

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

| 1. Taotluse algataja   |                           |
|--|---------------------------|
| 1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)<br><i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi<sup>1</sup>. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i> | Eesti Hematoloogide Selts |
| 1.2 Taotleja postiaadress  | Puusepa 8, Tartu          |
| 1.3 Taotleja telefoninumber  | 7 319 562                 |
| 1.4 Taotleja e-posti aadress   | ain.kaare@kliinikum.ee    |
| 1.5 Kaastaotleja   |                           |
| 1.6 Kaastaotleja e-posti aadress   |                           |
| 1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi   |                           |
| 1.8 Kontaktisiku telefoninumber  |                           |
| 1.9 Kontaktisiku e-posti aadress   |                           |

| 2. Taotletav tervishoiuteenus  |  |
|--|--|
| 2.1. Tervishoiuteenuse kood<br>tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral  | Hetkel puudub.   |
| 2.2 Tervishoiuteenuse nimetus  | Daratumumabi kombinatsioon bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga induktsioon- ja konsolideerimisfaasis hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kellele on näidustatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine. |
| 2.3. Taotluse eesmärk<br><i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>  |  |
| <input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu<br><input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu<br><input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse<br><input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse<br><input checked="" type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) |  |

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

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)<sup>2</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>4</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>5</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup>
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>7</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Vaatamata olemasolevate ravivõimaluste edenemisele on hulgemüeloom (MM) siiani ravimatu haigus ja kõigil patsientidel tekivad olemasolevate raviviiside rakendamisel lõpuks vältimatud retsidiivid.

Parim progressioonivaba elulemuse (PFS) ja üldise elulemuse (OS) prognoos on praegu patsientidel, kellel on teostatud tüvirakkude siirdamine, mis sisaldab induktsioonravina keemiaravi. Parimad tulemused saavutatakse siis, kui haigus pole pärast protseduuri testides tuvastatav (minimaalne jääkhaigus on negatiivne (MRD-)).

Daratumumab on uudne bioloogiline ravim hulgemüeloomi raviks, mida kasutatakse koos VTd-ga tüvirakkude siirdamise induktsiooniks ja konsolideerimiseks. See kombinatsioon näitab pikenenud progressioonivaba elulemust (PFS) ja üldist elulemust (OS) võrreldes seni tüvirakkude siirdamisel induktsiooni ja konsolideerimisfaasis kasutatava VTd kombinatsiooniga. Lisaks parandab kombinatsioon daratumumabiga patsientide elukvaliteeti (QoL).

Taotluse eesmärk on lisada daratumumab juba olemasolevale bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonile hulgemüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kellele on näidustatud tüvirakkude siirdamine. Daratumumab lisandub induktsiooni ja konsolideerimisfaasi raviskeemi.

Momendil on tüvirakkude siirdamisel kasutatavad ravimeetodid teenuse 371R osa. Ravi uue DVD kombinatsiooniga on piiratud kestusega võrreldes retsidiiveerunud haiguse ravis näidustatud DVD kombinatsiooniga, seetõttu oleks vaja luua uus teenus bioloogilise ravi kasutamise kohta transplantatsioonravi osana.

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

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

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

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

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

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

| 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus  |   |
|--|---|
| <p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)<br/> <i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i><br/> <b>NB!</b> Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>   | <p>Taotluse eesmärk on lisada daratumumab olemasolevale bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonile hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidele, kellele on näidustatud tüvirakkude siirdamine. Daratumumab lisandub induktsiooni ja konsolideerimis raviskeemi.</p> |
| <p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>   | <p>C90: Multiipelne müeloom e. hulгимüeloom ja plasmarakulised pahaloomulised kasvajakad</p>  |
| <p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus<br/> <i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>   |   |
| <p>Hulгимüeloom (müeloomtõbi) on B-rakuline lümfoproliferatiivne haigus, mis tekib plasmarakkude klonaalse paljunemise tagajärjel. Haigusele on iseloomulik monoklonaalse paraproteiini või kergete ahelate esinemine veres ja/või uriinis, hüperkaltseemia, normaalsete immunoglobuliinide puudulik tootmine, neerupuudulikkus, lüütilised luukolded. Hulгимüeloomi esinemissagedus maailmas on 3–4 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas, moodustades selliselt ligikaudu 1% kõikidest pahaloomulistest kasvajatest. Sealjuures on tegemist teise sagedasima hematoloogilise kasvajaga, mis moodustab 10% aastas diagnoositud pahaloomulistest vere- ja lümfisüsteemi maliigsetest haigustest. Iga-aastaselt diagnoositakse Eestis ca 77 hulгимüeloomi esmasjuhtu. Näiteks ulatus Eesti Vähiregistri andmetel 2016 aastal RHK-10 alusel C90 koodiga esmasdiagnoositute arv 89 juhuni, kaasates muuhulgas hulгимüeloomi, ekstramedullaarse plasmotsütoomi ja plasmarakkleukeemia diagnoosiga patsiendid.</p> |   |

**PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi**

|      |                    |                 | Vanuserühmad kokku |
|------|--------------------|-----------------|--------------------|
| 2000 | Hulgimüeloom (C90) | Mehed ja naised | 49                 |
| 2001 | Hulgimüeloom (C90) | Mehed ja naised | 49                 |
| 2002 | Hulgimüeloom (C90) | Mehed ja naised | 54                 |
| 2003 | Hulgimüeloom (C90) | Mehed ja naised | 63                 |
| 2004 | Hulgimüeloom (C90) | Mehed ja naised | 48                 |
| 2005 | Hulgimüeloom (C90) | Mehed ja naised | 74                 |
| 2006 | Hulgimüeloom (C90) | Mehed ja naised | 58                 |
| 2007 | Hulgimüeloom (C90) | Mehed ja naised | 63                 |
| 2008 | Hulgimüeloom (C90) | Mehed ja naised | 64                 |
| 2009 | Hulgimüeloom (C90) | Mehed ja naised | 74                 |
| 2010 | Hulgimüeloom (C90) | Mehed ja naised | 75                 |
| 2011 | Hulgimüeloom (C90) | Mehed ja naised | 75                 |
| 2012 | Hulgimüeloom (C90) | Mehed ja naised | 76                 |
| 2013 | Hulgimüeloom (C90) | Mehed ja naised | 90                 |
| 2014 | Hulgimüeloom (C90) | Mehed ja naised | 87                 |
| 2015 | Hulgimüeloom (C90) | Mehed ja naised | 101                |
| 2016 | Hulgimüeloom (C90) | Mehed ja naised | 89                 |

**Märkused**Mõisted ja meetodika

18.12.2018 uuendati andmeid 2000-2015.

