

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuur - obinutuzumab lisamine tervishoiuteenuskoodi
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1449
Kuupäev	25.04.2021

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotletud teenuse meditsiiniline näidustus on hinnatud adekvaatselt. Taotletakse obinutuzumabi lisamist mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapia teenuskoodi kasutamiseks eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomiga patsientidel, et parandada ravivõimalusi. Monoklonaalne antiCD20-antikeha rituksimabi näol on olnud follikulaarse lümfoomi standardravi osa juba 20 aastat, olles oluliselt parandanud nii progressioonivaba elulemust kui üldist elulemust (CHOP vs R-CHOP vastavalt 4 a. PFS 46,5% vs 61% ja 4 a. OS 69% vs 91%). Obinutuzumab on monoklonaalne anti-CD20 antikeha, millel on võrreldes rituksimabiga madalam komplemendist sõltuv tsütotoksilisus, kuid suurem antikehast sõltuv rakuline tsütotoksilisus ning fagotsütoosi indutseerimine ning seeläbi suurem efektiivsus B-rakkude hävitamisel. Obinutuzumab kombinatsioonis keemiaraviga on efektiivne kroonilise lümfoideleukeemia ravis, samuti nii eelnevalt ravitud ja rituksimabile refraktaarse kui ravinäivse indolentse mitte-Hodgkini lümfoomi ravis.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud follikulaarse lümfoomi, selle kulu ja ravi iseloomustus on igati asjakohane.

Follikulaarne lümfoom on indolentne B-rakuliinist lähtunud pahaloomuline lümfisüsteemi kasvaja, mis moodustab ca 17-20% kõigist mitte-Hodgkini lümfoomidest. Taotluses on hinnatud follikulaarse lümfoomi levimust lähtudes Euroopa üldstatistilisest andmetest ja follikulaarse lümfoomi esmasjuhtude arvust Eestis, need näitajad on omavahel üldiselt korrelatsioonis, jäädes siiski Eestis madalamaks. On teada, et Ida-Euroopas on follikulaarse lümfoomiesinemissagedus kuni 3 korda madalam kui Lääne-Euroopas. Eesti kohta põhjalik statistika puudub, 2004-2005 a. tehtud kokkuvõttes maliigsete lümfoproliferatiivsete haiguste esinemisest ilmnes, et Eestis on difuusse B-suurrakklümfoomi osakaal suurem (59%) ja follikulaarse lümfoomi osakaal väiksem (2%) kui Euroopas ja USA-s (publitseerimata andmed). Leedus näiteks oli 2004-2006 aastatel follikulaarse lümfoomi osakaal 4,33% kõigist mitte-Hodgkini lümfoomidest (Griškevičius L. Lymphoma in Lithuania, 2007). Poola andmetel oli 2000-2014 diagnoositud küpsetest B-rakulistest mitte-Hodgkini lümfoomidest follikulaarse lümfoomi osakaal 6,3%. Follikulaarset lümfoomi iseloomustab indolentne krooniline retsidiividega kulg. Ca 10-15% haigetest ei vaja kohe haiguse diagnoosimisel ravi

alustamist, vaid rakendatakse aktiivset jälgimistaktikat. Esmaravi standardiks on immunoloogiline ravi monoklonaalse antiCD20 antikehaga (rituksimab) koos keemiaraviga. Haiguse vähese ulatuse korral rakendatakse algul aktiivset jälgimist (nn. „oota ja vaata“ taktika) (ESMO ravijuhis, IV,B). I staadiumi korral tuleb arvesse lokaalne kiiritusravi. I-II staadiumi ja suure tuumorimassi korral või III-IV staadiumi korral rakendatakse süsteemset immuunkemoteraapiat (ESMO ravijuhis, IV,B). Säilitusravi rituksimabiga on pikendanud oluliselt progressioonivaba elulemust võrdluses patsientidega, kes säilitusravi ei saanud (PRIMA uuringu lõppraporti kohaselt oli progressioonivaba elulemus rituksimab-säilitusravi rühmas vs jälgimisel patsiendid 10,5 a. vs 4,1 a.).

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

Taotlus põhineb rahvusvahelise mitmekeskuselise GALLIUM uuringu tulemustel (ClinicalTrials.gov NCT01332968), mis on suurim follikulaarse lümfoomi esmaravi kohta läbi viidud uuring, kus on võrreldud kahte monoklonaalset antiCD20 antikeha kombinatsioonis erinevate keemiaraviskeemidega. Tegemist on randomiseeritud III faasi uuringuga, kus osalesid Saksamaa ja Ühendkuningriigi keskused.

