

TERVISEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
1.2 Taotleja postiaadress	A.H.Tammsaare tee 47, Tallinn, 11316
1.3 Taotleja telefoninumber	+ [redacted]
1.4 Taotleja e-posti aadress	pfizer.estonia@pfizer.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Anneli Truhanov
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	[redacted]
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	anneli.truhanov@pfizer.com

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Elranatamab retsidiveeruva ja refraktaarse hulgmüeloomi raviks, 1 annus
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, Tervisekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Tervisekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2	

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Taotleme elranatamabi (ELREXFIO) lisamist tervishoiuteenuste loetellu monoteerapiana retsidiveeruva ja refraktaarse hulgemüeloomiga (RRMM) täiskasvanud patsientidele, kes on varem saanud vähemalt kolme ravi, sh ühe immunomoduleeriva ravimi (IMiD), ühe proteasoomi inhibiitori (PI) ja ühe CD38-vastase antikehaga, ning kellel on haigus viimase ravi ajal progresseerunud.

MM-i ravimine muutub iga ravireaga keerulisemaks. Iga retsidiiviga kaasneb suurenenud risk raviresistentsuse tekkeks, väheneb ravivastus järgnevatele ravimeetoditele ja remissioonid jäävad lühemaks. Kolme ravimklassiga ravitud patsientidele (ingl k *triple-class exposed*, TCE) ei ole standardravi välja kujunenud, kuid rahvusvahelised ravijuhendid soovivad eelistada varasemalt proovimata ravimiklasse, või ravimiklasse, mille suhtes patsient on varasemalt olnud tundlikud.

Täiendavate efektiivsete ravimiklasside kättesaadavus on peamine katmata vajadus TCE RRMM ravis.

Elranatamab on BCMA-CD3 bispetsiifiline antikeha – ravimiklass, mis hetkel ei ole Eestis saadaval. Elranatamab on kliinilises uuringus näidanud kiireid ja püsivaid ravivastuseid. Kaudsed võrdlused on näidanud, et elranatamabiga saavutatakse kõrgem ravivastuse määr ja pikem progressioonivaba elulemus kui arsti valitud ravi (ingl k *treatment of physician's choice*) ja teklistamabiga. Lisaks saavutati elranatamabiga oluliselt pikem üldine elulemus kui arsti valitud raviga, ning statistiliselt samaväärne elulemuskasu võrreldes teklistamabiga. Elranatamab omab elukvaliteedi eeliseid: patsiendid teatasid oma üldise haigusseisundi kiirest paranemisest, lisaks paranesid valu ja MM-haiguse sümptomid.

Elranatamabi manustatakse subkutaanselt kord nädalas, võimalusega pikendada manustamisintervall 2 nädalani. Elranatamabi sage kõrvaltoime on tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS), mis esineb peamiselt ravi alguses ning on enamasti madala raskusastmega. CRS esinemine on hästi prognoositav ning hallatav ravimi omaduste kokkuvõttes toodud võtetega.

Kokkuvõttes, elranatamabi soodustamine lisab RRMM raviarsenali täiendava ravimiklassi, millel on tõendatud sügavad ja püsivad ravivastused ning elulemuse pikenedamine TCE RRMM populatsioonis.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Elranatamab on näidustatud monoteerapiana retsidiveeruva ja refraktaarse hulgemüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kes on varem saanud vähemalt kolme ravi, sh ühe immunomoduleeriva ravimi, ühe proteasoomi inhibiitori ja ühe CD38-vastase antikehaga, ning kellel on haigus viimase ravi ajal progresseerunud.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

C90.0 – Hulgemüeloom

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, ehelust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Hulgimüeloom (*multiple myeloma*, MM) on pahaloomuline vereloomehaigus, mis tekib monoklonaalsete plasmarakkude kontrollimatu paljunemise tõttu luuüdis, põhjustades hüperkaltseemiat, neerukahjustust, aneemiat, luumurde ja vastuvõtlikkust infektsioonidele.

Käesolev taotlus keskendub varasemalt kolme ravimklassiga ravitud patsientidele (ingl k *triple-class exposed*, TCE), **kellel on retsiveeruv või refraktaarne haigus (RRMM).**

RRMM sisaldab kahte erinevat ja mõnikord kattuvat haigusseisundit [1,2]:

- **Refraktaarne MM** on defineeritud kui haigus, mis ei allu esmasele või päästeravile (*salvage therapy*) või progresseerub 60 päeva jooksul pärast viimast ravi.
- **Retsiveeruv MM** on määratletud kui varem ravitud müeloom, mis progresseerub rohkem kui 60 päeva pärast viimast ravi ja nõuab päästeravi alustamist.

Iga retsidiivi korral võivad patsiendid saada elulemuse parandamiseks erinevaid ravikombinatsioone, seetõttu puutuvad patsiendid kokku erinevate ravimirühmadega. **Kolme ravimklassiga ravitud (TCE) patsiendid** on saanud eelnevat ravi proteasoomi inhibiitoriga (PI), immunomoduleeriva ravimiga (IMiD) ja CD38-vastase monoklonaalse antikehaga (mAb). TCE MM-i patsient on tavaliselt saanud ühte igast ravimiklassist erinevates kombinatsioonides [3,4]. Need patsiendid on retsiveerunud, kuid ei pruugi olla refraktaarsed kõikide nende ravimklasside suhtes. **Kolmeklassiline refraktaarne** (*triple-class refractory*, TCR) MM on TCE patsientide alarühm, kelle haigus on refraktaarne nii PI, IMiD kui CD38-vastasele mAb ravile [5,6].

TCE RRMM populatsioon on halva prognoosiga: ravivastuse määr on ligikaudu 30% ja üldine elulemus ca 1 aasta [7,8].

Epidemioloogia

MM esinemissagedus Euroopa Liidus (EL) on 7,9 juhtu 100 000 kohta, mis moodustab ligikaudu 10% hematoloogilistest pahaloomulistest kasvajatest [10–12]. Esinemissagedus Eestis on viimastel aastatel olnud vahemikus 6,4-9,5 juhtu 100 000 kohta ning diagnoositud on 86-126 esmasjuhtu aastas (Tabel 1) [13].

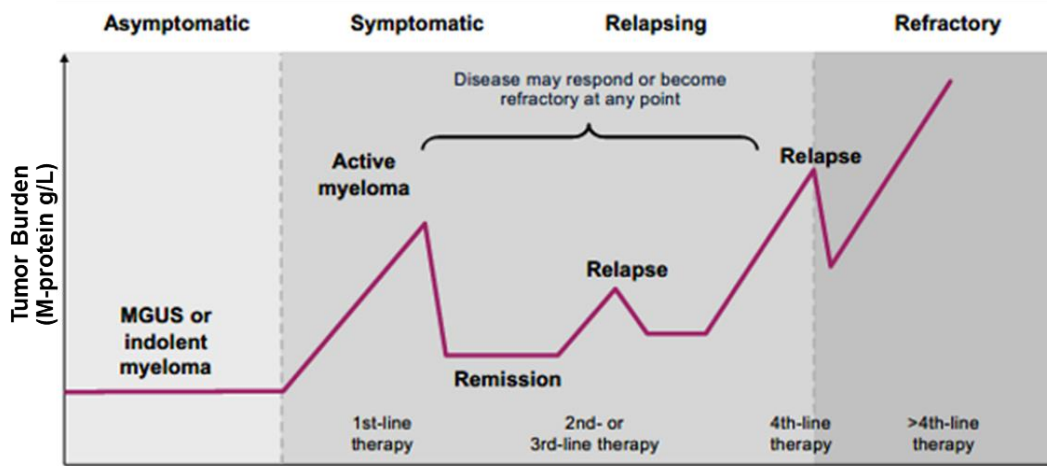
Tabel 1. Hulgimüeloomi esinemine Eestis, 2017-2021 [13]

Aasta	Esmasjuhtude arv	Haigestumus 100 000 elaniku kohta
2017	121	9,18
2018	112	8,47
2019	126	9,50
2020	100	7,52
2021	86	6,46

Kolme ravimklassiga ravitud (TCE) patsiendid moodustavad väikese osa kogu MM populatsioonist. Varasem daratumumabi tervishoiuteenuse taotlus prognoosis, et neljandasse raviritta jõuab umbes 10% esimese rea patsientidest [14] (esinemissagedusest lähtudes 9-13 isikut); teklistamabi taotlus prognoosis, et neljanda rea ravile jõuab 12 patsienti aastas [15].

Ravivõimalused

MM-i ravimine muutub iga ravireaga keerulisemaks (Joonis 1) [16–19]. Iga RRMM-i retsidiiviga kaasnevad tavaliselt suurenenud risk raviresistentsuse tekkeks, vähenenud ravivastus järgnevatele ravimeetoditele, lühemad remissioonid ja ravivaba intervall, vähenenud elukvaliteet, suurenenud toksilisus ja kaasuvad haigused [17,20].



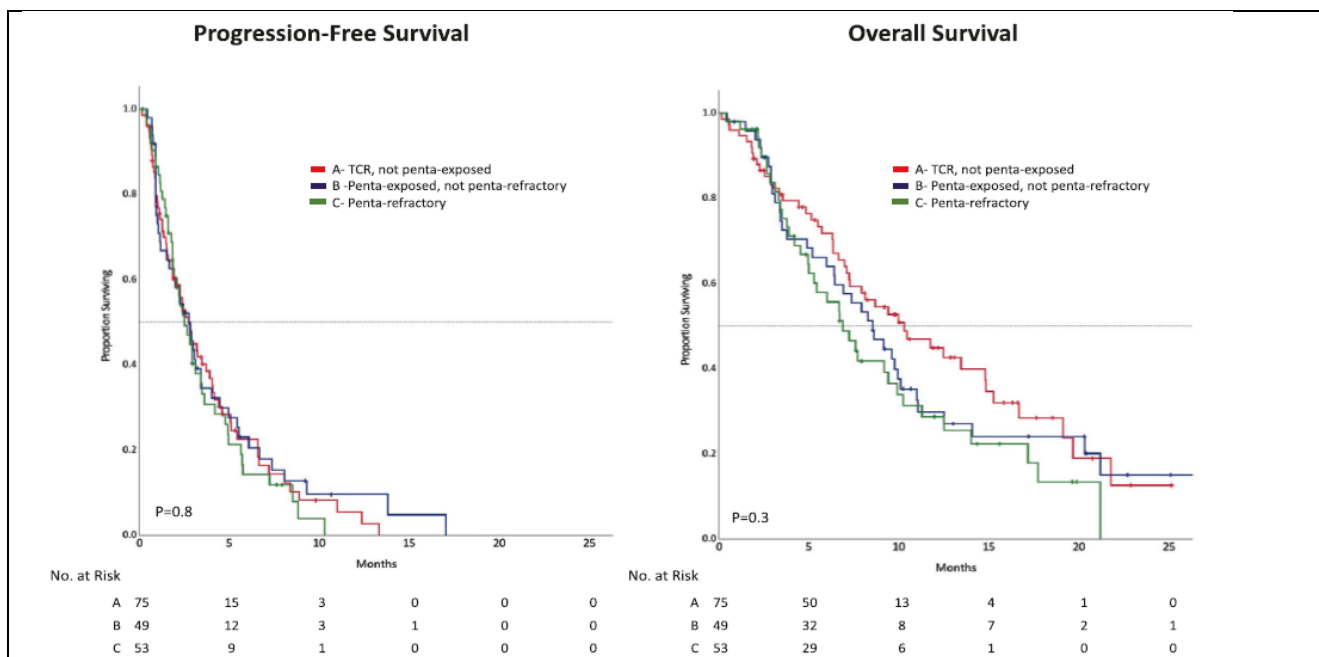
Joonis 1. Kasvajakoormuse suurenemine koos hulгимüeloomi progressiooniga (adapteeritud Hajek 2013 põhjal) [21]

TCE RRMM puhul ei ole standardravi välja kujunenud [22,23] – üldiselt tuleks eelistada varasemalt proovimata ravimiklasse, või ravimiklasse, mille suhtes patsient on varasemalt olnud tundlik (ravivastuse kestus vähemalt 6 kuud) [24]. Rahvusvahelised ravijuhised soovivad ravi valikul arvesse võtta ka eelneva ravi ravivastust ja taluvust, patsiendi vanust, üldseisundit, kaasuvaid haiguseid ja tsütogeneetilise riski staatust [22,25,26]. Ravi eesmärgiks on pikendada üldist elulemust (OS), maksimeerida progressioonivaba elulemust (PFS), ja säilitada tervisega seotud elukvaliteeti [27,28].

Eestis on eelnevalt ravitud MM jaoks hüvitatud daratumumab (CD38 mAB) + bortesomiib (PI), karfilsomiib (PI), iksasomiib (PI) + lenalidomiid (IMiD), pomalidomiid (IMiD) + deksametasoon ja panobinostaat (histooni deatsetülaasi inhibiitor) + bortesomiib + deksametasoon. Ravimiameti andmetel toodi panobinostaati viimati maale 6 aastat tagasi, seega ei ole ravim hetkel kättesaadav ja tänases ravipraktikas ei ole võimalik panobinostaadi kombinatsiooni kasutada. Teatud patsientidele võib olla sobilik autoloogne tüvirakkude siirdamine, sõltuvalt nende riskigrupist, ECOG staatusest ja kaasuvatest haigustest [22,25,26,29].

Katmata ravivajadus

Retsidiveerunud MM-ga patsientidel on üldiselt kehvad ravivastuse ja OS tulemused, eriti eelnevalt mitmeid ravimid läbinud patsientidel ning nende edasised ravivõimalused on piiratud [7,8,20]. Ravivastuse tugevus ja remissiooni kestus langevad iga järgneva ravireaga. TCE RRMM-iga patsientide progressioonivaba elulemus on 4 kuud ja üldelulemuse mediaan 12 kuud [30]. Bal jt (2022) [31] viisid läbi tagasisivaatava uuringu hindamaks ravitulemusi kolmik-refraktaarse (TCR) MM korral. Leiti, et standardraviga saavutatud PFS ja OS olid ühtemoodi kehvad, sõltumata kas patsient oli kolmik-refraktaarne, viie ravimklassiga kokku puutunud, või penta-refraktaarne: mediaanne PFS oli 2,8 kuud ja OS 8,6 kuud (Joonis 2). Autorid rõhutavad vajadust uudsete ravivõimaluste jaoks selles TCR populatsioonis.



Joonis 2. RRMM ravitulemused: progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus; A) Kolmik-refraktaarsed patsiendid, vähem kui viie ravimklassiga kokku puutunud; B) Viie ravimklassiga kokku puutunud patsiendid, kuid mitte viie ravimklassi suhtes refraktaarsed; C) Penta-refraktaarsed patsiendid.

