

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	<i>Eesti Hematoloogide Selts</i>
1.2 Taotleja postiaadress	<i>Puusepa 8, 51014 Tartu</i>
1.3 Taotleja telefoninumber	<i>Tel: 7319569 Faks: 7319667</i>
1.4 Taotleja e-posti aadress	<i>ain.kaare@kliinikum.ee</i>
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	<i>Ain Kaare</i>
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	<i>Tel: 7319569</i>
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	<i>ain.kaare@kliinikum.ee</i>

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	Hetkel puudub.
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Ravikuur daratumumabiga kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hääreklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

² Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

metoodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Vaatamata olemasolevate ravivõimaluste edenemisele on MM siiani ravimatu haigus ja kõigil patsientidel tekivad olemasolevate raviviiside rakendamisel lõpuks vältimatud retsidiivid. Daratumumab on uudne bioloogiline ravim hulgmüeloomi raviks retsidiiveerunud/refraktaarse hulgmüeloomiga (RRMM) patsientidel, kes on eelnevalt saanud ≥ 1 ravi. Daratumumab kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (DvD) parandab üldist elulemust (OS), progressioonivaba elulemust (PFS) ja ravivastust hulgmüeloomi patsientidel, kes on varem saanud vähemalt ühte eelnevat ravi. Veelgi enam, DvD-ravi ei põhjusta patsiendi tervisega seotud elukvaliteedi (HRQoL) langust ning täheldatakse HRQoL paranemist aja jooksul.

Taotluse eesmärk on lisada daratumumab juba olemasolevale kombinatsioonravile bortesomiibi ja deksametasooniga hulgmüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri (II, III ja järgnevad raviliinid). Kuna I raviliinis jääb ka edaspidi kasutusele bortesomiibi deksametasooniga (teenus 371R) on uue molekuli lisamiseks vajalik uue teenuse loomine.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

NB! *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.*

Ravikuur daratumumaabiga kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga hulgmüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.

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

C90: Hulgine müeloom e hulgmüeloom ja plasmarakulised pahaloomulised kasvaja

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Hulgmüeloom (müeloomtõbi) on B-rakuline lümfoproliferatiivne haigus, mis tekib plasmarakkude kлонаalse paljunemise tagajärjel. Haigusele on iseloomulik monoklonaalse paraproteiini või kergete ahelate esinemine veres ja/või uriinis, hüperkaltseemia, normaalsete immunoglobuliinide puudulik tootmine, neerupuudulikkus, lüütilised luukolded. Hulgmüeloomi 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 75 hulgmüeloomi esmasjuhtu. Näiteks ulatus Eesti Vähiregistri andmetel 2014. aastal RHK-10 alusel C90 koodiga esmasdiagnoositute arv 86 juhuni, kaasates muuhulgas hulgmüeloomi, ekstramedullaarse plasmotsütoomi ja plasmarakkleukeemia diagnoosiga patsiendid.

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

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	63
2009	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	74
2010	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	75
2011	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	73
2012	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	75
2013	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	90
2014	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	86

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 β 2-mikroglobuliini ja albumiini väärtuseid diagnoosimise hetkel. Vaatamata viimaste aastate jooksul maailmas toimunud edusammudele efektiivsemate ravimeetodite kasutuselevõtus ning patsientide elu piknemisele ja elukvaliteedi paranemisele, jääb hulgimüeloom tänaseni ravimatuks haiguseks. Müeloomipatsientide keskmiseks elulemuseks on varasematel aastatel olnud 3-5 aastat.

Hulgimüeloomiga seostatakse olulist kliinilist, HRQoL 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.

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: Hüperkaltsemia (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 hüperkaltsemia. Patsientidel võib avalduda segasus, desorienteeritus, lihasnõrkus, polüuuria ja südamearütmia. Hüperkaltsemia 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 kлонаalne proliferatsioon lüüdis. Ligikaudu 62%-l patsientidest esineb aneemia juba haiguse diagnoosimise ajal.

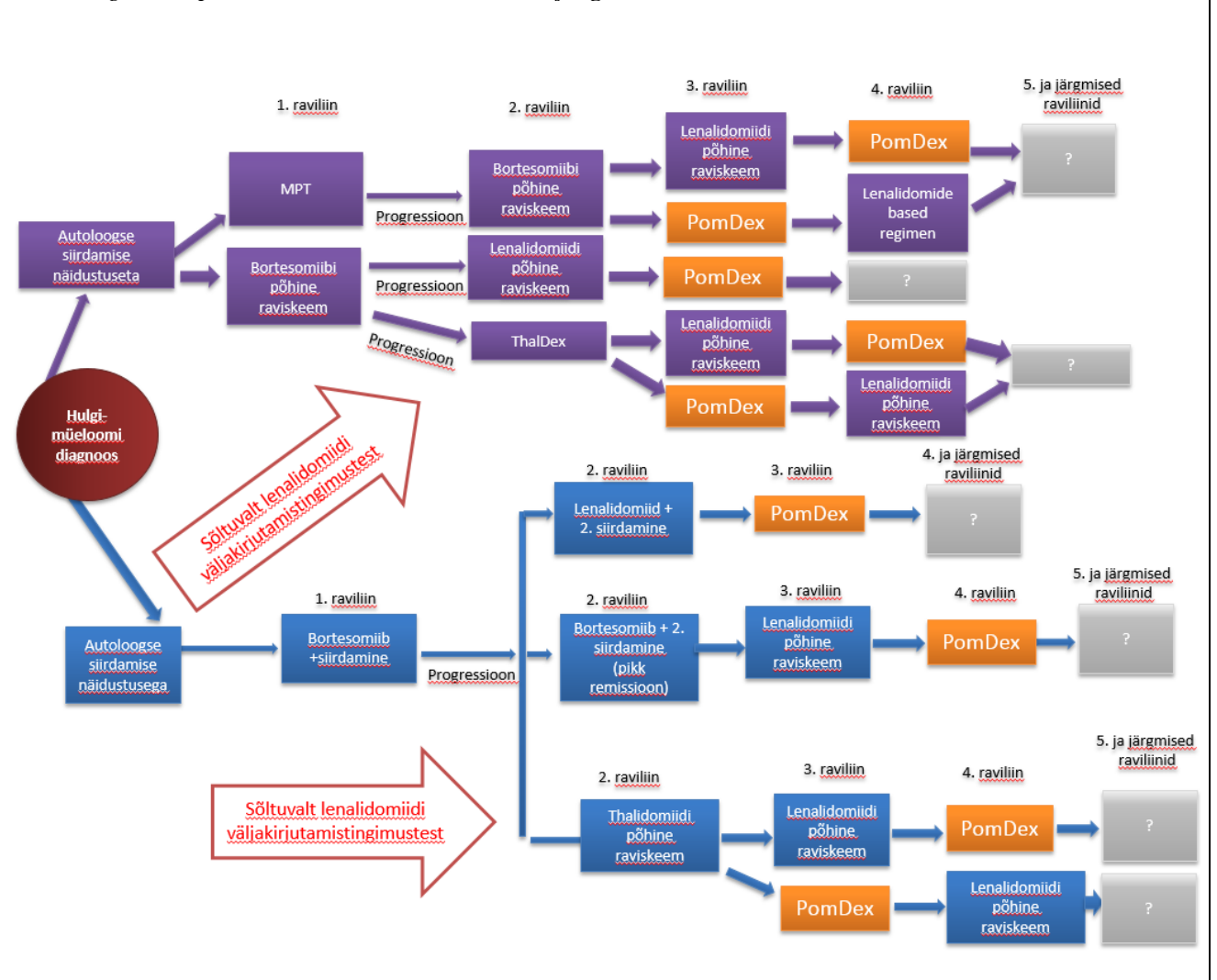
B: Luuhaigus on kõige sagedasem MM komplikatsioon, mis mõjutab ligikaudu 80% kuni 90% patsientidest. Kлонаalsete plasmarakkude invasioon ja ekspansioon lüüdist nõrgestab ja kahjustab luid, mis viib osteolüütiliste luukahjustusteni koos luumurdude, lülisamba kompressiooni, hüperkaltsemia ja osteoporoosiga.