Uuringusse kaasati 1202 follikulaarse lümfoomiga patsienti, kes randomiseeriti kas rituksimab-keemiaravi või obinutuzumab-keemiaravi gruppidesse. Keemiaraviks kasutati bendamustiini, CHOP või CVP skeeme. Induktsioonravile järgnes 2 aastane säilitusravi vastavalt obinutuzumabi või rituksimabiga.

Uuringu sihtgrupp on follikulaarse lümfoomiga patsiendid, kes pole eelnevalt ravi saanud. Nii obinutuzumab-keemiaravi kui rituksimab-keemiaravi grupis oli 601 uuritavat. Uuritavate jaotus grupiti oli võrreldav nii vanuse, soo, üldseisundi, riskigrupi, kliinilise leiu, haiguse staadiumi ja erinevate keemiaravi skeemide kasutamise poolest.

Esitatud tulemusnäitajad on asjakohased ja korrektse usaldusintervalliga ja statistiliselt olulised. Esmane tulemusnäitaja oli uurijate poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS) ehk aeg randomiseerimisest kuni haiguse progressiooni, retsidiivi tekke või uuritava surmani mistahes põhjusel. Andmete esmasel analüüsil ilmnes oluliselt madalam risk haiguse progressiooniks, retsidiiviks või surmaks obinutuzumabi-keemiaravi grupis võrreldes rituksimabiga (34% madalam), uurijate poolt hinnatud progressioonivaba elulemus pikem (3 a. PFS 82% vs 78%). Sama tulemus oli jälgitav ka kõigis järgnevates andmeanalüüsides, samuti püsis obinutuzumabi eelis rituksimabi ees erinevate keemiaravikombinatsioonide võrdluses. Teisestest tulemusnäitajatest sõltumatu hindamiskogu poolt hinnatud progressioonivaba elulemus kinnitas uurijate poolt hinnatud PFS tulemusi; sündmusvaba elulemus (EFS), haigusvaba elulemus ja ravivastuse kestvus toetasid esmase tulemusnäitaja leidu kinnitades obinutuzumabi eelist rituksimabi ees; üldine ravivastus (täielik ja osaline remissioon) ning üldine elulemus ei erinenud obinutuzumabi ja rituksimabi gruppide vahel. 2020 a. uuringu uuendatud raport kinnitas tulemuste püsimist: 5 a. PFS oli 70,5% obinutuzumabi rühmas vs 63,2% rituksimabi rühmas, 5 a. üldine elulemus vastavalt 90,2% vs 89,4%.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, s.h. 3.-5. astme kõrvaltoimed olid infusioonireaktsioonid ja neutropeenia. Ka 2020 a. uuendatud raportis oli kõrvaltoimete leid sama: 3-5. astme kõrvaltoimeid 79,3% obinutuzumabi rühmas vs 71,2% rituksimabi rühmas. Obinutuzumab-bendamustiini kombinatsioon oli seotud suurema infektsioonide esinemise ja sekundaarsete kasvajate tekkega. Mitre-retsidiiviga seotud suremus oli samuti suurem bendamustiini saanute hulgas (5,9% obinutuzumabi grupis vs 4,4% rituksimabi grupis).

Kokkuvõttes obinutuzumabi kasutamine kombinatsioonis keemiaraviga võrreldes rituksimabi ja keemiaraviga parandas oluliselt progressioonivaba elulemuse määra, vähenes risk haiguse progressiooniks, retsidiiviks või surmaks. Uuringus ei täheldatud erinevust üldise ravivastuse ja üldise elulemuse osas, viimase adekvaatseks hindamiseks on vaja pikemat jälgimisperioodi. Uuritavate hulk oli piisav, et omada statistilist kaalu, uuritavate grupid võrreldavad ja tulemused statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on loetletud obinutuzumabi kõrvaltoimed ja nende esinemissagedus. GALLIUM uuringu ohutusanalüüs hõlmas 595 patsienti obinutuzumabi ja 507 patsienti rituksimabi grupis. Obinutuzumabi grupis ilmnis rohkem 3-5 astme kõrvaltoimeid (74,6% vs 67,8%) ja raskeid kõrvaltoimeid (46,1% vs 39,9%).