Täiendavate efektiivsete ravimklasside kättesaadavus on peamine katmata vajadus TCE RRMM ravis. Juba esimese retsiidivi ajal võivad patsiendid olla kokku puutunud IMiD, PI ja anti-CD38 mAb-ga [32,33]. Seetõttu peavad TCE RRMM-iga patsiendid paljudel juhtudel kordama eelnevalt proovitud ravimid [4,34]. Selge ravistandard puudub: päriselu uuring Locomotion (n=248 TCE patsienti) raporteeris, et uuringu raames määratud esmane ravi hõlmas 91 unikaalset raviskeemi [8].

Parsons jt (2019) [35] patsientide perspektiivist tehtud uuring leidis, et patsiendid seavad prioriteediks ravi, mis pikendaks nende oodatavat eluiga ja remissiooni, võimaldaks neil teha igapäevaseid tegevusi ja nautida aega perega. Tööealiste patsientide jaoks oli oluline ka töövõime säilimine. Seega on oluline, et uued ravivõimalused oleks hästi talutavad ja ei omaks negatiivset mõju elukvaliteedile.

Elranatamab (ELREXFIO)

Elranatamab on B-rakkude küpsemise antigeeni (BCMA)-CD3 bispetsiifiline antikeha ja ainuke fikseeritud annusega monoteeraapiaravi, mida manustatakse subkutaanse süstiga, mis pärast 24. nädalat lülitub üle manustamisele iga 2 nädala järel.

Uuringu MagnetisMM-3 võrdlus välise päris-elu kontrollrühmaga näitas, et elranatamabiga saavutatakse oluliselt kõrgem ravivastuse määr (ORR) kui arsti valitud raviga (elranatamab 57,4-71,7%; võrdlusravi 30,5-31,8%) [36-38]. Elranatamabi ravivastused olid püsivad: 68,8% elranatamabiga ravitud patsientidest säilis ravivastus 18-kuulise jälgimisperioodi järel [37]. Elranatamabi mediaan PFS oli 17,2 kuud ning mediaan OS 21,9 kuud, mis olid statistiliselt oluliselt pikem kui päriselu võrdlusrühmas [37,38].

Elranatamab omab elukvaliteedi eeliseid: patsiendid teatasid oma üldise haigusseisundi kiirest paranemisest, lisaks paranesid valu ja MM-haiguse sümptomid [39].

Elranatamabi sage kõrvaltoime on tsütokiini vabanemise sündroom (CRS), mis esineb peamiselt ravi alguses ning on enamasti madala raskusastmega. CRS esinemine on hästi prognoositav ning hallatav ravimi omaduste kokkuvõttes toodud võtetega.

Kokkuvõttes, elranatamabi soodustamine lisab RRMM raviarsenali täiendava ravimiklassi, millega on tõendatud sügavaid ja püsivaid ravivastuseid TCE RRMM populatsioonis.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Käesoleva taotluse aluseks on võetud **MagnetisMM-3** uuring, mis on TCE RRMM näidustuse aluseks elranatamabi (Elrexfio) ravimiomaduste kokkuvõttes [40]. MagnetisMM-3 (NCT04649359) on käimasolev avatud, randomeerimata, mitmekeskuseline 2. faasi kliiniline uuring, mis hindab elranatamabi efektiivsust ja ohutust retsidiveeruva või refraktaarse hulgmüeloomiga patsientidel, kelle haigus ei allunud ravile vähemalt ühe proteasoomi inhibiitoriga, ühe immunomoduleeriva ravimi ja ühe CD38-vastase monokloonse antikehaga.

Esitame publitseeritud MagnetisMM-3 uuringu esmase vaheanalüüsi tulemused mediaanselt 14,7-kuulise jälgimisajaga (Lesokhin jt, 2023) [36] ja ASCO konverentsil presenteeritud teise vaheanalüüsi tulemused 17,6-kuulise jälgimisajaga (Tomasson jt, 2023) [37]. Lisaks esitame MagnetisMM-3 uuringu elukvaliteedi analüüsi tulemused (Mohty jt, 2024) [39].

Lisaks on läbi viidud MagnetisMM-3 uuringu elranatamabi rühma võrdlus välise kontrollrühmaga päris-elu hulgmüeloomiga patsientide andmebaasist. Esitame Costa jt (2024) poolt avaldatud võrdluse tulemused, mis demonstreerisid elranatamabi efektiivsuseelised arsti valitud ravi ees [38].

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

MagnetisMM-3

Uuringusse kaasati patsiendid, kelle haigus ei allunud ravile vähemalt ühe proteasoomi inhibiitoriga (PI), ühe immunomoduleeriva ravimi ja ühe CD38-vastase monokloonse antikehaga.

Uuringusse MagnetisMM-3 kaasati 123 patsienti, kes ei olnud varem saanud BCMA-vastast ravi (A-kohort).

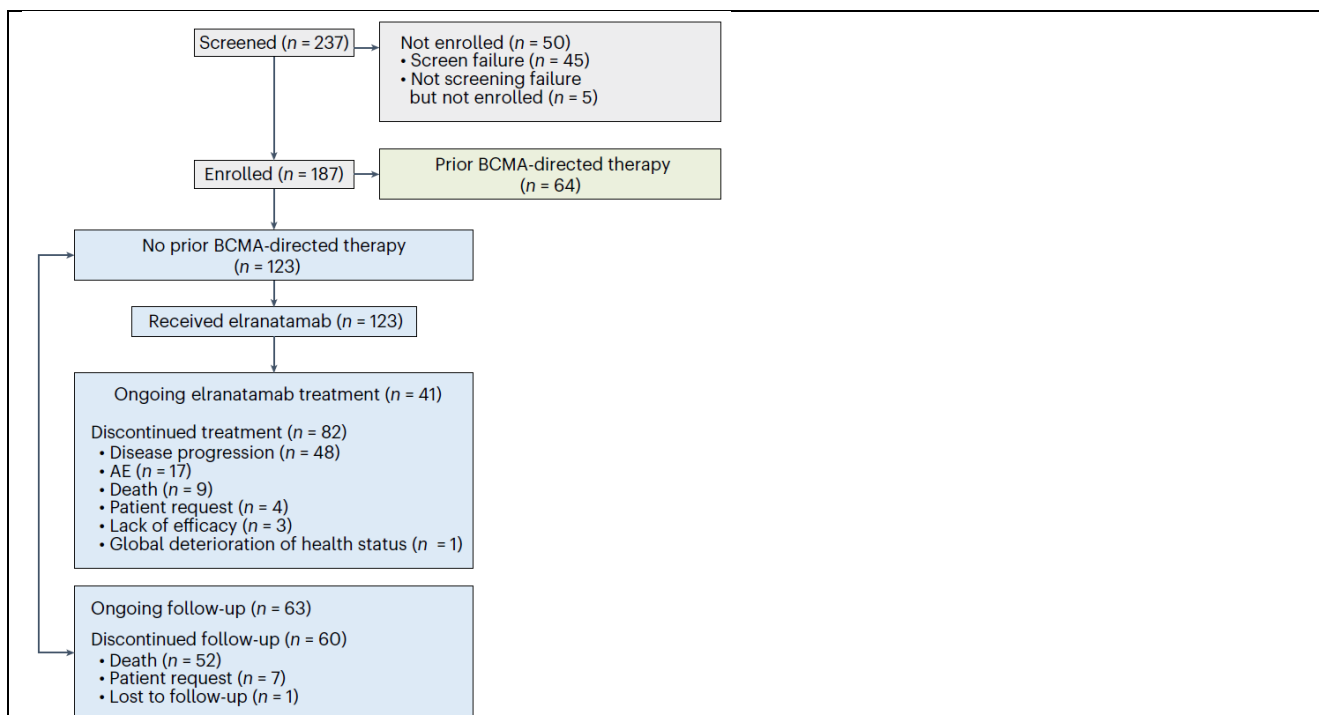
Patsientidel oli uuringusse registreerimise ajal rahvusvahelise müeloomi tööühik (International Myeloma Working Group, IMWG) kriteeriumite järgi mõõdetav haigus, ECOG-i skoor ≤ 2 , piisav luuüdi, neeru- ja maksafunktsioon ja vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $\geq 40\%$. Uuringusse ei registreeritud patsiente, kellel oli loiu kuluga hulgmüeloom (*smouldering multiple myeloma*, SMM); aktiivne plasmarakk-leukeemia; amüloidoos; POEMS'i sündroom (polüneuropaatia, organomegalia, endokrinopaatia, monokloonsete plasmarakkude häire ja nahamuutused); kellele oli 12 nädalat enne uuringusse registreerimist tehtud tüvirakkude siirdamine; aktiivne infektsioon või kliiniliselt oluline neuropaatia või kardiovaskulaarne haigus.

Keskmes A-kohordis ravitud 123 patsiendi mediaanvanus oli 68 aastat (vahemik 36...89 aastat), kusjuures 19,5% patsientidest olid vanuses ≥ 75 aastat. Patsientidest 44,7% olid naised; 58,5% valgenahalised; 13,0% asiaadid; 8,9% ladinaameeriklased ja 7,3% mustanahalised. Uuringusse registreerimisel oli haiguse staadium uuendatud rahvusvahelise

	<p>klassifitseerimissüsteemi järgi (R-ISS) 22,8% juhtudest I staadium; 55,3% juhtudest II staadium ja 15,4% juhtudest III staadium. Mediaanaeg alates hulgimüeloomi esmasest diagnoosist kuni uuringusse registreerimiseni oli 72,9 kuud (vahemik 16...228 kuud). Patsiendid olid varem saanud 5 ravi (mediaan) (vahemik 2...22); 96,0% patsientidest olid varem saanud ≥ 3 ravi. Patsientidest 96,7%-l oli haigus refraktaarne kolme müeloomiravi suhtes ja 95,9%-l oli haigus refraktaarne viimase ravi suhtes.</p> <p>Autoloogsete tüvirakkude siirdamine oli varem tehtud 68,3%-le patsientidest ja 5,7% patsientidest oli varem tehtud allogeensete tüvirakkude siirdamine. Suure riskiga tsütogeneetilised muutused [t(4;14), t(14;16) või del(17p)] olid 25,2% patsientidest. Pimendatud sõltumatu tsentraalse hindamiskomisjoni (<i>Blinded Independent Central Review</i>, BICR) hinnangu kohaselt oli 31,7% patsientidest enne uuringu algust ekstramedullaarne haigus [mis tahes plasmotsütoomi (ekstramedullaarse ja/või paramedullaarse) olemasolu koos pehmekoe komponendiga].</p>
--	--

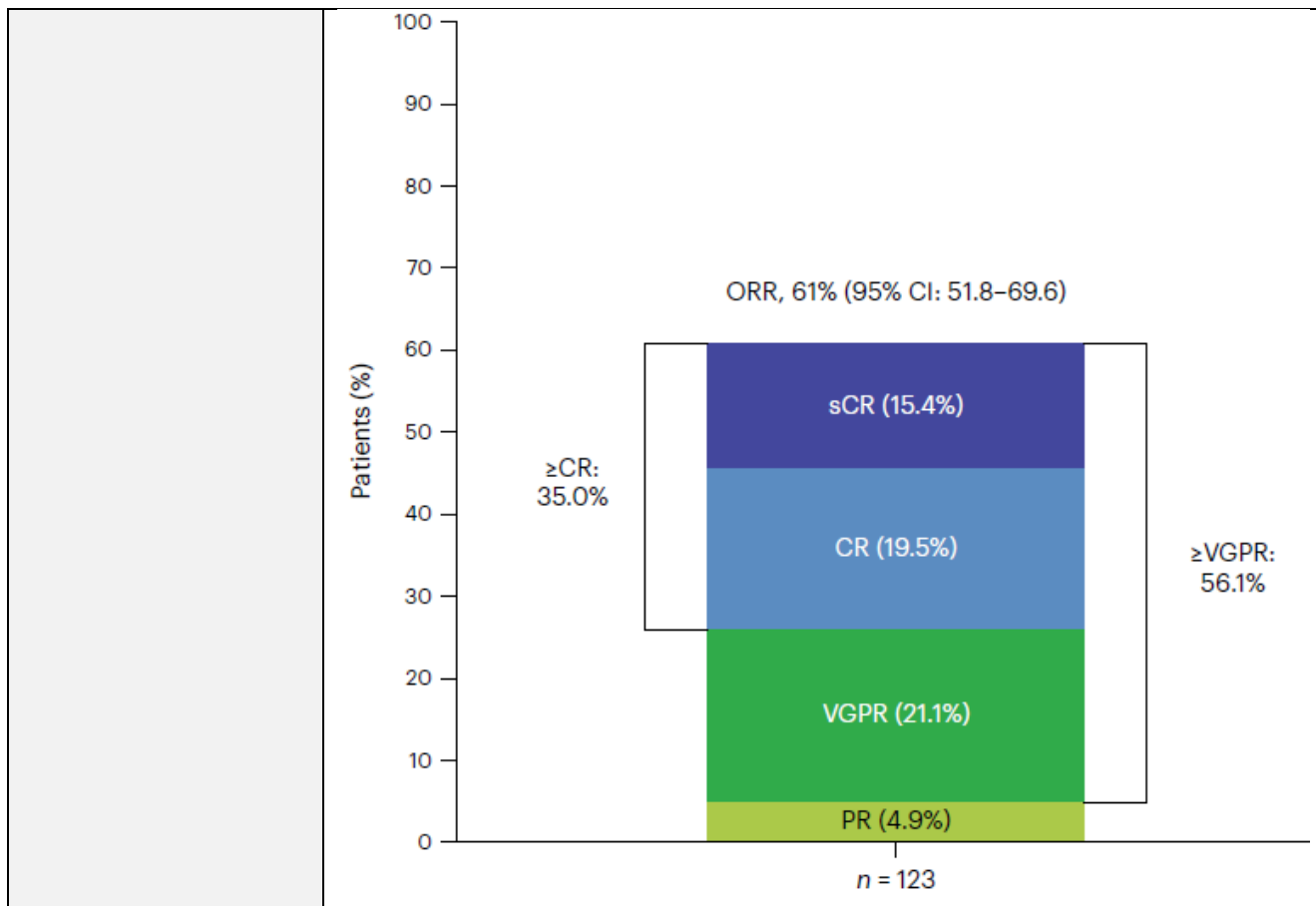
Tabel 2. Patsientide algnäitajad

Characteristics	Total (n=123)
Median age (range), years	68.0 (36–89)
Male, n (%)	68 (55.3)
Race, n (%)	
White	72 (58.5)
Asian	16 (13.0)
Black or African American	9 (7.3)
Not reported or unknown ^a	26 (21.1)
Geographical region, n (%)	
North America	58 (47.2)
Europe	45 (36.6)
Asia	12 (9.8)
Other	8 (6.5)
ECOG performance status, n (%)	
0	45 (36.6)
1	71 (57.7)
2	7 (5.7)
Type of myeloma, n (%)	
IgG	65 (52.8)
Non-IgG	21 (17.1)
IgA	20 (16.3)
IgD	1 (0.8)
Light chain	24 (19.5)
Unknown	13 (10.6)
R-ISS disease stage, n (%)	
I	28 (22.8)
II	68 (55.3)
III	19 (15.4)
Unknown	8 (6.5)
Cytogenetic risk, n (%)	
Standard	83 (67.5)
High ^b	31 (25.2)
Missing	9 (7.3)
Extramedullary disease by BICR, n (%) ^c	39 (31.7)
Bone marrow plasma cells, n (%)	
<50%	89 (72.4)
≥50%	26 (21.1)
Missing	8 (6.5)
≥1 poor prognosis feature ^d	94 (76.4)
Median no. of prior antimyeloma lines of therapy (range)	5 (2–22)
Prior stem cell transplant, n (%)	87 (70.7)
Exposure status, n (%)	
Triple-class ^e	123 (100)
Penta-drug ^f	87 (70.7)
Refractory status, n (%)	
Triple-class ^e	119 (96.7)
Penta-drug ^f	52 (42.3)
Refractory to last line of therapy, n (%)	118 (95.9)



