

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Hematoloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>Puusepa 8, Tartu 51 014</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>53 319 562</i>
E-posti aadress	<i>hematologia@gmail.com, ain.kaare@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Ain Kaare ain.kaare@kliinikum.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Mitte- Hodgkini lümfoomi keemiaravikuur</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>308R</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Mitte- Hodgkini lümfoom</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Taotluse sisu on tervishoiuteenuste loetelu teenuse 308R Mitte- Hodgkini lümfoomi keemiaravikuur kaasajastamine ning kasutatavate keemiaraviskeemide täpsem kajastamine teenuse kaalutud keskmises hinnas.

Mitte- Hodgkini lümfoomid (NHL) on väga heterogeenne grupp, enam kui 40 alatüübist koosnev lümfotsütaarsest rakureast lähtunud lümfisüsteemi pahaloomulisi kasvajaid, erinevaid alatüüpe iseloomustavad erinevad bioloogilised ja kliinilised tunnused, erinev on ka erinevate alatüüpide esinemissagedus, sooline, vanuseline, rassiline ja geograafiline jaotuvus, erinev on ka prognoos ja ravi. Sagedamini esinevad alatüübid on difuusne B- suurrakklümfoom (DBSRL), follikulaarne lümfoom (FL), marginaaltsooni lümfoom (MZL), mantelrakklümfoom (MCL) ja erinevad T- rakulised lümfoomid. Alljärgnevalt on toodud WHO vereloome ja lümfisüsteemi kasvajate klassifikatsiooni lümfooidkasvajate alapeatükk illustreerimaks NHL heterogeensust.

EELLASRAKULISED LÜMFOIDKASVAJAD

Diagnoos WHO järgi	WHO kood	RHK-10 kood	Diagnoos RHK-10 järgi	
B-lümfoblastleukeemia /lümfoom				
B-lümfoblastleukeemia/lümfoom, täpsustamata	M9811/3	C91.0	Äge lümfoblastleukeemia	
B-lümfoblastleukeemia/lümfoom, geneetiliste muutustega				
B-lümfoblastleukeemia/lümfoom, t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL 1	M9812/3	C91.0	Äge lümfoblastleukeemia	
B-lümfoblastleukeemia/lümfoom,	M9813/3	C91.0	Äge lümfoblastleukeemia	

t(v;11q23); <i>MLL</i> ümberkorraldusega				
B-lümfoblastleukeemia/lümfoom, t(12;21)(p13;q22); <i>TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)</i>	M9814/3	C91.0	Äge lümfoblastleukeemia	
B-lümfoblastleukeemia/lümfoom, hüperdiploidne	M9815/3	C91.0	Äge lümfoblastleukeemia	
B-lümfoblastleukeemia/lümfoom, hüpodiploidne (hüpodiploidne ALL)	M9816/3	C91.0	Äge lümfoblastleukeemia	
B-lümfoblastleukeemia/lümfoom, t(5;14)(q31;q32); <i>IL3-IGH</i>	M9817/3	C91.0	Äge lümfoblastleukeemia	
B-lümfoblastleukeemia/lümfoom, (t1;19)(q23;p13.3); <i>E2A-PBX1; (TCF3-PBX1)</i>	M9818/3	C91.0	Äge lümfoblastleukeemia	
T-lümfoblastleukeemia/lümfoom	M9837/3	C91.0	Äge lümfoblastleukeemia	
B-KÜPSERAKULISED KASVAJAD				
Krooniline lümfotsüütleukeemia/väikerakklümfoom	M9823/3	C91.1	Krooniline lümfotsüütleukeemia	
B-prolümfotsüütleukeemia	M9833/3	C91.3	Prolümfotsüütleukeemia	
Põrna marginaaltooni lümfoom	M9689/3	C83.0	(Difuusne) väikerakklümfoom	
Karvrakkleukeemia	M9940/3	C91.4	Karvrakkleukeemia	
Põrna B-rakklümfoom/leukeemia,	M9591/3	C83.0	(Difuusne) väikerakklümfoom	

klassifitseerimatu				
Põrna difuusne punase pulbi B-väikerakklümfoom	M9591/3	C83.0	(Difuusne) väikerakklümfoom	
Variantne karvrakkleukeemia	M9591/3	C91.4	Karvrakkleukeemia	
Lümfoplasmotsüütümfoom	M9671/3	C83.0	(Difuusne) väikerakklümfoom	
Waldenströmi makroglobulineemia	M9761/3	C88.0	Waldenströmi makroglobulineemia	
Raskaheltõbi	M9762/3	C88.7	Muud pahaloomulised immunoproliferatiivhaigused	
Alfa-raskaheltõbi	M9762/3	C88.1	Alfa-raskaheltõbi	
Gamma-raskaheltõbi	M9762/3	C88.2	Gamma-raskaheltõbi	
Müü-raskaheltõbi	M9762/3	C88.7	Muud pahaloomulised immunoproliferatiivhaigused	
Plasmarakkümüeloom	M9732/3	C90.0	Hulgimüeloom	
Luu üksik plasmotsütoom	M9731/3	C90.2	Ekstramedullaarne plasmotsütoom	
Luuväline plasmotsütoom	M9734/3	C90.2	Ekstramedullaarne plasmotsütoom	
Ekstranodaalne limaskesta lümfoidkoe marginaaltsooni lümfoom (MALT lümfoom)	M9699/3	C83.0	(Difuusne) väikerakklümfoom	
Nodaalne marginaaltsooni lümfoom	M9699/3	C83.0	(Difuusne) väikerakklümfoom	
Lapseea nodaalne marginaaltsooni	M9699/3	C83.0	(Difuusne) väikerakklümfoom	

lümfoom				
Folikulaarne lümfoom	M9690/3	C92.0	Folikulaarne väikeste lõhestunud rakkudega lümfoom	
Lapseea folikulaarne lümfoom	M9690/3	C92.0	Folikulaarne väikeste lõhestunud rakkudega lümfoom	
Primaarne naha folikulaarne lümfoom	M9597/3	C92.0	Folikulaarne väikeste lõhestunud rakkudega lümfoom	
Mantelrakklümfoom	M9673/3	C83.1	(Difuusne) väikeste lõhestunud rakkudega lümfoom	
Difuusne B-suurrakklümfoom (DLBCL), teisiti täpsustamata	M9680/3	C83.3	(Difuusne) suurrakklümfoom	
T-rakkude/histiotsüütide rohke B-suurrakklümfoom	M9688/3	C83.3	(Difuusne) suurrakklümfoom	
Primaarne kesknärvisüsteemi difuusne B-suurrakklümfoom	M9680/3	C83.3	(Difuusne) suurrakklümfoom	
Primaarne naha difuusne B-suurrakklümfoom, jala tüüpi	M9680/3	C83.3	(Difuusne) suurrakklümfoom	
EBV positiivne difuusne B-suurrakklümfoom eakatel	M9680/3	C83.3	(Difuusne) suurrakklümfoom	
Kroonilisest põletikust lähtunud difuusne B-suurrakklümfoom	M9680/3	C83.3	(Difuusne) suurrakklümfoom	
Lümfomatoidne granulomatoos	M9766/1	C83.8	Difuusse mitte-Hodgkini tüüpi lümfoomi muud tüübid	
Primaarne keskseinandi (tüümuseline) B-suurrakklümfoom	M9679/3	C83.3	(Difuusne) suurrakklümfoom	

Intravaskulaarne B-suurrakklümfoom	M9712/3	C83.3	(Difuusne) suurrakklümfoom
ALK positiivne B-suurrakklümfoom	M9737/3	C83.3	(Difuusne) suurrakklümfoom
Plasmoblastlümfoom	M9735/3	C83.3	(Difuusne) suurrakklümfoom
HHV8-positiivsest multitsentrilisest Castlemani tõvest lähtunud B-suurrakklümfoom	M9738/3	C83.3	(Difuusne) suurrakklümfoom
Primaarne efusiooni lümfoom	M9678/3	C85.7	Mitte-Hodgkini tüüpi lümfoomi muud täpsustatud tüübid
Burkitti lümfoom	M9687/3	C83.7	Burkitti lümfoom
B-rakklümfoom, klassifitseerimatu, difuusse B-suurrakk- ja Burkitti lümfoomi tunnustega	M9680/3	C85.9	Teisiti täpsustamata mitte-Hodgkini tüüpi lümfoom
B-rakklümfoom, klassifitseerimatu, difuusse B-suurrakk- ja klassikalise Hodgkini lümfoomi tunnustega	M9596/3	C85.9	Teisiti täpsustamata mitte-Hodgkini tüüpi lümfoom
T- JA NK-KÜPSEKULISED KASVAJAD			
T-prolümfotsütleukeemia	M9834/3	C91.3	Prolümfotsütleukeemia
T-granulaarakuline lümfotsütleukeemia	M9831/3	C91.7	Muu lümfoidleukeemia
Krooniline NK-rakuline lümfoproliferatiivne haigus	M9831/3	C84.5	Muud ja täpsustamata T-rakklümfoomid
Agressiivne NK-rakleukeemia	M9948/3	C84.5	Muud ja täpsustamata T-rakklümfoomid
Lapseea süsteemne EBV-positiivne T-	M9724/3	C84.5	Muud ja täpsustamata T-

rakuline lümfoproliferatiivne haigus			rakklümfoomid
<i>Hydroa vacciniforme</i> laadne lümfoom	M9725/3	C84.5	Muud ja täpsustamata T-rakklümfoomid
Täiskasvanu T-rakkleukeemia/lümfoom	M9827/3	C84.5	Muud ja täpsustamata T-rakklümfoomid
Ekstranodaalne NK/T-rakklümfoom, nina tüüpi	M9719/3	C84.5	Muud ja täpsustamata T-rakklümfoomid
Enteropaatiaga seotud T-rakklümfoom	M9717/3	C84.5	Muud ja täpsustamata T-rakklümfoomid
Hepatosplenaalne T-rakklümfoom	M9716/3	C84.5	Muud ja täpsustamata T-rakklümfoomid
Nahaalne pannikuliidi-taoline T-rakklümfoom	M9708/3	C84.5	Muud ja täpsustamata T-rakklümfoomid
<i>Mycosis fungoides</i>	M9700/3	C84.0	Seenjas mükoos e fungoidmükoos
Sézary sündroom	M9701/3	C84.1	Sézary tõbi
Primaarne naha CD30-positiivne T-rakuline lümfoproliferatiivne haigus			
Lümfomatoidpapuloos	M9718/1	C84.5	Muud ja täpsustamata T-rakklümfoomid
Primaarne naha anaplastiline suurakklümfoom	M9718/3	C84.5	Muud ja täpsustamata T-rakklümfoomid
Primaarne naha gamma-delta T-rakklümfoom	M9726/3	C84.5	Muud ja täpsustamata T-rakklümfoomid
Primaarne naha CD8-positiivne	M9709/3	C84.5	Muud ja täpsustamata T-

agressiivne epidermotroopne T-tsütotoksiline lümfoom			rakklümfoomid
Primaarne naha CD4-positiivne T-väikse/keskmise-rakuline lümfoom	M9709/3	C84.5	Muud ja täpsustamata T-rakklümfoomid
Perifeerne T-rakklümfoom, teisiti täpsustamata	M9702/3	C84.5	Muud ja täpsustamata T-rakklümfoomid
Angioimmuunoblastne T-rakklümfoom	M9705/3	C84.5	Muud ja täpsustamata T-rakklümfoomid
Anaplastiline suurrakklümfoom, ALK positiivne	M9714/3	C84.5	Perifeerne T-rakklümfoom
Anaplastiline suurrakklümfoom, ALK negatiivne	M9702/3		Perifeerne T-rakklümfoom

