

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE
TAOTLUS**

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Hematoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa 8, Tartu 50406
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	████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	Mariken.Ross@regionaalhaigla.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomi ravi mosunetuzumabiga, 1 mg
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) 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	

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

- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁵
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

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 lümfoomia (r/r FL) patsientide ravivõimalusi.

Mosunetuzumab on näidustatud r/r FL raviks patsientidele, kes on saanud eelnevalt vähemalt 2 ravirida ehk alates kolmandast ravireast.¹ Selliseid patsiente on väga vähe (kuna enamus patsiente ei jõua 1. või 2. ravireast kaugemale), kuid nende ravivõimalused on väga piiratud ja ravitulemused olemasolevate võimalustega kesised. Seetõttu on uued efektiivsed ravivõimalused r/r FL ravis väga oodatud.

Mosunetuzumabi II faasi kliinilises uuringus GO29781 saavutas selle raske, eelnevalt tugevalt ravitud patsientide rühma osalejaist 80% ravivastuse ja 60% täieliku ravivastuse (CR), mis on väga oluliselt parem kui seniste ravivõimaluste korral (vrld: rituksimabi monoteeraapia korral on CR vaid 4-18%, PI3K inhibiitori idelalisiiniga 6-17% ja kopanlisiiniga 14%, rituksimab-lenalidomiid kombinatsiooniga 34-42%, obinutuzumab-CHOP skeemiga 39%, obinutuzumab-bendamustiin kombinatsiooniga 9%).³⁻¹³ Ravivastuse määr oli ühtlaselt kõrge kõigis eeldefineeritud patsientide alarühmades, sh >65-aastastel patsientidel ja patsientidel, kellel esinesid halva prognoosi riskifaktorid (nt haiguse progresseerumine 24 kuu jooksul alates esimese ravi algusest või topelt-refraktaarsus). Ravivastus saavutati kiiresti: mediaanaeg esmase ravivastuseni oli 1,4 kuud ja mediaanaeg esmase täieliku ravivastuseni 3,0 kuud. Ravivastus oli püsiv: ravivastuse kestuse mediaan oli 18-kuulise jälgimisaja mediaani korral 22,8 kuud, ravivastus püsis 18. kuul 70,2%-l CR saavutanutest ja 56,9%-l kõigist ravivastuse saavutanutest. Progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan oli 17,9 kuud, 12 ja 18 kuu PFS vastavalt 57,7% ja 47,0%. 18. kuul oli elus 89,6% patsientidest, järgmist ravi ei olnud alustanud 61,0% patsientidest. Ravitulemused püsisid ka 2-aastase jälgimisaja korral.

Mosunetuzumabi monoteeraapia on 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.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

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

Lunsumio (mosunetuzumab) on monoteeraapiana näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud vähemalt kahte eelnevat süsteemset ravi.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C82
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Mitte-Hodgkini lümfoomid (NHL, <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>) on väga heterogeenne grupp lümfisüsteemi pahaloomulisi kasvajaid (WHO 2016 klassifikatsiooni järgi üle 60 erineva alatüübi), mille erinevaid alatüüpe iseloomustavad erinevad bioloogilised ja kliinilised tunnused. Erinev on ka alatüüpide esinemissagedus, sooline, vanuseline, rassiline ja geograafiline jaotuvus ning ka prognoos ja ravi. Sagedamini esinevad alatüübid on difuusne B-suurrakklümfoom, follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, mantelrakklümfoom ja erinevad T-rakulised lümfoomid.</p> <p>Esmashaigestumine NHL-i on maailmas regiooniti väga erinev, olles arenenud riikides pea 2 korda kõrgem kui arengumaades. Eestis on Globocan 2020 andmeil 237 NHLi esmasjuhtu aastas, 5-aasta levimus on 744.¹⁴</p> <p>Raku tüübi järgi klassifitseeritakse NHL-i</p> <ul style="list-style-type: none"> - B-lümfotsüütidest lähtuvad ehk B-raku lümfoomid (85% NHL-ist) - NK (<i>natural killer</i>)/T-lümfotsüütidest lähtuvad ehk NK/T- raku lümfoomid (15% NHL-ist). <p>Progresseerumiskiiruse järgi klassifitseeritakse NHL-i</p> <ul style="list-style-type: none"> - aeglased ehk indolentsed - kiired ehk agressiivsed. <p>Indolentsed lümfoomid pole enamasti välja ravitavad, mistõttu üritatakse raviga pigem haigust kontrolli all hoida. Raviga taandub haigus mõneks ajaks ehk saavutatakse remissioon. Haiguse taastekkimisel rakendatakse uuesti ravi ning haigus jälle taandub. Enamasti on iga järgnev ravi vähem efektiivne ja 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 progresseerudes või patsiendi elukvaliteeti häirivate sümptomite - lümfisõlmede turse (mis on enamasti, kuid mitte alati, valu), palavik, öine profuusne higistamine, seletamatu kaalukadu, energia puudus - esinemisel.</p> <p>Esmavaliku ravi hulka kuulub tavaliselt immuunkemoterapia CD20-vastase monoklonaalse antikeha rituksimabi ja keemiaravi kombinatsiooniga. Mõningatel juhtudel kasutatakse pärast induktsioonravi lõppu säilitusravi, mis on oma olemuselt monoterapia CD20-vastase antikehaga ja mis kestab tavaliselt 2 aastat. Säilitusravi aitab säilitada pikemat haigustunnuste puudumist.</p> <p>Haiguse taasavaldumisel võib kaaluda uut immuunkemoterapia raviskeemi, vereloome tüvirakkude siirdamist (noorematel ja paremas üldseisundis patsientidel) või muid ravimeetodeid.</p> <p>Follikulaarne lümfoom (FL) on B-lümfotsüütidest lähtuv indolentne B-rakuline lümfoom. FL võib tekkida mis tahes eas, kuid keskmine vanus diagnoosimisel on 60 aastat. FL-i kliiniline kulg on krooniline ja 10 aasta üldine elulemus on 80%, õigustades haiguse klassifitseerimist indolentseks lümfoomiks.¹⁵ Paraku on FL heterogeenne haigus ja umbes igal viiendal patsiendil tekib 2 aasta jooksul esmase ravi alustamisest haiguse retsidiiv.¹⁶ Retsidiveerunud FL-i iseloomustab immuunkemoterapia (CD20-vastaste antikehade ja keemiaravi) suhtes refraktaarsuse suurenemine ja elulemuse vähenemine iga järgneva raviga.¹⁵ Kui esimese raviliini patsientide PFS mediaan on 10,6 aastat ja 5 aasta PFS 61%, siis teise liini patsientidel vastavalt 2,4 aastat ja 35% ning kolmanda liini patsientidel vaid 2,0 aastat ja 23%.¹⁷ Ravirefraktaarse või varaselt retsidiveerunud haigusega patsientidel võib olla eriti halb prognoos.^{18,19} Kahjuks on ravivalikud hilisemate raviliinide jaoks eriti napid. Nii püsib vaatamata FL-i üldiselt indolentsele olemusele jätkuvalt suur meditsiiniline vajadus tõhusate ravimeetodite järele, eeskätt just r/r FL-ga patsientide jaoks.</p>	

Epidemioloogia

FL on maailmas sageduselt teine lümfoom.

Eestis ei ole kohalikke epidemioloogilisi uuringuid follikulaarse lümfoomi kohta läbi viidud. Võttes aluseks teiste riikide andmed võiks **Eestis olla hinnanguliselt 40-44 esmast FL juhtu aastas.**

2015. aastal publitseeriti Ühendkuningriigi *Haematological Malignancy Research Network*'i (HMRN) epidemioloogiline uuring lümfoomide esmashaigestumuse (*incidence*), elulemuse (*survival*) ja levimuse (*prevalence*) kohta aastatel 2002-2014.²⁰ Selle järgi on:

- follikulaarse lümfoomi osakaal kõikidest NHLidest 18,6%
- 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.

Võttes aluseks Globocani 2020 andmed, mille järgi on Eestis 237 NHL-i esmasjuhtu aastas¹⁴, ning arvestades follikulaarse lümfoomi osakaaluks 18,6%, saame FL-i esmaste juhtude arvuks Eestis aastas 44.

Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi alusel on Eestis aastatel 2015 kuni 2019 keskmiselt 217 (201-240) Mitte-Hodgkini lümfoomi esmast juhtu aastas.²¹ Võttes follikulaarse lümfoomi osakaaluks 18,6%, saame 40 esmast FL-i juhtu aastas.

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.**

Et saada selle kohta täpsemaid andmeid, kaardistas Põhja-Eesti Regionaalhaigla hematoloogia-keskus oma FL-ga patsiendid ja nende raviliinid.

Aastatel 2019-2021 oli PERH-is 53 esmaselt diagnoositud FL patsienti (sh 3 transformeerunud FL-i).

- Neist 20 patsiendil (38%) oli diagnoosimisel lokaalne I-II staadiumi haigus ja 33 patsiendil (62%) levinud III-IV staadiumi haigus.
- 21 patsienti (40%) jäi jälgimisele, 30-l patsiendil (56%) alustati ravi kohe diagnoosimisel ja 2-l patsiendil (4%) 3-aastase jälgimisperioodi vältel.

Ravi sai 32 patsienti (60%).