Joonis 3. Patsientide liikumine MagnetisMM-3 uuringus

<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Ravi 1. päeval manustati patsientidele subkutaanselt elranatamabi tiitritav annus 12 mg, 4. päeval tiitritav annus 32 mg ja sellele järgnes elranatamabi ravi esimese täisannuse (76 mg) manustamine 8. päeval. Seejärel manustati patsientidele üks kord nädalas 76 mg. Pärast 24 nädalat muudeti nendel patsientidel, kes saavutasid IMWG järgi osalise või sellest parema ravivastuse, mis oli püsinud vähemalt 2 kuud, manustamise intervalli ühelt nädalalt 2 nädalale.</p>
<p>4.2.3 Uuringu võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Võrdlusravi puudus.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuring on käimasolev. Esimese ja teise vaheanalüüsi mediaan jälgimisaeg oli vastavalt 14,7-kuud [36] ja 17,6-kuud [37].</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p>	<p>Objektiivne ravivastuse määr (ORR), defineeritud kui osaline ravivastus (PR) või parem, hinnatuna pimendatud sõltumatu tsentraalse hindamiskomisjoni (BICR) poolt.</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Esmase vaheanalüüsi ajal oli BICR hinnatud ORR 61,0% (95% CI 51,8; 69,6). Uuriija hinnatud ORR määr oli sarnane (59,3%).</p> <p>Joonis 4 esitab parima ravivastuse tulemused. Täieliku ravivastuse (CR) või range täieliku ravivastuse (sCR) saavutasid 35,0% patsientidest. Väga hea osalise ravivastuse (VGPR) saavutasid 56,1% patsientidest.</p> <p>Teise vaheanalüüsi ajal püsis ORR 61,0% juures, CR+sCR määr tõusis 37,4%-ni.</p>



Joonis 4. ORR tulemused, esmane vaheanalüüs

4.2.7 Teised tulemusnäitajad

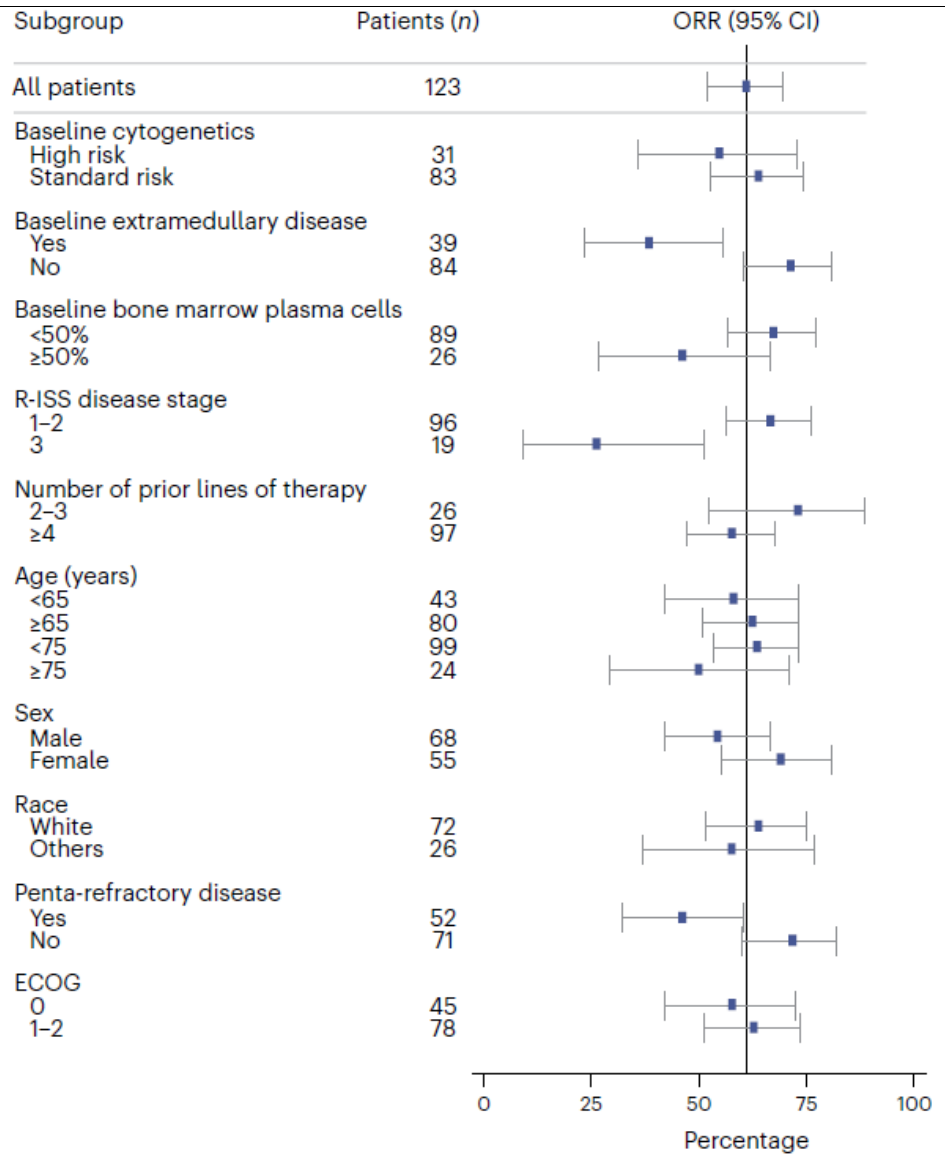
- ORR ekstramedullaarse haiguse staatuse järgi,
- ORR uurija hinnangul,
- täieliku ravivastuse (CR) määr,
- ravivastuseni kuluv aeg (TTR),
- ravivastuse kestus (DOR),
- CR ja range CR kestus (DOCR),
- minimaalse jääkhaiguse (MRD) negatiivsuse määr,
- progressioonivaba elulemus (PFS),
- üldine elulemus (OS),
- ohutus.

Lisaks esitame elukvaliteedi analüüsi tulemused (Mohty jt 2024) [39].

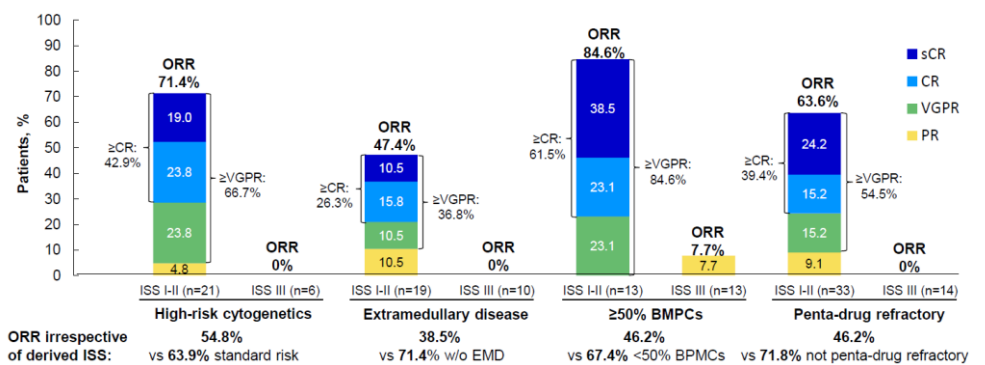
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Ravivastused

Alarühmade analüüs näitas, et ORR oli kõrgem varajases staadiumis patsientidel (ISS staadium I-II); ORR oli madalam ekstramedullaarse haigusega patsientidel ja penta-refraktaarse haigusega patsientidel (Joonis 5, Joonis 6).



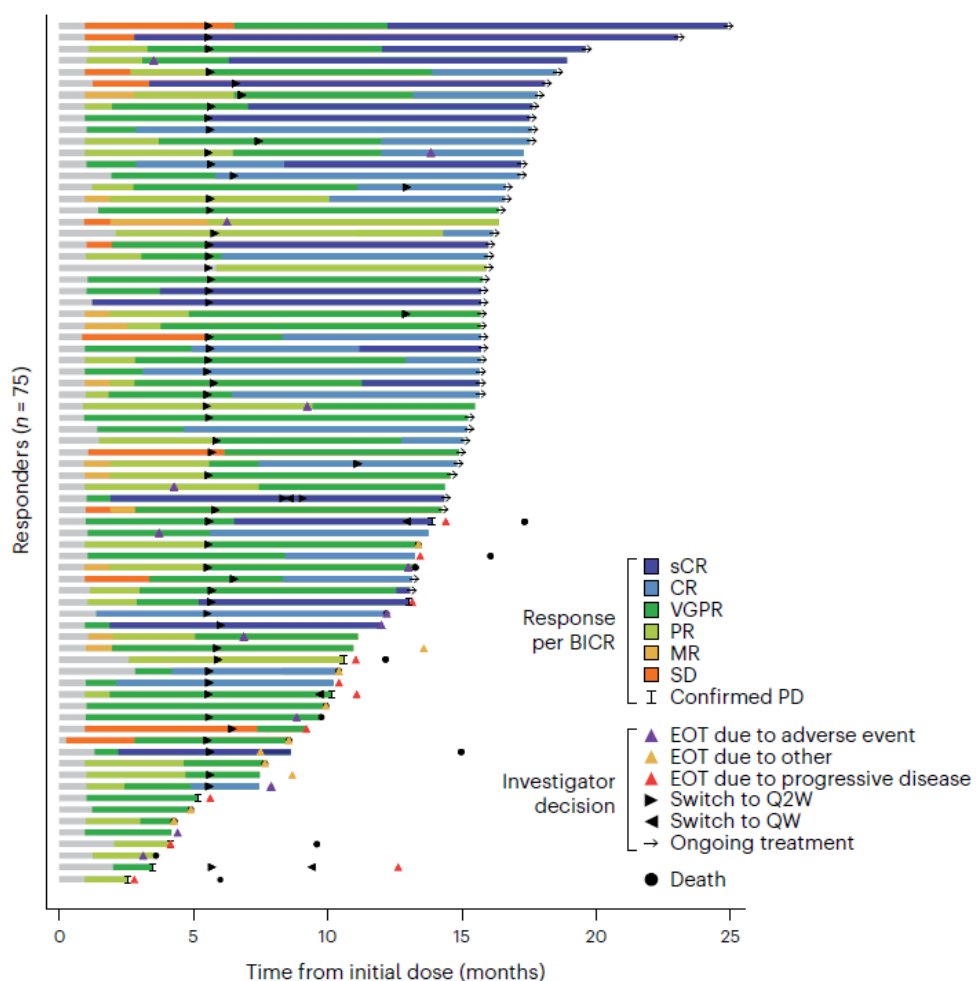
Joonis 5. ORR alarühmades, esmane vaheanalüüs



Joonis 6. ORR alarühmade kaupa, teine vaheanalüüs

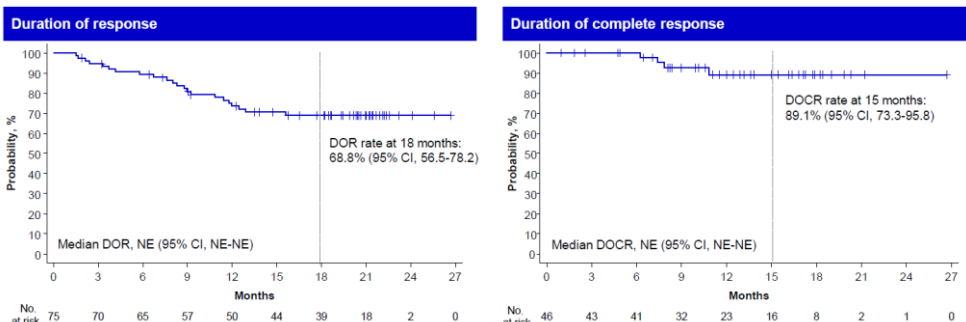
BMPC, luuüdi plasmarakk; CR, täielik ravivastus; EMD, ekstramedulaarne haigus; ISS, rahvusvaheline klassifitseerimissüsteem; ORR, objektiivne ravivastuse määr; sCR, range täielik ravivastus; VGPR, väga hea osaline ravivastus.

Mediaanaeg ravivastuseni (TTR) oli 1,2 kuud (vahemik 0,9-7,4 kuud) ja aeg \geq CR ravivastuseni oli 6,1 kuud (vahemik 1,2-14,3 kuud). **Ravivastused süvenesid ajas (Joonis 7).**



Joonis 7. Ravivastuse muutumine läbi aja, esmane vaheanalüüs

Mediaanne ravivastuse kestus oli teise vaheanalüüsi ajal saavutamata (95% CI: mittehinnatav). Ravivastuse säilimise tõenäosus 15. kuul oli 71,5% ja 18. kuul 68,8%. \geq CR patsientidel oli ravivastuse säilimise tõenäosus 15. kuul 89,1%.