Suhteliselt harvaesineva haigusena on MM nii Ameerika Ühendriikides kui ka Euroopas loetud harvikaiguseks. Hulgimüeloomi peetakse vanemaealiste haiguseks. Mediaanvanuseks diagnoosimise hetkel on 68–73 eluaastat. Vaid 1% juhtudest diagnoositakse vanuses alla 40 eluaastat. Kui mujal riikides on haigestumus mõnevõrra sagedasem meessool, siis Eestis on sooline jaotuvus esmasjuhtude puhul on sarnane meeste ja naiste vahel või esines suurem hulk esmasjuhtusid naiste hulgas. Hulgimüeloomi kulg võib olla varieeruv. Haiguse staadiumi määramisel on kasutusel rahvusvaheline klassifikatsioon nn ISS (International Staging System) klassifikatsioon, võttes arvesse  $\beta$ 2-mikroglobuliini ja albumiini väärtuseid diagnoosimise hetkel. Vaatamata viimaste aastate jooksul maailmas toimunud edusammudele efektiivsemate ravimeetodite kasutuselevõttu ning patsientide elu pikenemisele ja elukvaliteedi paranemisele, jääb hulgimüeloom tänaseni ravimatuks haiguseks. Müeloomipatsientide keskmiseks elulemuseks on varasematel aastatel olnud 3-5 aastat. Isegi kui luuüdi siirdamiseks sobilike patsientide prognoos on parem võrreldes patsientidega, kellele ei saa siirdamist teostada, on siiski nende suremuse risk märkimisväärselt suurem kui samaealise elanikkonna hulgas.

Hulgimüeloomiga seostatakse olulist kliinilist, HRQoL (*health-related quality of life*) ja majanduslikku koormust, mis sõltub haiguse staadiumist ja kasutatavatest ravidest. MM kliinilist koormust mõjutavad nii haiguse progressiooni sümptomid kui ka raviga seotud komplikatsioonid. MM patsientide HRQoL koormus väheneb oluliselt, kui haiguse kestus ja aeg haiguse progressioonini pikeneb, mis näitab, et RRMM patsientide HRQoL on halvem kui MM varasemates staadiumites olevatel patsientidel. MM-st tingitud oluline majanduslik koormus on samuti erinev sõltuvalt haiguse staadiumist, aga ka ravist. Hilisstaadiumis haigusega patsiendid vajavad üldiselt suuremaid ressursse ja kulutused on suuremad kui varases staadiumis haigetel, mis on tingitud MM ravi komplikatsioonidest.

Oluline on alustada kõige efektiivsema raviga juba esimeses ravireas, et pidurdada haiguse edasist progressiooni.

Sümptomaatilise MM eristamisel asümptomaatilistest MGUS ja SMM staadiumitest on tingimuseks lõpporgani kahjustuse olemasolu, millele on iseloomulik eristuv komplikatsioonide grupp. Neid komplikatsioone, mis on MM patsientidel ühised, tuntakse akronüümi "CRAB" all: hüperkaltsemia, neerukahjustus, aneemia ja luuhaigus (hypercalcemia, renal impairment, anaemia,

bone disease), mida on lähemalt käsitletud alljärgnevalt:

**C:** Hüperkaltseemia (st veres kaltsiumi taseme tõus) on peamiselt kasvajast indutseeritud luuhaiguse tagajärg: laialdased luukoe kahjustused ja luude resorbeerumine põhjustavad kaltsiumi väljavoolu. Neerukahjustusel võib siin olla oma osa, sest kahjustunud neerud ei suuda efektiivselt liigset kaltsiumi seerumist välja filtreerida. Kuni 30%-l MM patsientidest esineb hüperkaltseemia. Patsientidel võib avalduda segasus, desorienteeritus, lihasnõrkus, polüuuria ja südamearütmia. Hüperkaltseemia on tihti hilise MM silmapaistvaks tunnuseks.

**R:** Neerukahjustus on sage ja potentsiaalselt tõsine MM komplikatsioon, mis tekib liigse M-valgu kogunemisel neerutuubulites. Neerukahjustust on täheldatud ligikaudu 31%-l patsientidest MM avastamisel ja kuni 55%-l patsientidest mingil ajal haiguse jooksul.

**A:** Aneemia (st punaste vereliblede väike arv) on samuti sage MM komplikatsioon. See seisund tekib punaste vereliblede tootmise katkemisel, mille põhjuseks on plasmarakkude liigne klonaalne proliferatsioon luuüdis. Ligikaudu 62%-l patsientidest esineb aneemia juba haiguse diagnoosimise ajal.

**B:** Luuhaigus on kõige sagedasem MM komplikatsioon, mis mõjutab ligikaudu 80% kuni 90% patsientidest. Klonaalsete plasmarakkude invasioon ja ekspansioon luuüdist nõrgestab ja kahjustab luid, mis viib osteolüütiliste luukahjustusteni koos luumurdude, lülisamba kompressiooni, hüperkaltseemia ja osteoporoosiga.

Harvem esinevad sellised MM komplikatsioonid, nagu hüperviskoossuse sündroom (st vere viskoossuse suurenemine), infektsioon, tromboos ja ekstramedullaarne haigus. Ekstramedullaarne haigus on eriti raskesti ravitav, ilmnedes siis, kui pahaloomulised plasmarakud moodustavad kasvajaid väljaspool luuüdi, pehmetes kudedes või elundites. Seda komplikatsiooni esineb ligikaudu 1% kuni 2% patsientidest algse diagnoosi saamise ajal. Hiljem tõuseb selle esinemissagedus haiguse käigus 8%-ni. Lisaks eespool toodud komplikatsioonidele esineb RRMM patsientidel ka kerge ahela ja IgA isotüübi haigust ning hüposekreteerivat müeloomi.