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 lüüdi, 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.

RRMM patsiendid saavad tüüpiliselt ravi immunomoduleeriva ainega (IMiD; st talidomiid, lenalidomiid või pomalidomiid) kombinatsioonis proteasoomi inhibiitoriga (PI; st bortesomiib või karfilsomiib) ja/või deksametasooniga.^{29,30}

Eesti Haigekassa poolt on 2018. aastal rahastatud järgmised raviskeemid:



RRMM patsientide ravis on oluliseks probleemiks suurenev resistentsus varem kasutatud ravide suhtes. Seetõttu on püsiv vajadus uue toimemehhanismiga, uudsete ravide järele, mis on efektiivsed RRMM patsientide ravis. Vajalik on olemasolevate ja uute raviviiside uute kombinatsioonide leidmine, et patsientidel oleks võimalus saada ravi preparaatidega, mille ravitoime on tugevam tekkinud refraktaarsusest.

Eesti Haigekassa ei rahasta viimastel aastatel kasutusele tulnud olulisi ning olemasolevate ravivalikutega võrreldes parema efektiivsusega retsidiveerunud/refraktaarse hulgemüeloomi raviks kasutatavaid ravimeid, karfilsomiibi, panobinostaati või käesoleva taotluse objektiks olevat daratumumabi.

Daratumumab on uudne bioloogiline ravim, mis aktiveerib mitmed rakkude efektorfunktsioonid erinevate toimemehhanismide kaudu, mille tulemusena immuunsüsteem tapab müeloomirakud. Daratumumab on oma ravimiklassi esimene inimese monoklonaalne antikeha, mille sihtmärgiks on CD38, pinnaglükoproteiin, mida müeloomirakud universaalselt ekspresseerivad sõltumata tsütogeneetilise staatusest. Võttes sihtmärgiks CD38+ müeloomirakud, avaldub daratumumabi toime uude toimemehhanismi kaudu, mille efektiivsus CD38+ rakusurma indutseerimisel mitmesuguste erinevate immuunvahendatud mehhanismide ja apoptoosi kaudu on tõestatud in vitro. Daratumumabi multifaktoriaalne toimemehhanism on sõltumatu teiste ravidega seotutest, sh PI-d ja IMiD-d; oletatavasti on ravil laiem terapeutiline potentsiaal võrreldes praegu saadavalolevate müeloomivastaste ainetega

III faasi uuringute MMY3003 ja MMY3004 põhieesmärgiks oli uurida daratumumabi ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis standardraviskeemidega RRMM patsientidel, kes on varem saanud ≥ 1 eelnevat ravi

- MMY3003: DRd võrreldes ainult Rd-ga (POLLUX)
- MMY3004: DVd võrreldes ainult Vd-ga (CASTOR)

Ehkki MMY3003 ja MMY3004 olid sarnased, erinesid patsientide demograafilised ja ravieelsed omadused mitmete põhiomaduste puhul, sh ravieelsed omadused, eelneva ravi staatus ja refraktaarne staatus, seega tuleb neid kahte uuringut hinnata eraldi.

DVd-ravi võimaldab kliiniliselt olulist ja märkimisväärset PFS, aega progressioonini (TTP), üldist ravivastust (ORR), ravivastuse kestvust (DoR) ja OS paranemist RRMM patsientidel, kes on varem saanud ≥ 1 eelnevat ravi.