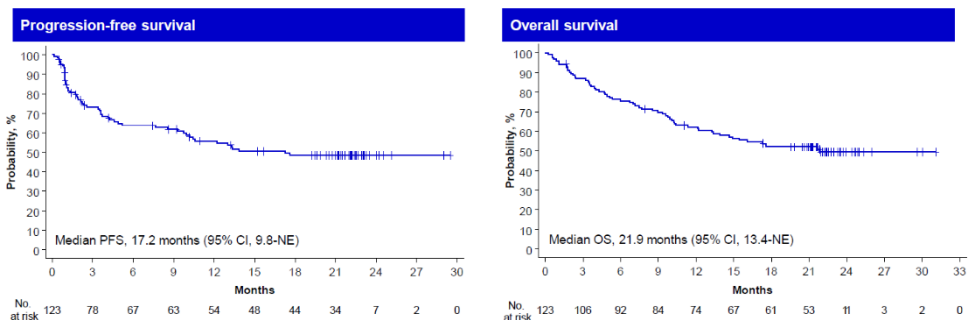
Joonis 8. Ravivastuse (vasak joonis) ja täieliku ravivastuse (parem joonis) kestus, teine vaheanalüüs

Minimaalne jääkhaigus (MRD)

MRD negatiivsuse saavutasid esmase vaheanalüüsi ajal 89,7% patsientidest, kellel oli \geq CR ja kelle puhul MRD oli hinnatav (n = 29), mis vastab MRD-negatiivsuse määrale 60,5%-i \geq CR patsientide hulgas.

PFS ja OS

Teise vaheanalüüsi ajal oli **mediaanne PFS 17,2 kuud** (95% CI 9,8 – mittehinnatav) ja **OS 21,9 kuud** (95% CI 13,4 – mittehinnatav). OS andmed ei ole veel küpsed, kuna >50% patsientidest on jätkuvalt elus.



Joonis 9. PFS ja OS, teine vaheanalüüs

Ohutus

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS), hematoloogilised sündmused (neutropeenia, aneemia) ja infektsioonid. Patsientidel, kes läksid üle igal teisel nädalal annustamisele, esines vähem 3. või 4. astme kõrvaltoimed võrreldes sama perioodiga enne üleminekut. CRS esinemine oli ennustatav ja hallatav.

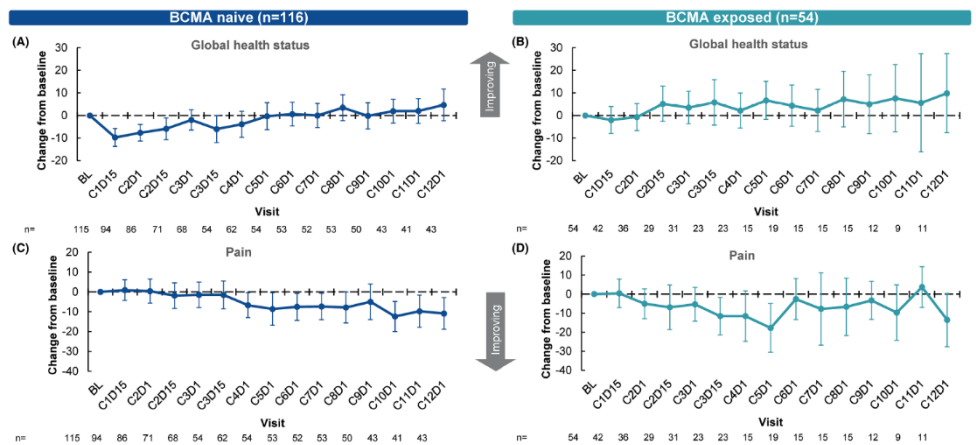
Tabel 3. Kõrvaltoimed, mis esinesid $\geq 20\%$ patsientidel

Treatment-emergent adverse events, n (%)	n=123	
	Any grade	Grade 3 or 4
Any treatment-emergent adverse event	123 (100)	87 (70.7)
Hematologic ^a		
Anemia	60 (48.8)	46 (37.4)
Neutropenia	60 (48.8)	60 (48.8)
Thrombocytopenia	38 (30.9)	29 (23.6)
Lymphopenia	33 (26.8)	31 (25.2)
Nonhematologic		
Cytokine release syndrome	71 (57.7)	0
Diarrhea	52 (42.3)	2 (1.6)
Fatigue	45 (36.6)	4 (3.3)
Decreased appetite	41 (33.3)	1 (0.8)
Pyrexia	37 (30.1)	5 (4.1)
COVID-19 related ^b	36 (29.3) ^c	19 (15.4)
Injection site reaction	33 (26.8)	0
Nausea	33 (26.8)	0
Hypokalemia	32 (26.0)	13 (10.6)
Cough	31 (25.2)	0
Headache	29 (23.6)	0

Elukvaliteet (Mohty jt 2024) [39]

QLQ-30 skooride põhjal kaasnes elranatamabi raviga esialgne halvenemine globaalses tervisestaatuses skooris (esimesed 2 ravitsükli), kuid alates kolmandast tsüklist hakkas skoor paranema (Joonis 10). BCMA-naiivsed patsiendid kogesid **valu olulist vähenemist alates 4. tsüklist, mis püsis kuni 12. tsüklini** (Joonis 10).

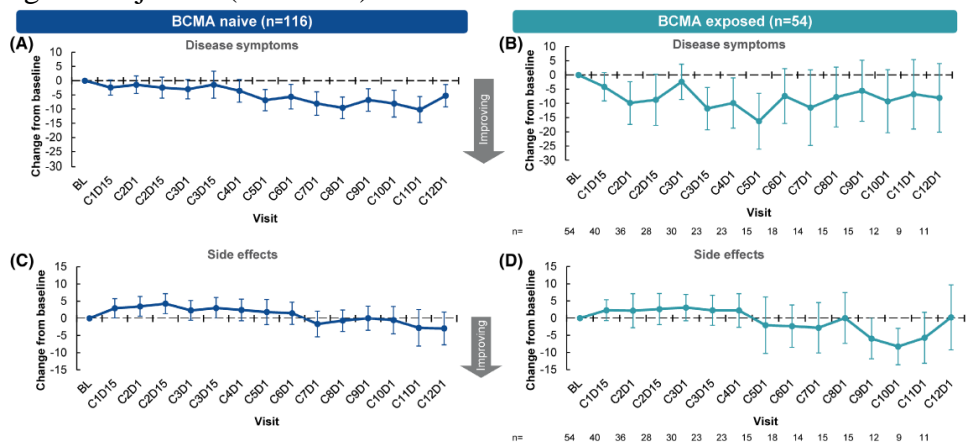
EQ-5D skoor püsis baastaseme väärtuse lähedal kuni 11. tsükli alguseni, mil esines mõningane paranemine, mis püsis järgneva kahe tsükli vältel.



Joonis 10. QLQ-30: globaalse tervisestaatuse ja valu mõju elukvaliteedile elranatamabiga ravi ajal (1.–12. tsükkel) [39]

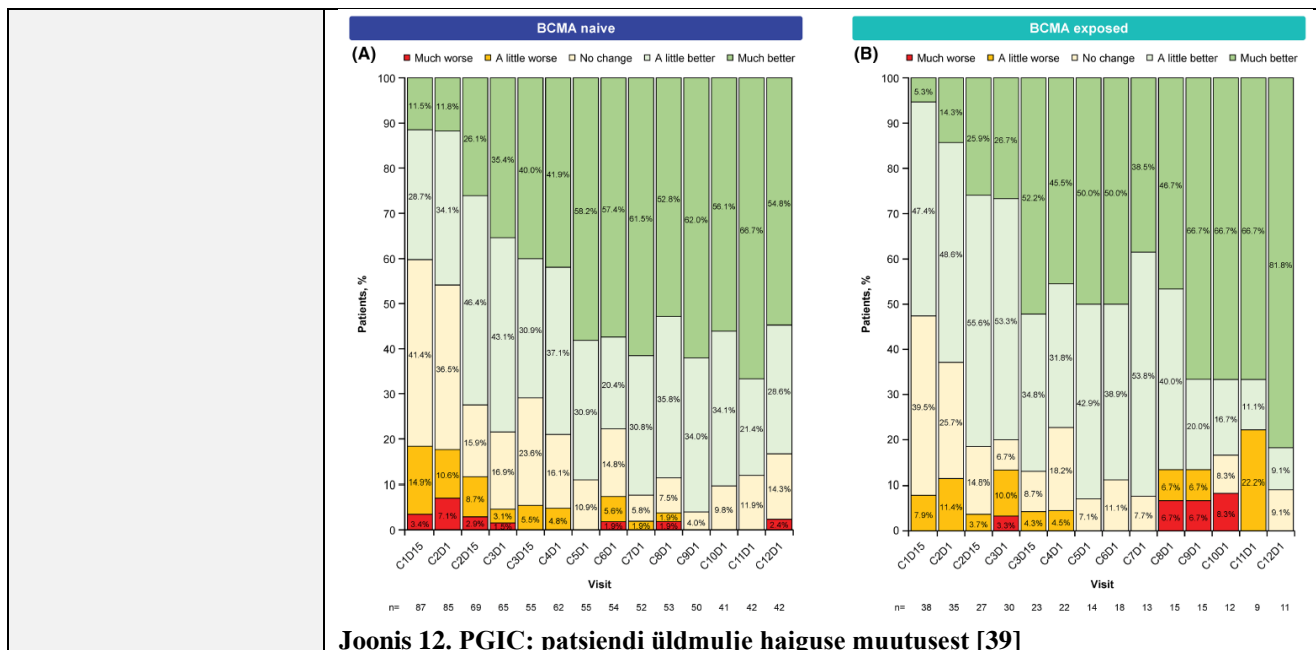
Elranatamabiga ravi foonil ilmnas 5. tsüklist **oluline paranemine haigussümptomites**, mis säilis kuni 12. tsüklini (Joonis 11).

Elranatamabravi alustamisel ilmnas kõrvaltoimete negatiivne mõju elukvaliteedile, mis kestis kuni 9. tsüklini, pärast mida naases see skoor algtaseme juurde (Joonis 11).



Joonis 11. QLQ-MY20: haigussümptomite ja kõrvaltoimete mõju elukvaliteedile elranatamabravi ajal (1.–12. tsükkel) [39]

Patsientide üldmulje hinnang haigusest (PGIC skoor) näitas, et esimese hinnangu ajal leidsid 40,2%-i BCMA-naivsetest ja 52,6%-i eelnevalt BCMA-ga ravitud patsientidest, et nende haigussümptomid on kas „natuke paremad“ või „palju paremad“. Need paranemised jätkusid läbi aja (Joonis 12).



4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

MagnetisMM-3 võrdlus välise kontrollrühmaga

See retrospektiivne kohordi uuring võrdles MagnetisMM-3 uuringu populatsiooni kohordiga kahest USA-põhisest onkoloogiapatsientide andmebaasist (COTA ja Flatiron Health ehk FH).

Võrdlusrühma jaoks valiti päris-elu andmebaasist välja patsiendid, kes vastasid MagnetisMM-3 uuringus osalemise kriteeriumidele.

MagnetisMM-3 uuringu A-kohort (BCMA-naivsed) hõlmas 123 patsienti. Sobitatud väline kontrollrühm hõlmas 239 patsienti COTA andmebaasist ja 152 patsienti FH andmebaasist.

Elranatamabi rühmas osalejate keskmine vanus oli 67,1 aastat ja 55,3% olid mehed, mis oli sarnane nii COTA (keskmine vanus, 68,0 aastat; 54,4% mehed) kui ka FH (keskmine vanus, 69,5 aastat; 52,6% mehed) patsientidel. Elranatamabi rühmas osalejatel oli veidi suurem ravikogemus (keskmiselt 5,2 eelnevat ravirida vs COTA ja FH vastavalt 4,9 ja 4,0; 70,7% olid varem saanud tüvirakkude siirdamise vs vastavalt 57,3% ja 36,2%) ja kõrgem refraktaarsuse määr (42,3%-l oli penta-refraktaarsus vs. vastavalt 18,8% ja 15,1%). Seevastu elranatamabi rühmas osalejatel oli vähem patsiente ECOG skooriga 2 (vastavalt 5,7 vs 16,3 ja 15,8% COTA ja FH puhul). Suuri erinevusi ei täheldatud kõrge tsütogeneetilise riskiga patsientide osakaalu osas (vastavalt 25,2% vs 20,5% ja 25,0%).

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

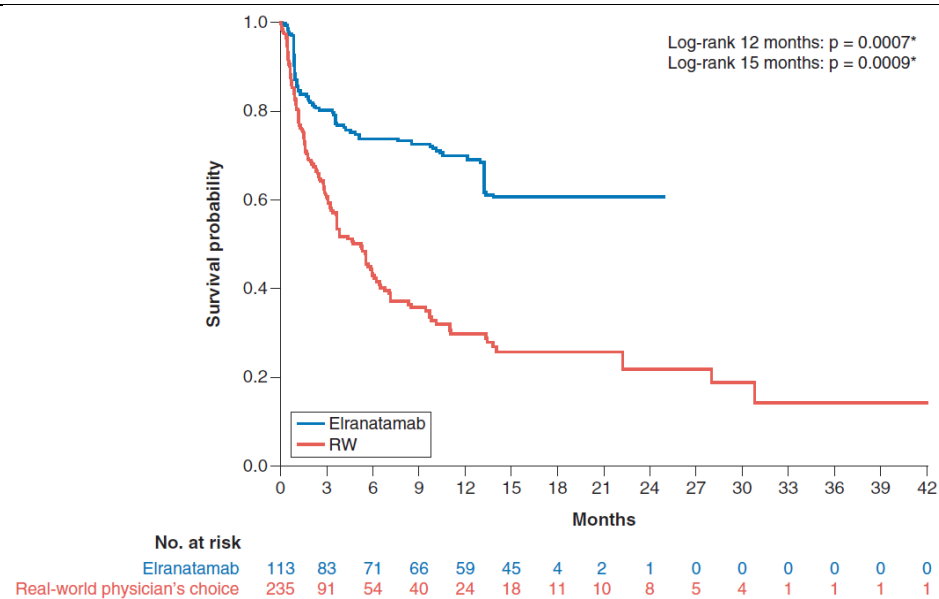
Elranatamab (vt uuringu MagnetisMM-3 kirjeldust üleval).

