

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Hematoloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Sütiste tee 19, Tallinn
1.3 Taotleja telefoninumber	Tel: 6172177
1.4 Taotleja e-posti aadress	Mariken.Ross@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral .	238R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Hulgimüeloomi ravikuur daratumumabiga, üks manustamiskord
2.3. Taotluse eesmärk	
<input 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 checked="" 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) ² <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) ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁵ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁶	

1

2 Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

5 Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

6 Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Daratumumab on uudne bioloogiline ravim MM raviks nii esmakordselt diagnoositud hulgemüeloomiga (NDMM, *newly diagnosed multiple myeloma*) kui retsidiiveerunud/refraktaarse hulgemüeloomiga (RRMM, *relapsed/refractory multiple myeloma*) patsientidel, kes on saanud ≥ 1 eelnevat ravi.

Daratumumabi lisamine olemasolevatele raviskeemidele on näidanud, et kõikides kombinatsioonides on paranenud patsientide üldine elulemus (OS, *overall survival*), progressioonivaba elulemus (PFS, *progression free survival*) ja ravivastused (ORR, *overall response rate*, CR, *complete response* jt) MM patsientidel, ja seda nii varem ravimata kui ühte või rohkem eelnevaid raviridasid saanud patsientide hulgas ning hoolimata patsiendi siirdamisstaatuselt. Veelgi enam, enamikul patsientidest säilib daratumumabi-ravi ajal nende tervisega seotud elukvaliteet (HRQoL, *health related quality of life*) ning esineb suundumus HRQoL paranemisele aja jooksul.

Taotluse eesmärk on lisada daratumumab juba olemasolevatele, Eestis kättesaadavatele kombinatsioonravidele hulgemüeloomi raviks täiskasvanud patsientidele, ja seda nii esmase diagnoosi saavatele kui ka neile, kel haigus on progresseerunud ja patsient on saanud vähemalt ühe ravikuuri (I, II, III ja järgnevad raviliinid). Taotluses kasutatakse nn “Netflix”-meetodit daratumumabi rahastamisel, milles kehtib põhimõte, et kindla kulu eest aastas on võimalus daratumumabi määrata lähtuvalt patsientide ravivajadusest ning seda vastavalt rahvusvahelistele ravijuhistele ja daratumumabi registreeritud näidustustele. Antud mehhanism arvestab iga patsiendi individuaalset ravivajadust ning lihtsustab ja kiirendab uute kombinatsioonide/näidustuste kättesaadavust (üks taotlus ja üks hindamine hõlmates mitu erinevat daratumumabi sisaldavat ravikombinatsiooni üheaegselt vs iga sellise ravikombinatsiooni jaoks eraldi taotlus ja hindamine) luues samaaegselt lisandväärtust (parem ravi efektiivsus, progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus), mille annab daratumumabi laiem kasutusvõimalus.

Seisuga oktoober 2021 on daratumumab soodustatud ja kättesaadav järgmistes riikides Euroopas:

- DRd FL NTE – Prantsusmaa, Saksamaa, Itaalia, Austria, Belgia, Rumeenia, Venemaa, Sloveenia jt.
- DVTd FL TE - Prantsusmaa, Saksamaa, Austria, Rumeenia, Sloveenia, Rootsi jt.
- 1PL DRd - Prantsusmaa, Saksamaa, Itaalia, Austria, Belgia, Bulgaaria, Küpros, Taani, Soome, Kreeka, Holland, Portugal, Rumeenia, Sloveenia, Šveits, Venemaa, Hispaania, jt
- 1PL DVd - Prantsusmaa, Saksamaa, Itaalia, Hispaania, Suurbritannia, Austria, Belgia, Bulgaaria, Horvaatia, Küpros, Tsehhi, Taani, Soome, Kreeka, Iirimaa, Norra, Holland, Portugal, Rumeenia, Venemaa, Slovakkia, Sloveenia, Rootsi, Ungari jt.
- DPd – Saksamaa, Austria, Luksemburg

FL – *front line* (esimene ravirida)

1PL - *one prior line* (teine/2+ ravid)

NTE – *non-transplant eligible* (siirdamiseks mitte-sobilikud patsiendid)

TE – *transplant eligible* (siirdamiseks sobilikud patsiendid)

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

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuseneednäidustused, 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.