Praegu kasutatakse Eestis luuüdi siirdamiseks sobilikel hulgimüeloomiga patsientidel induktsioonravina bortesomiibil põhinevaid raviskeeme.

Vaatamata viimastele edusammudele maailmas on vaja tõhusamad ravimeetodid. Kuigi luuüdi siirdamiseks sobilike patsientide prognoos on parem võrreldes patsientidega, kellele luuüdi siirdamist ei ole võimalik teostada, on siiski nende üldine suremus suurem võrreldes samaealise tavapopulatsiooniga.

Olemasolevate ravivõimaluste abil suudab enamik varem ravimata hulgimüeloomiga patsiente saavutada väga hea osalise ravivastuse (VGPR) või täieliku ravivastuse (CR). Vaatamata isegi täieliku ravivastuse (CR) saavutamisele progresseeruvad kõik patsiendid ravile resistentsete vähirakkude tõttu, resistentsete rakukloonide arenemise ja vohamise mehhanismi kaudu. Seetõttu on vaja paremat ravivastust haiguse kontrolli all hoidmiseks ja progressiooni vältimiseks.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

*Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad ingliskeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).*

##### 1. Pubmedi otsing:

- a. daratumumab thalidomide bortezomib dexamethasone
  - b. daratumumab thalidomide bortezomib dexamethasone for multiple myeloma
  - c. stem cell transplant myeloma return to work
2. European Hematology Society Open Access library:
- a. daratumumab thalidomide bortezomib dexamethasone

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes  
 Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Protokoll MMY3006: Daratumumabi 3. faasi uuring kombinatsioonis bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga võrdlus bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonraviga varem ravimata hulgimüeloomi põdevatel patsientidel, kellele on näidustatud tüvirakkude siirdamine (CASSIOPEIA). NCT02541383.

| <b>Analüüsi valim: ravikavatsuslik (ITT)</b>                                  | <b>DVTd (n=543)</b> | <b>VTd (n=542)</b> |
|---|---------------------|--------------------|
| <b>Vanus, aastates</b>  |                     |                    |
| Mediaan   | 59.0                | 58.0               |
| Vahemik   | 22-65               | 26-65              |
| <b>Sugu, n (%)</b>  |                     |                    |
| Mehed   | 316 (58.2%)         | 319 (58.9%)        |
| Naised  | 227 (41.8%)         | 223 (41.1%)        |
| <b>Ravieelne ECOG skoor, n (%)*</b>   |                     |                    |
| 0   | 265 (49%)           | 257 (47%)          |
| 1   | 225 (41%)           | 230 (42%)          |
| 2   | 53 (10%)            | 55 (10%)           |
| <b>ISS staadiuma, n (%)</b>   |                     |                    |
| I   | 204 (38%)           | 228 (42%)          |
| II  | 255 (47%)           | 233 (43%)          |
| III   | 84 (15%)            | 81 (15%)           |
| <b>Tsütogeneetiline profiil, n / kokku (%)**</b>                              |                     |                    |
| Standardrisk  | 460/542 (85%)       | 454/540 (84%)      |
| Kõrge riskiga   | 82/542 (15%)        | 86/540 (16%)       |
| <b>Mõõdetava haiguse tüüp</b>   |                     |                    |
| IgG   | 331 (61%)           | 314 (58%)          |
| IgA   | 80 (15%)            | 99 (18%)           |
| Muud  | 13 (2%)             | 22 (4%)            |
| Leitud ainult uriinis   | 70 (13%)            | 67 (12%)           |
| Seerumis leitud ainult vabad kergahelad                                       | 48 (9%)             | 40 (7%)            |
| Tundmatu  | 1 (<1%)             | 0                  |
| <b>Keskmine aeg pärast haiguse diagnoosimist hulgimüeloomi (ulatus), kuud</b> | 0.92 (0.2–9.4)      | 0.92 (0.2–22.9)    |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>DVTd = daratumumab ja bortesomiib, talidomiid ja deksametasoon. VTd = bortesomiib, talidomiid ja deksametasoon.</p> <p>* Ühte patsienti hinnati ainult kerg-ahela tüüpi monoklonaalsele piigile seerumis ja uriinis.</p> <p>**Patsiente, kelle tsütogeneetiline testimine ebaõnnestus, peeti standardriskiks (D-VTd 7,6%; VTd 7,4%).</p> <p>Kohandatud Moreau et al. 2019</p>   |
| 4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus  | <p>DVTd:</p> <p>Kõik patsiendid said kuni neli 28-päevast siirdamiseelset induktsioonravi tsükli ja kaks 28-päevast siirdamisjärgset nahaaluse bortesomiibi konsolideerimistsükli (1,3 mg / m<sup>2</sup> kaks korda nädalas 1. nädalal [1. ja 4. päeval] ja 2. nädalal (iga tsükli 8. ja 11. päeval), suukaudset talidomiidi (100 mg päevas kõigis tsüklites) ja suukaudset või intravenooset deksametasooni (40 mg 1. ja 2. induktsioonitsükli 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. ja 23. päeval) ja 3. ja 4. induktsioonitsükli 1. ja 2. päeval ning 20 mg 3. ja 4. induktsioonitsükli 8., 9., 15. ja 16. päeval samuti mõlema konsolideerimistsükli 1., 2., 8., 9., 15. ja 16. päeval). Daratumumabi manustati intravenoosselt annuses 16 mg / kg kehakaalu kohta üks kord nädalas induktsioonitsüklites 1 ja 2 ning kord 2 nädala jooksul induktsioonitsüklite 3 ja 4 ning konsolideerimise ajal.</p> |
| 4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus  | <p>VTd:</p> <p>Kõik patsiendid said kuni neli 28-päevast, siirdamiseelset induktsioonitsükli ja kaks 28-päevast, siirdamisjärgset nahaaluse bortesomiibi konsolideerimistsükli (1,3 mg / m<sup>2</sup> kaks korda nädalas 1. nädalal [1. ja 4. päev] ja 2. nädalal (Iga tsükli 8. ja 11. päeval), suukaudset talidomiidi (100 mg päevas kõigis tsüklites) ja suukaudset või intravenooset deksametasooni (40 mg 1. ja 2. induktsioonitsükli 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. ja 23. päeval). ja 3. ja 4. induktsioonitsükli 1. ja 2. päeval ning 20 mg 3. ja 4. induktsioonitsükli 8., 9., 15. ja 16. päeval ning mõlema konsolideerimistsükli 1., 2., 8., 9., 15. ja 16. päeval).</p>  |
| 4.2.4 Uuringu pikkus   | <p>Publikatsiooni kirjeldab jälgimisperioodi mediaaniga 18,8 kuud.</p> <p>Uuring jätkub.</p>   |
| 4.2.5 Esmane tulemusnäitaja<br><i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>                  | <p><b>Ranget</b> täielikku ravivastust (sCR) hinnati 100 päeva pärast siirdamist.</p>  |
| 4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus  | <p>157 (29%) 543 patsiendist DVTd rühmas ja 110 (20%) 542 patsiendist VTd rühmas saavutasid pärast konsolideerimist range täieliku ravivastuse (koefitsientide suhe 1,60, 95% CI 1,21–2,12, p = 0,0010).</p>   |
| 4.2.7 Teised tulemusnäitajad<br><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressioonivaba elulemus (PFS) esimesest randomiseerimisest</li> <li>• Üldine elulemus (OS) esimesest randomiseerimisest</li> <li>• Patsientide hulk, kellel oli konsolideerimise järgselt MRD negatiivne</li> <li>• Patsientide protsent, kes saavutasid konsolideerimise järgselt</li> </ul>  |