DVd-ravi pakub püsivat ja pretsedenditult PFS, ravivastuse määrade ja ravivastuse kindluse paranemist võrreldes Vd-ga:

- Vähendab haiguse progressiooni või surma riski 69% võrra
- Tagab parima üldise ravivastuse määra - 84%
- Tagab kõige kindlama ravivastuse: 29% patsientidest saavutab CR või parema ravivastuse
- Tagab märkimisväärselt suurema MRD negatiivsete määra võrreldes kontrollrühmadega kõigi lävendite puhul
- Enamusel patsientidest säilis DVd-ravi ajal nende HRQoL, aja jooksul esineb suundumus HRQoL paranemisele DVd-ravi puhul võrreldes Vd-ga (olulisi erinevusi ravirühmade vahel ei esinenud)
- Võrgustik-metaanalüüsis oli DVd-l suurim tõenäosus osutada parimaks raviks kõigi kliinilise efektiivsuse tulemuste puhul võrreldes teiste IMiD mittesisaldavate raviskeemidega
- DVd puhul esines PFS ja ORR paranemine võrreldes Vd-ga, sõltumata eelnevatest raviridadest

DVd on hästi talutav, ravi katkestamiste ja kõrvaltoimete esinemissagedus on madal ning ohutusprofiil on kooskõlas teiste standardravide puhul täheldatuga

- DVd ohutusprofiil on kooskõlas Vd raviskeemide ja daratumumabi monoterapia teadaoleva toksilisusega
- DVd on hästi talutav, ravi katkestamise määrad on väikesed (9%)
- Võrgustik-metaanalüüsis ei kerkinud ükski ravi esile ohutusprofiili paremuse poolest

DVd on efektiivsem kui teised IMiD mittesisaldavad raviskeemid, kuid sellega kaasnevad suuremad ravikulud, mis on tingitud asjaolust, et DVd-ravi saanud patsientidel kestab PFS periood kauem kui teiste raviskeemide alusel ravi saanud patsientidel.

- Elukaare aspektist on DVd pretsedenditult suure efektiivsusega võrreldes praeguste IMiD mittesisaldavate raviskeemidega, mis viib ravimikulude suurenemiseni ravikestuse pikenemise tõttu

Käesolev taotlus põhineb CASTOR uuringu publitseeritud andmetel ning *American Association of Hematology Annual Meeting 2017* konverentsil lisandunud jätkuandmetel (esitatud posteritena).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimise 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 inglisekeelsed 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: Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone for Multiple Myeloma
2. *59th American Society of Hematology Annual meeting, 2017 (ASH2017)* konverentsi kokkuvõtted daratumumaabi, bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooniravi kohta

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

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

Analüüsi valim: ravikavatsuslik	Vd (n=247)	DVd (n=251)	Kokku (n=498)
Vanus, aastates, n (%)			
Mediaan	64,0	64,0	64,0
Vahemik	(33; 85)	(30; 88)	(30; 88)
Sugu, n (%)			
Mehed	147 (59,5)	137 (54,6)	284 (57,0)
Kehakaal (kg)			
Keskmine (SD)	77,17 (16,256)	78,19 (17,010)	77,69 (16,634)
Mediaan	76,00	77,00	76,00
Vahemik	(37,5; 131,6)	(45,0; 134,8)	(37,5; 134,8)
Ravieelne ECOG skoor, n (%)			
0	116 (47,0)	106 (42,4)	222 (44,7)
1	112 (45,3)	131 (52,4)	243 (48,9)
2	19 (7,7)	13 (5,2)	32 (6,4)
>2	0	0	0
ISS staadium^a, n (%)			
I	96 (38,9)	98 (39,0)	194 (39,0)
II	100 (40,5)	94 (37,5)	194 (39,0)
III	51 (20,6)	59 (23,5)	110 (22,1)
Eelnevalt mis tahes MM ravi saanud isikute koguarv			
Eelnev süsteemne ravi	247 (100,0%)	251 (100,0%)	498 (100,0%)
Eelnev ASCT	149 (60,3%)	156 (62,2%)	305 (61,2)

Eelnev kiiritusravi	59 (23,9%)	63 (25,1%)	122 (24,5)
Eelnev vähiga seotud kirurgiline ravi	35 (14,2%)	33 (13,1%)	68 (13,7)
Eelnevate raviridade arv^b			
1	113 (45,7)	122 (48,6)	235 (47,2)
2	74 (30,0)	70 (27,9)	144 (28,9)
3	32 (13,0)	37 (14,7)	69 (13,9)
>3	28 (11,3)	22 (8,8)	50 (10,0)
Keskmine (SD)	2,0 (1,38)	1,9 (1,21)	2,0 (1,29)
Mediaan	2,0	2,0	2,0
Vahemik	(1; 10)	(1; 9)	(1; 10)
Eelneva ravi liik, n (%)			
Eelnev PI	172 (69,6)	169 (67,3)	341 (68,5)
Bortesomiib	164 (66,4)	162 (64,5)	326 (65,5)
Karfilsomiib	10 (4,0)	12 (4,8)	22 (4,4)
Iksasomiib	7 (2,8)	12 (4,8)	19 (3,8)
Eelnev IMiD	198 (80,2)	179 (71,3)	377 (75,7)
Lenalidomiid	120 (48,6)	89 (35,5)	209 (42,0)
Pomalidomiid	7 (2,8)	7 (2,8)	14 (2,8)
Talidomiid	121 (49,0)	125 (49,8)	246 (49,4)
Eelnevad kortikosteroidid	245 (99,2)	244 (97,2)	489 (98,2)
Deksametasoon	233 (94,3)	218 (86,9)	451 (90,6)
Prednisoon	77 (31,2)	83 (33,1)	160 (32,1)
Eelnev alküüliv aine	224 (90,7)	240 (95,6)	464 (93,2)
Eelnev antratsükliin	80 (32,4)	72 (28,7)	152 (30,5)
Eelnev PI+IMiD	129 (52,2)	112 (44,6)	241 (48,4)
Eelnev PI+IMiD+ALKY	121 (49,0)	112 (44,6)	233 (46,8)
Eelnev bortesomiib+lenalidomiid	89 (36,0)	75 (29,9)	164 (32,9)
Refraktaarne staatus			
Ainult PI	4 (1,6)	3 (1,2)	7 (1,4)
Ainult IMiD	90 (36,4)	74 (29,5)	164 (32,9)
Nii PI kui ka IMiD	7 (2,8)	9 (3,6)	16 (3,2)
^a ISS staadiumi määramisel on aluseks seerumi β2-mikroglobuliini ja albumiini kombinatsioon			
^b Eelneva süsteemse ravi eCRF leheküljel registreeritud andmete alusel			
ALKY = alküüliv aine; ASCT = autoloogne tüvirakkude siirdamine; DVd = deksametasoon-bortesomiib-deksametasoon; ECOG = Ida Onkoloogia Koostöögrupp; FLC = vaba kerge ahel ISS = rahvusvaheline staadiumi määramise süsteem; MM = hulgemüeloom; NE = ei ole hinnatav; SD = standardhälve; Vd = bortesomiib-deksametasoon			
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse	DVd: 16mg/kg daratumumabi manustati esimese 3 tsükli jooksul üks kord		