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud

Arsti valitud ravi (*physician's choice of treatment, PCT*).
Enim kasutatud ravid olid:

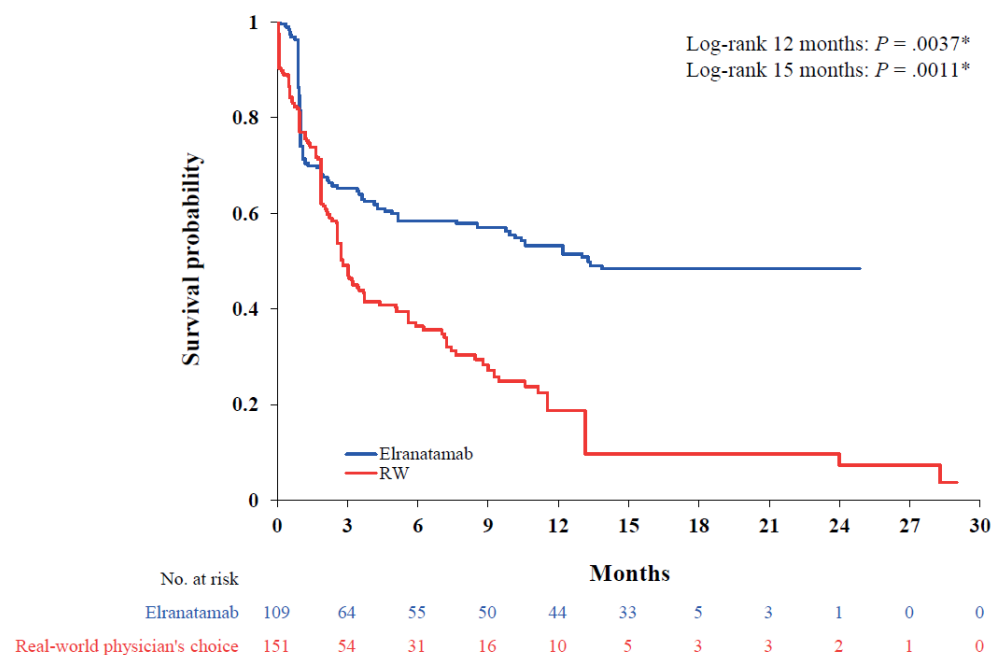
- COTA andmebaasist:

ravi/teenuse kirjeldus	<ul style="list-style-type: none"> ○ Daratumumab + pomalidomiid + deksametasoon (DPd), ○ Karfilsomiib + pomalidomiid + deksametasoon (KPd), ○ Kd+ tsüklofosfamiid ● FH andmebaasis: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kd, ○ DPd , ○ elotuzumab + pomalidomiid + deksametasoon (EPd) 																		
4.2.4 Uuringu pikkus	Retrospektiivne uuring																		
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	ORR																		
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Elranatamabiga ravitud patsiendid saavutasid oluliselt kõrgema ORR määra (61,0%) võrreldes TPC rühmadega: COTA 30,5% (suhteline risk [RR] 2,00, 95% CI 1,57-2,53; p<0,05) ja FH 30,3% (RR: 2,01; 95% CI: 1,52–2,67; p<0.05).</p> <p>Elranatamabi ORR määr püsis mõlemast võrdlusrühmast oluliselt kõrgem ka IPTW (<i>inverse probability of treatment weighted</i>) analüüsi järgi hinnatuna.</p> <div data-bbox="475 1003 1485 1350" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>Data for Figure 13: ORR Comparison</caption> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Weighting</th> <th>Elranatamab (%)</th> <th>Real-world physician's choice (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">A) COTA populatsiooniga</td> <td>Unweighted</td> <td>61.0%</td> <td>30.5%</td> </tr> <tr> <td>IPTW</td> <td>71.7%</td> <td>31.8%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B) FH populatsiooniga</td> <td>Unweighted</td> <td>61.0%</td> <td>30.3%</td> </tr> <tr> <td>IPTW</td> <td>57.4%</td> <td>30.5%</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Joonis 13. ORR: kaalumata ja IPTW-kaalutud tulemused võrdluses A) COTA populatsiooniga ja B) FH populatsiooniga * p<0,05.</p>	Population	Weighting	Elranatamab (%)	Real-world physician's choice (%)	A) COTA populatsiooniga	Unweighted	61.0%	30.5%	IPTW	71.7%	31.8%	B) FH populatsiooniga	Unweighted	61.0%	30.3%	IPTW	57.4%	30.5%
Population	Weighting	Elranatamab (%)	Real-world physician's choice (%)																
A) COTA populatsiooniga	Unweighted	61.0%	30.5%																
	IPTW	71.7%	31.8%																
B) FH populatsiooniga	Unweighted	61.0%	30.3%																
	IPTW	57.4%	30.5%																
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	PFS ja OS																		
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p><u>PFS</u> Elranatamabiga ravitud patsientidel täheldati oluliselt pikemat PFS-i kui patsientidel, keda raviti COTA andmebaasis arsti valitud raviga (Joonis 14). PFS riskisuhe (HR) oli 0,51 (95% CI: 0,37–0,71; p<0,05). Ka pärast IPTW kaalumist püsis vahe statistiliselt oluline (HR: 0,37; 95% CI: 0,22–0,64; p<0.05). Elranatamabi oluline PFS eelis esines kõikidel hinnatud ajahetkedel (9, 12, 15, 18 ja 24 kuud).</p>																		



Joonis 14. PFS - elranatamab versus arsti valitud ravi COTA andmebaasist

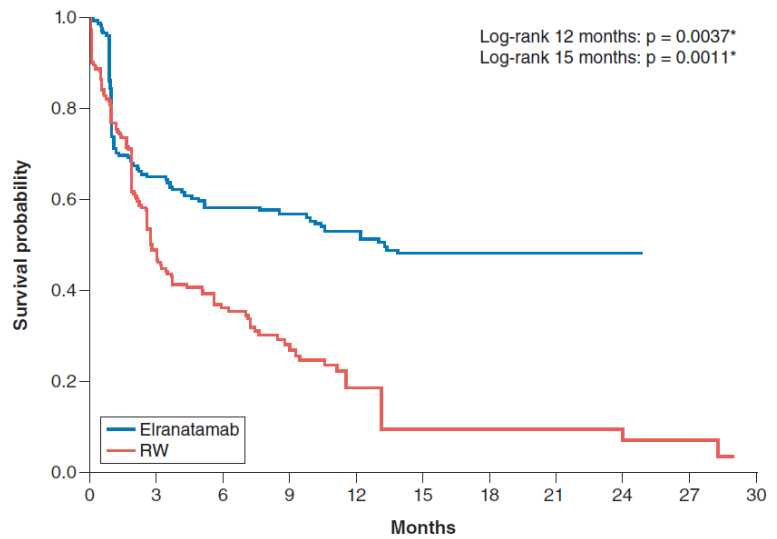
Võrdlus FH andmebaasiga teostati kasutades RMST (*restricted mean survival time*) analüüsi ning tuvastati samuti elranatamabi oluline PFS paremus (Joonis 15).



Joonis 15. PFS - elranatamab versus arsti valitud ravi FH andmebaasist

OS

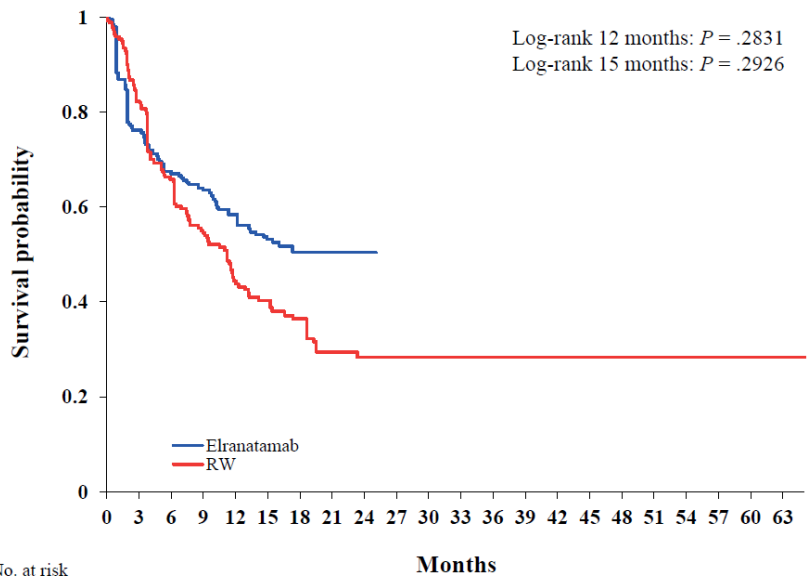
Elranatamabiga ravitud patsientidel täheldati oluliselt pikemat OS-i kui patsientidel, keda raviti COTA andmebaasist arsti valitud raviga (Joonis 16). OS riskisuhe (HR) oli 0,65 (95% CI: 0,47–0,88; $p < 0,05$). Ka pärast IPTW kaalumist püsis vahe statistiliselt oluline (HR: 0,46; 95% CI: 0,27–0,77; $p < 0,05$). Elranatamabi oluline OS eelis esines kõikidel hinnatud ajahetkedel (9, 12, 15, 18 ja 24 kuud).



No. at risk												
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Elranatamab	109	64	55	50	44	33	5	3	1	0	0	0
Real-world physician's choice	151	54	31	16	10	5	3	3	2	1	0	0

Joonis 16. OS - elranatamab versus arsti valitud ravi COTA andmebaasist

Võrdlus FH andmebaasiga teostati kasutades RMST analüüsi, kus tuvastati elranatamabi OS eelis, kuid vahe ei olnud statistiliselt oluline (Joonis 17).



No. at risk																												
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63					
Elranatamab	109	82	73	65	60	49	12	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
Real-world physician's choice	151	123	80	59	42	36	30	23	12	7	4	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1				

Joonis 17. OS - elranatamab versus arsti valitud ravi FH andmebaasist

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	-Kopsupõletik, sepsis, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon

	<ul style="list-style-type: none"> -Neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, lümfopeenia, leukopeenia -Tsütokiinide vabanemise sündroom (RS, hüpogammaglobulineemia -Söögiisu vähenemine, hüpokaleemia -Perifeerne neuropaatia, peavalu -Düspnoe, kõhulahtisus, iiveldus -Lööve, nahakuivus -Artralgia -Reaktsioon süstekohal, palavik, väsimus -Transaminaaside aktiivsuse suurenemine
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	<ul style="list-style-type: none"> -Febriilne neutropeenia -Hüpofosfateemia -Immuunefektorrakkudega seostatud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)
Rasked kõrvaltoimed	CRS, ICANS
Võimalikud tüsistused	-

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)

ELREXFIO't saavatel patsientidel võib tekkida CRS, sh eluohtlikud või surmaga lõppevad reaktsioonid. CRS esines 57,9% soovitatava annustamisskeemi järgi ELREXFIO't saanud patsientidest; enamasti 1. või 2. raskusastmega. Enamikul patsientidest tekkis CRS pärast esimest tiitritavat annust (43,2%) või teist tiitritavat annust (19,1%); 7,1% patsientidest tekkis CRS pärast ravi esimest täisannust ja 1,6% patsientidest pärast järgmist annust. CRS retsidiveerus 13,1% patsientidest. CRS-i avaldumiseni kulunud mediaanaeg oli kaks päeva (vahemik 1...9 päeva) pärast viimast manustatud annust, mediaankestus oli 2 päeva (vahemik 1...19 päeva).

CRS-i tekkeriski vähendamiseks tuleb ravi alustada tiitritava annustamisskeemi järgi ja seetõttu tuleb patsiente pärast ELREXFIO manustamist jälgida. CRS-i tekkeriski vähendamiseks tuleb enne kolme esimest annust manustada premedikatsiooniks kasutatavaid ravimpreparaate (vt ka punkt 6.1). Patsiente tuleb juhendada CRS-i kliiniliste nähtude ja sümptomite tekkimisel pöörduma erakorralise meditsiini osakonda.

CRS-i esimeste nähtude avaldumisel tuleb ravi ELREXFIO'ga kohe katkestada ja patsiente hinnata hospitaliseerimisvajaduse suhtes. CRS-i tuleb ravida ravimiomaduste kokkuvõttes esitatud soovitude kohaselt ja edasist ravi tuleb kaaluda tervishoiuasutuse siseste suuniste järgi. Tuleb kasutada CRS-i asjakohast toetavat ravi (sh, kuid mitte ainult, palavikualandajad, vedeliku intravenoosne manustamine, vasopressorid, IL-6 või IL-6 retseptori inhibiitorid, lisahapnik jne). Dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni (DIK), hematoloogiliste parameetrite, samuti kopsu-, südame-, neeru- ja maksafunktsiooni jälgimiseks tuleb kaaluda laboratoorsete analüüside tegemist.

Neuroloogiline toksilisus, sh ICANS

Pärast ravi ELREXFIO'ga võib tekkida tõsine või eluohtlik neuroloogiline toksilisus, sh ICANS. Ravi ajal tuleb patsiente jälgida neuroloogilise toksilisuse nähtude ja sümptomite (nt teadvuse taseme alanemine, krambihood ja/või motoorne nõrkus) suhtes. Patsiente tuleb juhendada neuroloogilise toksilisuse kliiniliste nähtude ja sümptomite tekkimisel pöörduma erakorralise meditsiini osakonda. ICANS-i esines 3,3% soovitatava annustamisskeemi järgi ELREXFIO't saanud patsientidest; 1. astme ICANS tekkis 0,5%, 2. astme ICANS 1,6% ja 3. astme ICANS 1,1% patsientidest. Enamikul

patsientidest tekkis ICANS pärast esimest tiitritavat annust (2,7%), 1 patsiendil (0,5%) tekkis ICANS pärast teist tiitritavat annust ja ühel patsiendil (0,5%) tekkis ICANS pärast järgmist annust. ICANS retsidiiveerus 1,1% patsientidest. ICANS-i avaldumiseni kulunud mediaanaeg oli kolm päeva (vahemik 1...4 päeva) pärast viimast manustatud annust, mediaankestus oli kaks päeva (vahemik 1...18 päeva). ICANS võib avalduda samaaegselt CRS-iga, pärast CRS-i taandumist või ilma CRS-ita.

Neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS-i esimese nähu ilmnemisel tuleb ravi ELREXFIO'ga katkestada ja kaaluda neuroloogilist hindamist. Neuroloogilise toksilisuse (nt ICANS) üldise ravi soovitusel on antud ravimiomaduste kokkuvõttes.

ICANS-i tekkevõimaluse tõttu tuleb patsientidel soovitada tiitritava annustamisskeemi ajal ning 48 tunni jooksul pärast mõlema (2) tiitritava annuse manustamist ja mis tahes uue neuroloogilise sümptomi tekkimisel mitte juhtida sõidukeid ega käsitseda potentsiaalselt ohtlikke masinaid.

Infektsioonid

ELREXFIO'ga ravitud patsientidel on teatatud rasketest, eluohtlikest või surmaga lõppenud infektsioonidest. ELREXFIO'ga ravi ajal on esinenud uusi viirusinfektsioone või viirusinfektsioonide reaktivatsioone. ELREXFIO'ga ravi ajal on esinenud ka progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (PML).

Aktiivsete infektsioonidega patsientidel ei tohi ravi alustada. Enne ELREXFIO'ga ravi alustamist ja selle ajal tuleb patsiente jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ja teha asjakohast ravi. Infektsiooni raskusastmest lähtuvalt tuleb ravi ELREXFIO'ga katkestada. Kaaluda tuleb profülaktiliste antimikroobsete ja antiviraalsete ravimite manustamist tervishoiuasutuse siseste suuniste kohaselt.