|   | täieliku ravivastuse (CR) <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS 2 (esimesest randomiseerimisest)</li> <li>• Patsiendi QoL</li> </ul>   |                                     |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
|---|---|-------------------------------------|--|------|-----|---|----------------------|----------------------|--|--|--|-----------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|--|--|---|-----------|-----------|----------|--|--|--|-----------|-----------|----------|--|--|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|--|--|---|-----------------------------------|------------------------------------|--------|--|--|---|-------------------------------|-----------------------------|--------|--|--|---|------------------------------|------------------------------|------------|--|--|---|-------------------------------|------------------------------|------------|--|--|---|---------------------------------|---------------------------------|------------|--|--|
| 4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused   | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DVTd</th> <th>VTd</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Progressioonivaba elulemus (PFS)</b></td> <td>Mediaanini ei jõutud</td> <td>Mediaanini ei jõutud</td> </tr> <tr> <td colspan="3">           HR: 0, 47<br/>           95% KI 0, 33–0, 67<br/>           p&lt;0, 0001         </td> </tr> <tr> <td><b>Üldine elulemus (OS)</b></td> <td>Mediaanini ei jõutud</td> <td>Mediaanini ei jõutud</td> </tr> <tr> <td colspan="3">           HR: 0, 43<br/>           95% KI 0, 23–0, 80         </td> </tr> <tr> <td><b>Negatiivne minimaalne jääkhaigus (lävend 1 kasvaja rakk 10<sup>5</sup> leukotsüüdi kohta (MRD-))</b></td> <td>346 (64%)</td> <td>236 (44%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">p&lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td><b>Täielik ravivastus (CR) või parem</b></td> <td>211 (39%)</td> <td>141 (26%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">p&lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td><b>EORTC QLQ-C30 valu skaala muutus pärast konsolideerimist</b></td> <td>-19,7<br/>(95% KI<br/>-26,0 to -20,0)</td> <td>-23,3<br/>(95% KI<br/>-23,0 to -16,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">p&lt;0,05</td> </tr> <tr> <td><b>EORTC QLQ-C30 kognitiivse funktsioneerimise skoori keskmine muutus pärast konsolideerimist</b></td> <td>-5,0<br/>(95% KI:<br/>-7,6 to -2,4)</td> <td>-7,9<br/>(95% KI:<br/>-10,6 to -5,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">p&lt;0,05</td> </tr> <tr> <td><b>EORTC QLQ-C30 emotsionaalse funktsioneerimise skoori keskmine muutus pärast konsolideerumist</b></td> <td>13,0<br/>(95% KI<br/>10,4-15,5)</td> <td>9,5<br/>(95% KI<br/>6,9-12,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">p&lt;0,05</td> </tr> <tr> <td><b>Keskmine muutus EORTC QLQ-C30 GHS-is pärast konsolideerimist</b></td> <td>3,8<br/>(95% KI<br/>1,6 - 6,0)</td> <td>2,9<br/>(95% KI<br/>0,7 – 5,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">p = 0.4319</td> </tr> <tr> <td><b>EQ-5D-5L visuaalse -analoog skaala (VAS) keskmine muutus konsolideerimise järgselt</b></td> <td>8,6<br/>(95% KI<br/>6,5 – 10,8)</td> <td>7,7<br/>(95% KI<br/>5,5 – 9,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">p = 0,4408</td> </tr> <tr> <td><b>EQ-5D-5L elujõulisuse keskmised muutused pärast konsolideerumist</b></td> <td>0,17<br/>(95% KI<br/>0,14 – 0,19)</td> <td>0,16<br/>(95% KI<br/>0,13 – 0,18)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">p = 0,2946</td> </tr> </tbody> </table> |                                     |  | DVTd | VTd | <b>Progressioonivaba elulemus (PFS)</b> | Mediaanini ei jõutud | Mediaanini ei jõutud | HR: 0, 47<br>95% KI 0, 33–0, 67<br>p<0, 0001 |  |  | <b>Üldine elulemus (OS)</b> | Mediaanini ei jõutud | Mediaanini ei jõutud | HR: 0, 43<br>95% KI 0, 23–0, 80 |  |  | <b>Negatiivne minimaalne jääkhaigus (lävend 1 kasvaja rakk 10<sup>5</sup> leukotsüüdi kohta (MRD-))</b> | 346 (64%) | 236 (44%) | p<0,0001 |  |  | <b>Täielik ravivastus (CR) või parem</b> | 211 (39%) | 141 (26%) | p<0,0001 |  |  | <b>EORTC QLQ-C30 valu skaala muutus pärast konsolideerimist</b> | -19,7<br>(95% KI<br>-26,0 to -20,0) | -23,3<br>(95% KI<br>-23,0 to -16,3) | p<0,05 |  |  | <b>EORTC QLQ-C30 kognitiivse funktsioneerimise skoori keskmine muutus pärast konsolideerimist</b> | -5,0<br>(95% KI:<br>-7,6 to -2,4) | -7,9<br>(95% KI:<br>-10,6 to -5,3) | p<0,05 |  |  | <b>EORTC QLQ-C30 emotsionaalse funktsioneerimise skoori keskmine muutus pärast konsolideerumist</b> | 13,0<br>(95% KI<br>10,4-15,5) | 9,5<br>(95% KI<br>6,9-12,1) | p<0,05 |  |  | <b>Keskmine muutus EORTC QLQ-C30 GHS-is pärast konsolideerimist</b> | 3,8<br>(95% KI<br>1,6 - 6,0) | 2,9<br>(95% KI<br>0,7 – 5,1) | p = 0.4319 |  |  | <b>EQ-5D-5L visuaalse -analoog skaala (VAS) keskmine muutus konsolideerimise järgselt</b> | 8,6<br>(95% KI<br>6,5 – 10,8) | 7,7<br>(95% KI<br>5,5 – 9,9) | p = 0,4408 |  |  | <b>EQ-5D-5L elujõulisuse keskmised muutused pärast konsolideerumist</b> | 0,17<br>(95% KI<br>0,14 – 0,19) | 0,16<br>(95% KI<br>0,13 – 0,18) | p = 0,2946 |  |  |
|   | DVTd  | VTd                                 |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| <b>Progressioonivaba elulemus (PFS)</b>   | Mediaanini ei jõutud  | Mediaanini ei jõutud                |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| HR: 0, 47<br>95% KI 0, 33–0, 67<br>p<0, 0001  |   |                                     |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| <b>Üldine elulemus (OS)</b>   | Mediaanini ei jõutud  | Mediaanini ei jõutud                |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| HR: 0, 43<br>95% KI 0, 23–0, 80   |   |                                     |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| <b>Negatiivne minimaalne jääkhaigus (lävend 1 kasvaja rakk 10<sup>5</sup> leukotsüüdi kohta (MRD-))</b> | 346 (64%)   | 236 (44%)                           |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| p<0,0001  |   |                                     |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| <b>Täielik ravivastus (CR) või parem</b>  | 211 (39%)   | 141 (26%)                           |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| p<0,0001  |   |                                     |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| <b>EORTC QLQ-C30 valu skaala muutus pärast konsolideerimist</b>   | -19,7<br>(95% KI<br>-26,0 to -20,0)   | -23,3<br>(95% KI<br>-23,0 to -16,3) |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| p<0,05  |   |                                     |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| <b>EORTC QLQ-C30 kognitiivse funktsioneerimise skoori keskmine muutus pärast konsolideerimist</b>       | -5,0<br>(95% KI:<br>-7,6 to -2,4)   | -7,9<br>(95% KI:<br>-10,6 to -5,3)  |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| p<0,05  |   |                                     |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| <b>EORTC QLQ-C30 emotsionaalse funktsioneerimise skoori keskmine muutus pärast konsolideerumist</b>     | 13,0<br>(95% KI<br>10,4-15,5)   | 9,5<br>(95% KI<br>6,9-12,1)         |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| p<0,05  |   |                                     |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| <b>Keskmine muutus EORTC QLQ-C30 GHS-is pärast konsolideerimist</b>                                     | 3,8<br>(95% KI<br>1,6 - 6,0)  | 2,9<br>(95% KI<br>0,7 – 5,1)        |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| p = 0.4319  |   |                                     |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| <b>EQ-5D-5L visuaalse -analoog skaala (VAS) keskmine muutus konsolideerimise järgselt</b>               | 8,6<br>(95% KI<br>6,5 – 10,8)   | 7,7<br>(95% KI<br>5,5 – 9,9)        |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| p = 0,4408  |   |                                     |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| <b>EQ-5D-5L elujõulisuse keskmised muutused pärast konsolideerumist</b>                                 | 0,17<br>(95% KI<br>0,14 – 0,19)   | 0,16<br>(95% KI<br>0,13 – 0,18)     |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |
| p = 0,2946  |   |                                     |  |      |     |   |                      |                      |  |  |  |                             |                      |                      |                                 |  |  |   |           |           |          |  |  |  |           |           |          |  |  |   |                                     |                                     |        |  |  |   |                                   |                                    |        |  |  |   |                               |                             |        |  |  |   |                              |                              |            |  |  |   |                               |                              |            |  |  |   |                                 |                                 |            |  |  |