- Esimeses raviliinis kasutati R-CHOP skeemi +/- säilitusravi rituksimabiga (16 patsienti), rituksimab-bendamustiini kombinatsiooni (10 patsienti), rituksimabi monoteraapiat (2 patsienti) ja kiiritusravi (4 patsienti).
- Teises liinis sai ravi 3 patsienti: 1 patsient obinutuzumabi-bendamustiini kombinatsiooniga, 1 patsient rituksimabi-idelalisiiniga kombinatsiooniga (idelalisiin rahastati Kingitud Elu fondi kaudu) ning 1 patsient sai autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise.
- Kolmandas liinis sai ravi 2 patsienti: 1 patsient obinutuzumabi ja bendamustiini kombinatsiooniga ning 1 patsient gemtasiini monoteraapiaga.

Kui eeltoodule lisati ka varem diagnoositud ja aastatel 2019-2021 ravi saanud patsiendid, oli 3. liinis ravi saanud patsiente kokku 3 – eelnevalt nimetatud 2-le patsiendile lisandus 1 patsient rituksimabi-lenalidomiidi ja kiiritusravi kombinatsiooniga. 4. ravireas ei olnud ravitud ühtegi patsienti.

Seega oli Eesti suurimas hematoloogiakeskuses aastatel 2019-2021 kolmandas liinis ravi saanud r/r FL-ga patsiente kolme aasta peale kokku 3 ning neljanda raviliinini jõudnud patsiente ei olnud ühtegi. PERH-i kogemusel on 3. raviliini patsiendid reeglina kas transformeerunud kasvaja

või varased relapseerujad (POD24), s.t. nende haiguse prognoos on halb. 4. raviliini patsiendid lihtsalt ei jõua ja selleks ajaks on ravid juba ammendunud.

Arvestades ka Tartu Ülikooli Kliinikumis ravitavaid patsiente **võiks Eestis igal aastal vajada 3+ liini ravi 1-3 ravirefraktaarse või retsiveerunud FL-iga patsienti.**

Ravivõimalused

FL-i ravi alustatakse tavaliselt CD20-vastase monoklonaalse antikeha rituksimabi ja keemiaravimi kombinatsiooniga (nt R-CHOP, R-benda, R-CVP, R-DHAP skeemiga). Kuigi paljudel patsientidel saavutatakse püsiv ravivastus, tekib osal patsientidest mõne aja möödudes haiguse progressioon või retsidiiv. Ravirefraktaarsuse või retsidiivi korral jätkatakse immuunkeemiaraviga (valides rituksimabi asemele võimalusel teise CD20-vastase monoklonaalse antikeha obinutumumabi ning vahetades keemiaravi) või tehakse võimalusel autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine. Mitmenda retsidiivi või ravirefraktaarsuse korral (3+ raviliinis) on immuunkemoteraapia reeglina juba suboptimaalne ravi ja uute kombinatsioonidega ravimisest olulist kliinilist kasu oodata ei ole. Kasutatakse rituksimabi monoteraapiat, kuid see on suboptimaalne ravi ja sisuliselt palliatsioon. Vereloome tüvirakkude siirdamine ei ole 3+ raviliinis enamasti enam võimalik. Nii oleks r/r FL-ga patsientidele väga vaja muid ravilahendusi, kuid Eestis piirduvad ravivõimalused hetkel eeltooduga.

Oluliseks edusammuks retsiveerunud FL-i ravis on olnud rituksimabi ja lenalidomiidi kombinatsioon, mida paraku kasutatakse sageli juba esmaste retsidiivide korral ehk 2. raviliinis.³ FL-i korduvate retsidiivide raviks ehk 3+ raviliinis on registreeritud PI3K inhibiitor idelalisib, kuid selle ravimi probleemiks on kõrge toksilisus, mis nõuab aktiivset käsitlust ja mille tõttu talub enamik patsiente seda vaid lühiajaliselt. Sihtmärkravimid nagu ibrutiniib või venetoklaks on näidanud FL-i puhul seni vaid mõõdukat toimet.^{22,23} Paraku ei ole ükski neist ravimitest Eestis r/r FL-i näidustusel rahastatud ega seetõttu ka praktiliselt kasutatav.

Hiljutised olulisemad arengud FL-i ja teiste B-lümfotsüütidest lähtunud hematoloogiliste kasvajate ravis on olnud seotud organismi immuunsüsteemi ja T-lümfotsüüte kaasavate ravimeetoditega.

Üheks uueks lähenemisviisiks on CAR-T ravi - kasvajakakkude hävitamine aktiivsete, kimäärse antigeeni retseptoriga (ingl *chimeric antigen receptors*, CAR) kasvajakavastaste T-lümfotsüütide abil. Selle meetodi korral manipuleeritakse autoloogseid või allogeenseid T-rakke kehaväliselt nii, et need ekspresseeriks kindlatele pinnamolekulidele (nt B-lümfotsüütide pinnamarkerile CD19) suunatud CAR-e, ning reinfundeeritakse need seejärel. CAR-T raviga on retsiveeruva/ ravirefraktaarse lümfoomiga patsientidel saavutatud häid ja püsivaid ravivastuseid, kuid meetodi ulatuslikku kasutuselevõttu takistavad ravi toksilisus (ravi on seotud raske tsütokiinide vabanemise sündroomiga), annuse ja ajakava optimeerimise ja tootmise keerulisus ning ravi kõrge hind.

Teise uue T-rakke kaasava lähenemisviisi korral kasutatakse bispetsiifilisi CD-20 ja CD-3 vastaseid antikehi, mis seovad endogeensed T-lümfotsüüdid otseselt kasvajakakkudega, seondudes mõlema rakutüübi spetsiifiliste pinnaantigeenidega, ning indutseerivad kasvajakakkude lüüsi T-rakkude poolt.

Mosunetuzumab on CD20/CD3-vastane T-rakke kaasav bispetsiifiline antikeha, mille toime sihtmärk on CD20 ekspresseerivad B-rakud. See on tingimuslik agonist, s.t. sihitud B-rakkude hävitamist täheldatakse ainult samaaegsel seandumisel CD20-ga B-rakkudel ja CD3-ga T-rakkudel. Mosunetuzumabi seondumine mõlemaga põhjustab immunoloogilise sünapsi moodustumise sihtmärk-B-rakkude ja tsütotoksiliste T-rakkude vahel, mis viib T-rakkude aktivatsioonini. Järgnev T-rakkude aktivatsioonist tingitud perforiini ja gransüümide sihitud vabanemine immunoloogilise sünapsi kaudu kutsub esile B-rakkude lüüsi ja nende rakkude surma.

Mosunetuzumabi II faasi kliinilises uuringus GO29781 saavutas r/r FL 3+ raviliini raske, eelnevalt tugevalt ravitud patsientide rühma osalejaist 80% ravivastuse ja 60% täieliku ravivastuse, mis on oluliselt parem kui seniste ravivõimaluste korral. Ravivastuse määr oli ühtlaselt kõrge kõigis eeldefineeritud patsientide alarühmades, sh >65-aastastel patsientidel ja patsientidel, kellel esinesid

halva prognoosi riskifaktorid (nt haiguse progresseerumine 24 kuu jooksul alates esimese ravi algusest või topeltrefraktaarsus). Progressioonivaba elulemuse mediaan oli 18-kuulise jälgimisaja mediaani korral 17,9 kuud. 18. kuul oli elus 89,6% patsientidest ja järgmist ravi ei olnud alustanud 61,0% patsientidest. Raviefekt püsis ka 2-aastase jälgimisperioodi korral.

Mosunetuzumabi monoterapia on 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.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- 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 ingliskeelsed 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).

Toome välja vaid käesoleva taotlusega sihtgrupiga ja raviskeemiga EU registreerimistaotluse aluseks oleva kliinilise uuringu GO29781 II faasi tulemused r/r FL patsientidel.

GO29781 (NCT02500407) on mitmekeskuseline avatud disainiga annuse eskaleerimisega mitme kohordiga I/II faasi uuring. Uuringu I faasis hinnati mosunetuzumabi ohutust ja farmakokineetikat r/r B-lümfotsütaarse NHL-ga patsientidel. II faasi üheharulises uuringus hinnatakse mosunetuzumabi monoterapia ohutust ja efektiivsust FL patsientidel, kes on saanud vähemalt kaks eelnevat raviliini.

Uuring on veel käimas ja lõpeb eeldatavalt 2023. aasta teisel poolel.

Uuringu tulemused on ette kantud suuliselt ja avaldatud posterettekannetena erialakongressidel (ASH 2019 ja 2020, SOHO 2019, ASH 2020, ASH 2021, EHA 2022). Uuringu I faasi tulemused on publitseeritud ajakirjas *Journal of Clinical Oncology*²⁴ ning II faasi esimesed tulemused ajakirjas *Lancet Oncology*.²

Järgnevalt toome välja II faasi uuringu andmed r/r FL patsientidel.

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.

Uuringu II faasi kaasati 90 patsienti

- vanuses ≥ 18 aastat,
- kellel esines histoloogiliselt kinnitatud FL (*grade 1-3a*),
- kelle *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) sooritusvõime skoor oli 0-1,
- kelle haigus oli relapseerunud või ravirefraktaarne pärast vähemalt kahte eelnevat süsteemset ravi (sh CD20-vastast monoklonaalset antikeha ja alküülivat ainet).