Neutropeenia

ELREXFIO'ga ravitud patsientidel on teatatud neutropeeniast ja febrilsest neutropeeniast. Enne ELREXFIO'ga ravi alustamist ja perioodiliselt selle ajal tuleb teha kliinilise vere analüüsi. Neutropeeniaga patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude suhtes. Tervishoiuasutuse siseste suuniste kohaselt tuleb teha toetavat ravi. ELREXFIO'ga ravi tuleb katkestada ajutiselt või lõplikult vastavalt ravimiomaduste kokkuvõttele.

Hüpogammaglobulineemia

ELREXFIO't saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemiast. Ravi ajal tuleb jälgida immunoglobuliinide sisaldust. Kui IgG sisaldus väheneb alla 400 mg/dl, tuleb kaaluda ravi subkutaanse või intravenoosse immunoglobuliiniga (IVIG) ja patsiente tuleb ravida tervishoiuasutuse siseste suuniste kohaselt, sh rakendada ettevaatusabinõusid infektsioonide vältimiseks ja teha profülaktilist antimikroobset ravi.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

-

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.

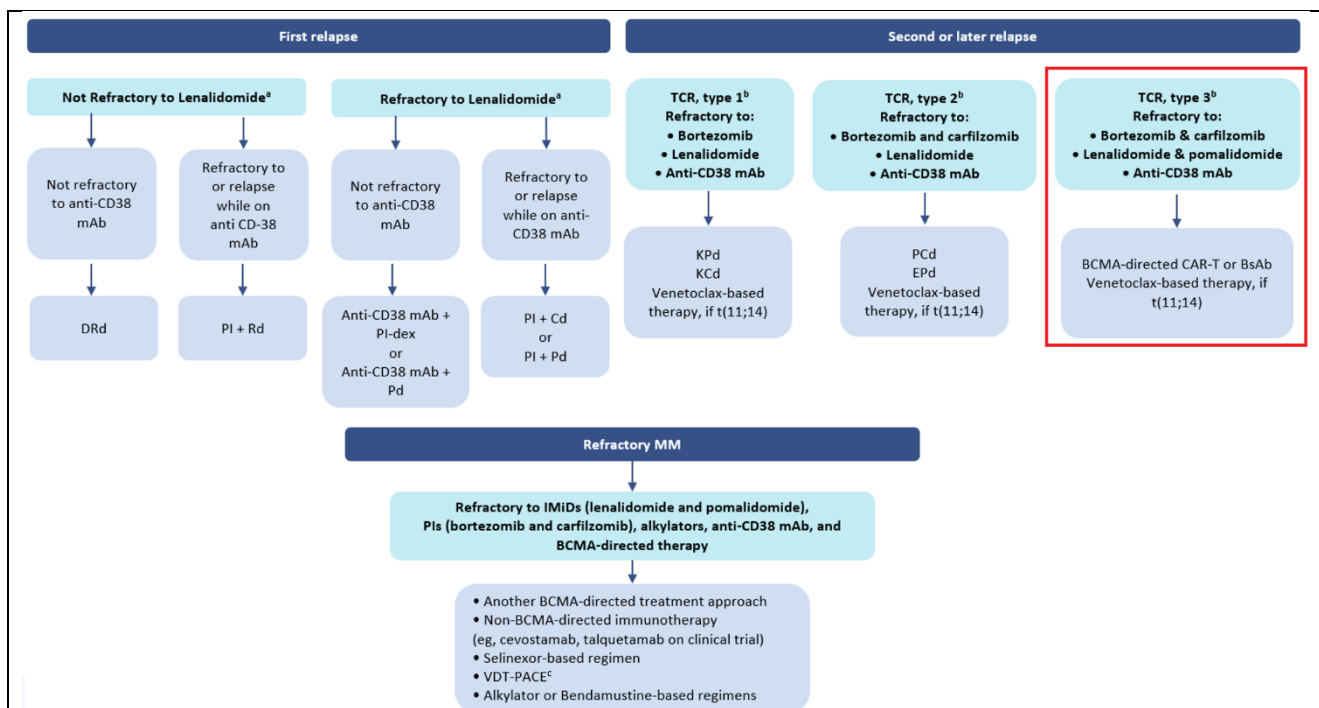
Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
1. Tervishoiuteenus	238R - Daratumumab	Sisaldab daratumumabi kombinatsiooni bortesomiibiga hulgemüeloomi raviks täiskasvanud patsiendil, keda on eelnevalt ravitud bortesomiibil põhineva raviskeemiga ja IMiD põhineva raviskeemiga.
2. Tervishoiuteenus	296R – Iksasomiib + lenalidomiid	RRMM raviks täiskasvanud patsientidel.
3. Soodusravim	Pomalidomiid	Kombinatsioonis deksametasooniga progresseerunud või RRMM raviks täiskasvanutel, kelle eelnevad raviskeemid on sisaldanud bortesomiibi, talidomiidi (ainult vereloome tüvirakkude siirdamise näidustusega patsiendid) ja lenalidomiidi, kuid kelle haigus on viimase ravikuuri ajal või 6 kuud pärast ravi lõpetamist progresseerunud või retsidiveerunud ning patsient on heas üldseisundis (funktsionaalne klass 0-2 ECOG järgi).

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

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

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. NCCN (versioon 1.2025) [41]	2024	Elranatamab on soovitatud eelistatud valikuna pärast vähemalt nelja eelnevat ravi, sh anti-CD38, PI ja IMiD.	2A
		<p>TCE populatsiooni soovitused <u>Eelistatud valikud</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 eelnevat ravi: CAR T-raku ravi (ciltacabtagene autoleucel; idecabtagene vicleucel) • 4 eelnevat ravi (sh anti-CD38, PI ja IMiD): Bispetsiifilised antikehad (talquetamab, teklistamab) <p><u>Muud soovitatud valikud</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustiin • Bendamustiin+dekstametasoon + (bortesomiib või karfilsomiib või lenalidomiid) • Kõrges annuses või fraktsioneeritud tsüklofosfamiid 	Kõik soovitused on 2A.

		<ul style="list-style-type: none"> • Pärast vähemalt nelja ravi, kus refraktaarsus esines vähemalt 2 PI ja 2 IMiD suhtes ning ühe anti-CD38 suhtes: selineksor+deksametasoon 	
2. EHA-ESMO [42]	2021	Elranatamab ei sisaldus juhises.	
		<ul style="list-style-type: none"> • Selineksor+deksametasoon • Belantamab mafodotiin 	IIB IIB
3. mSMART (<i>Mayo Stratification for Myeloma and Risk-adapted Therapy guidelines</i>) [43]	2023	BCMA-suunatud bispetsiifilise antikeha (BsAb) ehk elranatamabi ravi on soovitatud RRMM raviks, mis ei allu bortesomiib+karfilsomiib, lenalidomiid+pomalidomiid ega anti-CD38 ravile.	N/A
		<u>Alternatiivina elranatamabile on soovitatud:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Venetoklaksi-põhine ravi patsientidele, kellel on t(11;14) translokatsioon <u>Muud soovitatud valikud refraktaarsele haigusele:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Talquetamab • Muu BCMA-suunatud ravi • Muu immuunravi (kliinilises uuringus osalemine) • Selineksori-põhine skeem • VDT-PACE • Alkulaatori või bendamustiini-põhine skeem 	N/A



Joonis 18. mSMART juhend RRMM raviks

Lühendid: ASCT, autoloogne tüvirakkude siirdamine, BCMA, B-rakkude küpsemise antigeen; BsAb, bispetsiifiline antikeha; CAR T, kimäärse antigeeni retseptori T-rakk; Cd, tsüklofosfamiid + deksametasoon; CD38, diferentseerumise klaster 38; CVAD, tsüklofosfamiid + vinkristiin + doksorubitsiin + deksametasoon; dex, deksametasoon; DRd, daratumumab + lenalidomiid + deksametasoon; EPd, elotuzumab + pomalidomiid + deksametasoon; IMiD, immuunmoduleeriv ravim; KPd, karfilsomiib + tsüklofosfamiid + deksametasoon; Kd, karfilsomiib + pomalidomiid + deksametasoon; Kd, Kd + tsüklofosfamiid; Kd, Kd + elotuzumab + pomalidomiid + deksametasoon; PI, proteasoomi inhibiitor; Rd, lenalidomiid + deksametasoon; TCR, kolmik-klass refraktaarne; VDT-PACE, bortesomiib + deksametasoon + talidomiid + tsisplatiin + doksorubitsiin + tsüklofosfamiid + etoposiid.

^a Pääste (*salvage*) ASCT kaaluda patsientidel, kes on ASCT-sobilikud ja kes ei ole saanud siirdamist.

^b ASCT on valik, kui patsient on sobilik ja siirdamine on teostatav. Kui patsient on teadaolevalt daratumumabi monoravi-refraktaarne, on soovitatud elotuzumab.

^c VDT-PACE asemel võib kasutada CVAD või sarnast skeemi vanematel või halvema üldseisundiga patsientidel.

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Elranatamab võrreldes standardraviga

Elranatamabi keskne uuring MagnetisMM-3 oli üherühmaline. Võrdlevate andmete saamiseks versus standardraviga (arsti valitud ravi) teostati kaudne võrdlus välise päris-elu kontrollrühmaga, mis põhines kahele USA onkoloogia-andmebaasile (COTA ja Flatiron Health ehk FH). COTA ja FH andmebaasidest võeti välja nende patsientide andmed, kes vastasid MagnetisMM-3 uuringus osalemise kriteeriumidele. Enmikasutatud arsti valitud ravid olid daratumumab + pomalidomiid + deksametasoon (DPd), karfilsomiib + pomalidomiid + deksametasoon (KPd), Kd + tsüklofosfamiid, Kd, ja elotuzumab + pomalidomiid + deksametasoon.

Võrdluse tulemused on publitseerinud Costa jt (2024) [38]. Võrdlus näitas, et **elranatamabiga saavutatakse oluliselt kõrgem ravivastuse määr (ORR) kui arsti valitud raviga** (elranatamab 57,4-71,7%; võrdlusravi 30,5-31,8%). Suhteline risk (RR) versus COTA populatsioon oli 2,00 ja versus FH populatsioon 2,01 (mõlemad võrdlused **p<0,05**).

Elranatamabi ravivastused olid püsivad: 68,8% elranatamabiga ravitud patsientidest säilis ravivastus 18-kuulise jälgimisperioodi järel [37].

Elranatamabiga saavutati statistiliselt oluliselt pikem progressioonivaba elulemus. Elranatamabi mediaan PFS oli 17,2 kuud. Progressiooni või surma riskisuhe (HR) võrreldes COTA populatsiooniga oli 0,51 (95% CI: 0,37–0,71; **p<0,05**) ehk elranatamab vähendas progressiooni või surma riski 49% võrra. Võrreldes FH populatsiooniga oli 15-kuu PFS määr elranatamabiga statistiliselt oluliselt kõrgem (p=0,0011).

Elranatamabiga saavutati statistiliselt oluliselt pikem üldine elulemus. Elranatamabi mediaan OS 21,9 kuud. Surma HR võrreldes COTA populatsiooniga oli 0,65 (95% CI: 0,47–0,88; **p<0,05**) ehk elranatamab vähendas surma riski 35% võrra. Võrreldes FH populatsiooniga oli 15-kuu OS määr elranatamabi kasuks, kuid vahe ei olnud statistiliselt oluline (p=0,2926).

Standardravi efektiivsus TCE RRMM ravis päriselu uuringus Locommotion

Standardravi efektiivsust eelnevalt kolme ravimklassiga ravitud RRMM patsientidel on uuritud rahvusvahelises edasivaatavas jälgimisuuringus **Locommotion** [8]. Uuringu lõpliku analüüsi tulemused mediaanse jälgimisajaga 26,4 kuud esitleti Euroopa Hematoloogia Seltsi (EHA) 2023. aasta kongressil.

Uuring kaasas 248 patsienti mediaanvanusega 68 aastat ja kes olid saanud mediaanselt neli eelnevat ravirida (vahemik 2–13). 73,4% patsiente olid kolmele ravimklassile refraktaarsed, 92,3% olid refraktaarsed eelneva ravirea suhtes ja 64,5% olid eelnevalt läbinud tüvirakkude siirdamise (SCT).

Reaalelus kasutatud raviskeemide lai ulatus näitas, et selge ravistandard puudub: Locommotion uuringu raames määratud esimene raviliin hõlmas 91 unikaalset raviskeemi, 65,3% patsiente said ≥ 3 ravimit ja 2,4% said SCT; BCMA-sihtmärgistatud ravi kasutati 2,8% juhtudel. Mediaanne ravikestus oli 4,0 kuud (vahemik 0,1–33,6 kuud). Täiendavas ravireas kasutati 79 erinevat raviskeemi ning mediaanne ravikestus oli 2,8 kuud (vahemik 0–29,7), sealhulgas BCMA-sihtmärgistatud ravi kasutati 24,2% juhtudel.

Locommotion tulemused on esitatud allolevas tabelis. ORR tulemus 31,9% on sarnane USA COTA ja FH andmebaasides nähtule (30,5–31,8%). Locommotion uuringu standardraviga saavutatud PFS tulemus on pea neli korda lühem kui elranatamabi MagnetisMM-3 uuringus (4,6 vs 17,2 kuud) ning OS tulemus on 1,6 korda lühem kui MagnetisMM-3 uuringus (13,8 vs 21,9 kuud)

Tabel 4. Päriselu uuringu Locommotion tulemused, eelnevalt 3 ravimklassiga ravitud RRMM patsiendid [8]

Tulemusnäitaja	Tulemus (95% CI)
ORR	31,9% (26,1–38,0)
Ravivastuse kestus, mediaan	7,4 kuud (4,9–11,1)
PFS, mediaan	4,6 kuud (3,6–5,6)
OS, mediaan	13,8 kuud (10,8–17,0)
12-kuu PFS	21,0% (15,3–27,3)
24-kuu PFS	10,5% (6,1–16,3)
12-kuu OS	53,4% (46,7–59,6)
24-kuu OS	33,7% (27,3–40,2)
mPFS2	10,8 kuud (8,4–13,0)

Elranatamab võrreldes teklistamabiga

2024. aastal on menetluses taotlus teklistamabi lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu, seega esitame ka elranatamabi ja teklistamabi kaudse võrdluse andmed.

Võrdluse tulemused on publitseerinud Mol jt (2024) [44].