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

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

|  |   |
|--|---|
| 4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta  |   |
| 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus  |   |
| Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus   | Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus  |
| Väga sage ( $\geq 1/10$ )  | Kõige sagedasemad kõrvaltoimed ( $>20\%$ ) individuaalsetes randomiseeritud kontrolliga uuringutes olid infusioonireaktsioonid, neutropeenia, trombotsütopeenia, lümfopeenia, kõhukinnisus, asteenia, infektsioonid, iiveldus, palavik, paresteesia, stomatiit<br>Lisaks täheldati bortesomiibi kombinatsiooni kasutamisel sageli perifeerset turset ja perifeerset sensorset neuropaatiat. |
| Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )  | Sekundaarne primaarne pahaloomuline protsess  |
| Rasked kõrvaltoimed  | Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 47% -l D-VTd saanud patsientidest (samuti 47%-l VTd-ravi saanud patsientidel).<br>Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed (klass $\geq 3$ ) DVTd-rühmas olid neutropeenia (4%), kopsupõletik (4%), palavik (3%) ja kopsuemboolia (1%).   |
| Võimalikud tüsistused  | <u>Infusioonireaktsioonid</u><br>35% patsientidest esines infusiooni reaktsioone, millest 27% ilmnisid 1.-l infusioonil, 2% pärast teist infusiooni ja 12% kõigil järgnevatel infusioonidel (11% ilmnis esimesel infusioonil pärast SCT ja 1% kõigil muudel infusioonidel). 3. või 4. astme infusioonireaktsioonid esinesid vähem kui 4% patsientidest.                                     |
| 4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi   |   |
| <i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i>  |   |
| <i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamise ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>   |   |
| Eesti hematoloogidel on kogemus daratumumabi riski minimeerimise lisameetmete osas. Et vähendada riski infusioonireaktsioonide (IR) tekkeks, peavad patsiendid enne daratumumabi infusiooni saama premedikatsiooni antihistamiinide, antipüreetikumide ja kortikosteroididega. Mis tahes raskusastme IR tekkimisel tuleb daratumumabi infusioon otsekohe katkestada. Vastavalt vajadusele tuleb rakendada medikamentooset/toetavat IR ravi. Infusiooni taasalustamisel tuleb infusioonikiirust vähendada. Et vähendada riski hilist tüüpi IR tekkeks, tuleb kõigile patsientidele pärast daratumumabi infusioone manustada suukaudseid kortikosteroide. Patsientide puhul, kellel on anamneesis krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, tuleb lisaks sellele kaaluda täiendavate infusioonijärgsete ravimite manustamist (nt inhaleeritavad kortikosteroidid, lühi- ja pikatoimelised bronhodilataatorid), et kupeerida hingamisteede komplikatsioone, kui need peaks tekkima. |   |