Patsiendid, kellel esines uuringuga liitumise ajal *grade 3b* FL või transformeerunud FL, ei sobinud uuringus osalema.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli ECOG sooritusvõime skoor ≥ 2 , kellel esines oluline

kardiovaskulaarne haigus (NYHA III või IV klassi südamehaigus, viimase 6 kuu jooksul esinenud müokardiinfarkt, ebastabiilsed arütmiaid või ebastabiilne stenokardia), oluline aktiivne kopsuhaigus, neerufunktsiooni halvenemine (CrCl <60 ml/min koos seerumi kreatiniinisalduse suurenemisega), immunosupressiivset ravi vajav aktiivne autoimmuunhaigus, aktiivsed infektsioonid (sh krooniline aktiivne EBV, äge või krooniline C-hepatiit, B-hepatiit, HIV), progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia, hetkel esinev või anamneesis kesknärvisüsteemi (KNS) lümfoom või KNS-i haigus, anamneesis makrofaagide aktivatsiooni sündroom/hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos, eelnev allogeenne tüvirakkude siirdamine või eelnev elundisiirdamine.

Patsientide demograafilised ja haigust iseloomustavad näitajad olid uuringu alguses järgmised:

	Kõik kaasatud patsiendid (n=90)
Vanus Mediaan aastates (vahemik)	60 (53-67)
Sugu Mehed Naised	55 (61%) 35 (39%)
ECOG sooritusvõime skoor 0 1	53 (59%) 37 (41%)
Ann Arbori staadium I II III IV	5 (6%) 16 (18%) 25 (28%) 44 (49%)
Suure kasvajamassiga haigus (<i>bulky disease</i>) (vähemalt üks kolle > 6 cm)	31 (34%)
Prognostilise indeksi (FLIPI) skoor 0 1 2 3 4 5	3 (3%) 23 (26%) 24 (27%) 21 (23%) 18 (20%) 1 (1%)
Varasemate raviridade arv Mediaan (vahemik) 2 3 >3	3 (2-4) 34 (38%) 28 (31%) 28 (31%)

	Eelnev lümfoomivastane ravi	
	Alkүүлiv aine	90 (100%)
	CD20-vastane ravi	90 (100%)
	Immuunkemoteraapia (anti-CD20 plus alküleeriv aine või antratsükliin)	88 (98%)
	Antratsükliinid	74 (82%)
	PI3K inhibiitorid	17 (19%)
	Immunomoduleeriv ravi	13 (14%)
	Kimäärne antigeeni retseptor (CAR-T)	3 (3%)
	Eelnev autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamine	19 (21%)
	Refraktaarsus viimasele eelnenud ravile	62 (69%)
Refraktaarsus varasemale CD20-vastasele ravile	71 (79%)	
Refraktaarsus varasemale CD20-vastasele ja alkүүлivale ravile (topeltrefraktaarsus)	48 (53%)	
Haiguse progressioon 24 kuu jooksul esmase ravi algusest (POD24)	47 (52%)	
<p>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.</p>		

<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Patsientidele manustati mosunetuzumabi veenisisesi 21-päevaste tsüklitena, annuse astmelise tõstmisega 1. ravitsükli (tsütokiinide vabanemise sündroomi riski maandamiseks):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. tsükli 1. päeval 1 mg, • 1. tsükli 8. päeval 2 mg, • 1. tsükli 15. päeval 60 mg, • 2. tsükli 1. päeval 60 mg ja • 3. ja edasise tsükli 1. päeval 30 mg. <p>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.</p> <p>1. ja 2. ravitsükli raames said patsiendid 1 tund enne iga mosunetuzumabi infusiooni premedikatsiooniks intravenooset glükokortikosteroidi (20 mg deksametasooni või 80 mg metüülprednisolooni), alates 3. ravitsüklist oli premedikatsioon valikuline.</p> <p>Mosunetuzumabi infusiooni järgseks jälgimiseks ei pidanud patsiente hospitaliseerima.</p> <p>Kõrvalnähtude ohjamiseks oli lubatud annustamist edasi lükata ja annuseid muuta.</p>
<p>4.2.3 Uuringu võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Võrdlusrühma antud üheharulises uuringus ei ole.</p> <p>Esmasel efektiivsuse analüüsil võrreldi uuringu esmast tulemusnäitajat - sõltumatu hindamiskogu poolt hinnatud täieliku ravivastuse määra - eeldefineeritud täieliku ravivastuse määra ajaloolise kontrolliga - 14%-lise täieliku ravivastusega, mida kirjeldati PI3K inhibiitori kopanlisiibiga ravitud sarnases patsientide populatsioonis (r/r FL-ga patsientidel, kes olid saanud 2 või enam eelnevat liini ravi).⁸ Kopanlisiib valiti võrdluseks, kuna uuringu alustamise ajal olid PI3K inhibiitorid idelalisiib ja kopanlisiib ainsad ravimid, mis olid r/r FL ravi kolmandas või enam ravireas heaks kiidetud.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuring ei ole veel lõppenud.</p> <p>27.08.2021 seisuga oli jälgimisaja mediaan 18,3 kuud (IQR 13,8 – 23,3).</p>

<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p> <p><i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Sõltumatu hindamiskogu (<i>independent review committee</i>, IRC) poolt hinnatud täieliku ravivastuse määr (<i>complete response</i>, CR) kõigil kaasatud patsientidel.</p> <p>Ravivastust hinnati <i>International Harmonization Project</i> kriteeriumite alusel, mille kohaselt hõlmab täielik ravivastus kõigi haigusnähtude kadumist nii kliiniliselt, radioloogiliselt (kompuutertomograafial ja positronemissioon-kompuutertomograafial (PET-CT)) kui morfoloogiliselt (luuüdi biopsial/ immunohistokeemial).²⁵ Kõik täielikud ravivastused kinnitati PET-CT ja luuüdi uuringuga (kui luuüdi oli uuringu alguses haaratud).</p> <p>Patsiendid, kellel ei olnud ravivastust hinnatud, klassifitseeriti ravile mittevastanuteks.</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>IRC hinnangul saavutas täieliku ravivastuse 54 mosunetuzumabi monoterapiaga ravitud patsienti ehk 60,0% patsientidest (95% CI 49,1–70,2).</p> <p>Kirjeldatud 60%-line CR määr oli enam kui 4 korda kõrgem kui 14%-line ajalooline CR kontroll kopanlisiibiga ravitud patsientidel ($p < 0,0001$), s.t. eeldefineeritud esmasel analüüsil saavutati esmane efektiivsuse tulemusnäitaja.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teised efektiivsuse tulemusnäitajad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uurijate poolt hinnatud CR, • IRC ja uurijate poolt hinnatud objektiivse ravivastuse määr (<i>objective response rate</i>, ORR), • IRC ja uurijate poolt hinnatud ravivastuse kestus (<i>duration of response</i>, DoR) ravivastuse (sh täieliku ravivastuse) saanud patsientidel, • IRC ja uurijate poolt hinnatud täieliku ravivastuse kestus (<i>duration of complete response</i>, DoCR), • IRC ja uurijate poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (<i>progression-free survival</i>, PFS) ja • üldine elulemus (<i>overall survival</i>, OS) <p>Uurimuslik efektiivsuse tulemusnäitaja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aeg järgmise ravini <p>Ohutusalsed tulemusnäitajad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kõrvalnähtude ja laboratoorsete parameetrite muutuste esinemissagedus, iseloom ja raskus kõigil patsientidel

<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>27.08.2021 seisuga, mil jälgimisaja mediaan oli 18,3 kuud, olid uuritavas raskes, eelnevalt tugevalt ravitud r/r FL patsientide populatsioonis kasvaja mõõtmised vähenenud 95%-l patsientidest. IRC hinnangul oli objektiivse ravivastuse saavutanud 80,0% patsientidest ja täieliku ravivastuse 60,0% patsientidest. Uurijate hinnang objektiivse ravivastuse ja täieliku ravivastuse määradele oli kooskõlas IRC hinnanguga.</p> <p>Ravivastus saavutati enamasti kiiresti: mediaanaeg esmase ravivastuseni oli 1,4 kuud ja mediaanaeg esmase täieliku ravivastuseni 3,0 kuud. 16 patsiendi seas, kes said enam kui 8 ravitsükli, täheldati hilist esmast ravivastust või esmase ravivastuse paranemist 6-1 (38%) patsiendil, kellest 5 (31%) patsienti saavutas täieliku ravivastuse pärast 8. ravitsükli.</p> <p>Subgruppide analüüsil täheldati ühtlaselt kõrget ravivastuse määra kõigis eeldefineeritud patsientide alarühmades, sh >65-aastastel patsientidel ja patsientidel, kellel esinesid halva prognoosi riskifaktorid (nt haiguse progresseerumine 24 kuu jooksul alates esimese ravi algusest või topelt-refraktaarsus).</p> <p>Progressioonivaba elulemuse mediaan oli IRC hinnangul 17,9 kuud; 12 ja 18 kuu PFS olid vastavalt 57,7% ja 47,0%.</p> <p>Ravivastuse kestuse mediaan oli IRC hinnangul (18-kuulise jälgimisaja puhul) 22,8 kuud. Täieliku ravivastuse kestuse mediaanini (IRC hinnatuna) andmeanalüüsi ajaks ei jõutud. Ravivastuse säilitas vähemalt 18 kuuks 70,2% täieliku ravivastuse saavutanutest ja 56,9% kõigist ravivastuse saavutanutest.</p> <p>Ka üldise elulemuse mediaanini ja järgmise ravini kulunud aja mediaanini (IRC hinnangul) andmeanalüüsi ajaks ei jõutud; 18. kuul oli elus 89,6% patsientidest ja järgmist ravi ei olnud alustanud 61,0% patsientidest.</p> <p>Analoogselt esmase tulemusnäitajaga (CR 60% mosunetuzumabiga vrs 14% ajaloolises kontrollis kopanlisiibiga) olid ka teised tulemusnäitajad mosunetuzumabi korral oluliselt paremad kui on kirjeldatud PI3K inhibiitorite korral. Mosunetuzumab-raviga oli objektiivse ravivastuse määr (ORR) 80%, PI3K inhibiitoritega on samas patsiendipopulatsioonis kirjeldatud 42%-59%-list ORR-i. Ravivastuse kestuse mediaan oli mosunetuzumabiga 22,8 kuud vrs kopanlisiibiga kirjeldatud 12,2 kuud.⁶⁻⁸</p>
--	--

Efektiivsuse tulemuste detailsem kokkuvõte on toodud järgnevas tabelis ja joonistel.