Ravi aspektist lähtudes võime lümfooidkasvajad jaotada vähemalt 9 alarühma:

- *Lümfoblastleukeemia/lümfoom- ravi kodeerimisel kasutatakse teenuskoodi 306R*
- *Krooniline lümfotsüütleukeemia/väikerakklümfoom- ravi kodeerimisel kasutatakse teenuskoodi 321R*
- *Burkitti lümfoom- noorematel patsientidel kasutatakse lümfoblastleukeemia ravi protokollide sarnaseid raviskeeme ja teenus kodeeritakse teenuskoodiga 306R, vanematel patsientidel kasutatakse R-CHOP raviskeemi ja teenus kodeeritakse teenuskoodiga 308R*
- *Plasmarakulised kasvajad (hulgimüeloom, plasmotsütoom)- ravi kodeeritakse teenuskoodiga 317R*
- *Diffuusne B-suurrakklümfoom- ravi kodeeritakse teenuskoodiga 308R*
- *Indolentsed B- rakulised lümfoomid (follikulaarne lümfoom, marginaalsoonilise lümfoom, MALT- lümfoom, lümfoplasmotsüüt-lümfoom)- ravi kodeeritakse teenuskoodiga 308R*
- *Mantelrakklümfoom- ravi kodeeritakse teenuskoodiga 308R*
- *T- rakklümfoomid- ravi kodeeritakse teenuskoodiga 308R*
- *Ülejäänud harvaesinevad (esinemissagedusega alla 1% kõikidest NHL-st) lümfooidkasvajad, millest mitmete (primaarne kesknärvisüsteemi lümfoom, Mycosis fungoides, Waldenströmi makroglobulineemia) ravi erineb teistest NHL-de ravist - ravi kodeeritakse teenuskoodiga 308R*

Kehtivas tervishoiuteenuste loetelus teenuse 308R kaalutud keskmise piirhinna arvutamisel on aluseks võetud:

Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuuri (kood 308R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

- 1) tsütostaatilise ravi kombinatsioon rituksimabiga 1. rea raviskeemina CD20-positiivse difuusse B-suurerakulise lümfoomi korral;*
- 2) monoravi rituksimabiga III–IV staadiumi teiste kemoterapeutikumide suhtes resistentse või retsidiveerunud follikulaarse lümfoomi korral või ühel manustamiskorral enne radioimmuunteraapia rakendamist;*
- 3) radioimmuunteraapia follikulaarse lümfoomi retsidiivi korral pärast rituksimabi sisaldavat keemiaravi või kui on resistentsus sellele ravile;*
- 4) CHOP või CHOP analoogi kombinatsioonravi 1. rea raviskeemina kõikide mitte-Hodgkini tüüpi lümfoomide, v.a CD20-positiivse difuusse B-suurerakulise lümfoomi, raviks.*

Kehtivas tervishoiuteenuste loetelus on teenus 308R mitmete oluliste puudustega, mis takistab nimetatud patsiendirühmale tänapäevase, tõendus põhisel baseeruva ravi finantseerimist:

- rituksimaabi finantseerimine ainult difuusse B-suurrakklümfoomi puhul, aga mitte kõigi CD20 ekspresseerivate B rakuliste lümfoomide puhul*
- kõige enam levinud alatüübi (difuusne B-suurrakklümfoom) puhul vaid esmavaliku ravi kirjeldamine, kirjeldamata on teise ja kolmanda ja enama valiku ravi*
- kirjeldamata on indolentsete lümfoomide esimese, teise ja enama valiku ravi*
- rituksimaabi sisaldavate raviskeemide proportsiooni alahindamine*
- follikulaarse lümfoomi esimese valiku ravi monoterapia rituksimaabiga- monoterapiale rituksimaabiga on eelistatud ja efektiivsem immunokemoterapia*
- kõikide ülejäänud mitte- Hodgkini lümfoomide ravi CHOP skeemi järgi, mis ei vasta tänapäevasele tõendus põhisele ravile (ühte rühma on pandud nii T-raklümfoomid, kui B-rakklümfoomid, v.a. difuusne B-suurrakklümfoom ja follikulaarne lümfoom)*

Arvestades NHL alatüüpide ravi eripärasid ning esinemissagedust on otstarbekas nende haiguste raviks kasutatavate raviskeemide kodeerimisel kasutatava teenuskoodi piirhinna arvutamiseks aluseks võtta:

- 1. Difuusne B-suurrakklümfoomi esimese valiku ravi*
- 2. Difuusne B-suurrakklümfoomi teisevaliku ravi*
- 3. Difuusne B-suurrakklümfoomi kolmanda valiku ravi*
- 4. Indolentsete B- rakuliste lümfoomide (follikulaarne lümfoom, marginaaltooni lümfoom, MALT- lümfoom, lümfolplasmotsüüt lümfoom) esimese valiku ravi*

5. *Indolentsete B- rakuliste lümfoomide (follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, MALT- lümfoom, lümfolplasmotsüütümfoom) teise valiku ravi*
6. *Follikulaarse lümfoomi retsidiivi radioimmunteraapia*
7. *Mantelrakklümfoomi esimese valiku ravi*
8. *T- rakklümfoomide esimese valiku ravi*

Eelnimetatu ei tähenda, et teenuskoodi ei tohiks rakendada teenuse hinna arvutamiseks mittekasutatud lümfoomi alatüüpide ja raviskeemide puhul.

Neist alapunktid 1, 6, 8 on kehtivas teenuses adekvaatselt kirjeldatud ega leia käesolevas taotluses kajastamist.

Käesolevas taotluses leiavad käsitlemist alapunktid 2, 3, 4, 5, 7, mille puhul taotletakse teenuse hinna arvutamisel aluseks võtmiseks:

2. *Diffuusse B-suurakklümfoomi teisevaliku ravi- rituksimaab kombinatsioonis mõne nn päästva keemiaravikombinatsiooniga (DHAP; ICE; GDP)*
3. *Diffuusse B-suurakklümfoomi kolmanda valiku ravi- piksantroon*
4. *Indolentsete B- rakuliste lümfoomide (follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, MALT- lümfoom, lümfolplasmotsüütümfoom) esimese valiku ravi- rituksimaab kombinatsioonis CHOP või CVP-ga ja säilitusravi rituksimaabiga*
5. *Indolentsete B- rakuliste lümfoomide (follikulaarne lümfoom, marginaaltsooni lümfoom, MALT- lümfoom, lümfolplasmotsüütümfoom) teise valiku ravi- rituksimaab kombinatsioonis bendamustiiniga*
7. *Mantelrakklümfoomi esimese valiku ravi- noorematel patsientidel R-CHOP vaheldumisi R-tsütarabiiniga või R-CHOP vaheldumisi R-DHAP-ga, vanemaealistel patsientidel R-CHOP ja säilitusravi rituksimaabiga*

Mantelrakklümfoomi esimese valiku ravi

Jrk nr.	Uuringu autori(t) e) nimed	Uuringu kvaliteet ⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiselo omustus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Geisler CH et al.		160 noort MCL patsienti	160 noort MCL patsienti said R-MaxiCHOPi, mis alterneerus R-HD Cytarabiniiga.	Progressioonivaba ja üldine elulemus	R-maxiCHOP/R-Ara-C		
2	Hermine et al		391 patsienti	391 patsienti R-CHOP (A grupp) vs R-CHOP/R-DHAP(B grupp)	Ravivastuse määr, aeg ravi ebaõnnestumiseni, ravivastuse kestvus, retsidiivide sagedus	R-CHOP/R-DHAP	R-CHOP	
3	Delarue R et al		60 patsienti	60 patsienti said R-CHOP/R-DHAPi, millele järgnes autoloogne siirdamine.	Üldine elulemus	R-CHOP/R-DHAP		
4	Kluin-Nelemans JC		485 patsienti	III faasi randomiseeritud uuringus analüüsiti 485 patsienti R-CHOP versus R-FC Lisaks tehti uuringus ka teine randomiseerimine 274 patsiendil, kes jagati kahte säilitusravi gruppi kas Rituximabi või IFNga	Üldine elulemus	R-CHOP	R-FC	
5	Rummel M et		514 patsienti	võrreldi R-B ja R-CHOP induktsioonravi	Ravivastuse määr, retsidiivi	R-CHOP	R-B	

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

			<i>indolents e ja MCLga</i>		<i>tekkimise määr</i>				
6	<i>Flinn IW et al</i>		<i>447 patsienti, sh. 74 mantelra kklüüfoo miga</i>	<i>447 patsienti (sh 74 MCL) randomiseeriti kahte gruppi R-B vs R-CHOP (R-CVP).</i>					
7	<i>Vidal L et al</i>		<i>434 patsienti</i>	<i>Uuringus tehti kokkuvõte 3st uuringust (Forstpointner, Blood 2006, Kluin-Nelemans, NEJM 2012, Ghielmini, JCO 2005) milles oli hõlmatud 434 MCL patsienti aastatel 1998-2010, kes said säilitusravi Rituximabiga</i>		<i>Rituksimaab säilitusravi</i>	<i>Säilitusravita säilitusravi interferooniga</i>	<i>või alfa-</i>	

Indolentsete lümfoomide esimese valiku ravi

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori(t) e) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet⁸</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiselo omustus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgimise periood</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
1	Michall et al	B	Retrospektiivne mitmekes kusepine uuring 145 follikulaarse lümfoomiga patsienti, I-II std	Jälgimine vs. keemiaravi vs. kiiritusravi vs. radiokemoterapia vs. immuunoterapia vs. immuunkemoterapia	OS, PFS	CR		7,5 aastat
2	Friedberg et al	B	Prospektiivne mitmekes kusepine uuring 206 esmast follikulaarse lümfoomiga patsienti	Jälgimine vs. rituksimab vs. rituksimab koos keemiaraviga vs. lokaalne kiiritus vs kiiritus koos süsteemse raviga				57 kuud