kirjeldus	nädalas, seejärel 4. kuni 8. tsükli esimesel päeval ja edasi iga 4 nädala järel kuni haiguse progressioonini või mittevastuvõetava toksilisuseni. Põhiravina manustati 8 tsükli* (21 päeva/tsükkel) jooksul bortesomiibi ja deksametasooni. <i>*Ravitsükli pikkus on 28 päeva</i>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Vd: põhiravina manustati 8 tsükli* (21 päeva/tsükkel) jooksul bortesomiibi ja deksametasooni <i>*Ravitsükli pikkus on 28 päeva</i>
4.2.4 Uuringu pikkus	PFS sündmuse täheldati jälgimisperioodil mediaaniga 7,4 kuud. Pikaajalise elulemuse jälgimisperiood algas pärast haiguse progressiooni tuvastamist ning jätkus iga 16 nädala järel kuni patsiendi surmani, jälgimise alt lahkumiseni, uuringus osalemise nõusoleku tagasivõtmiseni või uuringu lõpuni (lõpetamise hetkeks oli registreeritud ligikaudu 320 surma), mis saabus esimesena. ASH2017 konverentsil 9-12. detsember 2017 olid väljas 19,4-kuulise jälgimisperioodi mediaani andmed, mille abstraktid on taotlusele lisatud.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Progressioonivaba elulemus (PFS)

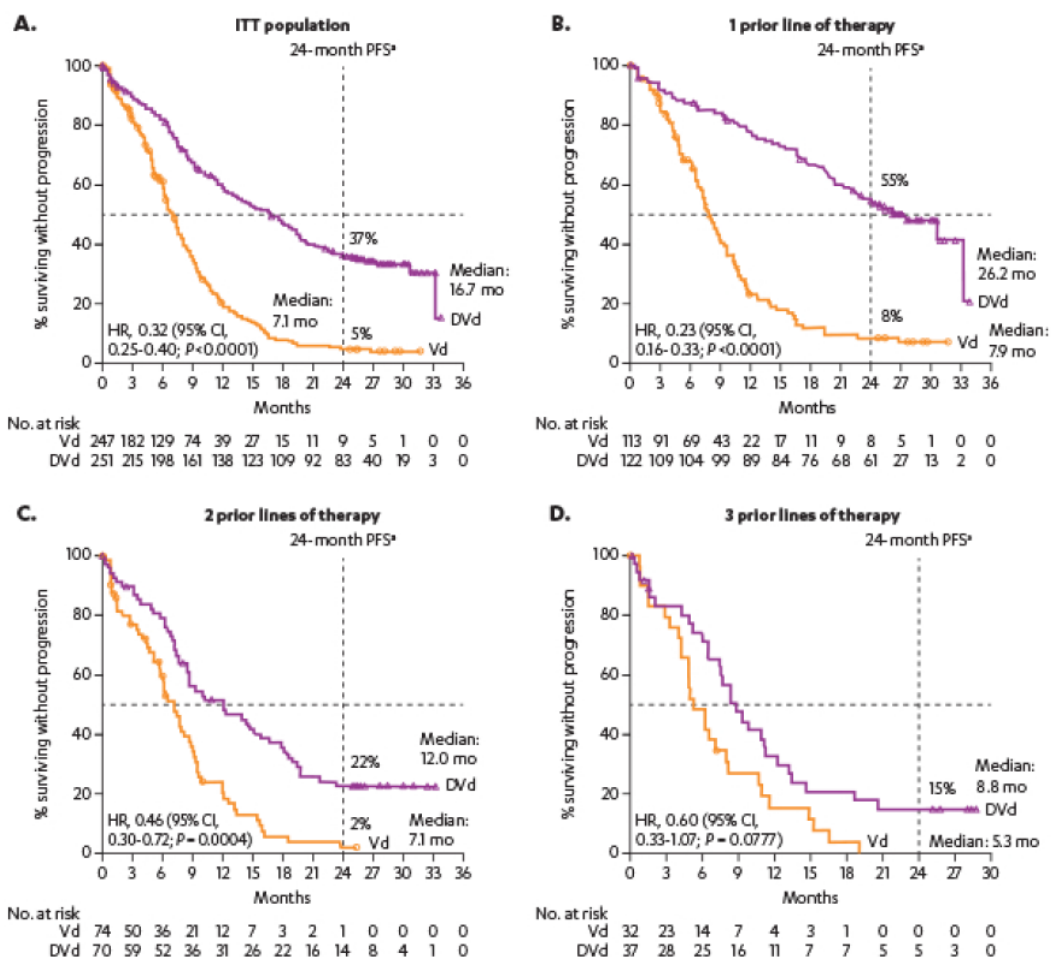
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

19,4-kuulise jälgimisperioodi mediaani andmed:

	ITT populatsioon		Varasemalt 1 raviliin		Varasemalt 2-3 raviliini		Varasemalt 1-3 raviliini	
	DVd (n=251)	Vd (N=247)	DVd (n=122)	Vd (N=113)	DVd (n=107)	Vd (N=106)	DVd (n=229)	Vd (N=219)
PFS mediaan (kuudes)	16,7	7,1	pole jõutud	7,9	9,8	6,3	18,9	7,3
HR (95% CI)	0,31 (0,24-0,39)		0,19 (0,12-0,29)		0,51 (0,36-0,71)		0,31 (0,24-0,40)	
P-väärtus	<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001	
18-kuulise PFSi määr, %	48	8	68	12	31	6	51	9

DVd - daratumumab+bortesomiib+deksametasoon; Vd - bortesomiib+deksametasoon

PFS - progressioonivaba elulemus; HR - riskitiheduste suhe; CI – usaldusvahemik



(A) ITT populatsioon; patsiendid, kes on (B) varem saanud 1 raviliini; (C) varem saanud 2 raviliini; (D) varem saanud 3 raviliini