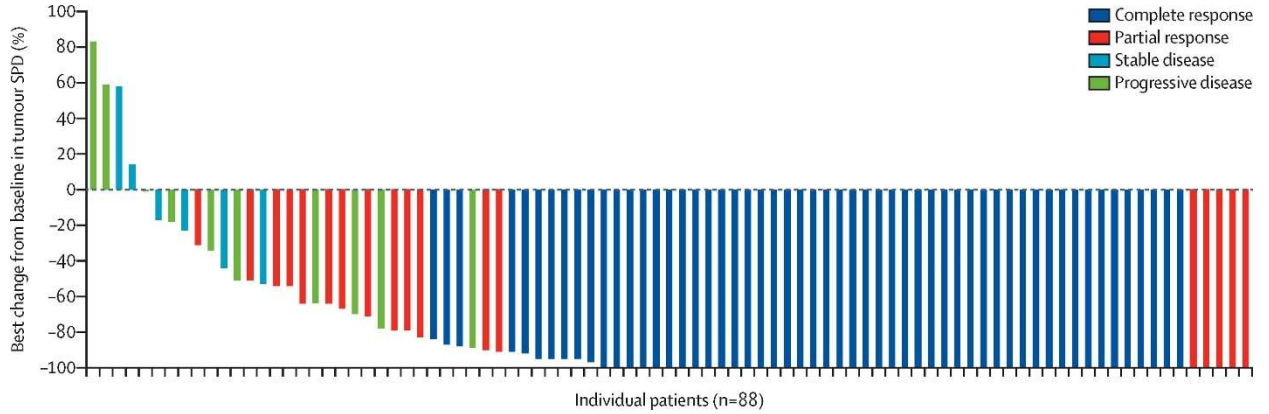
	IRC hinnang (n=90)	Uurijate hinnang (n=90)
Objektiivse ravivastuse määr (ORR)*	72 (80,0% [70,3–87,7])	70 (77,8% [67,8–85,9])
Täieliku ravivastuse määr (CR)*	54 (60,0% [49,1–70,2])	54 (60,0% [49,1–70,2])
Aeg esmase ravivastuseni, kuud	1,4 (1,2–2,9)	1,4 (1,2–2,8)
Aeg esmase täieliku ravivastuseni, kuud	3,0 (1,4–5,7)	3,0 (1,4–5,7)
Ravivastuse kestus (DOR)		
Juhuga patsiendid	29/72 (40%)	27/70 (39%)
Mediaan, kuud (95% CI)	22,8 (9,7–NR)	22,8 (18,7–NR)
12 kuu juhuvaba määr	61,8% (50,0–73,7)	64,8% (53,1–76,5)
18 kuu juhuvaba määr	56,9% (44,1–69,6)	62,5% (50,4–74,7)
Ravivastuse kestus täieliku ravivastuse saavutanutel		
Juhuga patsiendid	16/54 (30%)	12/54 (22%)
Mediaan, kuud (95% CI)	22,8 (18,7–NR)	22,8 (19,9–NR)
12 kuu juhuvaba määr	76,4% (64,6–88,1)	84,3% (74,3–94,3)
18 kuu juhuvaba määr	70,2% (56,7–83,8)	81,3% (70,0–92,5)
Täieliku ravivastuse kestus (DOCR)		
Juhuga patsiendid	16/54 (30%)	12/54 (22%)
Mediaan, kuud (95% CI)	NR (14,6–NR)	NR (17,8–NR)
12 kuu juhuvaba määr	71,4% (57,9–84,9)	80,4% (68,8–92,0)
18 kuu juhuvaba määr	63,7% (48,0–79,4)	66,6% (45,5–87,8)
Progressioonivaba elulemus (PFS)		
Juhuga patsiendid	42 (47%)	41 (46%)
Mediaan, kuud (95% CI)	17,9 (10,1–NR)	21,1 (11,8–NR)
12 kuu juhuvaba määr	57,7% (46,9–68,4)	57,6% (46,8–68,4)
18 kuu juhuvaba määr	47,0% (34,4–59,6)	51,0% (38,9–63,0)
Üldine elulemus (OS)‡		
Juhuga patsiendid	NA	8 (9%)
Mediaan, kuud (95% CI)	NA	NR (NR–NR)
12 kuu juhuvaba määr	NA	93,0% (87,6–98,4)
18 kuu juhuvaba määr	NA	89,6% (82,5–96,6)
Aeg järgmise ravini‡		
Juhuga patsiendid	NA	33 (37%)
Mediaan, kuud (95% CI)	NA	NR (16,2–NR)
12 kuu juhuvaba määr	NA	68,1% (58,3–77,9)
18 kuu juhuvaba määr	NA	61,0% (50,0–72,0)

Andmed on esitatud kujul n (% [95% CI]), mediaan (IQR), n (%), või n/N (%), kui ei ole märgitud teisiti.

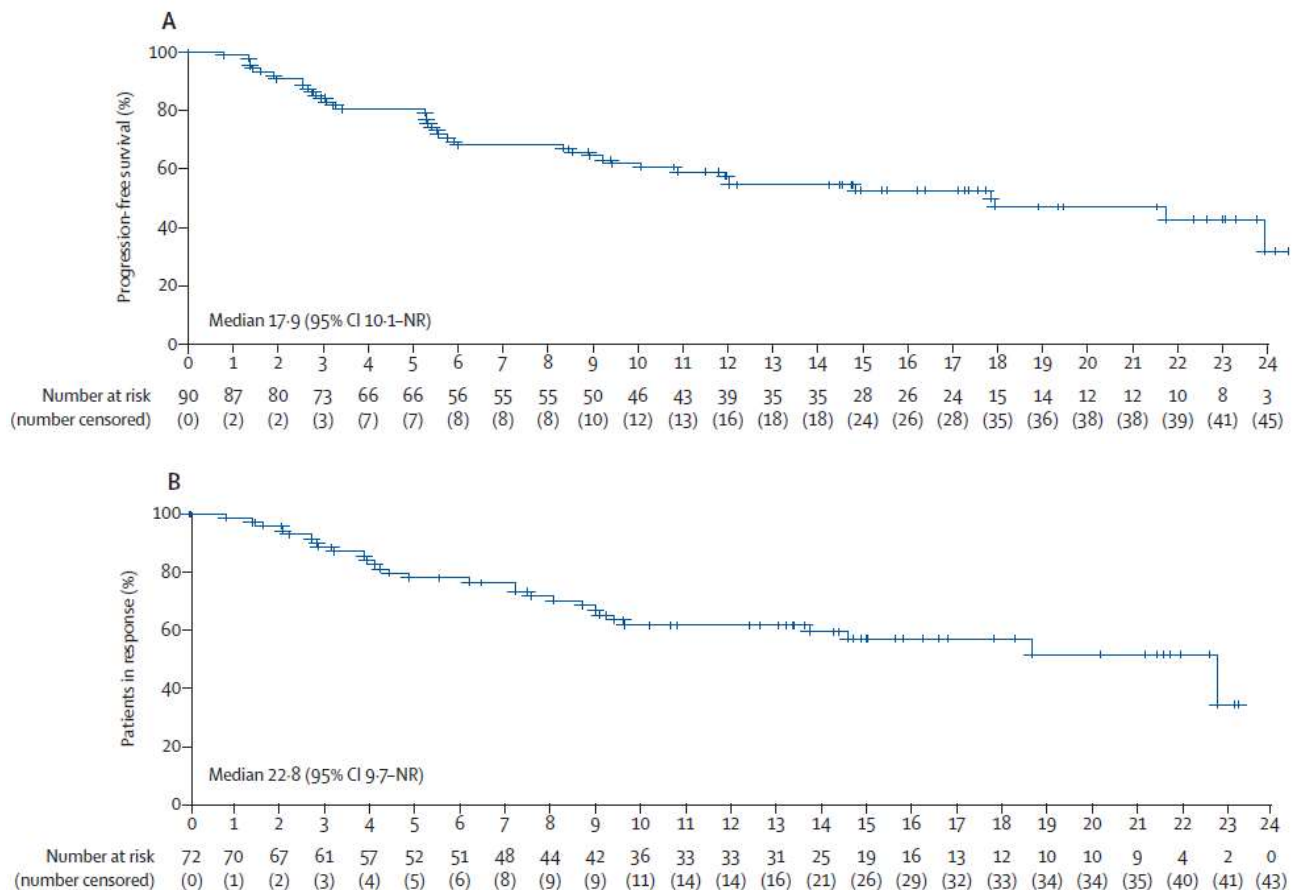
NR = saavutamata. NA = ei ole kohane. * Parim ravivastus.