⁸ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

			<i>I std.</i>					
4	Hidde ann et al	B	Prospekti ivne randomis eeritud uuring 428 patsienti follikulaa rse lümfoomi ga, III-IV std.	Võrreldi R-CHOP vs CHOP, hinnati ORR, TTF	R-CHOP vs CHOP: ORR 96% vs 90%, TTF risk 60% väiksem R- CHOP rühmas	CR: 20% vs 17%		18 kuud
5	Marcus et al	B	Prospekti ivne randomis eeritud uuring 321 patsienti follikulaa rse lümfoomi ga, III-IV std.	Võrreldi R-CVP vs CVP, hinnati ORR, CR, TTF	R-CHOP vs CHOP: ORR 81% vs 41%, CR 57% vs 10%, TTF 27 vs 7 kuud	OS 89% vs 85%		30 kuud
6	Federic o et al	B	Prospekti ivne randomis eeritud III faasi uuring 534 patsienti follikulaa rse lümfoomi ga, III-IV std.	Võrreldi R-CVP vs R-CHOP vs R- FM, , hinnati TTF, ORR, CR, PFS	3 a. TTF: 46% vs 62% vs 59%, ORR 88% vs 93% vs 91%, CR 67% vs 73% vs 72% 3 a. PFS 52% vs 68% vs 63% 3a OS 95% vs 95% vs 95%	Toksilisus: 3-4 astme neutropeenia vastavalt 28% vs 50% vs 64% Teisene kasvaja vastavalt 4/5/14 juhtu		34 kuud
7	Rummel	B	Prospekti	Ritüksimab-bendamustin vs R- RB vs R-CHOP:	Toksilisus: 3-4			45 kuud

	<i>et al</i>		<i>ivne randomis eeritud III faasi uuring 549 patsienti indolents e lümfoomi ga (follikula arne, margina atsooni, lümfo- tsüütne või lümfopla sma- tsütaarne) või mantelra kklümfoomiga, III-IV std.</i>	<i>CHOP, hinnati PFS</i>	<i>PFS 69,5 kuud vs 31,2 kuud</i>	<i>astme neutropeenia vastavalt 20% ja 28% vs 29% ja 41%, neuroloogiline toksilisus 7 vs 29%</i>			
8	<i>Salles et al</i>	<i>B</i>	<i>Prospekti ivne randomis eeritud III faasi uuring 1018 follikulaarse lümfoomi ga</i>	<i>Rituksimab säilitusravi vs jälgimine, hinnati PFS, CR püsimumist, OS</i>	<i>Rituksimab- säilitus vs jälgimine: PFS 74,9% vs 57,6%, 2 a. CR 71,5% vs 52,8%</i>	<i>OS ei erinenud, 99%</i>		<i>36 kuud</i>	

			<i>patsienti, kes olid saanud induktsio oniks immuunkemoterapiat, randomiseeritud jälgimisrühma ja säilitusravi rituksimabiga</i>					
9	<i>Salles et al</i>	<i>B</i>	<i>Prospektiivne randomiseeritud III faasi uuring 1018 follikulaarse lümfoomiga patsienti, kes olid saanud induktsio oniks immuunkemoterapiat, randomiseeritud jälgimisrühma</i>	<i>Ritüksimab säilitusravi jälgimine, hinnati PFS, OS vs</i>	<i>Ritüksimab-säilitus jälgimine: 6 a. PFS 59,2% vs 42,7%</i>	<i>OS ei erinenud, 87,4%</i>		<i>73 kuud</i>

			<i>hma ja säilitusra vile rituksima biga</i>					
18	<i>Martine lli et al</i>	<i>C</i>	<i>Prospekti ivne ühekesku seline uuring 27 mao MALT lümfoomi ga patsienti, ravi rituksima biga</i>	<i>Hinnati ORR, CR, PFS, OS</i>	<i>ORR 77%, CR 46%, 28 kuu PFS 54% ja OS 100%</i>			<i>28 kuud</i>
19	<i>Zucca et al</i>	<i>B</i>	<i>Randomi seeritud III faasi uuring, 252 MALT lümfoomi ga patsienti, rituksima b+ klooramb utsiil vs monoterapia klooramb utsiiliga</i>	<i>EFS</i>	<i>5 a. EFS 68% vs 50%</i>	<i>ORR: 94% vs 87%, CR: 78% vs 65%, 5a.PFS: 71% vs 62%, 5a. OS 89%</i>		
20	<i>Tsimberidou et al.</i>	<i>C</i>	<i>Retrospektiivne uuring,</i>	<i>ORR, FFS, OS</i>	<i>ORR 88%vs 83% vs55%, 3a. FFS 86% vs 100% vs</i>			<i>2,7 aastat</i>

			70 põrna margina altsoonil ümfoomiga, ravi rituksimab monoterapia vs rituksimab+keemiaravi vs keemiara vi		45%, 3a. OS 95% vs 100% vs 55%			
21	Else et al	C	Retrospektiivne uuring, 43 põrna margina altsoonil ümfoomiga, ravi rituksimab monoterapia vs rituksimab+keemiaravi vs keemiara vi vs splenektoomia	ORR süsteemsel ravil, DFS	ORR 100% (Rituksimab mono 90%, rituksimab+keemia 79%) 3a DFS 98% (Rituksimab 79%, keemiaravi 25%, splenektoomia 25%)			3a

Indolentsete lümfoomide teise valiku ravi

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori (te) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet⁹</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiselo oomustus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgimise periood</i>
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	Rummel et al	II	63 uuritavat, retsidive erunud/refraktaarsed juhud	RB	Üldine ravivastus: 90%	Progressiooni vaba elulemus 24 kuud	-	24kuud
2.	Robinson et al.	II	66 uuritavat, retsidive erunud/refraktaasid	RB	Üldine ravivastus: 92%	Progressiooni vaba elulemus 23 kuud. Ravivastuse kestus.	-	24 kuud

⁹ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõendus põhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõendus põhine on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

			<i>rsed juhud</i>			<i>Toksilisus</i>		
--	--	--	-----------------------	--	--	-------------------	--	--

DBSRL teise valiku ravi

Jrk nr.	Uuringu autori(nimed)	Uuringu kvaliteet ¹⁰	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Tarun Kewalramani et al	A	36 patsienti esmarea ravile refraktaarse või retsidiveerunud difuusse B-suurrakk lümfoomiga	Rituksimabi lisamine ICE skeemile (ifosfamiid, karboplatiin, etoposiid, R-ICE) tõstab täieliku ravivastuse CR saavate patsientide hulka. Ravikuuride arv 3. Võrreldi varasema uuringuga, kus kasutati ICE skeemi	Ravivastuse, täieliku ravivastuse ja osalise ravivastuse saavutamise määr	Autoloogse vereloome tüvirakkude kogumiski tüvirakkude arv ja edasine siirdamise võimalikkus		-2003
2	Gisselbrecht C et al		396 juhuslikult valitud patsienti, 11 riigist	R-ICE kasutamine difuusse B-suurrakk lümfoomiga (DLBCL) ja järgneva autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega	Ravivastuse ja täieliku ravivastuse saavutamise määr		R-DHAP	2003 - 2006
3	Witzig TE et al		Uuringus osales 53 patsienti.	R-DHAP (rituksimab, kõrgdoosis tsütaraabiin, tsisplatiin, deksametsoon) ning sellele järgnev autoloogne vereloome	Ravivastuse, täieliku ravivastuse ja osalise ravivastuse saavutamise määr			October 29, 2000 and June 20, 2003

¹⁰ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõendus põhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõendus põhine on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

				<i>tüvirakkude siirdamine- sellise ravi efektiivsuse ja toksilisuse hindamine</i>				
4	<i>Ajay K. Gopal et al</i>		<i>51 patsienti</i>	<i>Raviskeemi R-GCD (GDP skeemi tsisplatiin on asendatud sama ravirühma karboplatiiniga ning raviskeemi on lisatud rituksimab) II faasi uuring efektiivsuse ja ravitüüsituste hindamiseks</i>	<i>Ravivastuse, täieliku ravivastuse ja osalise ravivastuse saavutamise määr</i>			<i>Detsember 2003 - aprill 2008</i>
5	<i>López A et al</i>		<i>Uuringusse oli haaratud 32 patsienti, keskmise vanusega 69 aastat.</i>	<i>II faasi uuring R-GemOx (rituksimab, gemsitabiin, oksaliplatiin) raviskeemile. Planeeritud 6-8 ravikuuri</i>	<i>Ravivastuse, täieliku ravivastuse ja osalise ravivastuse saavutamise määr</i>			<i>September 2004 - september 2006</i>
6	<i>Vacirca JL et al</i>		<i>Uuringus osales 59 patsienti (48 puhul sai ravi hinnata). Kesmine vanus oli 74 aastat ja 89% patsientidest oli III-IV staadiumis, 63% kõrge IPI riski skooriga.</i>	<i>RB skeemi (bendamustiini + rituksimab) uuring refraktaarsetele või retsidiiveerunud patsientidele, et hinnata üldist ravivastust, progressioonivaba elulemust ja raviskeemi toksilisust.</i>	<i>Ravivastuse, täieliku ravivastuse ja osalise ravivastuse saavutamise määr Üldina ja progressioonivaba elulemus.</i>			<i>Detsember 2008 - jaanuar 2011,</i>

DBSL kolmanda valiku ravi

Jrk nr.	Uuringu autori(t)e nimed	Uuringu kvaliteet¹¹	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloolestus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	PIX301 (1; 2)	B	Piksantronihohtust ja efektiivsust monoterapias hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud aktiivselt kontrollitud uuringus. Uuringus randomiseeriti 140 patsienti (1:1) raviks kas Pixuvriga või uurija valitud ühe keemiaravimiga. Uuringu patsientide üldine keskmine vanus oli 59 aastat, 61% olid mehed, 64% heledanahalised,	retsidiiveeruv või ravile raskesti alluv agressiivne NHL	Hinnata ITT populatsioonis piksantroni ja võrdlusravimi efektiivsust CR ja CRu tasemes uuringu lõppedes	OS, PFS, CR/CRu tase histoloogiliselt kinnitatud patsientidel, ORR kestusega vähemalt 4 kuud	Vinorelbine, oxaliplatin, ifosfamide, etoposide, või mitoxantrone; või gemcitabine koos rituximabiga	18 kuud

¹¹ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõendus põhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõendus põhine on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

			76% olid uuringusse kaasamisel Ann Arbori klassifikatsiooni järgi III/IV staadiumis, 74% oli algne rahvusvahelise prognoosiindeksi (IPI) skoor ≥ 2 ja 60% olid läbinud ≥ 3 eelnevat keemiaravi.					
2	PIX 201 (3)	B	II faasi, avatud, kontrollgrupita, mutlikeskuseline, efektiivsus ja ohutus uuring piksantroniga (85 mg/m ² ; 1, 8, ja 15 päeval 28-päevane tsüklil, kuni 6 tsüklit Uuringu I faasi randomiseeriti 13 järjestikust patsienti, peale seda kui täheldati üht või enam ravivastust kaasati 20 täiendavat patsienti uuringu II faasi.	retsidiveeruv või ravile raskesti alluv agressiivne NHL	CR ja PR tase	PFS ja ohutus	Puudub	6 tsüklit (28 päevast)
3	AZA I-107 (4, 5)	B	I/II faasi uuring hindamaks piksantroni efektiivsust ja	retsidiveeruv või ravile raskesti alluv agressiivne NHL	Hinnata objektiivset ravivastust	CR vastuse kestus, haigusevaba elulemus, üldine elulemus, PFS,	Puudub	I faas: 6 tsüklit + II faas: 6

			ohutust kombinatsioonrav is. 65 patsienti histoloogiliselt kinnitatud relapseeruva raskelt ravile alluva NHL-ga			ohutus soovituslikul okasntrooni annusel.		tsükli (21 päevased tsüklid)
4	PIX203 *(6,7)	B	Esimese rea kombinatsioon ravi piksantrooniga. II faasi, randomiseeritud, multikeskuseline, võrdlusravimiga uuring 124 patsienti	agressiivne NHL, varem ravimata patsiendid	Non-inferioorsus uuring, CR ja CRu tasemetel alusel	OS, PFS, üldine ravivastuse tase, vastuse kestus, aeg ravi ebaõnnestumiseni (TTF)	standard R-CHOP raviskeem	Kuni 8 ravitsükli t + 36 kuud jälgimist