4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aeg haiguse progressioonini (TTP) ▪ Väga hea osaline ravivastus (VGPR) või parem ▪ Täielik ravivastus (CR) või parem ▪ Üldine ravivastuse määr (ORR) ▪ Üldine elulemus (OS) ▪ Ohutusprofiil 							
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused								
19,4-kuulise jälgimisperioodi mediaani andmed:								
	ITT populatsioon		Varasemalt 1 raviliin		Varasemalt 2-3 raviliini		Varasemalt 1-3 raviliini	
	DVd (n=251)	Vd (N=247)	DVd (n=122)	Vd (N=113)	DVd (n=107)	Vd (N=106)	DVd (n=229)	Vd (N=219)
OS juhtude arv	59	75	14	29			50	67
HR (95% CI)	0,77 (0,55-1,09)		0,46 (0,24-0,89)				0,71 (0,49-1,03)	
24-kuuline OS määr, %	71	59	82	65			72	61
ORR, %	84	63	91	74	79	58	85	67
P-väärtus	<0,0001		<0,0014		<0,0022		<0,0001	
≥VGPR, %	62	29	76	42	52	21	65	32
P-väärtus	<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001	
≥CR, %	29	10	40	15	21	7	31	11
P-väärtus	<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001	
DVd - daratumumab+bortesomiib+deksametasoon; Vd - bortesomiib+deksametasoon HR - riskitiheduste suhe; CI - usaldusvahemik ORR - üldine ravivastus; VGPR – väga hea osaline ravivastus; CR – täielik ravivastus; OS – üldine elulemus								

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 tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (> 20%) individuaalsetes randomiseeritud kontrolliga uuringutes olid infusioonireaktsioonid, kurnatus, iiveldus, kõhulahtisus, lihasspasmid, pürektsia, köha, düspnoe, neutropeenia, trombotsütopeenia ja ülemiste hingamisteede infektsioon. Lisaks teatati kombinatsiooni korral bortesomiibiga tihti ka perifeersetest tursetest ja perifeersest sensoorsest neuropaatiast.
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Sagedate kõrvaltoimetena võib esineda grippi, kodade virvendust.
Rasked kõrvaltoimed	Tõsisteks kõrvaltoimeteks olid pneumoonia, ülemiste hingamisteede infektsioon, gripp, pürektsia, kõhulahtisus ja kodade virvendus.

Võimalikud tüsistused	<p>Infusioonireaktsioonid</p> <p>Kliinilistes uuringutes (monoteraapia ja kombinatsioonravid; N = 820) oli mis tahes astme infusioonireaktsioonide esinemissagedus esimese DARZALEX'i infusiooni järel 46%, teise infusiooni järel 2% ja järgnevate infusioonide järel 3%. Pärast teist või järgmisi infusioone esines 3. astme infusioonireaktsioone vähem kui 1% patsientidest. Mediaanaeg reaktsiooni alguseni oli 1,4 tundi (vahemikus 0,02 kuni 72,8 tundi). Reaktsiooni tõttu infusiooni katkestamiste sagedus oli 42%. Infusioonide mediaankestused pärast 1., 2. ja järgneva infusiooni olid vastavalt 7 h, 4,3 h ja 3,5 h. Raskete (3. astme) infusioonireaktsioonide hulka kuulusid bronhospasm, düspnoe, kõriturse, kopsuturse, hüpoksia ja hüpertensioon. Teised infusiooniga seotud kõrvaltoimed (mis tahes raskusastmega, $\geq 5\%$) olid ninakinnisus, köha, külmavärinad, kurguärritus, oksendamine ja iiveldus</p>
-----------------------	--

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.

Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.

Eesti hematoloogid on NPP raames koolitatud 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 medikamentoosset/toetavat IR ravi. Infusiooni taasalustamisel tuleb infusioonikiirust vähendada.

Et vähendada riski hilist tüüpi IR tekkeks, tuleb kõigile patsientidele pärast DARZALEX'i 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 juhistele. Neutropeeniaga patsiente tuleb jälgida infektsiooninähtude suhtes. Vajadusel tuleb daratumumabi infusiooni edasi lükata, et anda aega vererakkude arvu taastumiseks ja kaaluda toetavat ravi vereülekannete või kasvufaktoritega.

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. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenus ed, soodusravimid,</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood,</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
---	---	--

<i>meditsiiniseadme d) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>ravimi toimeaine nimetus või meditsiinise adme rühma nimetus.</i>	
1. Tervishoiuteenus	371R	Randomiseeritud kliinilise uuringu võrdlevad andmed DVd versus Vd on esitatud punktis 4.
2.		
3.		

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>	

Praegu järgitakse MM patsientide ravis laialdaselt nelja mõjuka institutsiooni soovitusi:
 USA riiklik vähivõrgustik (US National Comprehensive Cancer Network, NCCN) (versioon 1.2018)
 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 mittesobivatele patsientidel võidakse jätkata säilitusraviga. Patsiendid, kellel tekib retsidiiv või refraktaarsus esmase 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 hüperkalteemia, neerufunktsiooni häire, aneemia, luuhaigus ja vere hüperviskoossus) ja raviga seotud kõrvaltoimete (nagu koagulatsioon ja tromboos) puhul. Järeljälgimise ja toetava ravi soovitusid ei ole käesoleva dokumendi prioriteediks, nende kohta leiab täpsemat teavet vastavatest ravijuhenditest.