Neutropeenia/trombotsütopeenia. Daratumumab võib võimendada baasravi poolt indutseeritud neutropeeniat ja trombotsütopeeniat. Ravi ajal tuleb regulaarselt jälgida täisvere analüüse vastavalt baasravide tootjapoolsetele juhiste. Neutropeeniaga patsiente tuleb jälgida infektsiooninähtude suhtes. Vajadusel tuleb daratumumabi infusiooni edasi lükata, et anda aega vererakkude arvu taastumiseks ja kaaluda toetavat ravi vereülekannte või kasvufaktoritega.

#### 4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

Ei kohaldata.

### 5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu  
*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

| Alternatiivi liik<br><i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i> | Alternatiiv<br><i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i> | Lisaselgitus / märkused<br><i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>               |
|---|--|--|
| 1. Tervishoiuteenus   | 371R   | Randomiseeritud kliinilise uuringu võrdlevad andmed DVTd versus VTd on esitatud punktis 4. |
| 2. Ei kohaldata   | Ei kohaldata   | Ei kohaldata   |
| 3. Ei kohaldata   | Ei kohaldata   | Ei kohaldata   |

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes  
*Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.*

Praegu järgitakse MM patsientide ravis laialdaselt nelja mõjuka institutsiooni soovitusi:  
USA riiklik vähivõrgustik (US National Comprehensive Cancer Network, NCCN) (versioon 2.2020)  
Rahvusvaheline müeloomi töögrupp (International Myeloma Working Group, IMWG)  
Euroopa meditsiinilise onkoloogia selts (European Society of Medical Oncology, ESMO)  
Suurbritannia hematoloogiastandardite komitee (British Committee for Standards in Haematology, BCSH) ja  
Ühendkuningriigi müeloomifoorum (UK Myeloma Forum)

Need neli ravijuhist toetuvad võrreldavatele raviparadigmadele, pakkudes sarnaseid soovitusi ravivõimaluste ja nende kasutamise kohta haiguse edasiarenemise käigus.

Ravi algab tüüpiliselt sellega, et hinnatakse patsiendi sobivust autoloogseks tüvirakkude siirdamiseks (ASCT)). ASCT sobivad patsiendid võivad läbida induktsioonravi vähi kasvu pidurdamiseks ja tüvirakkude mobiliseerimiseks. Patsiendid, kes ei ole ASCT jaoks sobivad, saavad esmast ravi, mis tüüpiliselt tähendab PI või IMiD sisaldavat raviskeemi. Pärast ASCT ravivastuse saamist või pärast esmast ravi ASCT jaoks mitesobivatel patsientidel võidakse jätkata säilitusraviga. Patsiendid, kellel tekib retsidiiv või refraktaarsus

esmise või säilitusravi ajal, saavad reservravi. Patsientidel võib esineda mitmeid järjestikuseid retsidiive ja nad võivad saada mitmeid reservravisid.

On oluline märkida, et NCCN ravijuhend sisaldab kõige arvukamalt soovitatavaid raviviise, sest uused toimeained nagu pomalidomiid ja karfilsomiib on USA-s registreeritud varem kui Euroopas. Vastupidiselt on IMWG ravijuhend palju kitsama ulatusega, keskendudes ravivõimalustele, mis on mõeldud standardse ASCT jaoks mittesobivatele patsientidele. MM patsientide ravis on tähtsad ka pidev järeljälgimine ja toetav ravi, sest need tagavad kontrolli ja leevenduse mitmesuguste haigusega seotud komplikatsioonide (nagu hüperkaltseemia, neerufunktsiooni häire, aneemia, luuhaigus ja vere hüperviskoossus) ja raviga seotud kõrvaltoimete (nagu koagulatsioon ja tromboos) puhul. Järeljälgimise ja toetava ravi soovitus ei ole käesoleva dokumendi prioriteediks, nende kohta leiab täpsemat teavet vastavatest ravijuhenditest.

| Ravijuhise nimi                                 | Ravijuhise ilmumise aasta | Soovitud ravijuhises  |  |
|---|---------------------------|---|--|
|   |                           | Soovitud ravijuhises  | Soovitus tugevus ja soovitus aluseks oleva tõendus põhise tase |
|   |                           | <i>Soovitud taotletava teenuse osas</i>   |  |
| 1. NCCN (National comprehensive cancer network) | 2019 (versioon 2.2020)    | DVTd – soovitatav teatud olukordades*   | Kategooria 2 A   |
|   |                           | VTd – soovitatav teatud olukordades*  | Kategooria 1   |
|   |                           | * Ameerika Ühendriikides ei ole VTd sagedamini kasutatav raviskeem ja kõrgeim soovitus on bortesomiibi kasutamisel koos lenalidmiidi ja deksametasooniga. |  |
| 2. ESMO (European Society for Medical Oncology) | 2017                      | DVTd – pole veel lisatud  | Ei kohaldata   |
|   |                           | VTd - Soovitatav varem ravimata patsientidele, kes on SCT kandidaadid   | I, A   |
|   |                           |   |  |
|   |                           |   |  |

**5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega**  
*Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.*  
*Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.*

DVTd-ravi võimaldab kliiniliselt ja statistiliselt olulist Progressioonivaba elulemust (PFS), ranget täielikku ravivastust (sCR), täielikku ravivastust (CR) või väga head osalist ravivastust (VGPR) või minimaalset jääkhaiguse negatiivsuse määra (MRD-) ja üldise elulemuse (OS) paranemist patsientidel, kellel on hulgemüeloom ning kes on luuüdi siirdamise (SCT) kandidaadid.