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Mantelrakklümfoom esimese valiku ravi

1) P. McKay, M. Leach, R. Jackson, G. Cook and S. Rule. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, 2012, 159, 405–426

2) M. Dreyling et al, Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii83–iii92, 2014

3) Annual Clinical Updates in hematological malignancies. *AJH Educational Material*

Julie M. Vose. Mantle cell lymphoma: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *American Journal of Hematology*, Vol. 90, No. 8, August 2015

Indolentsete lümfoomide esimese valiku ravi

NCCN ravijuhistes (10) soovitatakse kasutada follikulaarse lümfoomi (emiss 1-2) varases staadiumis (I std, külgnevate regioonide haaratusega II std) jälgimist madala riskiga haigetel, lokaalset kiiritust või immunoloogilist ravi koos keemiaraviga või ilma selleta (viide). ESMO ravijuhiste (11) kohaselt soovitatakse samale patsientide rühmale jälgimist, lokaalset kiiritust või immunoloogilist ravi(viide). Soovitus kiiritusraviks pärineb nn rituksimaabi-eelse perioodi uuringutest. Tegelik praktika näitab SEER ja National LymphoCare Study andmetel, et vaid ca 1/3 patsientidel rakendatakse kiiritust ja I-II std follikulaarse lümfoomi korral kasutatakse ravi alustamise vajadusel rituksimaabi üksi või kombineerituna keemiaraviga(2).

Follikulaarse lümfoomi III-IV staadiumi korral või II staadiumi korral suure tuumorimassi esinemisel on NCCN ja ESMO ravijuhiste järgi näidustatud immuunkemoterapia: rituksimab kombinatsioonis kas 1. Tsüklofosfamidi, vinkristiini ja prednisolooniga või 2. Tsüklofosfamidi, vinkristiini, doksorubitsiini ja prednisolooniga või 3. Bendamustiiniga. Vanadel inimestel ja intensiivseks keemiaraviks sobimatutel patsientidel tuleb arvesse ka rituksimab monoterapiana või kombineerituna kloorambutsiili või tsüklofosfamidiga.

Nii NCCN kui ESMO ravijuhised soovitavad esmaravi järel konsolidatsiooni rituksimaabiga 375 mg/m² 8 nädala järel 2 aasta jooksul, mis pikendab oluliselt progressioonvaba elulemust. Ei soovitata konsolidatsiooniks radioimmunoterapiat, kuna sellest saadav kasu on väiksem võrreldes säilitusraviga rituksimabiga. Samuti ei soovitata 1. Remissioonis konsolidatsiooni kõrgdoosi keemiaravi ja autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega.

Samasugused ravisoovitused annab Briti ravijuhend (12)

Eraldi uuringud nodaalse marginaalsoonilümfoomiga patsientidele puuduvad, need patsiendid on olnud kaasatud teiste indolentsete B-rakuliste lümfoomidega uuringutesse. Seetõttu spetsiifilisi soovitusi marginaalsoonilümfoomi raviks ei ole. NCCN, ESMO, Belgia ja Iiri ravijuhised soovitavad rakendada nodaalse marginaalsoonilümfoomi ravis samu põhimõtteid ja raviviise kui follikulaarse lümfoomi (grade 1-2) korral: asümptomatilisel haigel jälgimine, I std haiguse korral tuleb arvesse kiiritus, sümptomaatilise II-IV std. haiguse korral on esmaravi valikmeetodiks immuunkemoterapia, s.o. rituksimab kombinatsioonis polükemoterapiaga (10,13,14,17).

NCCN ravijuhis

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Mantelrakklümfoomi esimese valiku ravi

Eestis on noortel, heas üldseisundis MCL patsientidel, kes on kandidaadid autoloogseks siirdamiseks, kasutusel:

- *Tartus SA TÜK hematoloogia osakonnas a) NLG-MCL-III protokoll*
- *Tallinnas SA PERH hematoloogia osakonnas b) Euroopa MCL Network'i uuringuprotokoll*

Eestis on seni tavaliselt vanematel patsientidel MCL induktsioonravis kasutusel olnud R-CHOP raviskeem

Indolentsete lümfoomide esimese valiku ravi

Eestis kasutatakse indolentsete lümfoomide

- *esmaraviks immuunkemoteraapiat kombinatsioonis rituksimab+ tsüklofosfamiid, vinkristiin ja prednisoloon või rituksimab+ tsüklofosfamiid, vinkristiin, doksorubitsiin ja prednisoloon ja rituksimaab + bendamustiin ning teatavatel juhtudel ka monoteraapia rituksimaabiga*
- *säilitusravi rituksimabiga*

Indolentsete lümfoomide teise valiku ravi

Indolentsete lümfoomide teise valiku raviks kasutatakse bendamustiini kombinatsiooni rituksimaabiga

Difuusse B-suurrakklümfoomi teise valiku ravi

DBSRL lümfoomi teise valiku raviks kasutatakse rituksimaabi kombinatsioonis mõne nn päästva keemiaraviskeemiga, enim on kasutamist leidnud DHAP, ICE,

Difuusse B-suurrakklümfoomi kolmanda valiku ravi

Seni efektiivne alternatiiv puudub

3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Mantelrakklümfoomi esimese valiku ravi

- **Noored (<60-65) heas seisundis, ilma oluliste kaasuvate haigusteta patsiendid peavad saama Rituximabi koos keemiaraviga, mis sisaldab kõrg-doosis Cytarabini ning jätkama ravi esmaliinis autoloogse siirdamisega**

Geisler CH et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: A non-randomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood 2008;112:2687–2693.

Uuringu kokkuvõte: 160 noort MCL patsienti said R-MaxiCHOPi, mis alterneerus R- HD Cytarabiniga. Ravivastuse saavutanud said kõrg-doosis keemiaravi koos autoloogse siirdamisega. Tulemused: 6 a PFS oli 66% ja OS 70%. Võrreldes varasemate uuringutega (ilma Cytarabiniga) olid tulemused selgelt paremad.

Hermine et al., Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Is Superior to 6 Courses CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT In Mantle Cell Lymphoma: Results of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). ASH 2010

Uuringu kokkuvõte: 391 patsienti R-CHOP (A grupp) vs R-CHOP/R-DHAP(B grupp) induktsioonravi vastus oli sama A: 90% vs B: 94%; p=0.19, ent CR/CRu rate oli B grupis kõrgem (41% vs 60%; p=0.0003). 27 kuu pärast oli B grupi patsientidel tunduvalt pikem TTF (49 months vs NR; p=0.0384, hazard ratio 0.68) põhiliselt väiksema hulga relapside tõttu (20% vs 10%). Kuigi CR määr oli peale autoloogset siirdamist sarnane, siiski kestis remissioon peale autoSCT B grupis kauem (48m vs NR; p=0.047). Tulemus: kõrg-doosis Cytarabine lisaks R-CHOP+ASCT'le suurendab tunduvalt täieliku ravivastuse määra ja TTF ilma toksilisust suurendamata.

Delarue R et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: A phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2013;121:48–53.

Uuringu kokkuvõte: 60 patsienti said R-CHOP/R-DHAPi, millele järgnes autoloogne siirdamine. Tulemused: 5 a OS 75%.

Säilitusravi Rituximabiga noortel patsientidel peale autoloogset siirdamist ei ole seni näidanud elulemuse paranemist.

- **Vanemad patsiendid (>65 a), siirdamiseks mitte piisavalt heas üldseisundis, peavad saama ravis Rituximabi kombinatsioonis keemiaraviga, n: R-CHOP (+/- säilitusravi Rituximabiga) või R-Bendamustin**

Kluin-Nelemans JC et al. Treatment of older patients with mantle cell lymphoma. NEJM 2012;376:520–531.

Kokkuvõte III faasi randomiseeritud uuringus analüüsiti 485 patsienti, tulemused näitasid, et R-CHOP oli parem kui R-FC vanematel

MCL patsientidel 4 aasta OS 65% R-CHOP ja 50% R-FC ($P=0.005$). Lisaks tehti uuringus ka teine randomiseerimine 274 patsiendil, kes jagati kahte säilitusravi gruppi kas Rituximabi või IFNga. R-CHOP koos järgneva Rituximab säilitusega andis parima PFS ja OS, 4 a OS 87%. Tulemus: See oli esimene suur randomiseeritud uuring, mis näitas Rituximab säilitusravi saanud patsientidel PFS paranemist. Fludarabiin põhjustab pikaajalist müelosupressiooni.

Rummel M et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203–1210.

Kokkuvõte: 514 patsienti indolentse ja MCLga, kellel võrreldi R-B ja R-CHOP induktsioonravi. Tulemused: MCL patsientidel oli sama ORR (89% BR and 95% R-CHOP). R-B grupis oli madalam progressiooni määr 42% vs. 63% R-CHOPi harus. R-B grupis oli vähem hematoloogilist toksilisust ja alopeetsiat.

Flinn IW et al An open-level, randomized study of bendamustine and rituximab (BR) compared with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (R-CVP) or rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in first-line treatment of patients with advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) or mantle cell lymphoma (MCL): The Bright Study. *Blood* 2014;123:2944–2952.

Kokkuvõte: 447 patsienti (sh 74 MCL) randomiseeriti kahte gruppi R-B vs R-CHOP (R-CVP). Tulemused: R-B ja R-CHOP'il olid võrreldavad tulemused. R-B ei näidanud paremat tulemust.

- **Säilitusravi – Rituximab säilitusravi võib pikendada PFSi vanematel MCL**

Vidal L et al. Rituximab Maintenance (MR) for Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) – a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (RCTs) December 6, 2014; *Blood*: 124 (21).