	2018 NCCN ravijuhend versioon 1	IMWG ravijuhend	ESMO ravijuhend	BCSH/UK müeloomi foorumi ravijuhend
Induktsioonravi siirdamise kandidaatidele	Eelistatud raviskeemid: Bortesomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon Bortesomiib-lenalidomiid-deksametasoon	Ei kuulu ravijuhendisse.	ASCT eelne standardravi sisaldab praegu kolme ravimi kombinatsiooni, sh vähemalt bortesomiib ja deksametasoon: Bortesomiib-doksorubitsiin-	Induktsiooniks ei tohi enam rutiinselt kasutada vinkristiin-doksorubitsiin-deksametasooni kombinatsiooni või deksametasooni ainsa

	2018 NCCN ravijuhend versioon 1	IMWG ravijuhend	ESMO ravijuhend	BCSH/UK müeloomi foorumi ravijuhend
	<p>Teised raviskeemid:</p> <p>Bortesomiib-doksorubitsiin-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-deksametasoon</p> <p>Karfilsomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Iksasomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p>		<p>deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-talidomiid-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Traditsiooniline raviskeem vinkristiin-adriamütsiin-deksametasoon raviskeem ei ole enam standardravi.</p>	<p>toimeainena.</p> <p>Induktsiooni raviskeemid peavad sisaldama vähemalt ühte järgmistest ainetest: bortesomiib, talidomiid ja lenalidomiid. Näiteks:</p> <p>Tsüklofosfamiid-talidomiid-deksametasoon</p> <p>Talidomiid-doksorubitsiin-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-doksorubitsiin-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-deksametasoon</p>
Esmane ravi siirdamiseks mitte-sobivatele patsientidele	<p>Eelistatud raviskeemid:</p> <p>Bortesomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Lenalidomiid-deksametasooni väikesed annused</p> <p>Teised raviskeemid:</p> <p>Iksasomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Karfilsomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Karfilsomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon</p>	<p>Põhjendatud ravivalikud heas toonuses patsientidele:</p> <p>Melfalaan-prednisoon-talidomiid</p> <p>Lenalidomiid-deksametasooni väikesed annused</p> <p>Bortesomiib-melfalaan-prednisoon</p> <p>Melfalaan-prednisoon-lenalidomiid, seejärel lenalidomiid</p> <p>Bortesomiib-melfalaan-prednisoon-talidomiid, seejärel bortesomiib-talidomiid</p> <p>Põhjendatud ravivalikud halvemas seisundis patsientidele:</p> <p>Vähendatud annustega MPT või VMP või kahe ravimi kombinatsioonid: bortesomiib või lenalidomiid koos deksametasooni väikeste annustega.</p>	<p>Esimene valik:</p> <p>Bortesomiib-melfalaan-prednisoon</p> <p>Lenalidomiid-deksametasooni väikesed annused</p> <p>Lenalidomiid-deksametasooni väikesed annused-bortesomiib</p> <p>Teine valik:</p> <p>Melfalaan-prednisoon-talidomiid</p> <p>Bortesomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon</p> <p>Muud võimalused:</p> <p>Tsüklofosfamiid-talidomiid-deksametasoon</p> <p>Bendamustiin-prednisoon</p> <p>Melfalaan-prednisoon</p>	<p>Spetsiifilised ravisoovitused eakamatele ja/või halvemas toonuses patsientidele, kellel ei plaanita HDT algse ravina:</p> <ul style="list-style-type: none"> Talidomiidi sisaldav raviskeem kombinatsioonis alküüliva aine ja steroidiga, näiteks melfalaan-prednisoon-talidomiid või tsüklofosfamiid-talidomiid-deksametasoon Bortesomiib-melfalaan-prednisoon
Tüvirakkude siirdamine	<p>ASCT on standardraviks sobivatele patsientidele pärast induktsioonravi</p> <p>Kõigil siirdamiseks sobivatel patsientidel ja patsientidel, kes pärast esimest ASCT ei saavuta vähemalt VGPR, saab kaaluda tandemsiirdamist 6 kuu jooksul pärast esimest siirdamist.</p> <p>Hea sooritusvõimega patsientidel tuleb võtta</p>	<p>IMWG ravijuhend ei sisalda soovitusi standardse ASCT jaoks sobivate patsientide kohta.</p> <p>65- kuni 70-aastastel, väga heas kliinilises seisundis patsientidel või kaasnevate haigustega noorematel patsientidel võib ohutult kasutada vähendatud annuseintensiivsusega</p>	<p>Melfalaan (200 mg/m²) on standardne ettevalmistav raviskeem enne ASCT-d.</p> <p>Tüvirakkude allikana on luuüdi asemel eelistatav kasutada perifeersete vererakkude eellasrakkusid (PBPC).</p> <p>Tandem-ASCT-st saadav kasu võrreldes ühekordse ASCT-ga vajab uudsete ravimite ajastul</p>	<p>ASCT ettevalmistamiseks on soovitatav melfalaani monoterapia; tavaline annus on 200 mg/m², kuid seda tuleb vähendada vanematel patsientidel (üle 65-kuni 70-aastased) ja neerupuudulikkuse korral.</p> <p>Olemasolevate tõendite baasil ei saa tandem-</p>