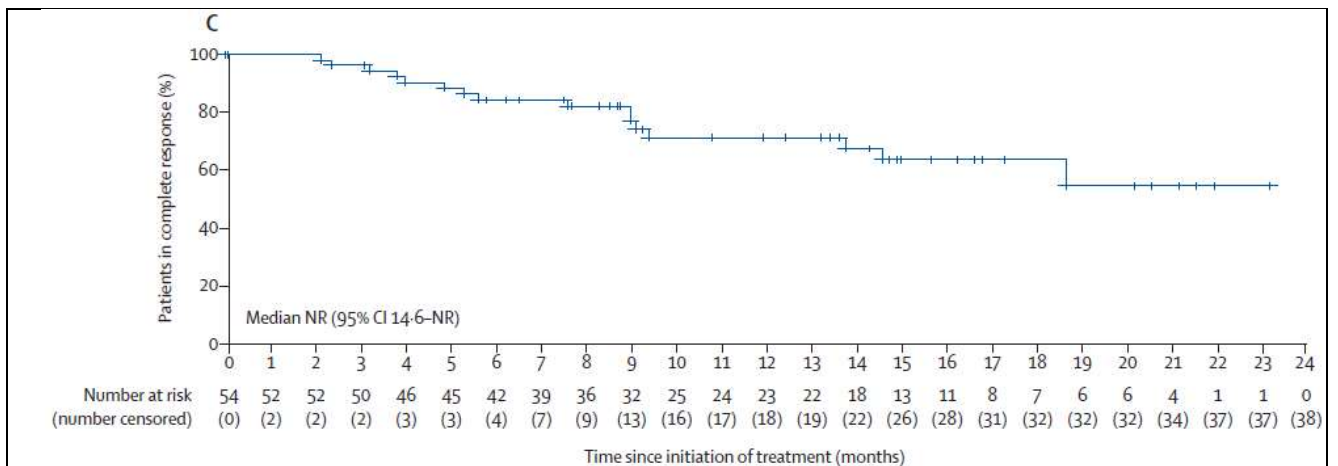
‡ Tegemist oli objektiivsete tunnustega, mis ei vajanud IRC poolset hinnangut.

Joonis 1. Kasvajavastane aktiivsus patsientide lõikes

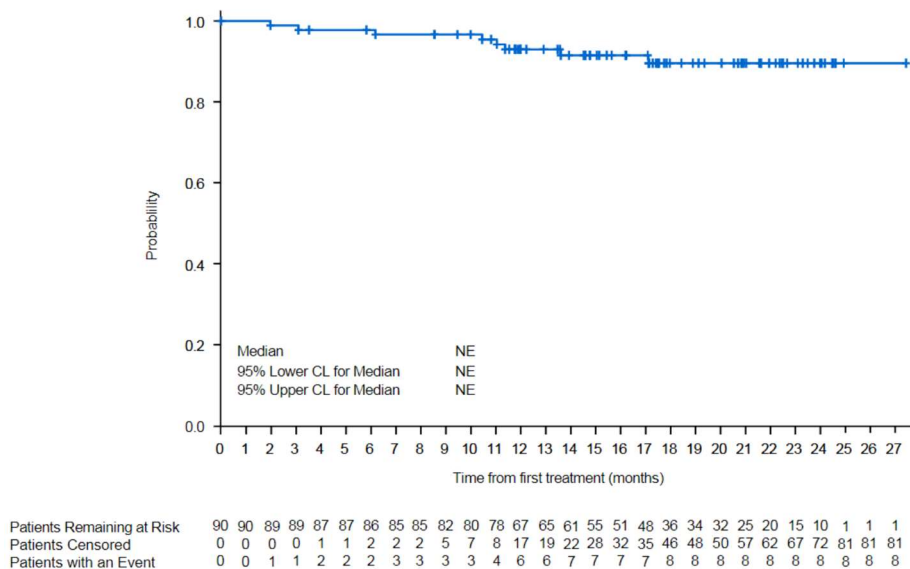


Joonis 2. Progressioonivaba elulemus (A), ravivastuse kestus (B) ja täieliku ravivastuse kestus (C) (IRC hinnang)





Joonis 3. Üldine elulemus (IRC hinnang)



Detsembris 2022 toimuval ASH kongressil publitseeritakse uuringu järgmise vaheanalüüsi andmed 20.05.2022 seisuga, mil jälgimisaja mediaan oli 26,7 kuud (vahemik: 2,0-36,2) ehk üle 2 aasta.²⁶

Kaheaastase jälgimisaja mediaani puhul olid mosunetuzumab-ravi tulemused võrreldavad eelnevalt raporteerituga. Uurijate hinnatud objektiivse ravivastuse määr oli 77,8% (95% CI 67,8-85,9) ja täieliku ravivastuse määr 60,0% (95% CI 49,1-70,2). Ravivastuse kestuse (DOR) mediaanini ega täieliku ravivastuse kestuse (DOCR) mediaanini ei olnud analüüsi ajaks jõutud. 79,5% täieliku ravivastuse saavutanutest oli 24 kuud pärast ravi alustamist remissioonis. Progressioonivaba elulemuse mediaanini ei jõutud (NR). 24 kuu PFS oli 51,4% (95% CI 39,4-63,3).

Lisaks võrreldi mosunetuzumabi efektiivsust patsientide eelmise ravi efektiivsusega: enamus patsiente (63%) olid saanud eelmise ravina immuunkemoterapiat, ülejäänud kas PI3K inhibiitoreid sisaldavaid raviskeeme (8%), CD20-vastaseid antikehi kombinatsioonis lenalidomiidiga (2%), CAR-T ravi (2%) või muud ravi. **Ravivastuste määrad (sh täieliku ravivastuse määr), PFS, DOR, DOCR ja aeg järgmise ravi või surmani olid mosunetuzumabiga oluliselt paremad kui eelmise raviga (kuigi iga raviliiniga r/r FL ravitulemused reeglina halvenevad).**

Uurijate hinnatud efektiivsuse tulemusnäitajad	r/r FL N=90	
		Mosunetuzumab

	<ul style="list-style-type: none"> - Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> - Ülemiste hingamisteede infektsioon, pneumoonia, kuseteede infektsioon - Kasvaja ägenemisreaktsioon (<i>tumor flare</i>) - Febriilne neutropeenia - Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
Rasked kõrvaltoimed	<ul style="list-style-type: none"> - Ülemiste hingamisteede infektsioon, pneumoonia, kuseteede infektsioon (sage) - Kasvaja ägenemisreaktsioon (<i>tumor flare</i>) (sage) - Neutropeenia (väga sage), febriilne neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia (sage) - Tsütokiinide vabanemise sündroom (sage) - Hüpfosfateemia (väga sage), hüpokaleemia (sage), hüpomagneseemia (väga harv) - Tuumori lüüsi sündroom (aeg-ajalt) - Peavalu (aeg-ajalt) - Kõhulahtisus (väga harv) - Lööve (aeg-ajalt), kihelus, naha kuivus (väga harv) - Püreeksia (sage), külmavärinad (aeg-ajalt) - Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (sage)
Võimalikud tüsistused	<ul style="list-style-type: none"> - Tsütokiinide vabanemise sündroom - Tuumori lüüsi sündroom - Kasvaja ägenemisreaktsioon (<i>tumor flare</i>) - Neutropeenia (sh febriilne neutropeenia), aneemia ja/või trombotsütopeenia - Infektsioonid

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Arvestades, et mosunetuzumabiga ravitakse raskeid, kemorefraktaarse haigusega patsiente, ületab mosunetuzumab-ravist saadav kliiniline kasu tüsistuste riskid.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS) on potentsiaalselt eluohtlik kõrvaltoime, mida on kirjeldatud valdavalt mosunetuzumabi 1. ravitsükli ajal. CRS riski vähendamiseks eelneb mosunetuzumabi infusioonile (vähemalt kahe esimese ravitsükli ajal) premedikatsioon glükokortikosteroidi, antihistamiinikumi ja antipüreetikumiga. Enne mosunetuzumabi manustamist peavad patsiendid saama piisavalt vedelikke. Patsiente tuleb jälgida CRS-i nähtude või sümptomite suhtes ning neid tuleb juhendada, et kui neil tekivad mis tahes ajal CRS-i nähud või sümptomid, peavad nad kohe otsima arstiabi. Vajadusel tuleb alustada koheselt ravi.

CRS-de ravi sõltub reaktsiooni raskusest. Enamus mosunetuzumab-ravi ajal täheldatud CRS-e on olnud kerged kuni keskmise raskusega (püreeksia, külmavärinad, peavalu, müalgia) ning reageerinud sümptomaatilisele ravile valuvaigistite, palavikualandajate ja antihistamiinikumidega. Raske või eluohtliku reaktsiooni tekkimisel (hüpotensioon, tahhükardia, düspnoe, ebamugavustunne rinnus) tuleb infusioon koheselt lõpetada ja alustada agressiivset ravi vastavalt sümptomitele (sh adrenaliin, vasopressoorne ravi, antihistamiinikumid, glükokortikosteroidid, intravenoosselt manustatav totsilizumab, lisahapnik, kopsude kunstlik ventilatsioon, muud toetavad meetmed, vajadusel intensiivravi). Eluohtliku reaktsiooniga patsientidel tuleb ravi mosunetuzumabiga alaliselt lõpetada. Raskete reaktsioonide korral käimasolev infusioon lõpetatakse; järgmist infusiooni võib alustada, kui sümptomid on taandunud vähemalt 72 tundi enne infusiooni, infusiooniks patsient hospitaliseeritakse, premedikatsiooni suurendatakse ja infusiooni kiirust vähendatakse 50%.