Uuringus tehti kokkuvõte 3st uuringust (Forstpointner, *Blood* 2006, Kluin-Nelemans, *NEJM* 2012, Ghilmini, *JCO* 2005) milles oli hõlmatud 434 MCL patsienti aastatel 1998-2010, kes said säilitusravi Rituximabiga. 79% patsientidest said esmaliini ravi. Kõigis kolmes uuringus hõlmas induktsioonravi Rituximabi, neist kahes uuringus said patsiendid lisaks Rituximabile keemiaravi (ühes uuringus FCMi ja teises CHOPi), kolmandas uuringus said patsiendid induktsioonravis vaid Rituximabi. Kontrollgrupp ei saanud säilitust kahes uuringus või sai säilitust IFNga ühes uuringus. Mortality rate vähenes Rituximab säilitusega, võrreldes ilma säilituseta või IFNga, RR (risk ratio) 0.67, 95% CI 0.46 to 0.98. PFS paranes Rituximab säilitusega (HR 0.60, 95% CI 0.44 to 0.82). Tulemused: meta-analüüsi tulemused näitasid Rituximab säilitusraviga elulemuse paranemist nii esmaliini kui relapseerunud/refraktaarse MCL patsientidel, kes reageerisid induktsioonravile. Lisaks paranes oluliselt PFS Rituximab säilitusravi saanud patsientidel. Eelpooltoodud

tulemuste alusel tuleks MCL patsientidel, kes saavutavad induktsioonraviga ravivastuse, rakendada nii esmaliinis kui relapseerunud/refraktaarse haiguse korral Rituximab säilitusravi patsientidel peale induktsioonravi

Indolentsete lümfoomide esimese valiku ravi

Indolentseid B-rakklümfoome iseloomustab krooniline, haiguse progressioonidega kulg. Ravi eesmärgiks on saavutada võimalikult pikem ravivaba periood ja säilitada parim võimalik elukvaliteet.

Sagedasemate madalmaliigsete B-rakklümfoomide hulka kuuluvad marginaalsoonilümfoom ja follikulaarne lümfoom (histoloogiliselt grade 1-2). Follikulaarse lümfoomi grade 3 varianti iseloomustab haiguse agressiivne kulg ja seda käsitletakse sarnaselt difuusse B-suurakklümfoomiga.

I.

Follikulaarne lümfoom

I.1.

Follikulaarne lümfoom grade 1-2, kliiniline staadium I-II, puudub suur

tuumorimass.

Ravi alustamine on näidustatud sümptomaatilise haiguse korral, vastasel juhul võib patsienti jälgida kuni sümptomide tekkeni. Esmaravi variante on mitmeid: lokaalne kiiritus, immunoloogiline ravi monoklonaalse anti-CD20 antikehaga (rituksimaab), keemiaravi, keemiaravi kombineerituna immunoloogilise raviga, eelnev kombineerituna kiiritusraviga. Neid ravimeetodeid on võrreldud retrospektiivses mitmekeskuselises uuringus (1) ja parimad tulemused progressioonivaba elulemuse osas saadud kemoimmunoteraapia rühmas. Uuriti 145 patsienti I-II std. follikulaarse lümfoomiga, täielik ravivastus saadi rituksimab-monoteraapiaga 57%, keemiaraviga 69%, rituksimab koos keemiaraviga 75%, kiiritusraviga 81% ja radio-kemoteraapiaga 85% patsientidel, kuid 7,5 a. progressioonivaba elulemus oli 60% neil, kes said rituksimabi koos keemiaraviga võrreldes 19% kiiritusravi rühmas, 23% keemiaravi rühmas, 26% radiokemoteraapia rühmas ja 26% ravi mittesaanutega. 7,5a üldises elulemuses statistilist erinevust ei olnud: 74% nii keemiaravi kui immuunkemoteraapia rühmas, 66% kiiritusravirühmas ja 67% radiokemoteraapia rühmas ning 72% jälgimisrühmas. National LymphoCare Study (2) uuringus analüüsiti esmaravi tulemusi 206 I std. follikulaarse lümfoomiga haigel. Haiguse diagnoosimisel rakendati kas jälgimistaktikat, ravi rituksimabiga, rituksimabiga koos keemiaraviga, lokaalselt kiiritusravi, kiiritusravi koos süsteemse raviga. 57 kuu progressioonivaba elulemus (PFS) oli 72% kiiritusravi rühmas, kõigis teistes rühmades polnud selleks ajahetkeks keskmist PFS veel saavutatud. Üldises elulemuses gruppide vahel erinevust jälgimisperioodi jooksul ei olnud. Neist uuringutest selgub ühelt poolt, et varases staadiumis väikese tuumorimassiga madala riskiga haiget võib algul üksnes jälgida. Seda kinnitab ka Solal-Seligny jt uuring (3), kus võrreldi jälgimistaktikat varase raviga (rituksimab üksi või koos keemiaraviga) ja üldises elulemuses erinevust ei ilmnunud. Teisalt, kui tekib ravivajadus, on immuunkemoteraapia – rituksimab koos keemiaraviga - parima tulemusega, pikendades oluliselt progressioonivaba elulemust (1,2) ja seega aega järgmise raviperioodini.

I.2. Follikulaarne lümfoom grade 1-2, III-IV staadium või II staadium suure tuumorimassiga. Madala riskiga haiget võib esialgu jälgida (3).

Spetsiifilise ravi alustamine on näidustatud nn. GELF kriteeriumite olemasolul. Rakendatakse immunoloogilist ravi – rituksimabi kombinatsioonis keemiaraviga. Rituksimabi efektiivsus nii progressioonivaba kui üldise elulemuse pikendamisel on näidatud erinevates keemiaravikombinatsioonides, ilma et lisandunuks suuremat toksilisust (4,5): rituksimaab+tsüklofosfamiid+vinkristiin+doksorubitsiin+prednisoloon (R-CHOP) vs tsüklofosfamiid+vinkristiin+doksorubitsiin+ prednisoloon (CHOP), rituksimaab+tsüklofosfamiid+vinkristiin+prednisoloon (R-CVP) vs tsüklofosfamiid+vinkristiin+prednisoloon (CVP). Efektiivseks on osutunud nii follikulaarse lümfoomi esmaravis kui haiguse retsidiivi korral rituksimabi ja fludarabiini kombinatsioonid, kuid toksilisuse tõttu seda esmaravis ei soovitata. Itaalia Lümfoomigrupi uuringus (FOLL-05) võrreldi kaugelearenenud follikulaarse lümfoomi esmaravis R-CVP, R-CHOP ja R-FM (rituksimab, fludarabiin, mitoksantroon) skeeme. Ei leitud erinevust üldises ravivastuses ja täieliku remissiooni saavutamisel ega ka 3 a. üldises elulemuses, kuid 3 a. progressioonivaba elulemus oli vastavalt 52%, 68% ja 63%. III-IV astme neutropeeniat esines RFM rühmas 64%, R-CVP 28%-l ja R-CHOP 50% uuritavatel; sekundaarseid kasvajaid RFM rühmas 8%-l, R-CVP rühmas 2%-l ja R-CHOP 3%-l (6).

Samuti on efektiivne rituksimab-bendamustini (RB) kombinatsioon. StiL mitmekesuselises randomiseeritud III faasi uuringus saavutati RB-ga võrreldes R-CHOP skeemiga sama üldise ravivastuse määr (93% vs 91%), kuid enam täielikku ravivastust (40 vs 30%), seda väiksema hematoloogilise toksilisuse juures – III-IV astme neutropeenia esines 29% vs 69%. (7).

Follikulaarse lümfoomi esmaravijärgne konsolidatsioon ehk säilitusravi. Säilitusraviks kasutatakse rituksimabi 2 kuulise intervalliga kahe aasta jooksul. III faasi randomiseeritud uuringus (PRIMA) näidati, et rituksimabi sisaldava induktsioonravi + rituksimab-säilitusravi järel oli 3 a progressioonivaba elulemus oli säilitusravi saanutel oluliselt kõrgem (75% vs 58%), 2a üldises elulemuses vahet ei olnud (8). Sama uuringud 6 a. kokkuvõttes oli 6 a. progressioonivaba elulemus säilitusravirühmas 59,2%, jälgimisrühmas 42,7%, üldises elulemuses erinevust ei olnud (9).

2. Marginaaltoonilümfoom
2.1. Nodaalne marginaaltoonilümfoom diagnoositakse 2/3 patsientidel juba generaliseerunud lümfadenopaatiaga, III-IV staadiumi haigusena. Vaatamata sellele on üldsümptomide esinemine harv ja haigus indolentse kuluga. Eraldi uuringud nodaalse marginaaltoonilümfoomiga patsientidele puuduvad, need patsiendid on olnud kaasatud teiste indolentsete B-rakuliste lümfoomidega uuringutesse. Nodaalse marginaaltoonilümfoomi ravis rakendatakse samu põhimõtteid ja raviviise kui follikulaarse lümfoomi (grade 1-2) korral: asümptomaatilisel haigel jälgimine, I std haiguse korral tuleb arvesse kiiritus, sümptomaatilise II-IV std. haiguse korral on esmaravi valikmeetodiks immunkemoteraapia, s.o. rituksimab kombinatsioonis polükemoteraapiaga (tsüklofosfamiid, vinkristiin ja prednisoloon või eelnev + doksorubitsiin) (10, 13, 14) või rituksimab+ bendamustin (7).

2.2. Põrna marginaaltoonilümfoomi iseloomustab splenomegalia ja tsütopeeniate esinemine, haiguse teke võib olla seotud C-hepatiidiga. Asümptomaatilist patsienti, kellel pole splenomegaliat ega süvenevat

pantsütopeeniat, jälgitakse. Splenomegaliaga ja antiHCV-positiivsetel patsientidel rakendatakse vastunäidustuste puudumisel viirusvastast ravi (alfa-interferoon, ribaviiriin). AntiHCV positiivsetel patsientidel, kellele ei saa teha viirusvastast ravi ja antiHCV negatiivsetel patsientidel, rakendatakse splenektoomiat või süsteemset ravi rituksimabiga või rituksimabiga kombineerituna keemiaraviga (10, 13, 14,17). Rituksimabil baseeruva ravi tulemused on nii remissiooni saavutamise kui haigusvaba elulemuse osas selgelt paremad kui splenektoomia või keemiaravi korral (üldine ravivastus 83-100% vs 55%, 3 a haigusvaba elulemus 80-100% vs 25-29% (20,21).

2.3.

Limaskestaga seotud lümfoidkoest (mucosa associated lymphoid tissue) e.

MALT-lümfoomid on indolentse kuluga lümfoomid, mis jagunevad seedetrakti lokaliseerimisega MALT lümfoomideks (80% neist maolokaliseerimisega, nende tekkes on kriitiline roll *H.pylori*-infektsioonil) ja nn. seedetraktivälise lokaliseerimisega MALT lümfoomideks. Mao lokaliseerimisega MALT lümfoomide puhul on lokaalse haiguse korral *H.pylori* (HP) esinemisel kolmikraviga prootonpumba inhibiitori ja antibiootikumidega, mis võib 70-95% juhtudel viia lümfoomi regressioonile, neil haigetel on kirjeldatud 5a., 10a. ja 15a. haigusvaba elulemus määra sõltuvalt vastavalt kuni 90,5%, 79,1% ja 63,7% (15,16).