Kaudne võrdlus kasutas MAIC (*matching adjusted indirect comparison*) metoodikat. Elranatamabi andmed võeti MagnetisMM-3 uuringust ning teklistamabi andmed MajesTEC-1 uuringust. Mõlemas uuringus olid kõik (100%) patsiendid eelnevalt kolme ravimiklassiga ravitud (TCE) ja ligikaudu 70% patsientidest olid viie ravimiklassiga ravitud. MagnetisMM-3 uuringus oli suurem osakaal patsiente, kes oli kolme ravimiklassi suhtes refraktaarsed (97% vs teklistamabi uuringus 78%) ja kellel oli ekstramedullaarne haigus ehk EMD (vastavalt 28% vs 17%) (Tabel 5).

Baasjuhtumist kohandati elranatamabi populatsiooni järgmiste näitajate osas: vanus (≥ 75 aastat), sugu (ainult OS-i puhul), keskmine aeg esmadiagnoosimisest, ISS staadium, kõrge riskiga tsütogeneetika, EMD, eelnevate raviridade arv, ECOG-staatus, kokkupuude viie ravimiklassiga ja penta-refraktaarsus.

Tabel 5. Patsientide demograafia ja algnäitajad

	MagnetisMM-3 (cohort A; n = 116)	Majestec-1 (n = 165)
Age, median, years	68	64
≥ 75 years	18%	15%
Sex, male	55%	58%
Median time since diagnosis, years	6.2	6.0
High-risk cytogenetics	27%	23%
ISS risk stage		
Stage I	30%	52%
Stage II	37%	35%
Stage III	20%	12%
ECOG status		
0	39%	33%
1	61%	67%
Extramedullary disease	28%	17%
Number of prior lines, median	5	5
>3 lines of therapy	79%	74%
Refractory/exposure status		
Triple-class refractory ^a	97%	78%
Penta-drug refractory	41%	30%
Penta-drug exposed	71%	70%

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: International Staging System.

^aTriple-class refractory status was not possible to adjust for in the MAIC due to the small size of the resulting ESS.

Tulemused

Peamised tulemusnäitajad olid ORR, PFS ja OS.

Elranatamabiga saavutati oluliselt kõrgem ORR määr. MAIC kohandatud analüüsi tulemuses oli elranatamabi ORR määr 75,3% ja teklistamabil 63,0%. Šansside suhe (*odds ratio*, OR) oli 1,79 (95% CI 1,01-3,19), statistiliselt oluline vahe elranatamabi kasuks (Tabel 6).

Täieliku või parema ravivastuse määr oli elranatamabi rühmas arvuliselt kõrgem, kuid vahe ei olnud statistiliselt oluline (vastavalt 43,0% vs 39,4%; OR 1,16; 95% CI 0,69-1,96)

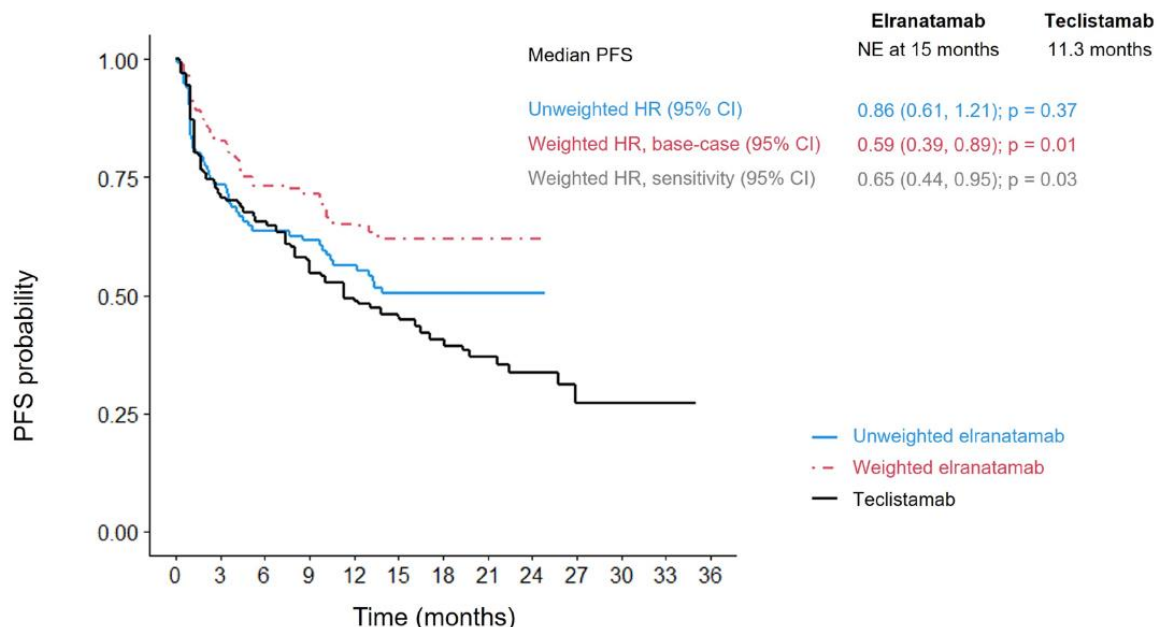
Tabel 6. ORR tulemused võrreldes teklistamabiga

Analysis	Elranatamab	Teklistamab	ESS (n)	Rate difference (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
ORR					
Naïve comparison	62.1%	63.0%	116	-0.96 (-12.46, 10.54)	0.96 (0.59, 1.57)
Base case	75.3%	63.0%	75	12.30 (0.70, 23.90)	1.79 (1.01, 3.19)
Sensitivity analysis	75.5%	63.0%	89	12.44 (1.28, 23.60)	1.80 (1.04, 3.14)
≥CR rate					
Naïve comparison	36.2%	39.4%	116	-3.19 (-14.68, 8.31)	0.87 (0.53, 1.43)
Base case	43.0%	39.4%	75	3.63 (-9.08, 16.33)	1.16 (0.69, 1.96)
Sensitivity analysis	43.1%	39.4%	89	3.70 (-8.50, 15.89)	1.16 (0.70, 1.93)

CI: confidence interval; ESS: effective sample size; ORR: objective response rate; CR: complete response.

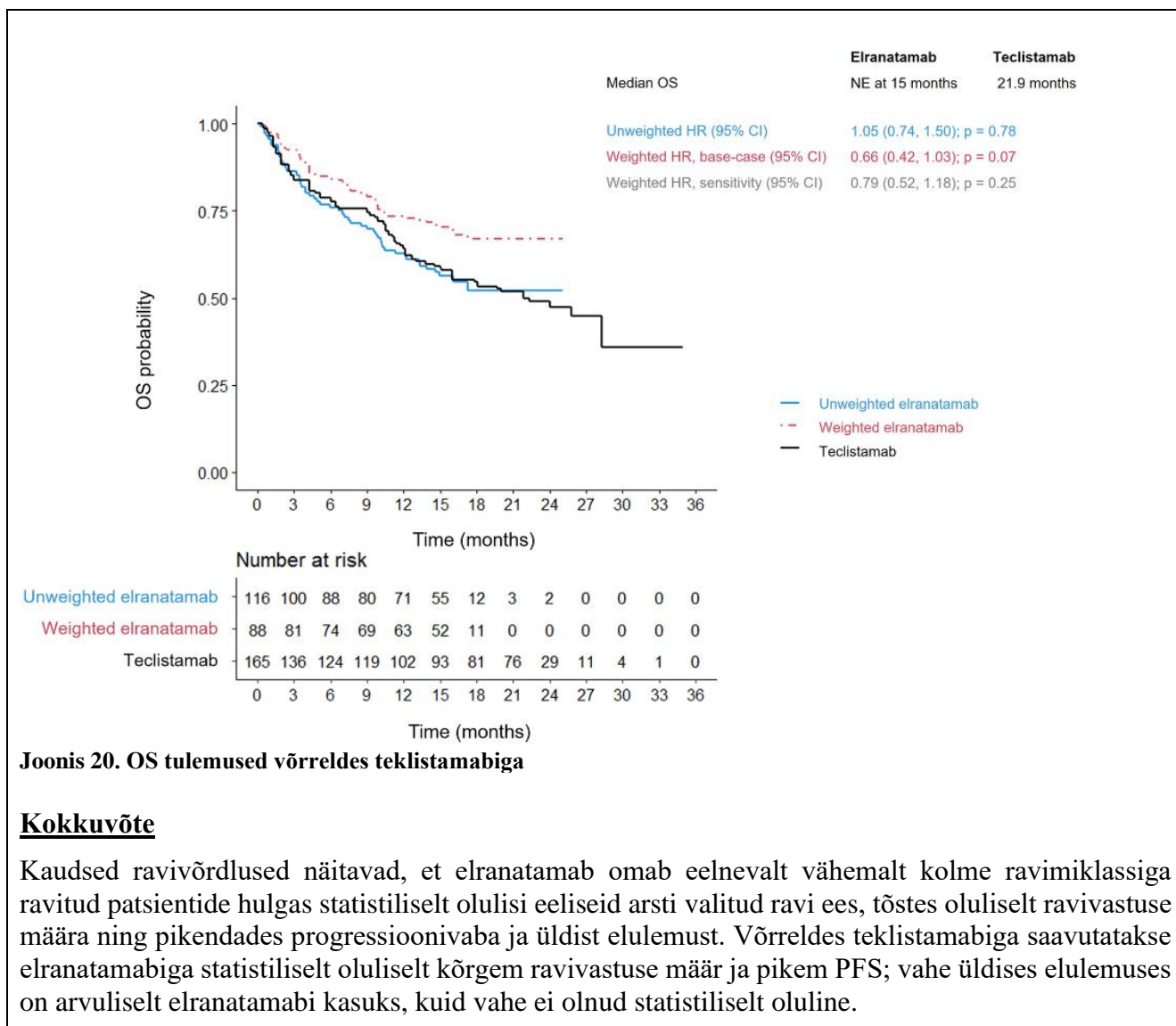
Bold values denote statistical significance. Response outcome data for elranatamab and teklistamab from MagnetisMM-3 and MajesTEC-1 are based on a similar length of follow-up (14.7 and 14.1 months, respectively). *n* represents the ESS. ESS is the number of independent, non-weighted individuals needed for an estimate with the same precision as the weighted sample estimate. The ESS increased in the sensitivity analysis compared to the base case, due to the imputation of the missing values.

Elranatamabiga saavutati oluliselt pikem PFS. Elranatamabi mediaan PFS oli 15. kuul saavutamata, samas kui teklistamabi mediaan PFS oli 11,3 kuud. MAIC kohandatud analüüsi tulemuses oli elranatamabi PFS riskisuhe 0,59 (95% CI 0,39-0,89; **p=0,01**), näidates statistiliselt oluliselt pikemat progressioonivaba elulemust (Joonis 19).



Joonis 19. PFS tulemused võrreldes teklistamabiga

Elranatamabi ja teklistamabi OS tulemused ei olnud statistiliselt oluliselt erinevad, kuid olid trendiga elranatamabi kasuks. Elranatamabi mediaan OS oli 15. kuul saavutamata, samas kui teklistamabi mediaan OS oli 21,9 kuud. MAIC kohandatud analüüsi tulemuses oli elranatamabi OS riskisuhe 0,66 (95% CI 0,42-1,03; p=0,07), olles arvuliselt elranatamabi kasuks, kuid vahe ei olnud statistiliselt oluline (Joonis 20).



Joonis 20. OS tulemused võrreldes teklistamabiga

Kokkuvõte

Kaudsed ravivõrdlused näitavad, et elranatamab omab eelnevalt vähemalt kolme ravimiklassiga ravitud patsientide hulgas statistiliselt olulisi eeliseid arsti valitud ravi ees, tõstes oluliselt ravivastuse määra ning pikendades progressioonivaba ja üldist elulemust. Võrreldes teklistamabiga saavutatakse elranatamabiga statistiliselt oluliselt kõrgem ravivastuse määr ja pikem PFS; vahe üldises elulemuses on arvuliselt elranatamabi kasuks, kuid vahe ei olnud statistiliselt oluline.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Ravi peab alustama ja jälgima hulgimüeloomi ravis kogenud arst.

Enne ravi alustamist tuleb teha kliinilise vere analüüs. Välistada tuleb aktiivsete infektsioonide võimalus ja/või rasestumisvõimelistel naistel raseduse võimalus.

Soovitatav premedikatsioon

CRS-i tekkeriski vähendamiseks tuleb järgmist premedikatsiooni manustada ligikaudu 1 tund enne ELREXFIO kolme esimest annust, sh tiitritavat 1. annust, tiitritavat 2. annust ja ravi esimest täisannust:

- paratsetamooli 500 mg suukaudselt (või võrdväärset ravimit)
- deksametasooni 20 mg suukaudselt või intravenoosselt (või võrdväärset ravimit)
- difenhüdramiini 25 mg suukaudselt (või võrdväärset ravimit)

Kaaluda tuleb profülaktiliste antimikroobsete ja antiviraalsete ravimite manustamist tervishoiuasutuse siseste suuniste kohasel.

Elranatamabi manustamine

Elranatamabi subkutaanse süste peab manustama asjakohase väljaõppe saanud meditsiinitöötaja, kellel on juurdepääs nõuetekohastele meditsiiniseadmetele, millega saab ravida raskeid kõrvaltoimeid, sh CRS ja ICANS.

Soovitavad annused on tiitritavad annused 12 mg 1. päeval ja 32 mg 4. päeval, millele järgneb ravi

täisannus 76 mg igal nädalal 2. kuni 24. nädalani (vt Tabel 7). Patsientidel, keda on ravitud vähemalt 24 nädalat ja kellel on tekkinud ravivastus, tuleb manustamiste vahelist intervalli pikendada kahe nädalani. Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Pärast mõlema tiitritava annuse manustamist tuleb 48 tunni jooksul patsiente jälgida CRS-i ja ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes ja patsiente tuleb juhendada jääma tervishoiuasutuse lähedusse. CRS-i ja ICANS-i esinemise korral tuleb patsiente ravida vastavalt ravimiomaduste kokkuvõttes toodud soovitudele ning vastavalt kas elranatamabi ravi katkestada kuni kõrvaltoime taandumiseni või ravi lõpetada.

Tabel 7. ELREXFIO annustamisskeem

Annustamisskeem	Nädal/päev	Annus	
Tiitritav annus ^{a, b}	1. nädal: 1. päev	1. tiitritav annus	12 mg
	1. nädal: 4. päev	2. tiitritav annus	32 mg
Üks kord nädalas manustamine ^{a, c, d}	2. kuni 24. nädal: 1. päev	ravi täisannus	76 mg üks kord nädalas
Manustamine iga 2 nädala järel ^{d, e}	alates 25. nädalast: 1. päev	ravi täisannus	76 mg üks kord iga kahe nädala järel

- a. Enne ELREXFIO kolme esimese annuse manustamist tuleb manustada premedikatsiooniks kasutatavad ravimpreparaadid.
- b. Esimese tiitritava annuse (12 mg) ja teise tiitritava annuse (32 mg) manustamise vahele peab jääma vähemalt 2 päeva.
- b. Teise tiitritava annuse (32 mg) ja ravi esimese täisannuse (76 mg) manustamise vahele peab jääma vähemalt 3 päeva.
- d. Annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 6 päeva.
- e. Nende patsientide puhul, kellel tekkis ravivastus.