Infusiooniga seotud reaktsioonid (IRR) ei pruugi olla kliiniliselt eristatavad CRS-i ilmingutest. Ravitaktika ei erine CRS-i käsitlusest.

Tuumori lüüsi sündroomi (TLS) ennetamiseks rakendatakse enne mosunetuzumab-ravi alustamist tavapäraseid profülaktilisi meetmeid: piisavat hüdratatsiooni ja urikostaatikume (nt allopurinooli). TLS-i väljakujunemisel võib olla vaja manustada rasburikaasi (THT kood 490R). Patsientidel, kellel on kõrge risk TLS-i tekkeks (nt suure kasvajakoomuse ja/või suure tsirkuleerivate lümfotsüütide arvu ja/või neerukahjustuse korral), võidakse kaaluda rasburikaasi profülaktilist kasutamist (THT kood 490R).

Kasvaja ägenemisreaktsioon (*tumor flare*, TF) ehk pseudoprogressioon on tingitud mosunetuzumabi manustamise järgsest T-rakkude sissevoolust kasvaja paikmetesse. Massiefekti tõttu on seisundi halvenemise risk tõusnud patsientidel, kelle suuremahulised kasvajad paiknevad hingamisteede ja/või elutähtsate organite vahetus läheduses. Mosunetuzumab-ravi saavaid patsiente tuleb jälgida kasvaja ägenemisreaktsiooni suhtes kriitilistes anatoomilistes piirkondades ning vajadusel sekkuda, nagu on konkreetses olukorras kohane. Sõltuvalt olukorrast võib olla vajalik põletikuvastaste ravimite ja valuvaigistite manustamine, hingamisteede avamine, dekompresioon ja muu toetav ravi.

Raske või eluohtliku neutropeenia ja/või trombotsütopeenia korral tuleks kaaluda mosunetuzumabi annuse edasilükkamist. Vajalik võib olla verepreparaatide (st trombotsüütide) ülekanne, sügava neutropeenia korral ka ravi granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktoriga (filgrastiim, THT kood 304R). Febriilse neutropeenia korral võidakse manustada antibiootikume, vedelikke ja muud toetavat ravi.

Infektsioonide ravi toimub vastavalt konkreetsele infektsioonile ja kohalikule ravipraktikale. Vastavalt olukorrale võib olla vaja kasutada nt antiviraalseid, antibakteriaalseid, seenevastaseid ravimeid ja/või toetavat ravi. Vajadusel manustatakse infektsioonivastaseid ravimeid profülaktiliselt. Aktiivse infektsiooni esinemisel ei tohi mosunetuzumabi manustada.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Ei ole kohane - tõendus põhise andmed kliiniliste uuringute alusel on olemas ja eespool kirjeldatud.

5. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav	Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
Tervishoiuteenus	Ravimiteenus 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur,“	<ul style="list-style-type: none">• Koodis 308R on r/r FL kolmanda ja enama valiku raviks ette nähtud monoravi rituksimabiga, millest kliinilist kasu oodata ei ole – tegemist on suboptimaalse raviga, sisuliselt palliatsiooniga.• Koodi 308R raames kasutatavad tavapärased immuunkemoterapia skeemid (R-CHOP, rituksimab kombineerituna CVP/DHAP skeemi või bendamustiiniga) on r/r FL ravi 3+ liiniks reeglina juba ära kasutatud. Järgnevate rituksimabi-kemoterapia kombinatsioonide korral on tulemus suboptimaalne ja kliinilist kasu ei ole neist oodata.• Kumbki eeltoodu ei ole r/r FL 3+ raviliinis sisuliselt alternatiiviks.
Tervishoiuteenus	Ravimiteenus 256R „Folikulaarse lümfoomi ravi obinutuzumabiga, üks ravikuur“	<ul style="list-style-type: none">• Reeglina on obinutuzumab 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).

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

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

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitud ravijuhises	Soovitud tugevus ja soovitud aluseks oleva tõendus põhise tase
		Soovitud taotletava teenuse osas	
		Soovitud alternatiivse raviviisi osas	
ESMO (<i>European Society of Medical Oncology</i>) follikulaarse lümfoomi ravijuhis ²⁷	2020 (ei sisalda mosunetuzumabi - ravijuhis on koostatud enne Lunsumio/ mosunetuzumabi müügiloa kinnitamist EUs juunis 2022)	<p>Kaugelearenenud (III-IV staadiumi) FL ravi 3+ reas soovitud raviskeemid (<i>kursiivis ja tärniga märgitud skeemid ei ole Eestis rahastatud/kättesaadavad</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • immuunkemoteraapia (rituksimab [R] või obinutuzumab [G] kombinatsioonis bendamustiini, CHOP või CVP-ga, varem kasutamata mitteristresistentne skeem, pika eelneva remissiooni korral) + säilitusravi R või G monoterapiaga kuni 2 aastat • R monoterapia • <i>R-lenalidomiidi kombinatsioon*</i> • valitud juhtudel: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>radioimmunoteraapia*</i> ○ <i>idelalisiib (topeltrefraktaarse haiguse korral, ainult koos antiinfektsioosse profülaktika ja CMV monitooringuga)*</i> ○ autoloogne tüvirakkude siirdamine (<65-aastastel patsientidel, varase relapsi või transformatsiooni korral) ○ allogeenne tüvirakkude siirdamine (<65-aastastel patsientidel) 	<p>III, C</p> <p>III, C</p> <p>II, B</p> <p>III, C</p> <p>III, B</p> <p>II, B</p> <p>III, C</p>
NCCN (<i>National Comprehensive Cancer</i>)	2022, versioon 5 (Ameerika juhised; ei sisalda mosunetuzumabi,	Soovitud raviskeemid FL ravi 3. ja enamasti ravireas (<i>kursiivis ja tärniga märgitud skeemid ei ole Eestis rahastatud/kättesaadavad</i>):	2A (kõik soovitud)

<p><i>Network</i>) Guidelines Version 5.2022²⁸</p>	<p>kuna see ei ole USAs veel registreeritud)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1. ja 2. raviliinis mittekasutatud skeemid <ul style="list-style-type: none"> ○ eelistatud: G/R-bendamustiin, G/R-CHOP, G/R-CVP, R-lenalidomiid* ○ muud: <ul style="list-style-type: none"> <i>ibritumomabtiuksetaan*</i>, <i>lenalidomiid mono*</i>, <i>G-lenalidomiid*</i>, R mono, G mono ○ + säilitusravi R või G monoterapiaga 2 aastat • <i>PI3K inhibiitorid</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>kopanlisiib*</i> • <i>EZH2 inhibiitor</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>tasemetostaat*</i> (<i>EZH2 mutatsiooni esinemisel, EZH2 wild type või teadmata, patsientidel, kellel puuduvad rahuldavad alternatiivsed ravivõimalused</i>) • <i>CD19-vastane CAR T-raku ravi</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>aksikabtageentsiloleutseel*</i> ○ <i>tisageenlekleutseel*</i> 	
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude 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>Võrdlused on tehtud kohaste Eestis kättesaadavate alternatiividega – CD20-vastaste antikehade monoterapiaga ja immuunkemoterapiaga (rituksimabi või obinutuzumabi ja keemiaravi kombinatsioonidega). Reeglina esimeses liinis kasutatav R-CHOP skeem on võrdlusest välja jäetud, kuna reeglina on see skeem kolmandaks raviliiniks juba ära kasutatud ja sama skeemi kasutamisel ei ole 3+ liinis ravitulemust oodata.</p> <p>Kuna otseseid võrdlusuuringuid ei ole tehtud, saab tulemusi võrrelda vaid kaudselt.</p> <p>Et erinevate uuringute disain, tulemusnäitajad, patsientide kaasamiskriteeriumid ja kaasatud patsientide karakteristikud, ravivastuse hindamise meetodika ja ajapunktid on olnud uuringutes erinevad, ei ole erinevate uuringute tulemused üheselt võrreldavad. Samuti ei ole otseselt võrreldavad uuringutesse kaasatud patsientide populatsioonid (näiteks ei ole r/r FL-ga patsiendid kõigis uuringutes 3+ ravireas, kaasatud võivad olla ka 2. raviliini patsiendid, kelle ravitulemused on eeldatavalt paremad). Seetõttu tuleb mis tahes võrdlusi tõlgendada ettevaatusega.</p> <p><u><i>Ritüksimabi monoterapia</i></u></p>			

III faasi kliinilises uuringus AUGMENT oli rituksimabi monoterapiaga ravitud patsientidel (n=148) IRC poolt hinnatud täielik ravivastus 18% (95% CI 13-25) (vrld: 60% mosunetuzumabiga), üldine ravivastus 53% (46-61) (vrld: 80% mosunetuzumabiga) ja progressioonivaba elulemuse mediaan 14,1 kuud (11,4–16,7) (vrld: 17,9 kuud mosunetuzumabiga). 2 aasta PFS oli 36% (95% CI 29-44) (vrld: 18 kuu PFS mosunetuzumabiga 47,0%) ja 2 aasta OS 87% (81-92) (vrld: 18 kuu OS mosunetuzumabiga 89,6%).³

II faasi kliinilises uuringus GAUSS oli rituksimabi monoterapiaga ravitud patsientidel (n=75) IRC poolt hinnatud täielik ravivastus 4%, üldine ravivastus 26,7% ja progressioonivaba elulemuse mediaan (32-kuulise jälgimisaja mediaani korral) 25,4 kuud. 2 aasta PFS oli 50,3% (37,7-61,6). Üldelulemust uuringus ei raporteeritud.⁴

Ritüksimabi-bendamustiini kombinatsioonravi

II faasi kliinilises uuringus CONTRALTO olid ritüksimab-bendamustiiniga ravitud patsientidel (n=51) uurijate poolt hinnatud täielik ravivastus ja üldine ravivastus esmasel hindamisel vastavalt 69% ja 84% ning 1 aasta hindamisel vastavalt 51% ja 57%. 18 kuu PFS oli 59,3% (44,8-73,9)-Progressioonivaba elulemuse mediaani ja üldelulemust uuringus ei raporteeritud.²³

II faasi uuringus GO29365 oli ritüksimabi ja bendamustiini kombinatsiooniga ravitud patsientidel (n=41) IRC poolt hinnatud täielik ravivastus 63%, üldine ravivastus 73% ja progressioonivaba elulemuse mediaan 17,3 kuud (12,5–NR). 1 aasta PFS oli 72% ja 1 aasta OS 90%. Üldelulemuse mediaanini ei jõutud.²⁹

Ritüksimabi-CVP kombinatsioon

Antud kombinatsiooni kohta uuringuid ei ole ning võrdlust ei saa läbi viia.