Patsientidel, kes esineb *t(11;18)*, ei saavutata HP kolmikraviga head efekti ja neil, sarnaselt HP-negatiivsetele patsientidele on näidustatud kas kiiritusravi või ravi rituksimabiga (18).

Patsientidel, kel HP kolmikraviga ei saavutata lümfoomi remissiooni, võib kasutada kiiritusravi mao-MALT lümfoomi lokaalse haiguse korral, keemiaravi ja/või immunoloogilist ravi.

Keemiaravi korral kloorambutsiili või tsüklofosfamiidiga on kirjeldatud CR 75% haigetel, kladribiiniga 84%-l. Patsiendid, kellel esineb *t(11;18)*, reageerivad vähe monoteraapiale alküleerivate ühenditega. Rituksimabi lisamine kloorambutsiilile võrreldes monoteraapiaga kloorambutsiiliga suurendab täisremissiooni saavutamise määra 65%-lt 78%-le ja 5a. progressioonivaba elulemust 50%-lt 68 %-le (19). Efektne ja madala toksilisuse profiiliga on ravi rituksimabi ja tsüklofosfamiidi, vinkristiini ning prednisolooniga (üldine ravivastus 100%, täisremissiooni kirjeldatakse kuni 95% juhtudel).

III-IV staadiumi maoMALT lümfoomide korral rakendatakse ravi analoogselt follikulaarse lümfoomi puhul kasutatavale (R-CVP, R-CHOP, R-fludarabiin, R-bendamustiin).

Soolelokaliseerimisega ja seedetraktivälise lokaliseerimisega MALT lümfoomide puhul

kiiritusravi tuleb arvesse ainult lokaalse haiguse korral. Muudel juhtudel kasutatakse keemiaravi ja/ või immunoloogilist ravi rituksimabiga (vt eelnevalt kirjeldatud).

Säilitusravi marginaatsoonilümfoomide puhul ei kasutata.

(10, 13, 14, 17)

Indolentsete lümfoomide teise valiku ravi

1. Mitmekeskuseline II faasi uuring hindamaks ravikuuri rituksimab – bendamustiini efektiivsust ja toksilisust retsidiiveerunud indolentse B-

rakk lümfoomi ja mantelrakulise lümfoomi ravis.

Uuritavateks olid follikulaarse (38%), lümfolplasmotsütaarse (27%), marginaal-tsooni (10%) ja mantelrakulise lümfoomi (25%) diagnoosiga patsiendid. 30% patsientidest olid eelnevale ravile refraktaarsed. Uuritavale ravile eelnev ravi ei sisaldanud rituksimabi.

Raviplaan: rituksimab 375mg/m² -1.päeval - bendamustiin 90mg/m² -2-3.päeval – 28-päevase intervalliga, kokku teostati 4-6 ravikuuri. Rituksimabi manustati lisaks kahel korral: 7 päeva enne esimest ravikuuri ja 28 päeva pärast viimast ravikuuri.

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus - 24 kuud (5-44+ kuud). Progressioonivaba elulemus oli antud uuringus oluliselt ($p < 0,0001$) pikem võrreldes patsientide varasema ravi foonil saavutatuga (9 kuud).

Uuringu teiseseks tulemusnäitajaks olid

- ravivastuse saavutamine: üldine ravivastus saavutati 90% (täielik ravivastus 60% ja osaline ravivastus 30%) juhtudest;
- üldine elulemus: 48 kuu üldine elulemus oli 55%;
- toksilisus
- mitte-hematoloogiline toksilisus esines valdavalt raskusastmega 1-2: iiveldus, oksendamine, allergilised reaktsioonid.
- hematoloogiline toksilisus:

3-4 astme neutropeenia esines 16% , aneemia 3% ja trombotsütopeenia 1% ravitsükli koguarvust (216).

Uuringu tulemustest järeldati, et RB on efektiivne ja vähetoksiline ravimeetod retsidiveerunud indolentse mitte-Hodgkini lümfoomi ja mantelrakulise lümfoomi ravis.

Rummel, M.J. et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favourable toxicity profile in the treatment of mantle-cell and low – grade non-Hodgkin lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2005.

2. Mitmekeskuseline II faasi uuring hindamaks ravikuuri rituksimab – bendamustiini efektiivsust retsidiveerunud/ refraktaarse indolentse B-rakk lümfoomi ja mantelrakulise lümfoomi ravis.

Uuritavateks olid follikulaarse (61%), difuusse väikerakk lümfoomi (15%), lümfolplasmotsütaarse (3%), marginaal-tsooni (3%) ja mantelrakulise lümfoomi (18%) diagnoosiga patsiendid. 56% patsientidest olid varem saanud ravi rituksimabiga.

Raviplaan: rituksimab 375mg/m² -1.päeval + bendamustiin 90mg/m² 2-3.päeval – 28-päevase intervalliga, kokku teostati 4 ravikuuri. Rituksimabi manustati lisaks kahel korral: 7 päeva enne esimest ravikuuri ja 28 päeva pärast viimast ravikuuri.

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli ravivastuse saavutamine. Üldine ravivastus saavutati 92% patsientidest (täielik ravivastus 41%, kinnitamata täielik ravivastus 14% ja osaline ravivastus 38%).

- Patsientide grupis, kes polnud varem rituksimabi saanud, oli üldine ravivastus 100%
- Patsientide grupis, kelle varasemas ravis sisaldus rituksimab, oli üldine ravivastus 86%.

Uuringu teiseseks tulemusnäitajaks oli

- ravivastuse kestus 18-24 kuud (95%CI);
- progressioonivaba elulemus 20-26 kuud (95% CI)
- toksilisus

Ravikombinatsioon rituksimab – bendamustiin oli hästi talutav.

- Hematoloogiline toksilisus

Peamine toksilisus oli seotud mööduva müelosupressiooniga:

3-4 astme neutropeeniat esines 37% patsientidest, k.a. 7% febrilise neutropeenia juhud.

3-4 astme trombotsütopeeniat esines 10% ja aneemiat 2% patsientidest.

Verekomponentide ülekandeid ja toetavat ravi kasvufaktoritega läks vaja 43 (9%) juhul 463 –st ravitsüklist.

- Mitte-hematoloogiline toksilisus.

Enamus mitte-hematoloogilisest toksilisusest esines raskusastmega 1-2: iiveldus, infektsioon, väsimus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, peavalu, nahalööve, stomatiit, infusiooniga seotud reaktsioonid, asteenia, palavik.

3-4 raskusastmega mitte-hematoloogiline toksilisus oli järgmine:

- infektsioon – 10%,
- kõhulahtisus -3%,
- väsimus 5%,
- infusiooniga seotud reaktsioone 3%,
- asteeniat -3%.

Kardiaalset, nefro- ja hepatotoksilisust ei esinenud.

Uuringu tulemustest järeldati, et kombinatsioon rituksimab –bendamustiin on efektiivne ja talutava toksilisusega ravikuur retsiveerunud indolentse ja mantelrakulise non-Hodgkini lümfoomi ravis.

(Robinson, K.S. et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle-cell non-Hodgkin lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2008)

DBSRL teise valiku ravi

Rahvusvaheliste ravijuhiste alusel alternatiivseid ravimeetodeid retsiveerunud (30-40% difuusse B-suurrakk lümfoomiga patsientidest) või primaarselt esimesele ravile refraktaarsele (10% patsientidest) lümfoomile ei ole. Näidustatud polükemoteraapia monoklonaalsete antikehadega. Kui patsient on heas üldseisundis ja suhteliselt noor ning, lümfoom keemiaravile sensitivne, siis võimalusel jätkata kõrgdoosis

keemiaravi koos autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega.
Kui patsient ei ole sobiv kõrgdoosis tsütostaatiliseks raviks ja autoloogseks vereloome tüvirakkude siirdamiseks, siis tuleb jätkata patsiendile sobivat polükemoteraapiat teise rea valikutest.
Ann-Arbori järgi I-II staadiumis lokaliseerunud lümfoomiga patsiendile saab võimalusel lisaks keemiaravile pakkuda radioteraapiat.
Raviskeemi valik sõltub patsiendist (kaasuvad haigused, võimalikud kõrvaltoimed, üldseisund), difuusse B-suurrakk lümfoomi histoloogilisest variandist (R-DHAP on vähesel määral efektiivsem idutsenter difuusse B-suurrakk lümfoomi puhul), varasemast raviskeemist ja patsiendi ravi taluvusest jne.

DBSRL kolmanda valiku ravi

Hetkel ei ole olemas usaldusväärset ja kestva efektiivsusega ravi agressiivse DBSRL patsientide jaoks, kes retsidiveeruvad kahe või enama ravireaga järgselt. Piksantroon on esimene ravim, mis on näidustatud korduvalt retsidiveerunud või raskesti ravile alluva NHL raviks.

2014. aasta veebruaris soovitas NICE piksantroni monoteraapiat kui ühte ravivõimalust täiskasvanud patsientide raviks, kellel esineb korduvalt retsidiveerunud või raskelt ravile alluv agressiivne NHL, juhul kui:

- patsient on varem ravitud rituksimaabiga ja
- patsient saab ravi kolmanda või neljanda ravireana

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Tegemist on kehtivas loetelus oleva teenuse sisu täpsema kirjeldamisega

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Teenuse osutajateks on hematoloogid

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1. teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Mantelrakklümfoomi esimese valiku ravi

P 3.2. tabeli	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus	Võrdlusravim
1	2	3	4
1	6 aasta progressioonivaba elulemus	66%	
1	6 aasta üldine elulemus	70%	
2	CR	60%	41%
2	Mediaanaeg ravi ebaõnnestumiseni	NR	49 kuud
2	Retsidiivide sagedus	10%	20%
3	5 a üldine elulemus	75%	
4	4 aasta üldine elulemus	65%	50%
4, säilitus	4 a haigusvaba elulemus	58% (rituksimaab)	29% (interferoon)
4 säilitus	4 a üldine elulemus	79% (rituksimaab)	67% (interferoon)

4 säilitus	4 aasta üldine elulemus	87% (R-CHOP+rituksimaab säilitus)	
5	Üldine ravivastus	95% (R-CHOP)	89% (RB)
5	Progressiooni määr	63% (R-CHOP)	42% (RB)
7	Mortality rate	RR 0,67	
7	Progressioonivaba elulemus	HR 0,60	

Indolentsete lümfoomide esimese valiku ravi

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saada tulemus	Taotletav teenus	Alternatiiv 1 -	Alternatiiv 2 -
1	2	3	4	5
1	Üldine elulemus/ progressioonivaba elulemus erinevate ravirühmades (jälgimine vs. keemiaravi vs. kiiritusravi vs. radiokemoterapia vs. immuunoterapia vs. immuunkemoterapia)	72%/26% vs 74%/23% vs 66%/19% vs 67%/26% vs 100%/NA vs 74%/60%	Täisremissioon keemiaravi vs. kiiritusravi vs. radiokemoterapia vs. immuunoterapia vs. immuunkemoterapia: 69% vs 80% vs 85% vs 57% vs 85%	
2	Üldine elulemus, progressioonivaba elulemus			
4	Üldine ravivastus (ORR) ja aeg ravi ebaõnnestumiseni (TTF)	R-CHOP vs CHOP: ORR 96% vs 90%, TTF risk 60% väiksem R-CHOP rühmas	Täielik remissioon: 20% vs 17%	
5	Hinnati üldist ravivastuse (ORR), täieliku remissiooni (CR) määra ja aega ravi	R-CHOP vs CHOP: ORR 81% vs 41%,	Üldine elulemus 89% vs 85%	