Kõigist kõrvaltoimetest kõige sagedasemad olid infusioonireaktsioonid (59,0 % obinutuzumabi grupis vs 48,9% rituksimabi grupis), iiveldus (vastavalt 46,9% vs 46,6%) ja neutropeenia (48,6 % vs 43,6%).

Induksioonifaasis olid kõige sagedasemad 3-5. raskusastme kõrvaltoimed neutropeenia (37,1% obinutuzumabi grupis vs 34% rituksimabi grupis), leukopeenia (vastavalt 7,7% vs 8,0%) ja infusioonireaktsioonid (vastavalt 6,6 % vs 3,5%). Kõige sagedasemad raskeid kõrvaltoimed olid infusioonireaktsioonid (4,4% obinutuzumabi grupis vs 1,8 % rituksimabi grupis), neutropeenia (2,9% vs 3,2%), febriilne neutropeenia (3,0% vs 2,2%). Infusioonireaktsioonide esinemine vähenes oluliselt alates 2. manustamiskorrast. Säilitusravifaasis esines kõrvaltoimeid harva, kõige sagedasem 3.-5. astme kõrvaltoime oli neutropeenia (16,4% obinutuzumabi grupis vs 10,7% rituksimabi grupis) ja kõige sagedasem raske kõrvaltoime oli pneumoonia (2,4% obinutuzumabi grupis vs 3% rituksimabi grupis). Võrreldes kõrvaltoimeid antiCD20 antikeha kombinatsioonis erinevate keemiaraviskeemidega ilmnis obinutuzumab-bendamustiini grupis suurim 3.-5.astme infektsiooni (induksioonravi faasis 8,0% vs 7,7%, säilitusravi faasis 16,7% vs 12,8%) ja sekundaarsete kasvajate esinemine (avaldumine säilitusravifaasis 6,7% vs 5,9%, hilisemal jälgimisperioodil 5,2% vs 0,8%). CHOP skeem oli seotud sagedasema 3.-5. astme neutropeenia tekkega (64,2% obinutuzumabi grupis vs 50,7 % rituksimabi grupis).

Mitte-retsidiiviga seotud suremus oli samuti suurem bendamustiini saanute hulgas (5,9% obinutuzumabi grupis vs 4,4% rituksimabi grupis), sagedasemaks surmapõhjuseks olid siin infektsioonid (OB grupis 9/20-st, RB grupis 2/15-st) ja sekundaarsed kasvajad (OB grupis 4/20-st, RB grupis 3/15-st).

Kõrvaltoimete ja tüsituste ravi on taotluses asjakohaselt kirjeldatud.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kogemus monoklonaalse antiCD20 antikeha kasutamisest rituksimabi näol on olnud juba üle 20 aasta. Obinutuzumabi manustamisega seotud probleemid, premedikatsiooni põhimõtted, võimalikud kõrvalnähud on analoogsed. Obinutuzumabi on kasutatud maailmas kroonilise lümfoidleukeemiaga patsientidel üle 10 a. (BO21004/CLL11 uuring), samuti rituksimabile refraktaarsetel follikulaarse lümfoomiga haigetel (GAO4753g/GADOLIN uuring). Taotletavat teenust puudutavad andmed ja tõendus põhjus on kirjeldatud taotluses refereeritud uuringus.

6. Tõendus põhjus võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Alternatiiviks on rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga, kas rituksimab-bendamustiin, rituksimab-CHOP või rituksimab-CVP, mis on olnud ka senine tavapraktika. Taotluses refereeritud GALLIUM uuringus on otsene võrdlus nimetatud keemiaraviskeemide ning kas rituksimabi või obinutuzumabi kombinatsiooni kohta. Obinutuzumabil põhineva ravi paremus rituksimabi-põhise ees – oluliselt parem progressioonivaba elulemus, aeg järgmise lümfoomivastase ravini – ilmnes sarnaselt kõigi erinevate kasutatud keemiaraviskeemide korral, taotluses on see detailselt kirjeldatud. Obinutuzumabi ja rituksimabi gruppides ei erinenud küll täieliku ravivastuse saavutamise määrad, samuti mitte 5 a. üldise elulemuse määr. Viimase puhul tuleb arvestada, et haiguse indolentsest kulust tingituna on üldise elulemuse erinevuse hindamiseks vajalik pikem ajaperiood.