	2018 NCCN ravijuhend versioon 1	IMWG ravijuhend	ESMO ravijuhend	BCSH/UK müeloomi foorumi ravijuhend
	<p>piisavalt tüvirakke, et oleks võimalik läbi viia kaks suureannuselise protseduuri.</p> <p>Kliinilise uuringu raames tuleb allogeensete tüvirakkude siirdamine läbi viia järgmistel patsientidel:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ patsiendid, kelle haigus allub esmasele ravile ▪ patsiendid, kellel on esmane haiguse progressioon ▪ või patsiendid, kellel on pärast algset ASCT tekkinud haiguse progressioon. 	<p>ASCT-d melfalaaniga 100 mg/m².</p> <p>Valitud patsientidel, kellel on ülihea toonus, on ASCT läbiviidav ka pärast 65 aasta vanusepiiri. Nagu on soovitatav alla 65-aastastele patsientidele, tuleb ASCT ravi saavatel patsientidel kaaluda bortesomiibil põhinevat induktsioonravi ja lenalidomiidi säilitusravi.</p>	<p>ümberhindamist.</p> <p>Allogeenne SCT ei ole näidustatud esimese rea ravi osana ja seda tohib läbi viia üksnes kliinilise uuringu raames.</p>	<p>ASCT-d soovitada; hea sooritusvõime staatusega patsientidelt on soovitatav koguda piisavalt tüvirakkusid, millest jätkub kahe suureannuselise protseduuri tegemiseks.</p> <p>Allogeensete tüvirakkude siirdamine tuleb läbi viia kliinilise uuringu raames või kooskõlastatult rahvusvaheliste siirdamisregistritega.</p> <p>Tungivalt soovitatav on kaaluda teistkordse ASCT tegemist patsientidele, kelle ravivastus esimesele ASCT-le on kestnud >12 kuud, kuigi selle mõju üldisele elule ei ole teada.</p>
Säilitusravi	<p>Eelistatud raviskeemid: Lenalidomiid</p> <p>Teised raviskeemid: Bortesomiib</p>	<p>Puuduvad piisavad tõendid, mis toetaksid säilitusravi kasutamist siirdamise jaoks mittesobivatel patsientidel.</p> <p>Standardsetel riskipatsientidel on üheks võimaluseks talidomiid, kuid selle pikaajaline kasutamine on piiratud perifeerse neuropaatia riski tõttu.</p> <p>Lenalidomiid on hästi talutav, kuid sellega seostub suurem SPM-de risk.</p> <p>Bortesomiib võib olla efektiivseks alternatiiviks, mille kasutamisel on väiksem risk perifeerse neuropaatia tekkeks kui talidomiidi puhul.</p>	<p>Eakatele patsientidele ei ole süstemaatiline säilitusravi soovitatav. Noorematel patsientidel on pärast ASCT soovitatav säilitusravi lenalidomiidiga.</p>	<p>Patsientidel, kes ei saavuta VGPR pärast HDT-d, tuleb kaaluda talidomiidi monoteraapiat.</p>
Reservravi retsidiiveerunud/refraktaarsetele patsientidele	<p>Eelistatud raviskeemid: Korrata esmast induktsioonravi (kui retsidiiv on tekkinud >6 kuu pärast) Bortesomiib-lenalidomiid-deksametasoon Daratumumab-bortesomiib-deksametasoon</p>	<p>Patsientidel, kellel on tekkinud retsidiiv pärast kestvat ravivastust (20 kuni 24 kuud), tuleb korrata sama ravi; patsientidel, kellel on tekkinud retsidiiv pärast lühiajalist ravivastust (9 kuni 12 kuud), on soovitatav kasutada alternatiivseid</p>	<p>Esimese retsidiiv pärast IMiD-põhist induktsiooni: Daratumumab-bortesomiib-deksametasoon Panobinostaat-bortesomiib-deksametasoon Elotuzumab-bortesomiib-deksametasoon Bortesomiib-tsüklofosfamiid-</p>	<p>Esimese ja järgnevate retsidiivide puhul on soovitatavad talidomiidi-, bortesomiibi- ja lenalidomiidipõhised raviskeemid.</p> <p>Ravi talidomiidi, bortesomiibi või lenalidomiidiga tuleb manustada koos</p>

2018 NCCN ravijuhend versioon 1	IMWG ravijuhend	ESMO ravijuhend	BCSH/UK müeloomi foorumi ravijuhend
Daratumumab- lenalidomiid- deksametasoon	raviskeeme. Soovitavad raviskeemid on järgmised:	deksametasoon	deksametasooni ± keemiaraviga, et parandada ravivastuse määra.
Pomalidomiid- bortesomeiib- deksametasoon	Bortesomeiib- deksametasoon	Bortesomeiib-deksametasoon	Teistkordset ASCT võib kaaluda patsientidel, kellel saavutati hea ravivastus esmakordsel siirdamisel (≥18 kuud haiguse progressioonini).
Iksasomeiib-lenalidomiid- deksametasoon	Bortesomeiib-pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin	Esimene retsidiiv pärast bortesomeiibipõhist induktsiooni:	
Elotuzumab-lenalidomiid- deksametasoon	Lenalidomiid- deksametasoon	Lenalidomiid- deksametasooni väikesed annused	
Karfilsomeiib- lenalidomiid- deksametasoon		Daratumumab- lenalidomiid- deksametasoon	
Bortesomeiib- deksametasoon		Karfilsomeiib-lenalidomiid- deksametasoon	
Karfilsomeiib- deksametasoon		Iksasomeiib-lenalidomiid- deksametasoon	
Daratumumab		Elotuzumab-lenalidomiid- deksametasoon	
Teised raviskeemid		Teine või järgnevad retsidiivid:	
Bortesomeiib- tsüklofosfamiid- deksametasoon		Daratumumab (ainsa ravimina või kombinatsioonis)	
Lenalidomiid- deksametasoon		Pomalidomiid- deksametasoon (põhiravina) + tsüklofosfamiid või iksasomeiib või bortesomeiib või daratumumab või elotuzumab	
Pomalidomiid- deksametasoon		Teistkordset ASCT võib kaaluda noorematel patsientidel, kui patsiendi ravivastus eelmisele ASCT- le oli hea ja PFS püsis üle 24 kuu.	
Pomalidomiid- karfilsomeiib- deksametasoon		Allogeensete tüvirakkude siirdamist tohib teha üksnes kliinilise uuringu raames.	
Karfilsomeiib- deksametasoon (üks kord nädalas)			
Iksasomeiib-pomalidomiid- deksametasoon			
Panobinostaat- bortesomeiib- deksametasoon			
Bortesomeiib-liposomaalne doksorubitsiin- deksametasoon			
Elotuzumab-bortesomeiib- deksametasoon			
Bendamustiin- lenalidomiid- deksametasoon			
Tsüklofosfamiid- lenalidomiid- deksametasoon			
Pomalidomiid- tsüklofosfamiid- deksametasoon			
Bendamustiin- bortesomeiib- deksametasoon			
Iksasomeiib- deksametasoon			
Panobinostaat-			

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.

	ITT populatsioon		Varasemalt 1 raviliin		Varasemalt 2-3 raviliini		Varasemalt 1-3 raviliini	
	DVd (n=251)	Vd (N=247)	DVd (n=122)	Vd (N=113)	DVd (n=107)	Vd (N=106)	DVd (n=229)	Vd (N=219)
OS juhtude arv	59	75	14	29			50	67
HR (95% CI)	0,77 (0,55-1,09)		0,46 (0,24-0,89)				0,71 (0,49-1,03)	
24-kuuline OS määr, %	71	59	82	65			72	61
ORR, %	84	63	91	74	79	58	85	67
P-väärtus	<0,0001		<0,0014		<0,0022		<0,0001	
≥VGPR, %	62	29	76	42	52	21	65	32
P-väärtus	<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001	
≥CR, %	29	10	40	15	21	7	31	11
P-väärtus	<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001	

DVd-ravi võimaldab kliiniliselt olulist ja märkimisväärset PFS, aega progressioonini (TTP), üldist ravivastust (ORR), ravivastuse kestvust (DoR) ja OS paranemist RRMM patsientidel, kes on varem saanud ≥1 eelnevat ravi.