Obinutuzumabi-bendamustiini kombinatsioonravi

III faasi kliinilises uuringus GADOLIN oli obinutuzumab-bendamustiin kombinatsiooniga ravitud patsientidel (n=155) induktsioonravi lõpus IRC poolt hinnatud täielik ravivastus 9% ja üldine ravivastus 71%. Uurijate hinnatud progressioonivaba elulemuse mediaan oli (57,5-kuulise jälgimisaja mediaani korral) 24,1 kuud. Üldelulemuse mediaanini ei jõutud.¹¹⁻¹³

Obinutuzumab-CHOP kombinatsioonravi

Ib faasi uuringus GAUDI oli obinutuzumab-CHOP (G-CHOP) kombinatsiooniga ravitud patsientidel (n=28) täielik ravivastus 39% ja üldine ravivastus 96%. Ritüksimabile refraktaarsetest patsientidest (n=4) saavutas täieliku ravivastuse 25% (vrld: mosunetuzumabi uuringus olid kõik patsiendid CD20-vastast ravi saanud ja selle foonil refraktaarset või retsidiveerunud ning CR oli 60%). Progressioonivaba ja üldist elulemust antud uuringus ei hinnatud.¹⁰

Obinutuzumabi monoterapia

II faasi kliinilises uuringus GAUSS oli obinutuzumabi monoterapiaga ravitud patsientidel (n=74) IRC poolt hinnatud täielik ravivastus 5,4%, üldine ravivastus 44,6% ja progressioonivaba elulemuse mediaan (32-kuulise jälgimisaja mediaani korral) 17,6 kuud. 2 aasta PFS oli 45,8% (33,5-57,3). Üldelulemust uuringus ei raporteeritud.⁴

III faasi uuringus GADOLIN oli obinutuzumabi monoterapiaga ravitud patsientidel (n=166) induktsioonravi lõpus IRC poolt hinnatud täielik ravivastus 13,5% ja üldine ravivastus 62,6%. Uurijate hinnatud progressioonivaba elulemuse mediaan oli (47,9-kuulise jälgimisaja mediaani korral) 13,7 kuud ja üldelulemuse mediaan 60,3 kuud.¹¹⁻¹³

Mosunetuzumab monoterapia on Eestis kasutatavatest r/r FL 3+ raviliini alternatiividest tõhusam, parandades täielikku ja üldist ravivastust ning pikendades progressioonivaba elulemust.

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 statsionaari (esimesed ravikuurid toimuvad kindlasti statsionaaris) või päevastatsionaari tingimustes, kus on käepärast vajalikud vahendid raskete reaktsioonide, näiteks tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS) raviks.

Mosunetuzumabi manustatakse 21-päevaste ravitsüklikena vastavalt järgmisele annustamisskeemile:

Ravipäev	Annus	Infusiooni kiirus
1. tsükkel	1. päev	1 mg
	8. päev	2 mg
	15. päev	60 mg
2. tsükkel	1. päev	60 mg
Alates 3. tsüklist	1. päev	30 mg

Mosunetuzumabi manustatakse 8 tsükli jooksul, välja arvatud juhul, kui patsiendil tekib vastuvõetamatu toksilisus või haiguse progressioon. Täieliku ravivastuse saavutanud patsiendid ei vaja pärast 8 tsükli edasist ravi. Patsientidele, kes saavutavad pärast 8 tsükli osalise ravivastuse või kellel on selleks ajaks saavutatud vastuseks mosunetuzumab-ravile stabiilne haigus, manustatakse veel 9 ravitsükli (kokku 17 tsükli), välja arvatud juhul, kui patsiendil tekib vastuvõetamatu toksilisus või haiguse progressioon. S.t. mosunetuzumab-ravi on defineeritud pikkusega ja kestab maksimaalselt 12 kuud.

Mosunetuzumabi infusioonilahus valmistatakse manustamiseks ette haigla apteegis, lahjendades infusioonilahuse kontsentradi aseptilist tehnikat kasutades.

Enne ravimi iga manustamist teostatakse patsiendil tavapärased vereanalüüsid ning hinnatakse patsiendi üldseisundit. Aktiivsete infektsioonide esinemisel või muude oluliste terviseprobleemide (sh kasvaja ägenemisreaktsioon ja tuumori lüüsi sündroom) korral mosunetuzumabi manustada ei või ning infusioon lükatakse kuni sümptomite taandumiseni edasi.

Enne mosunetuzumabi manustamist peavad patsiendid saama piisavalt vedelikke.

Tsütokiinide vabanemise reaktsiooni riski vähendamiseks eelneb mosunetuzumabi infusioonile premedikatsioon: intravenoosne glükokortikosteroid (20 mg deksametasooni või 80 mg metüülprednisolooni), mille manustamine peab olema lõppenud vähemalt 1 tund enne mosunetuzumabi infusiooni, ning antihistamiinne ravim (50 mg difenhüdramiinvesinikkloriidi või samaväärset suukaudset või intravenoosset antihistamiini) ja antipüreetikum (500...1000 mg paratsetamooli), mis peavad olema manustatud vähemalt 30 minutit enne mosunetuzumabi infusiooni. Premedikatsioon tehakse kahe esimese ravitsükli ajal kõigile patsientidele ning alates 3. tsüklist patsientidele, kellel tekkis eelneva annuse manustamisel mis tahes astme CRS.

Tuumori lüüsi sündroomi leevendamiseks/vältimiseks alustatakse suure kasvajakoomusega patsientidel 12...24 tundi enne mosunetuzumabi infusiooni hüdratsiooniga ning manustatakse profülaktilist hüperurikeemia vastast ravi (nt allopurinooli).

Mosunetuzumabi manustatakse veenisisesel infusioonina kas perifeerse või tsentraalse veenikanüüli ja selleks ettenähtud infusioonisüsteemi kaudu. Esimese ravitsükli infusioonid peavad kestma vähemalt 4 tundi. Kui 1. tsükli infusioonid on hästi talutavad, võib järgnevate tsükli ravi manustada 2-tunnise infusioonina.

Kõigi infusioonide ajal ja järel jälgitakse patsiente hoolikalt võimaliku tsütokiinide vabanemise sündroomi, tuumori lüüsi sündroomi, kasvaja ägenemisreaktsiooni, allergiliste või ülitundlikkusreaktsioonide nähtude või sümptomite suhtes. Eluliste näitajate jälgimiseks on

patsiendid ühendatud monitoriga. Vajadusel katkestatakse kohe infusioon ja rakendatakse asjakohast ravi vastavalt sümptomitele ja seisundi raskusele.

Patsiente juhendatakse, et kui neil tekivad mis tahes ajal (ka pärast infusiooni) CRS-i nähud või sümptomid või muud olulised kaebused, peavad nad kohe otsima arstiabi. Patsientidele antakse sellesisuliste juhistega patsiendi kaart.

Patsientidel, kellel tekivad rasked (3. või 4. raskusastme) reaktsioonid (nt tõsine infektsioon, kasvaja ägenemisreaktsioon, tuumori lüüsi sündroom), tuleb ravi ajutiselt katkestada kuni sümptomite taandumiseni. Eluohtrliku reaktsiooniga patsientidel tuleb ravi mosunetuzumabiga alaliselt lõpetada.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja</p> <p><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 immuunkemoteraapiaks, sh raviks T-rakke kaasavate CD20/CD3-vastaste bispetsiifiliste antikehadega.</p> <p>Eestis saab 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?</p> <p><i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>Teenuse osutamine toimub kas statsionaaris või päevastatsionaari tingimustes.</p>
<p>7.3 Raviarve eriala</p> <p><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</p> <p><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>Teenust osutatakse spetsialiseeritud hematoloogia-osakondades, kus on olemas väljaõppinud ja kogunud personal ning tingimused ja kogemused immuunkemoteraapiaks ning kus teenuse kõrge kvaliteet on tagatud. Kvaliteetse teenuse osutamine ei ole seotud minimaalse tervishoiuteenuse osutamise kordade arvuga.</p>
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</p> <p><i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i></p>	
<p>Teenust osutavad spetsialiseerunud hematoloogid ja manustavad väljaõppe saanud õed. Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.</p>	
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</p>	

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.