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

Soovitus kasutada follikulaarse lümfoomi ravis esmavalikuna antiCD20 antikeha kas rituksimabi või obinutuzumabi näol sisaldub järgmistes Euroopa ravijuhistes

- NCCN Guidelines
- ESMO ravijuhis 2020
- British Society of Hematology. Guideline on the investigation and management of follicular lymphoma 2020
- Saksa ravijuhis S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom 2020

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Andmed tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste osas on esitatud asjakohaselt. Tervishoiuteenust osutavad piirkondlikud haiglad, kellel on valmisolek ja kogemus immuunkeemiaravi läbiviimiseks, seega on olemas vajalik infrastruktuur ja väljaõppinud personal ning puudub täiendava väljaõppe vajadus. Teenust osutatakse kas statsionaari (I ravikuur alati statsionaaris), päevastatsionaari või keemiaravi päevaosakonna tingimustes. Ravimid manustatakse veeniinfusiooni teel. Taotluses on kirjeldatud detailselt obinutuzumabi doosid ja manustamisajad, samuti vajalik premedikatsioon ja hüdratatsioon võimalike kõrvaltoimete vältimiseks.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Tervishoiuteenust osutab piirkondlik haigla

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Statsionaarne või ambulatoorne

9.3. Raviarve eriala

Hematoloogia

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Ei ole asjakohane, sest tehnilisest aspektist lähtudes on tegemist monoklonaalse antiCD20-antikeha manustamisega, mida teostatakse ka muude näidustuste korral (nt. rituksimab difuusse B-suurrakkümfoomi, marginaaltsoonilümfoomi, kroonilise lümfotsüüt leukeemia, äge leukeemia, kõrgmaliigne süsteemne lümfoom, vereloome tüvirakkude siirdamine). Samuti kasutatakse konkreetset taotletavat immunoloogilist ravimit muude hematoloogiliste kasvajate korral (krooniline lümfotsüüt leukeemia).

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Piirkondlikel haiglatel on olemas valmisolek teenuse osutamiseks.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Ravi monoklonaalse antiCD20-antikehaga rituksimabi näol on Eestis teostatud 20 aastat. Obinutuzumabi on kasutatud kroonilise lümfotsüüt leukeemia ja retsidiveerunud rituksimabile refraktaarse follikulaarse lümfoomi ravis alates jaanuarist 2020.

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

Lähtudes follikulaarse lümfoomi esinemissagedusest ja Eestis aasta jooksul ravi vajanud isikute arvust, on taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu prognoosi osas asjakohased ja reaalsele olukorrale vastavad ning teenuse kasutuskordade arv isiku kohta aastas õige.

Tervishoiuteenuste mahtude jagunemine raviasutuste vahel on hinnatud adekvaatselt.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Võrreldes praegu kasutatava raviga (rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga) ei lisanud uusi tervishoiuteenuseid. Samale raviarvele lisanduvad kas eriarsti korduv vastuvõtt (3004) või tervishoiuteenused päevaravis (3075) või sisehaiguste voodipäev (2065) ja tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine (7419).

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Alternatiiviks olekski rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga, seega vt p 12.1 – lisanduvad tervishoiuteenused ei erine obinutuzumabi kasutamisel lisanduvatest.

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

Kui lisada obinutuzumab uue komponendina teenuskoodi 308R, ei asenda see olemasolevaid tervishoiuteenuseid, kuid tuleb korrigeerida teenuskoodi 308R hind. Kui kehtestada obinutuzumabi (+keemiaravi kuurile) eraldi teenuskood, asendab see osaliselt teenuskoodis 308R olevaid raviskeeme

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

Taotletava teenuse puhul ei lisandu uusi ravijuhte.

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

Taotletav tervishoiuteenus endaga kaasa muutust vajalike tervishoiuteenuste ja soodusravimite osas võrreldes praegusega.

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

Taotletav tervishoiuteenus endaga kaasa muutust vajalike tervishoiuteenuste ja soodusravimite osas võrreldes praegusega, mis ongi alternatiiviks – rituksimabi ja keemiaravi kombinatsiooniga.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Taotletav tervishoiuteenus endaga kaasa muutust töövõimetuse osas võrreldes praegusega.