DVTd-ravi pakub püsivat ja pretsedenditut PFS, ravivastuse määrade ja ravivastuse kindluse paranemist võrreldes VTd-ga:

- \* Vähendab statistiliselt oluliselt haiguse progresseerumise või surma riski 53% võrra (p <0,0001)
- \* Vähendab statistiliselt oluliselt surma riski 57% (p <0,0001)
- \* DVTd tagas pärast konsolideerumist statistiliselt oluliselt kõrgema patsiendi elukvaliteedi võrreldes VTd raviskeemiga, võttes arvesse sümptomeid ja funktsionaalsust, kognitiivset funktsiooni ja emotsionaalset funktsiooni.

\*Tagab kõige usaldusväärsema ravivastuse:

- 29% patsientidest saavutab sCR (p = 0,0010)
- 39% patsientidest saavutab CR või parema ravivastuse (p <0,0001)
- 83% -l patsientidest saavutab VGPR või parema ravivastuse

\* Tagab märkimisväärselt suurema MRD negatiivsete määra võrreldes kontrollrühmaga:

68% vs 44% sõltumata ravivastusest ( $p < 0,0001$ )

34% vs 20% patsientidest, kellel saavutati CR või parem vaste ( $p < 0,0001$ )

\* DVTd ravi korral paranes PFS ja sCR võrreldes VTd-ga, sõltumata vanusest, ECOG seisundist, neerufunktsioonist ja maksafunktsioonist.

\* DVTd on hästi talutav, ravi katkestamistete ja kõrvaltoimete esinemissagedus on madal ning ohutusprofiil on kooskõlas teiste standardravide ja daratumumabi-i muude uuringute puhul täheldatuga.

\* DVTd on hästi talutav ning raviga seotud kõrvaltoimete tõttu (7%) on ravi katkestamise määr madal, sarnanedes kontrollrühmaga (8% katkestamisi).

\* Rohkem patsiente lõpetas siirdamisprotseduuri DVTd rühmas ja rohkem patsiente saavutas MRD- negatiivse staatuse ning täieliku või parema ravivastuse, mis on seotud parema PFS-i ja OS-i tulemustega.

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

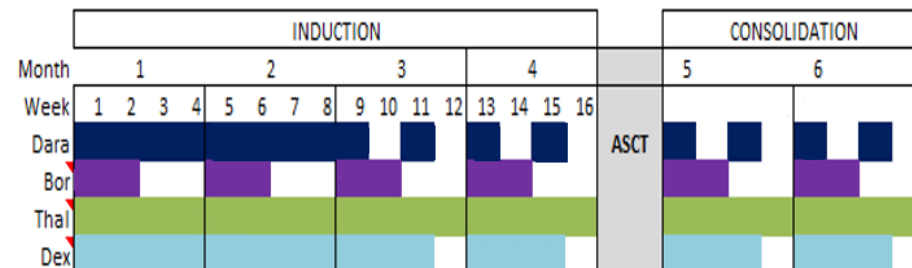
### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Daratumumabi soovitatav annus on 16 mg ühe kg kehakaalu kohta, mis manustatakse intravenoosse infusioonina järgmise annustamisskeemi alusel.

Daratumumab+bortesomiib+talidomiid+deksametasoon annustamine esimesel aastal:

Maksimaalselt manustatakse 16 daratumumabi infusiooni patsiendi kohta.



## 7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

### 7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

SA Tartu Ülikooli Kliinikum  
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? Loetleda sobivad variandid.

Tervishoiuteenust saab osutada nii statsionaarselt, päevaravis kui ambulatoorselt, konkreetne teenuse osutamise viis sõltub paljudest meditsiinilistest ja sotsiaalsetest faktoritest ning otsustatakse igal konkreetsel juhul individuaalselt.

### 7.3 Raviarve eriala

Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.

Hematoloogia

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise

Maksimaalselt manustatakse 16 daratumumabi infusiooni patsiendi kohta. Miinimumi ei

|   |  |
|---|--|
| tagamiseks<br><i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>   | täpsustata, kuna eesmärk on induktsioonravi ja konsolideerimise lõpuleviimine. |
| 7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus<br><i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i> |  |
| Personali väljaõppe on toimunud nimelise patsiendiprogrammi (NPP) raames ja alates 2019 aasta jaanuarist kasutatakse Daratumumabi koos bortesomiibi ja deksametasooniga hulgemüeloomi põdevatele patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe hulgemüeloomi ravikombinatsiooni bortesomiibi ja lenalidomiidiga.<br>Arstidele, õdedele ja verepankadele on edastatud riski minimeerimise materjalid.   |  |
| 7.6 Teenuseosutaja valmisolek<br><i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>   |  |
| Mõlemad raviasutused on valmis teenust osutama.   |  |

| <b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>  |  |
|---|--|
| 8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?  | Sarnast teenust osutatakse praegu ka Eestis (238R)   |
| 8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse   | Teenust 283R alustati 2019. aastal.  |
| 8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes               | Eesti Hematoloogide Seltsil pole teada 283R-i saavate patsientide arv, kuid see ületab 10 patsienti. |
| 8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused  | SA Tartu Ülikooli Kliinikum<br>SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla  |
| 8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud | 238R   |
| 8.6 Ravi tulemused Eestis   |  |

| <b>9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</b> |                   |                               |               |
|--|-------------------|-------------------------------|---------------|
| 9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta  | 1                 |                               |               |
| 9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes          |                   |                               |               |
| 9.2.1 Aasta  | 9.2.2 Isikute arv | 9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku | 9.2.4 Teenuse |

|          |   |   |                                    |
|----------|---|---|------------------------------------|
|          | <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i> | <i>kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i> | osutamise kordade arv aastas kokku |
| 1. aasta | 17 (uued pt)  | 16  | 272                                |
| 2. aasta | 18 (uued pt)  | 16  | 288                                |
| 3. aasta | 19 (uued pt)  | 16  | 304                                |
| 4. aasta | 20 (uued pt)  | 16  | 320                                |

### 9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

Prognoos põhineb aastas MM diagnoosi saanud patsientide arvul, mis on TAI andmetel 79-89 patsienti aastas (www.tai.ee). Neist umbes 25%le võiks sobida luuüdi siirdamine esimese ravivalikuna. Eeldame, et igal aastal suureneb ravi alustavate patsientide arv, kuna uute MM-juhtude arv kipub suurenema. Ravimite valiksõltub patsiendist (N: neuropaatia teke, sobivus infusioonideks).