DVd-ravi pakub püsivat ja pretsedenditut PFS, ravivastuse määrade ja ravivastuse kindluse paranemist võrreldes Vd-ga:

- Vähendab haiguse progressiooni või surma riski 69% võrra
- Tagab parima üldise ravivastuse määra - 84%
- Tagab kõige kindlama ravivastuse: 29% patsientidest saavutab CR või parema ravivastuse
- Tagab märkimisväärselt suurema MRD negatiivsete määra võrreldes kontrollrühmadega kõigi lävendite puhul
- DVd puhul esines PFS ja ORR paranemine võrreldes Vd-ga, sõltumata eelnevatest raviridadest

DVd on hästi talutav, ravi katkestamiste ja kõrvaltoimete esinemissagedus on madal ning ohutusprofiil on kooskõlas teiste standardravide puhul täheldatuga

- DVd ohutusprofiil on kooskõlas Vd raviskeemide ja daratumumabi monoterapia teadaoleva toksilisusega
- DVd on hästi talutav, ravi katkestamise määrad on väikesed (9%)

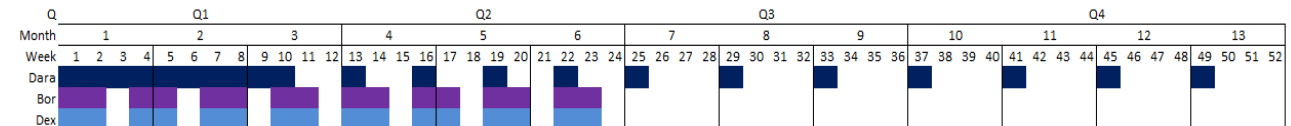
6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

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+deksametasoon annustamine esimesel aastal:



Daratumumabi annustamine iga nelja nädala järel jätkub kuni haiguse progresseerumiseni.

Infusioonide arv esimesel aastal: 21

Infusioonide arv järgmistel aastatel: 12

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 tagamiseks

Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.

Daratumumabi annustamine kestab kuni haiguse progresseerumiseni.
CASTOR uuringus oli DVd grupi ravi kestvuse mediaan 11,1 kuud.

7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

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).

Personali väljaõpe on toimunud NPP raames.

Arstidele, õdedele ja verepankadele on edastatud riskiminimeerimise materjalid.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

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.

Mõlemad raviasutused on valmis teenust osutama.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	jah
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2015
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	NPP raames sai ravi daratumumabiga 10 patsienti.
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	SA Tartu Ülikooli Kliinikum SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla
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		Infusioonide arv aastate lõikes on erinev: 1. aastal – 21 infusiooni/teenust 2. ja järgnevatel aastatel – 12 infusiooni/teenust <i>Punkt 9.2.3 keskmise arvutamisel on arvesse võetud infusioonide erinevat arvu aastate lõikes ning asjaolu, et kõik pt ei alusta ravi aasta algusest.</i>	
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	52 (uued pt)	14,545	756,340
2. aasta	61 (sh 52 uut pt)	19,505	1189,788
3. aasta	81 (sh 52 uut pt)	17,890	1449,068
4. aasta	93 (sh 52 uut pt)	17,279	1606,917
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>			
Kalkulatsiooni aluseks on võetud, et 37. patsienti alustavad ravi II raviliinis ning 15 patsienti III ja hilisemates raviliinides. Eeldame, et igal aastal alustab ravi sama arv patsiente. Ravimite valik sõltub patsiendist (N: neuropoatia teke varasema ravi foonil) ja uute ravivalikute kättesaadavusest. Patsientide ravi kestvuse aluseks on võetud uuringutes toodud ravi lõpetamise määr. Uued patsiendid on jaotatud aasta lõikes võrdset (igas kvartalis alustab ravi 25% patsientidest).			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel			

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

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Hematoloogia</i>	1. aastal 504,227 2. aastal 793,192 3. aastal 966,045 4. aastal 1 071,278
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Hemotoloogia</i>	1. aastal 252,113 2. aastal 396,596 3. aastal 483,023 4. aastal 535,639

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	371R
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>	371R
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 taotletav teenus lisandub 371R teenusele alates II raviliinist.
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>	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> . <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</i>	Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.

<i>alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. 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>	
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> . Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.	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> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Hulgimüeloom on vanemaealiste haigus. 2/3 patsiente on diagnoosimise hetkel üle 65.a.
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 ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Vt. taotluse lisa.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügiloahoidjaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁷, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Vt. taotluse lisa.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe

11.3.2 Hinnangu

11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest

⁷ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

hinnangu koostanud asutuse nimi	avaldamise aasta	<i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. 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>
Scottish Medicines Consortium (SMC)	2017	Cost-effective with patient access scheme vs Pomalidomide. Without patient access scheme ICER is £52 512.00 vs Pomalidomide. Incremental QALY gain vs Pomalidomide is 0.63 Incremental cost vs Pomalidomide is £33 030.00
Tanvards – och lakmedelsformansverket (TLV)	2017	Not cost-effective at proposed price. No agreement on the QALY or LY gain.
CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)	2016	Not recommended. Outcomes measured in QALYs, but no range of ICER was established by pCDOR.
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i> <i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 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.</i>		
Ei oma omaosalust.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	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 <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 lõppeb haiguse progresseerumisel.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ravitulemusele avaldab enim mõju varem saadud raviliinide arv. Andmed on esitatud punktis 4.

12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <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 paberandjal koopiad.

Palumbo A et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine. 2016; 375:754-766.

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606038#t=article>

Lentzsch S et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: An Update of Overall Survival in Castor ASH2017 (Abstract 1852)

<https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper104074.html>

Spencer, A et al.3145 Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Castor. ASH2017 (Abstract3145)

<https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper104182.html>

Taotluse esitamise kuupäev	29.12.2017
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Ain Kaare, <i>allkirjastatud digitaalselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	