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

Patsiendi omaosalus ei ole põhjendatud. Teenus on suunatud haiguse ravimisele ehk võimalikult pikema progressioonivaba ja üldise elulemuse saavutamisele. Taotluses kirjeldatud uuringu põhjal on progressioonivaba elulemuse määr obinutuzumabi ja keemiaravi kasutamisel oluliselt pikem ja haiguse progressiooni risk madalam kui praegu standardiks oleva rituksimabi ja keemiaravi kombinatsioonis. Üldise elulemuse erinevuse hindamiseks on senine jälgimisperiod haiguse indolentset kulgu arvestades olnud liialt lühike. Vt. ravitulemuste kirjeldus eestpoolt. Teenus on liialt kulukas, et kindlustatud isikud suudaksid ise teenuse eest tasuda.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Teenust rakendatakse esmase seni ravimata follikulaarse lümfoomi korral ja selle väär- või liigkasutamise tõenäosus puudub.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenust rakendatakse follikulaarse lümfoomi ravis ja teenust osutavad piirkondlikud haiglad, kus on olemas infrastruktuur, kompetents ja võimekus immuunkemoterapia läbiviimiseks ja võimalike kõrvaltoimete raviks. Muid kohaldamise tingimusi ei ole.

17. Kokkuvõte

Taotletakse monoklonaalse CD20-vastase antikeha obinutuzumab lisamist tervishoiuteenuskoodi 308R, et parandada esimeses ravireas follikulaarse lümfoomi diagnoosiga patsientide ravivõimalusi.

Taotlus põhineb rahvusvahelise mitmekeskuselise randomiseeritud III faasi uuringu GALLIUM tulemustel (ClinicalTrials.gov NCT01332968), kus võrreldi follikulaarse lümfoomi esmasravis kahte monoklonaalset antiCD20-antikeha – obinutuzumabi ja rituksimabi - kombinatsioonis erinevate keemiaraviskeemidega (bendamustiini, CHOP, CVP). Induktsioonravile järgnes 2 aastane säilitusravi vastavalt obinutuzumabi või rituksimabiga. Obinutuzumab-põhise ravi korral ilmnis oluliselt parem progressioonivaba elulemus ning madalam risk haiguse progressiooniks, retsidiiviks või surmaks võrreldes rituksimab-põhise raviga, sama tulemus oli jälgitav kõigi erinevate keemiaravi skeemide puhul.

Üldise ravivastuse määr (täielik ja osaline remissioon) ning üldine elulemus ei erinenud obinutuzumabi ja rituksimabi gruppide vahel.

Alternatiiviks oleks praegune standardravi, mis ongi GALLIUM uuringus olnud võrdluseks.

Follikulaarse lümfoomi raviks kasutatakse praegu rituksimabi kombinatsioonis keemiaraviga (bendamustiin, CHOP, CVP), kodeerides seda mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuuri koodiga 308R. Taotletava uue teenuserakendamisega ei lisandu uusi ravijuhte. Kui lisada obinutuzumab uue komponendina teenuskoodi 308R, ei asenda see olemasolevaid tervishoiuteenuseid, kuid tuleb korrigeerida teenuskoodi 308R hind. Kui kehtestada obinutuzumabi (+keemiaravi kuurile) eraldi teenuskood, asendab see osaliselt teenuskoodis 308R olevaid raviskeeme

Teenust osutavad piirkondlikud haiglad, kus on olemas infrastruktuur, kompetents ja võimekus kõrgdoosis keemiaravi läbiviimiseks ja võimalike kõrvaltoimete raviks. Muid kohaldamise tingimusi ei ole.

18. Kasutatud kirjandus

Fischer R. et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005 Nov 20;23(33):8447-52.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16230674/>

Bachy E. et al Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol* 37:2815-2824; 2019
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.01073>

Freedman A et al. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2020 vol 95; 316-327.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.25696>

Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma (supplementary appendix appears online). *N Engl J Med* 2017; 377:1331-44. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1614598>

Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol* 2018; 36:2395-2404. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.76.8960>

Townsend W. Et al. Comparison of efficacy and safety with obinutuzumab plus chemotherapy versus rituximab plus chemotherapy in patients with previously untreated follicular lymphoma: Updated results from the phase III Gallium Study. *J Clin Oncol* 2020; 38:8023-8023.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8023

Dreyling M. et al. ESMO guideline Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021 vol 32 (3):298-308.
<https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/follicular-lymphoma>

British Society of Hematology. Guideline on the investigation and management of follicular lymphoma 2020.
<https://b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines/guideline-on-the-investigation-and-management-of-follicular-lymphoma/>

NCCN Guidelines Version 3.2021.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom 2020. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Follikulaeres_Lymphom/LL_Foll_Lymphom_Langversion_1.0.pdf

Szumera-Ciećkiewicz A et al. Population-based epidemiological data of follicular lymphoma in Poland: 15 years of observation. Sci Rep. 2020; 10: 14610.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7471935/>