	<i>ebaõnnestumiseni(TTF)</i>	<i>CR 57%v 10%, TTF 27 vs 7 kuud</i>		
6	<i>Võrreldi R-CVP vs R-CHOP vs R-FM, , hinnati TTF, ORR, CR, PFS, OS</i>	<i>3 a. TTF: 46% vs62% vs59%, ORR 88% vs93%vs91%, CR 67% vs73%vs72% 3 a. PFS 52%vs 68% vs63% 3a OS 95%vs95% vs95%</i>	<i>Toksilisus: 3-4 astme neutropeenia vastavalt 28% vs 50% vs 64% Teisene kasvaja vastavalt 4/5/14 juhtu</i>	
7	<i>Rituksimab-bendamustin vs R-CHOP, hinnati PFS</i>	<i>RB vs R-CHOP: PFS 69,5 kuud vs 31,2 kuud</i>	<i>Toksilisus:3-4 astme neutropeenia vastavalt 20% ja 28% vs 29% ja 41%, neuroloogiline toksilisus 7 vs 29%</i>	
8	<i>Rituksimab säilitusravi vs jälgimine, hinnati PFS, CR püsimist, OS</i>	<i>PFS 74,9% vs 57,6%, 2 a. CR 71,5% vs 52,8%</i>	<i>OS ei erinenud , 99%</i>	
9	<i>Rituksimab säilitusravi vs jälgimine, hinnati PFS, OS</i>	<i>Rituksimab-säilitus vs jälgimine: 6 a. PFS 59,2% vs 42,7%</i>	<i>OS ei erinenud, 87,4%</i>	
18	<i>Rituksimab monoterapia, hinnati ORR, CR, PFS, OS</i>	<i>ORR 77%, CR 46%, 28 kuu PFS 54% ja OS 100%</i>		
19	<i>rituksimab+ kloorambutsiil vs monoterapia kloorambutsiiliga, hinnati EFS</i>	<i>5 a. EFS 68% vs 50%</i>	<i>ORR: 94% vs 87%, CR: 78% vs 65%, 5a.PFS: 71% vs 62%, 5a. OS 89%vs 89%</i>	
20	<i>rituksimab monoterapia vs rituksimab+keemiaravi vs keemiaravi, hinnati ORR, FFS,OS</i>	<i>ORR 88%vs 83% vs55%, 3a. FFS 86% vs 100% vs 45%, 3a. OS 95% vs 100% vs 55%</i>		
21	<i>rituksimab monoterapia vs rituksimab+keemiaravi vs keemiaravi vs splenektoomia, hinnati ORR süsteemsel ravil, DFS</i>	<i>ORR 100% (Rituksimab mono 90%, rituksimab+keemia 79%) 3a DFS 98% (Rituksimab 79%, keemiaravi 25%, splenektoomia 25%)</i>		

Indolentsete lümfoomide teise valiku ravi

P 3.2. tabeli	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus	Võrdlusravim
1	2	3	4
1	Ravivastuse määr	90%	
1	Progressioonivaba elulemus	24 kuud	
2	Ravivastuse määr	90%	
2	Progressioonivaba elulemus	23 kuud	

DBSRL teise valiku ravi

Uuringu nimetus	Teenusest saadav tulemus	Alternatiiv 1	Alternatiiv 2
1	<i>R-ICE skeemiga saavutas ravivastuse 78% (ICE 71%), sellest CR (complete response) 53% patsientidest versus 27% varasema uuringuga ICE skeemiga (ilma rituksimabiga). PR ehk osaline ravivastus 27%</i>		
2	<i>Ravitulemus oli 63%, 38% täielik remissioon. Ei tuvastatud olulist erinevust R-ICE 63.5% (CI 56–70%) ja R-DHAP 62.8% (CI 55–69%) vahel</i>		
3	<i>Patsientidest reageeris ravile 82%, täieliku ravivastuse saavutas 33% ning osalise 49%. Keskmine elulemus oli 30,5 kuud.</i>		
4	<i>Üldine ravivastus 67%. Täieliku remissiooni saavutas 31% patsientidest. Tavaliseks eeldatavaks kõrvaltoimeks febrilne neutropeenia</i>		
5	<i>Üldine ravivastus oli 43% ning nendest 34% saavutasid täisremissiooni. Sagedasemad III-IV astme kõrvaltoimed olid müelosupressioon 43%, neurotoksilisus 7%. Keskmine elulemus 9,1 kuud. 12 kuu möödumisel üldine</i>		

	<i>elulemus oli 41 % ja progressiooni vaba elulemus 29%. Kokkuvõttes on R-GemOx efektiivne raviskeem vanematel patsientidel, kel ei planeeri autoloogset luudi tüvirakkude siirdamist.</i>		
6	<i>Üldine ravivastus oli 45,8%: täisremissioon 15,3% ja osaline ravivastus 30,5%. Keskmine elulemus oli 17,3 kuud ja keskmine progressiooni vaba elulemus 3,6 kuud. Peamiseks kõrvaltoimeks hematoloogilised: neutropeenia (36%), trombotsütopeenia (22%) ja aneemia (12%).</i>		

DBSRL kolmanda valiku ravi

P 3.2. tabeli uuringu jrk	Teenusest saadav tulemus	Piksantrioon	Võrdlusravim
1	2	3	4
1	<i>CR/CRU tase</i>	17 (24,3%)	5 (7,1%)
1	<i>CR (täielik ravivastus)</i>	11 (15,7%)	0 (0,0%)
1	<i>ORR (objektiivne ravivastus) (CR, CRu)</i>	28 (40,0%)	10 (14,3%)
1	<i>PFS</i>	5,3 kuud	2,6 kuud
1	<i>OS</i>	10,2 kuud	7,6 kuud
2	<i>CR</i>	5 (15.2%)	NA
2	<i>PR</i>	4 (12.1%)	NA
2	<i>OS</i>	788 päeva	NA
3	<i>Objektiivne ravivastus</i>	73% (n=22)	NA

3	CR	40% (n=12)	
3	CRu	7% (n=2)	
4	CR/CRu (IAP hinnang)	72.1% (n=44)	79.3% (n=50)
4	CR/CRu (PPP hinnang)	39 (76.5%)	40 (78.4%)

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Tegemist on teenuse sisu kompleksse muutmisega, mistõttu iga eraldiseisva keemiaravi või immuunkeemiaravi kombinatsiooni kõrvaltoimete kajastamine ei ole antud kontekstis asjakohane.
Agressiivsemad lümfoomivormid vajavad agressiivsemat ravi ning nende puhul on ka kõrvatoimete tekkeoht suurem.

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

Immuunkeemiaravi ja keemiaravi olulisemaks tüsistuseks on organismi vastupanuvõime langusest tulenevad süsteemsed infektsioonid, mis vajavad tihtipeale ka statsionaarset ravi.

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Teenust osutab ja jälgib hematoloog. Vajalikud tervishoiuteenused ei erine keemiaravi saavate patsientide rutiinsest jälgimisest ja teenus ei põhjusta patsientidele teenusega otseselt seotud eriravimite manustamist

4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev keemiaravi ja ravitüsistuse kõikides üksikasjades, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise. Teenus ala-, väär- või liigkasutamise teenuse väär- ja liigkasutamine on vähetõenäoline, kuna teenuse osutamise näidustus on piiritletud kindla diagnoositühmaga.

Teenuse optimaalseks ja ohutuks kasutamiseks pole kohaldamise tingimuste seadmine vajalik.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupäral on kindlasti võimalik mõju ravi tulemusele, kuid paraku ei osata tänapäeval veel ravi olulisel määral mõjutavaid faktoreid defineerida ega tuvastada.

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on reaalset võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Teenust vajavate patsientide arv ei ole hinnatud, hindasime 2015 aastal kahes hematoloogia osakonnas (TÜK ja PERH) esimese üheks kuuga läbiviidud keemiaravikuuride hulka taotluses toodud mitte- Hodgkini lümfoomi alarühmade ja raviridade kaupa, mille alusel prognoosisime aastase ravivajaduse lümfoomi alarühmade ja raviridade kaupa.

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t 2017	Teenuse maht aastal $t+1$ 2018	Teenuse maht aastal $t+2$ 2019	Teenuse maht aastal $t+3$ 2020
1	2	3	4	5
	<i>1000 ravikuuri</i>	<i>1000 ravikuuri</i>	<i>1000 ravikuuri</i>	<i>1000 ravikuuri</i>

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

Palat, päevaravipalat

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Taotluses toodud immuunkeemiaravi skeemide kasutamine ei eelda mingeid olulisi muutusi patsiendi ettevalmistuses võrreldes tänasel päeval kasutatavate raviskeemidega.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Ravimeid manustatakse intravenoosselt vastavalt konkreetsetes raviskeemis ettenähtule.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

Regionaalhaigla

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi.

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

7.4.

Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub

7.5. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Ei ole asjakohane.

7.6. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Ei ole asjakohane.

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

2015 aasta 9 kuu mahu järgi prognoosime teenuse mahu vajaduseks 1000 ravikuuri aastas. Teenuse keskmiseks kaalutud hinnaks saame 2294,49 eurot (2016 hinnakirjas 1955,55 eurot) Aastane lisaressursi vajadus 338 939,07 eurot.

Täpsem arvutuskäik lümfoomi alatüüpide ja raviridade kaupa esitatud lisatud exceli tabelis. Tabelis on absoluutarvud toodud 9 kuu arvestusega, mille järgi on arvestatud erinevate ravikuuride osakaalud ning tuletatud aastane ravikuuride hulk.

8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

Teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite vajadus ei erine alternatiivsete immuunkeemiaravi skeemide kasutamise kulust.

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Ajutise töövõime hüvitise kulud ei erine alternatiivsete immuunkeemiaravi skeemide kasutamise kulust.

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

Patsiendi poolt tehtavad kulutused ei erine alternatiivsete immuunkeemiaravi skeemide kasutamise kulust.

