide elukvaliteeti on hinnatud EQ-5D küsimustikuga, mis peegeldab haigete nii füüsilist, kui ka vaimse seisundi olulist paranemist peale ravi ⁶.

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

Omaosaluse rakendamine ei ole põhjendatud.

Teenus on suunatud haiguse ravimisele, kui ka üldise elukvaliteedi parandamisele, refraktaarse haiguse tüsistuste pikaajalise ravi vähendamisele (sepsise, invasiivseseen infektsiooni ravi, viiruste reaktivatsiooni ravi jne), statsionarseravi päevade lühendamiseks.

Odavamate (palliativsete) meetodite rakendamine, suurendab tüsistuste riske ning pikendab haiglaravi.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses välja toodud andmed on asjakohased

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Taotluses välja toodud andmed on asjakohased

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluses välja toodud andmed on asjakohased

17. Kokkuvõte:

Diffuusne B-suurerakuline lümfoom on Eestis kõige levinum agressiivse lümfoomi subtüüp. Eestis diagnoositakse aastas ca 110 esmajuhtu, ning kuigi 60% patsientidest saavad konventsionaalse immuunkemoteraapiaga terveks, siis kuni 40% retsidiveerub ja/või haigus on primaarselt ravirefraktaarne. Retsidiveeruva haiguse korral on sobilike patsientide puhul esmavaliku II liini raviks intensiivkemoteraapia ning autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine, mis annab hea ravivastuse kuni 50% patsientidest. Prognoos korduvalt retsidiveeruva/refraktaarse haiguse puhul, on praegusel hetkel olemasolevate ravimkombinatsioonidega halb, keskmine elulemus ei ületa 8 kuud.

Ravi tisagenleukleutseeliga on näidanud olulist retsidiivivaba elulemuse pikendamist, mis omakorda mõjutab oluliselt patsientide töövõimet, elukvaliteeti ning psühhosotsiaalsete probleemide vähenemist.

Ravimi ohutusprofiil on võrreldav senikasutatud raviteenustega ning Eesti tingimustes on võimalik pakkuda kvaliteetset teenust tuginedes olemasolevale kogemusele.

18. Kasutatud kirjandus

1. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2027612>
Laurie H. Sehn, et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. The New England Journal of Medicine. 2021; 384:842-858.
2. Stephen J. Schuster, M.D et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. The New England Journal of Medicine. 2019; 380:45-56.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1804980>
3. Sahra Ali et al, The European Medicines Agency Review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. The Oncologist. 2020; 25:e321-e327.
4. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol 2018;15:47–62. [PMC free article] [PubMed]
5. Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine with Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study. Blood 2019; 134 (Supplement_1): 4081.
6. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: A measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med 2001;33:337–343.
7. Pasquini MC, Hu Z-H, Curran K, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv. 2020;4(21):5414-54
8. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study [published correction appears in Blood. 2018 Feb 1;131(5):587-588]. *Blood*. 2017;130(16):1800-1808. doi:10.1182/blood-2017-03-769