Patsientide ravi kestus põhineb uuringus lubatud maksimaalsel tsüklite arvul ja eeldatakse, et kõik patsiendid läbivad samal aastal 16 tsüklit.

### 9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

*Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.*

| 9.4.1 Raviasutuse nimi                                      | 9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes | 9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes |
|---|---|--|
| <i>Nt.</i><br><i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i> | <i>Hematoloogia</i>                       | 66,6%  |
| <i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>                  | <i>Hemotoloogia</i>                       | 33,3%  |

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

|   |   |
|---|---|
| 10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule<br><i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>                                      | Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või Tervishoiuteenused päevaravis 3075 või Sisehaigused 2065 Keemiaravi planeerimine ja manustamine 7419 |
| 10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule<br><i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i> | Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või Tervishoiuteenused päevaravis 3075 või Sisehaigused 2065 Keemiaravi planeerimine ja manustamine 7419 |
| 10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?<br><i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja</i>   | Uus teenus asendab hulgimüeloomi esmavaliku ravi autoloogse siirdamise näidustusega patsientide osa tervishoiuteenuses 317R             |

|  |   |
|--|---|
| <i>asendamine teenuse osutamise kordades).</i>   |   |
| 10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>   | DVTd raviskeemi teenuse kasutuselevõtmine ei tähenda uute ravijuhtude lisandumist.  |
| 10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .<br><i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i><br><i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i> | Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.   |
| 10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .<br><i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>  | Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.   |
| 10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetusel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?<br><i>Kas töövõimetusel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>   | Uue raviviisi kohta pole selliseid tõendus põhiseid uuringuid läbi viidud. Pärast hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamist tööle naasmist pole põhjalikult uuritud ja tõendusmaterjal on piiratud.<br>Viies suurimas EL-i riigis läbi viidud uuringust selgus, et ligi 40% hulgimüeloomiga patsientidest olid pärast SCT-d kuni 2017. aastani kättesaadava raviga majanduslikult aktiivsed. DVTd-i kohta pole veel mingeid tõendeid. Eeldus on, et DVTd ravi saavad patsiendid läbivad luuüdi siirdamise, seega on tööle naasmise tõenäosus suurem.<br><br>Hulgimüeloom on eakate haigus. 2/3 patsientidest on diagnoosimise ajal üle 65-aastased. Luuüdi siirdamiseks sobilikud patsiendid on üldiselt nooremad ja neil on vähem kaasuvaid haigusi. Märkimisväärne osa neist patsientidest võib naasta tööle, kui nad saavutavad pikaajalise remissiooni ja on haigusvabad. Kavandatud ravi (DVTd) näitab statistiliselt olulist progressioonivaba elulemuse paranemist võrreldes VTd praeguse |

|   |  |
|---|--|
|   | võimalusega.   |
| 10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral? | Sellise sekkumise kohta pole vastavaid tõendus põhiseid uuringuid läbi viidud. |

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

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

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

Teave on konfidentsiaalne, selle annab müügiloa hoidja.

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>8</sup> §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>9</sup>, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.*

Teave on konfidentsiaalne, selle annab müügiloa hoidja.

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

*Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

| 11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi | 11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta | 11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest<br><i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakasu. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i> |
|---|----------------------------------|--|
| Puudub  | Puudub                           | Puudub   |
|   |                                  |  |
|   |                                  |  |

### 11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

<sup>8</sup> Vabariigi Valitsuse määrus<sup>8</sup> "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

<sup>9</sup> Kätesaadav:

[https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoökonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf)



Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Ei oma omaosalust.

## 12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

|  |   |
|--|---|
| 12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus<br><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i> | Teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev bioloogilise ravi ja ravitüsistuse kõikides üksikasjades, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise. |
|--|---|

|  |   |
|--|---|
| 12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus<br><i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i> | Ravi tuleb lõpetada pärast 16 tsükli (SCT-järgse konsolideerimise edukas lõpuleviimine) või kui ilmneb lubamatu toksilisus. |
|--|---|

|   |   |
|---|---|
| 12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele<br><i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i> | Ravi näitab madalamat efektiivsust kõrge riskiga tsütogeneetika ja ISS III raskusastmega haiguse alarühmades. |
|---|---|

|  |  |
|--|--|
| 12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine |  |
|--|--|

|   |  |
|---|--|
| 12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused<br><i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i> |  |
|---|--|

## 13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

*Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.*

*Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.*

*Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberikandjal koopiad.*

*Moreau P. et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Hematology, 2019; Jun. Published online.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31171419>

*Roussel M. et al. Improvement in Health-related Quality of Life for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Transplant-eligible Patients Treated With Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone: CASSIOPEIA study. Poster PS1377, 2019; Jun. displayed at 24<sup>th</sup> European Hematology Association (EHA) Annual Congress.. Published online.*

(<https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/266397/cyrille.hulin.stem.cell.yield.and.transplantation.in.transplant-eligible.newly.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Ddaratumumab+thalidomide+bortezomib+dexamethasone>)

Jackson G. et al. Productivity losses in patients with newly diagnosed multiple myeloma following stem cell transplantation and the impact of maintenance therapy. *European Journal of Hematology*. 2019; Oct; 104 (4): 393-401 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31325331>)

|  |           |
|--|-----------|
| Taotluse esitamise kuupäev   | 29.11.19  |
| Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri<br><i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>   | Ain Kaare |
| Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri<br><i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i> |           |