Märkus. Soovitused ravi uuesti alustamiseks ELREXFIO[®]ga pärast annuse manustamisega hilinemist vt tabel 5.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Põhja-Eesti Regionaalhaigla Tartu Ülikooli Kliinikum
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Tiitrimise perioodil (5 päeva) statsionaarselt. Säilitusannus ambulatoorselt.
7.3 Raviarve eriala	Hematoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Patsiente tuleb ravida kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	Vajadus puudub.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek
Teenuseosutaja on valmis kohe teenust osutama.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviastutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		1 annus arve kohta	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	10	25	250
2. aasta	12	25	300
3. aasta	14	25	350
4. aasta	15	25	375
9.3 Prognoosi aluse selgitus			
<i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>Vastavalt varasemalt esitatud hulgemüeloomi neljanda rea ravi taotlustele [14,15] on ravivajaduseks prognoositud 9-13 patsienti aastas. Taotleja konsulteeris erialaspetsialistiga, kes hindas et tänane ravivajadus on mõnevõrra tõusnud: 10-15 patsienti aastas.</p> <p>Elrexfio't manustatakse tiitrimise järgselt üks kord nädalas. Patsientidel, keda on ravitud vähemalt 24 nädalat ja kellel on tekkinud ravivastus, tuleb manustamiste vahelist intervalli pikendada kahe nädalani.</p> <p>Kliinilises uuringus MagnetisMM-3 oli mediaan ravipikkus 5,6 ehk keskmiselt 24 nädalat. Seega on arvestatud, et 1 patsient vajab ravi vältel kokku 25 annust: 2 tiitrimisannust ja keskmiselt 23 täisannust. Tiitrimisannuste jaoks kasutatakse kokku kaks 44 mg viaali. Iga säilitusannuse jaoks kasutatakse üks 76 mg viaal. Kuna 44 mg viaalid on madalama hinnaga kui 76 mg viaalid, siis</p>			

teeme ettepaneku lisada rakendustingimus, et esimesed kaks annust kompenseeritakse koefitsiendiga 0,58, kajastamaks tiitrimisannuste madalamat kulu.

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>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Hematoloogia</i>	80
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Hematoloogia</i>	20

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Tiitrimise periood: Sisehaigused 2065, 5 päeva Säilitusravi: Eriarsti korduv vastuvõtt 3004
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või Tervishoiuteenused päevaravis 3075 või Sisehaigused 2065
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Uus teenus asendab osaliselt olemasolevaid raviskeeme: 238R – Daratumumab 293R – Karfilsomiib 296R – Iksasomiib Soodusravimite loetelu: pomalidomiid
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Uusi ravijuhtusid ei lisandu.
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> .	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	Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist

märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u>	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> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	-
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitatakse müügiloahoidja poolt eraldi.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Esitatakse müügiloahoidja poolt eraldi.

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

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
CADTH [45]	2024	<p>Taotletava elranatamabi hinnaga ja kõigi muude ravimikulude avalike hindadega oli elranatamabi ICER 208 582 dollarit QALY kohta, võrreldes arsti valitud raviga. Selle ICER-i juures ei ole elranatamab kulutõhus, QALY maksevalmidus (<i>willingness to pay</i>, WTP) on 50 000 dollarit. Selleks et elranatamabi saaks kulutõhusaks pidada, on vaja hinda alandada 72% võrra. Elranatamabi kulu ei tohiks ületada teklistamabi.</p> <p>CADTH andis positiivse otsuse elranatamabi hüvitamiseks RRMM-ga täiskasvanud patsientidel, kes on saanud vähemalt 3 eelnevat ravi, sealhulgas PI, IMiD ja anti-CD38 ja kellel on ilmnunud haiguse progresseerumine viimase ravi ajal ja kellel puudub eelnev kokkupuude B-rakkude küpsemise antigeeni (BCMA) suunatud raviga.</p>

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

Omaosalus ei ole põhjendatud.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus	Puudub. Teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogia eriala personal, kes on pädev
---	--

	bioloogilise ravi ning võimalike ravitüsistuste üksikasjades.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Puudub. Ravi lõpetatakse haiguse progresseerumisel või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimisel.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Ei.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused	
<p>Elranatamab on näidustatud monoteeraapiana retsidiveeruva ja refraktaarse hulgmüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kes on varem saanud vähemalt kolme ravi, sh ühe immunomoduleeriva ravimi, ühe proteasoomi inhibiitori ja ühe CD38-vastase antikehaga, ning kellel on haigus viimase ravi ajal progresseerunud.</p>	

13. Kasutatud kirjandus

1. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016;30: 1005–1017. doi:10.1038/leu.2015.356
2. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117: 4691–4695. doi:10.1182/blood-2010-10-299487
3. Madduri D, Hagiwara M, Parikh K, Pelletier C, Delea TE, Kee A, et al. Real-world treatment patterns, healthcare use and costs in triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma patients in the USA. *Future Oncol Lond Engl*. 2021;17: 503–515. doi:10.2217/fon-2020-1003
4. Varughese P, Smith R, Xue M, Dorrow N, Hoge C, Maiese EM, et al. Real-world treatment patterns and outcomes of triple-class treated patients with multiple myeloma in the United States. *Expert Rev Hematol*. 2023;16: 65–74. doi:10.1080/17474086.2023.2154648
5. Lee HC, Ramasamy K, Weisel K, Abonour R, Hardin JW, Rifkin RM, et al. Treatment Patterns, Survival, Quality of Life, and Healthcare Resource Use Among Patients With Triple-Class Refractory Multiple Myeloma in US Clinical Practice: Findings From the Connect MM Disease Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23: 112–122. doi:10.1016/j.clml.2022.11.008
6. Wang PF, Yee CW, Gorsh B, Zichlin ML, Paka P, Bhak RH, et al. Treatment patterns and overall survival of patients with double-class and triple-class refractory multiple myeloma: a

US electronic health record database study. *Leuk Lymphoma*. 2023;64: 398–406. doi:10.1080/10428194.2022.2140284

7. Mateos M-V, Weisel K, Martin T, Berdeja JG, Jakubowiak A, Stewart AK, et al. Adjusted comparison of outcomes between patients from CARTITUDE-1 versus multiple myeloma patients with prior exposure to proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs and anti-CD38 antibody from the prospective, multinational LocoMMotion study of real-world clinical practice. *Haematologica*. 2023;108: 2192–2204. doi:10.3324/haematol.2022.280482
8. Moreau P, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. P904. Locomotion: A Prospective, Observational, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma– Final Analysis at 2-Year Follow-Up. 2023. Available: <https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/386733/philippe.moreau.locommotion.a.prospective.observational.multinational.study.of.html>
9. Mateos M-V, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022;36: 1371–1376. doi:10.1038/s41375-022-01531-2
10. ECIS. European Cancer Information System; Estimates of cancer incidence and mortality in 2020. In: ECIS [Internet]. 2022 [cited 10 Oct 2022]. Available: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$0-0\\$1-All\\$2-All\\$4-1,2\\$3-0\\$6-0,85\\$5-2020,2020\\$7-7\\$CEstByCountry\\$X0_8-3\\$X0_19-AE27\\$X0_20-No\\$CEstBySexByCountry\\$X1_8-3\\$X1_19-AE27\\$X1_-1-1\\$CEstByIndiByCountry\\$X2_8-3\\$X2_19-AE27\\$X2_20-No\\$CEstRelative\\$X3_8-3\\$X3_9-AE27\\$X3_19-AE27\\$CEstByCountryTable\\$X4_19-AE27](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-0$1-All$2-All$4-1,2$3-0$6-0,85$5-2020,2020$7-7$CEstByCountry$X0_8-3$X0_19-AE27$X0_20-No$CEstBySexByCountry$X1_8-3$X1_19-AE27$X1_-1-1$CEstByIndiByCountry$X2_8-3$X2_19-AE27$X2_20-No$CEstRelative$X3_8-3$X3_9-AE27$X3_19-AE27$CEstByCountryTable$X4_19-AE27)
11. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 2008;111: 2962–2972. doi:10.1182/blood-2007-10-078022
12. Zhang N, Wu J, Wang Q, Liang Y, Li X, Chen G, et al. Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years. *Blood Cancer J*. 2023;13: 82. doi:10.1038/s41408-023-00853-3
13. Tervise Arengu Instituut (TAI). Pahaloomulised kasvaja. [cited 10 Oct 2024]. Available: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvaja/?tablelist=true
14. Tervishoiuteenuse taotlus Nr 1495 (daratumumab). 2022. Available: <https://www.tervisekassa.ee/partnerile/raviasutusele/tervishoiuteenuste-loetelu/loetelu-muutmine-2013-2024>
15. Tervishoiuteenuse taotlus Nr 1557 (teklistamab). 2023. Available: <https://www.tervisekassa.ee/partnerile/raviasutusele/tervishoiuteenuste-loetelu/loetelu-muutmine-2013-2024>
16. Bird SA, Boyd K. Multiple myeloma: an overview of management. *Palliat Care Soc Pract*. 2019;13: 1178224219868235. doi:10.1177/1178224219868235

17. Fonseca R, Usmani SZ, Mehra M, Slavcev M, He J, Cote S, et al. Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2020;20: 1087. doi:10.1186/s12885-020-07503-y
18. Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K, Usmani SZ. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia*. 2020;34: 985–1005. doi:10.1038/s41375-020-0734-z
19. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol*. 2016;175: 252–264. doi:10.1111/bjh.14213
20. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of Patients with Multiple Myeloma Refractory to CD38-Targeted Monoclonal Antibody Therapy. *Leukemia*. 2019;33: 2266–2275. doi:10.1038/s41375-019-0435-7
21. Hajek R. *Multiple Myeloma - A Quick Reflection on the Fast Progress*. 2013. doi:10.5772/56515
22. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22: 801–812. doi:10.1016/S1470-2045(21)00128-5
23. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2020;10: 94. doi:10.1038/s41408-020-00359-2
24. Moreau P, Kumar SK, Miguel JS, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021;22: e105–e118. doi:10.1016/S1470-2045(20)30756-7
25. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021;22: e105–e118. doi:10.1016/S1470-2045(20)30756-7
26. NCCN. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 2.2024*. 2023. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
27. Bylund CL, Eggly S, LeBlanc TW, Kurtin S, Gandee M, Medhekar R, et al. Survey of patients and physicians on shared decision-making in treatment selection in relapsed/refractory multiple myeloma. *Transl Behav Med*. 2023;13: 255–267. doi:10.1093/tbm/ibac099
28. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017: 508–517.
29. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastiris E, Terpos E, Nahi H, Goldschmidt H, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*. 2017;31: 2443–2448. doi:10.1038/leu.2017.138

30. Zanwar S, Ho M, Kapoor P, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Outcomes of triple class (proteasome inhibitor, IMiDs and monoclonal antibody) refractory patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2022;36: 873–876. doi:10.1038/s41375-021-01433-9
31. Bal S, Malek E, Kansagra A, Usmani SZ, Vij R, Godby KN, et al. Treatment outcomes of triple class refractory multiple myeloma: a benchmark for new therapies. *Leukemia*. 2022;36: 877–880. doi:10.1038/s41375-021-01471-3
32. Goyal RK, Frugier G, Rombi J, Esterberg L, Davis KL, Hlavacek P, et al. Treatment patterns of triple-class refractory (TCR) multiple myeloma (MM) across the United States (US), Canada, and western Europe: A real-world observational chart review study. *J Clin Oncol*. 2023;41: e18827–e18827. doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e18827
33. Kim C, Braunlin M, Mehta B, Payne R. Outcomes of Triple-Class (proteasome inhibitor, immunomodulator, CD38 monoclonal antibody) Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in United States (US) Real-World Practice. *Blood*. 2021;138: 3042. doi:10.1182/blood-2021-145588
34. Dhanasiri S, Hollier-Hann G, Stothard C, Dhanda DS, Davies FE, Rodriguez-Otero P. Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study. *Clin Ther*. 2021;43: 1983-1996.e3. doi:10.1016/j.clinthera.2021.09.013
35. Parsons JA, Greenspan NR, Baker NA, McKillop C, Hicks LK, Chan O. Treatment preferences of patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a qualitative study. *BMC Cancer*. 2019;19: 264. doi:10.1186/s12885-019-5467-x
36. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med*. 2023;29: 2259–2267. doi:10.1038/s41591-023-02528-9
37. Tomasson MH, Iida S, Niesvizky R, Mohty M, Bahlis NJ, Martinez-Lopez J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Elranatamab Monotherapy in the Phase 2 MagnetisMM-3 Trial in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. San Diego, USA: Nature Publishing Group; 2023.
38. Costa LJ, LeBlanc TW, Tesch H, Sonneveld P, Kyle RP, Sinyavskaya L, et al. Elranatamab efficacy in MagnetisMM-3 compared with real-world control arms in triple-class refractory multiple myeloma. *Future Oncol Lond Engl*. 2024;20: 1175–1189. doi:10.2217/fon-2023-0995
39. Mohty M, Bahlis NJ, Nooka AK, DiBonaventura M, Ren J, Conte U. Impact of elranatamab on quality of life: Patient-reported outcomes from MagnetisMM-3. *Br J Haematol*. 2024;204: 1801–1810. doi:10.1111/bjh.19346
40. EMA. Elrexio ravimi omaduste kokkuvõte. Available: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/elrexio-epar-product-information_et.pdf
41. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma. Version 1.2025. 2024.

42. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M-V, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. HemaSphere. 2021;5: e528. doi:10.1097/HS9.0000000000000528
43. Mayo Clinic. Treatment of Relapsed Myeloma. Version 8. mSMART - Mayo Stratification for Myeloma And Risk-adapted Therapy. May 2024. Available: <https://www.msmart.org/mm-treatment-guidelines>
44. Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, Cappelleri JC, Chu H, Nador G, et al. A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus teclistamab in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2024;65: 660–668. doi:10.1080/10428194.2024.2313628
45. CADTH. CADTH Reimbursement Recommendation (Draft). Elranatamab (Elrexfio). 2024 May. Available: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0315%20Elrexfio%20-%20Draft%20Recommendation.pdf>

Taotluse esitamise kuupäev	13.11.2024
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Anneli Truhanov /allkirjastatud digitaalselt/
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	