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 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Ühel raviarvel kodeeritakse reeglina ühe 21-päevase ravitsükli teenused. Eeldatavalt on teenuse (1 mg mosunetuzumabi) osutamise kordi ravitsüklike lõikes järgmiselt: <ul style="list-style-type: none"> • 1. tsükli korral 63 korda (1 + 2 + 60 mg mosunetuzumabi) • 2. tsükli korral 60 korda (60 mg mosunetuzumabi) • 3.-8./17. tsükli korral 30 korda (30 mg mosunetuzumabi) 		
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, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	2	8 (juhtude kirjeldus vt punkt 9.1)	606
2. aasta	2	8 (juhtude kirjeldus vt punkt 9.1)	606
3. aasta	2	8	606

		(juhtude kirjeldus vt punkt 9.1)	
4. aasta	2	8 (juhtude kirjeldus vt punkt 9.1)	606

9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

PERH hematoloogiakeskuse FL patsientide kaardistamine näitas, et aastatel 2019-2021 sai Eesti suurimas hematoloogiakeskuses 3. raviliinis ravi kokku 3 r/r FL-ga patsienti ning et 4. ja enamas raviliinis ravi saajaid ei olnud. Tuginedes eeltoodule ning kahe ekspertkeskuse olemasolule Eestis võib prognoosida, et **mosunetuzumab-ravi vajavaid 3+ raviliini r/r FL-ga patsiente võiks Eestis igal aastal olla 1-3, keskmiselt 2.**

Kliinilises uuringus GO29781 oli patsientide poolt saadud ravitsükli arvu mediaan 8 (23,3% patsientidest sai <8 tsükli, 58,9% 8 tsükli, 5,6% 9-16 tsükli ja 12,2% 17 tsükli). Sellest lähtuvalt võib prognoosida, et **keskmine patsient saab 8 mosunetuzumabi ravitsükli ehk keskmine ravijuhtude arv patsiendi kohta on 8.**

Mosunetuzumab-ravi on fikseeritud pikkusega, hõlmab 8 (CR korral) või 17 (PR või stabiilse haiguse korral) 21-päevast ravitsükli ning kestab keskmisel patsiendil 168 päeva (ehk 5,6 kuud) ja maksimaalselt 357 päeva (ehk ca aasta). Arvestades ravi lühidust (keskmise patsiendi ravi kestab alla poole aasta) ning võttes arvesse patsientide väga väikest arvu ei ole ratsionaalne jagada nende üksikute patsientide ravi mitme aasta vahel. Nii **on iga patsiendi ravi arvestatud ühte aastasse.**

8 ravitsükli jooksul saab keskmine patsient 63 mg + 60 mg + 6 x 30 mg = 303 mg mosunetuzumabi (ehk taotletavat teenust 303 korda).

Kui patsiente on aastas 2, siis **osutatakse taotletavat teenust aastas 2 x 303 = 606 korda.**

Patsientide arvu (ja sellega seoses ka taotletava teenuse kasutuse) olulist suurenemist järgnevatel aastatel ette näha ei ole.

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 töövõimetusel	
<p>10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Lisanduvad tervishoiuteenused ei erine tavapäraselt immuunkeemiaravi saavate patsientide jälgimisel ja ravimite manustamisel kasutatavatest:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eriarsti korduv vastuvõtt (kood 3004) või - Tervishoiuteenused päevaravis (kood 3075) või - Sisehaiguste voodipäev (kood 2065) ning - Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi (kood 7419)
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Alternatiivse teenuse kasutamisel lisanduvad tervishoiuteenused ei erine mosunetuzumabi kasutamisel lisanduvatest teenustest.</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?</p> <p><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 osaliselt (konkreetsetel r/r FL-ga patsientidel 3+ raviliinis) teenuskoodi 308R või 256R.</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	<p>Taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuskoodis olevate raviskeemide asemel uue, efektiivsema ravimi kasutamisega olemasolevatel ja juba ravitavatel patsientidel.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.</p> <p><i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i></p> <p><i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>Taotletava tervishoiuteenuse osutamisega kaasnevate tervishoiuteenuste, soodusravimite ja meditsiini-seadmete vajadus ei erine praegu kasutatava immuunkeemiaravi puhusest vajadusest.</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>.</p> <p><i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Alternatiivsete teenuste osutamisega kaasnevate tervishoiuteenuste, soodusravimite ja meditsiineseadmete vajadus ei erine mosunetuzumab-ravi puhusest.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p><i>Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Selliseid tõendus põhiseid uuringuid ei ole läbi viidud.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Selliseid andmeid ei ole. Töövõimetuslehel viibimise aeg sõltub eelnevast haiguse kulust ja patsiendi seisundist.</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

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

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

Ravimi hinna küsimustes palume pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole.

Kontaktandmed: marika.lepaste@roche.com

11.2. Tervishoiuökonoomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁷ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonoomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonoomiliseks 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“, tervishoiuökonoomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Majandusliku analüüsi saamiseks palume pöörduda ravimi müügiloa hoidja esindaja poole.

Kontaktandmed: marika.lepaste@roche.com.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes

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

⁸ Kätesaadav:

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

<i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
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 lisakasu. 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?</i>
Ei ole kohane (ravimiteenus).		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuta 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:</i> <i>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;</i> <i>2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;</i> <i>3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i>		
Patsiendi omaosalus ei ole kohane.		

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 immuunkemoterapia 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 lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Teenus liigkasutamine on vähetõenäoline, kuna teenuse osutamise näidustus ning ravi kestus on reglementeeritud.
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	

Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.

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 paber kandjal koopiad.

1. Lunsumio (mosunetuzumab) ravimi omaduste kokkuvõte: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information_et.pdf
2. Budde LE, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022. Published Online July 5, 2022. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00335-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00335-7)
3. Leonard JP, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188–1199. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010>
4. Sehn LH, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Obinutuzumab (GA101) With Rituximab in Patients With Relapsed CD20+ Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the GAUSS Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(30):3467-74. <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2014.59.2139?role=tab>
5. MabThera ravimi omaduste kokkuvõte. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_et.pdf
6. Wagner-Johnston ND, et al. Outcomes of patients with up to 6 years of follow-up from a phase 2 study of idelalisib for relapsed indolent lymphomas. *Leukemia & Lymphoma* 2021;62(5):1077–87. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1855344>
7. Gopal AK, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008–1018. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1314583>
8. Dreyling MH, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:3898–3905. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.4648>
9. Lansigan F, et al. MAGNIFY phase 3b study of lenalidomide + rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: complete induction phase analysis. EHA 2022 abstract P1156. *HemaSphere* 2022;6:(S3):1043-1044. https://journals.lww.com/hemasphere/Fulltext/2022/06003/P1156__MAGNIFY_PHASE_3B_STUDY_OF_LENALIDOMIDE__.1043.aspx
10. Radford J, Davies A, Cartronet G, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood*

- 2013;122(7):1137–1143. <https://ashpublications.org/blood/article/122/7/1137/32396/Obinutuzumab-GA101-plus-CHOP-or-FC-in-relapsed>
11. Trněný M, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone in patients with rituximab-refractory follicular lymphoma: results from the GADOLIN study. *Haematologica* 2016;101(s1):abstr S440. <https://haematologica.org/issue/view/300>
 12. Sehn LH, et al. Sustained Overall Survival Benefit of Obinutuzumab Plus Bendamustine Followed By Obinutuzumab Maintenance Compared with Bendamustine Alone in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Gadolin Study. *Blood* 2019;134(suppl 1):abstr 2822. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-123422>
 13. Cheson BD, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol* 2018;36(22):2259–2266. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3656>
 14. IARC (International Association of Cancer Registries) Global Cancer Observatory GLOBOCAN 2020 Population fact sheet - Estonia. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/233-estonia-factsheets.pdf>
 15. Batlevi CL, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J* 2020;10:74. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00340-z>
 16. Casulo C, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2015;33:2516–2522. <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2014.59.7534?role=tab>
 17. Rivas-Delgado A, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol* 2019;184:753–59. <https://doi.org/10.1111/bjh.15708>
 18. Bachy E, et al. Early progression of disease in follicular lymphoma is a robust correlate but not a surrogate for overall survival. *Blood Adv* 2021;5:1729–1732. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003797>
 19. Seymour JF, 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;104:1202–1208. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209015>
 20. Smith A, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK’s Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1575-1584. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.94>
 21. https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/
 22. Fowler NH, et al. The combination of ibrutinib and rituximab demonstrates activity in first-line follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2020;189:650–60. <https://doi.org/10.1111/bjh.16424>
 23. Zinzani PL, et al. Venetoclax-rituximab with or without bendamustine vs bendamustine-rituximab in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood* 2020;136:2628–2637. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005588>

24. Budde LE, et al. Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. J Clin Oncol. 2022 Feb 10;40(5):481-491. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00931>
25. Cheson BD, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25: 579–586. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2006.09.2403>
26. Bartlett NL, 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>
27. Dreyling M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2021; 32(3):298-308. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008>
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - B-Cell Lymphomas. Version 5.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
29. Sehn LH, et al. Randomized phase 2 trial of polatuzumab vedotin (pola) with bendamustine and rituximab (BR) in relapsed/refractory (r/r) FL and DLBCL. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15_Supplement (May 20, 2018)):7507-7507. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7507; <http://bit.ly/2KM3xh7>

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Mariken Ross <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>	Ei ole kohane.