9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Ei näe võimalust omaosaluse kehtestamiseks

10. Esitamise kuupäev

31.12.15

11. Esitaja nimi ja allkiri

Ain Kaare, allkirjastatud digitaalselt

12. Kasutatud kirjandus

DBSRL teise valiku ravi

1. *Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma.*

Tarun Kewalramani, Andrew D. Zelenetz, Stephen D. Nimer, Carol Portlock, David Straus, Ariela Noy, Owen O'Connor, Daniel A. Filippa, Julie Teruya-Feldstein, Alison Gencarelli, Jing Qin, Alyson Waxman, Joachim Yahalom, and Craig H. Moskowitz

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739217>

<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/103/10/3684.full.pdf>

Blood. 2004 May 15;103(10):3684-8. Epub 2004 Jan 22

2. *R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell*

C. Gisselbrecht, B. Glass, N. Mounier, D. Gill, D. Linch, M. Trneny, A. Bosly, O. Shpilberg, N. Ketterer, C. Moskowitz and N. Schmitz

http://annonc.oxfordjournals.org/content/17/suppl_4/iv31.long

<http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/8509>

Journal of Clinical Oncology, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).

Vol 27, No 15S (May 20 Supplement), 2009: 8509

3. *Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group*

Witzig TE, Geyer SM, Kurtin PJ, Colgan JP, Inwards DJ, Micallef IN, LaPlant BR, Michalak JC, Salim M, Dalton RJ, Moore DF Jr, Reeder CB; North Central Cancer Treatment Group.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=18569634>

<http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/10428190801993470>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3905358/>

Uuring avaldati ajakirja Leukemia Lymphoma 2008 a.

4. *Efficacy and Safety of Gemcitabine (G), Carboplatin (C), Dexamethasone (D), and Rituximab (R) in Patients with Relapsed/Refractory Lymphoma: A Prospective Multi-center Phase II Study of by the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC)*

Ajay K. Gopal, Oliver W. Press, Andrei R. Shustov, Stephen H. Petersdorf, Ted A. Gooley, Jasmine T. Daniels, Mitchell A. Garrison, George F. Gjerset, Matthew Lonergan, Anne E. Murphy, Julie C. Smith, John M. Pagel.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3018339/>

Uuring avaldati ajakirjas Leukemia Lymphoma 2010 Aug;51(8):1523-9. doi:

10.3109/10428194.2010.491137

5. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study

López A, Gutiérrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, Perelló A, Alarcón J, Martínez J, Rodríguez J.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0609.2007.00996.x/full>

Uuring avaldati ajakirjas *Eur J Haematol*. 2008 Feb;80(2):127-32.

6. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma

Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, Rosen PJ, Lee P, Lynam E.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23955074>

<http://download.springer.com/static/pdf/832/art%253A10.1007%252Fs00277-013-1879-x.pdf>

Avaldatud *Ann Hematol*. 2014; 93(3): 403–409.

Indolentsete lümfoomide esimese valiku ravi

1. Michallet AS, Lebras LL, Bauwens DD et al. Early stage follicular lymphoma: what is the clinical impact of the first-line treatment strategy. *J Hematol Oncol* 2013 6:45
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3723590/pdf/1756-8722-6-45.pdf>
2. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, Flowers C, Taylor M, Hainsworth J, Cerhan JR, Zelenetz AD, Hirata J, Miller TP. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 20;30(27):3368-75
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3675665/pdf/zlj3368.pdf>
3. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, Luminari S, Pro B, Montoto S, Ferreri AJ, Deconinck E, Milpied N, Gordon LI, Federico M. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3848-53
<http://jco.ascopubs.org/content/30/31/3848.long>
4. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, Reiser M, Metzner B, Harder H, Hegewisch-Becker S, Fischer T, Kropff M, Reis HE, Freund M, Wörmann B, Fuchs R, Planker M, Schimke J, Eimermacher H, Trümper L, Aldaoud A, Parwaresch R, Unterhalt M. . Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005 Dec 1;106(12):3725-32
<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/106/12/3725.full.pdf>
5. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, Solal-Celigny P, Offner F, Walewski J, Raposo J, Jack A, Smith P. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005 Feb 15;105(4):1417-23

<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/105/4/1417.full.pdf>

6. Federico M, Luminari S, Dondi A, Tucci A, Vitolo U, Rigacci L, Di Raimondo F, Carella AM, Pulsoni A, Merli F, Arcaini L, Angrilli F, Stelitano C, Gaidano G, Dell'olio M, Marcheselli L, Franco V, Galimberti S, Sacchi S, Brugiattelli M. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 20;31(12):1506-13.
<http://jco.ascopubs.org/content/31/12/1506.full.pdf+html>
7. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balsler C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W; Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1203-10
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612617632>
8. Salles G¹, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P, Bouabdallah R, Catalano JV, Brice P, Caballero D, Haioun C, Pedersen LM, Delmer A, Simpson D, Leppa S, Soubeyran P, Hagenbeek A, Casasnovas O, Intragumtornchai T, Fermé C, da Silva MG, Sebban C, Lister A, Estell JA, Milone G, Sonet A, Mendila M, Coiffier B, Tilly H. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42-51.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673610621757>
9. Salles G, Seymor JF, Feugier P et al. Updated 6 Year Follow-Up Of The PRIMA Study Confirms The Benefit Of 2-Year Rituximab Maintenance In Follicular Lymphoma Patients Responding To Frontline Immunochemotherapy. *Blood*: 122 (21) Nov 15, 2013.
<http://www.bloodjournal.org/content/122/21/509.full.pdf>
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf
11. M. Dreyling, M. Ghielmini, R. Marcus, G. Salles, U. Vitolo & M. Ladetto Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii76–iii82, 2014
http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii76.full.pdf+html
12. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma
British Committee for Standards in Haematology
http://www.bcshguidelines.com/documents/FL_BCSH_Sept_2011_FINAL.pdf
13. D. Bron, E. Van den Neste, A. Kentos, F. Offner, W. Schroyens, C. Bonnet, A. Van Hoof, G. Verhoef, A. Janssens. BHS guidelines for the treatment of marginal zone lymphomas. *Belg J Hematol* 2014;5(1):12-21
<https://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/173762/1/BHS%20-%202014%20-%20Marginal%20zone%20lymphomas%20are....pdf>
14. M. Dreyling, C. Thieblemont, A. Gallamini, L. Arcaini, E. Campo, O. Hermine, J. C. Kluin-

- Nelemans, M. Ladetto, S. Le Gouill, E. Iannitto, S. Pileri, J. Rodriguez, N. Schmitz, A. Wotherspoon, P. Zinzani & E. Zucca ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 24: 857–877, 2013
<http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/4/857.full.pdf+html>
15. Wündisch T, Thiede C, Morgner A, Dempfle A, Günther A, Liu H, Ye H, Du MQ, Kim TD, Bayerdörffer E, Stolte M, Neubauer A. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 1;23(31):8018-24.
<http://jco.ascopubs.org/content/23/31/8018.long>
16. Moleiro J, Ferreira S, Lage P, Pereira A.D. Gastric malt lymphoma: Analysis of a seires of consecutive patients over 20 years *United European Gastroenterology Journal* 2015
<http://ueg.sagepub.com/content/early/2015/10/16/2050640615612934.full.pdf+html>
17. Guidelines on Diagnosis and Treatment of Malignant Lymphomas. Lymphoma Forum of Ireland.
<http://haematologyireland.org/meetings/documents/lymphoma-guidelinesondiagnosisandtreatmentofmalignantlymphomas.pdf>
18. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, Pruneri G, Ponzoni M, Conconi A, Crosta C, Pedrinis E, Bertoni F, Calabrese L, Zucca E. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol.* 2005 Mar 20;23(9):1979-83.
<http://jco.ascopubs.org/content/23/9/1979.long>
19. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, López-Guillermo A, Bouabdallah R, Coiffier B, Sebban C, Jardin F, Vitolo U, Morschhauser F, Pileri SA, Copie-Bergman C, Campo E, Jack A, Floriani I, Johnson P, Martelli M, Cavalli F, Martinelli G, Thieblemont C. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 10;31(5):565-72
<http://jco.ascopubs.org/content/31/5/565.long>
20. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, O'Brien S, Wierda WG, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Wen S, Do KA, Lerner S, Keating MJ. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer.* 2006 Jul 1;107(1):125-35.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.21931/pdf>
21. Else M, Marín-Niebla A, de la Cruz F, Batty P, Ríos E, Dearden CE, Catovsky D, Matutes E. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol.* 2012 Nov;159(3):322-8.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12036/pdf>

Indolentsete lümfoomide teise valiku ravi

1. Rummel, M.J. et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favourable toxicity profile in the treatment of mantle-cell and low – grade non-Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005.

2. Robinson, K.S. et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle-cell non-Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2008

Mantelrakklümfoomi esimese valiku ravi

1. Geisler CH et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: A non-randomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008;112:2687–2693.
2. Hermine et al., Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Is Superior to 6 Courses CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT In Mantle Cell Lymphoma: Results of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (*MCL net*). ASH 2010
3. Delarue R et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: A phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2013;121:48–53.
4. Kluin-N Flinn IW et al An open-level, randomized study of bendamustine and rituximab (BR) compared with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (R-CVP) or rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in first-line treatment of patients with advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) or mantle cell lymphoma (MCL): The Bright Study. *Blood* 2014;123:2944–2952. elemans JC et al. Treatment of older patients with mantle cell lymphoma. *NEJM* 2012;376:520–531.
5. Rummel M et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203–1210
6. Flinn IW et al An open-level, randomized study of bendamustine and rituximab (BR) compared with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (R-CVP) or rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in first-line treatment of patients with advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) or mantle cell lymphoma (MCL): The Bright Study. *Blood* 2014;123:2944–2952.
7. Vidal L et al. Rituximab Maintenance (MR) for Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) – a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (RCTs) December 6, 2014; *Blood*: 124 (21).

DBSRL kolmanda rea ravi

1. Pettengell R, Zinzani PL, Narayanan G, et al. Phase III Trial of Pixantrone Dimaleate Compared with Other Agents as Third-Line, Single-Agent Treatment of Relapsed Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (EXTEND): End of Study Results. Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH). Orlando, FL, USA. 4-7 December 2010. Poster.
2. Cell Therapeutics Inc. Pixantrone (BBR 2778) versus Other Chemotherapeutic Agents for Third-line Single Agent Treatment of Patients with Relapsed Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A Randomized, Controlled, Phase III Comparative Trial. Seattle, WA: Cell Therapeutics, Inc., 2010.
3. Cell Therapeutics Inc. A phase II study of BBR 2778 in patients with relapsed aggressive NHL. 2012.

4. *Borchmann P, Herbrecht R, Wilhelm M, et al. Phase I/II study of pixantrone in combination with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma. Leukemia and Lymphoma. 2011; 52(4):620-8.*
5. *Cell Therapeutics Inc. A Phase 1/2 Study of BBR 2778 in Combination with Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone in Patients with Relapsed Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. 2008. Data on File.*
6. *Cell Therapeutics Inc. Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone plus Rituximab (CHOP-R) and Cyclophosphamide, Pixantrone, Vincristine, Prednisone plus Rituximab (CPOP-R) in Patients with Diffuse Large-B-cell Lymphoma: A Phase II, Randomized, Multicenter, Comparative Trial. 2011. Data on File.*
7. *Herbrecht R, MacDonald D, Weissinger F, et al. CPOP-R versus CHOP-R as first-line therapy for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a phase 2, randomized, open-label, multicenter study. Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH). 2011*