Ravikuurid daratumumabiga (D) vastavalt patsiendi haiguse diagnoosimise ajale, siirdamissobilikkusele ja ravireale järgnevates kombinatsioonides:

1. Esmasdiagnoositud hulгимüeloomiga (NDMM, *newly diagnosed multiple myeloma*) patsient:

a) siirdamiseks mitte sobilikul patsiendil lenalidomiidi ja deksametasooniga (D-Rd),
b) siirdamiseks sobilik patsient: bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga (D-VTd)

2. Retsidiveerunud/refraktaarse hulгимüeloomiga (RRMM, *relapsed/refractory multiple myeloma*) patsient: lenalidomiidi ja deksametasooniga (D-Rd), bortesomiibi ja deksametasooniga (D-Vd), pomalidomiidi ja deksametasooniga (D-Pd)

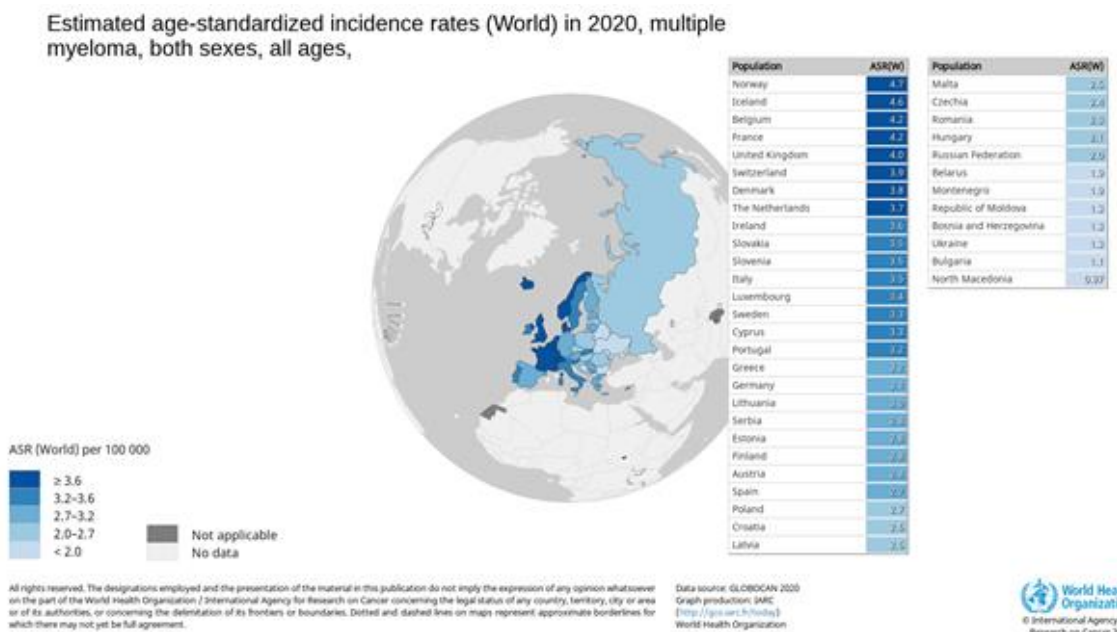
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

C90: Hulginе müeloom e hulгимüeloom ja plasmarakulised pahaloomulised kasvaja

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

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

Hulгимüeloom (müeloomtõbi) on B-rakuline lümfoproliferatiivne haigus, mis tekib plasmarakkude klonaalse paljunemise tagajärjel. Haigusele on iseloomulik monoklonaalse paraproteiini või kergete ahelate esinemine veres ja/või uriinis, hüperkaltseemia, normaalsete immunoglobuliinide puudulik tootmine, neerupuudulikkus, lüütilised luukolded. Hulгимüeloom moodustab 1 - 1,8% kõikidest vähijuhtudest Euroopas. WHO andmetel on hulгимüeloomi (C88 + C90) esinemissagedus Eestis ca 2,8 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas:



Joonis 1. Hulгимüeloomi esinemissagedus aastal 2020. GLOBOCAN 2020.

Sealjuures on tegemist teise sagedaseima hematoloogilise kasvajaga, mis moodustab 10-15% aastast diagnoositud pahaloomulistest vere- ja lümfisüsteemi maliigsetest haigustest. Iga-aastaselt diagnoositakse Eestis keskmiselt 110 hulгимüeloomi esmasjuhtu (perioodil 2016-2018 keskmiselt 106 juhtu/a, perioodil 2017-2018 keskmiselt 114 juhtu/a).

Tabel 1 PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi (Vähiregister)

Aasta	C90, esmasjuhud (mehed ja naised)
2014	87
2015	102
2016	89
2017	120
2018	108

Suhteliselt harvaesineva haigusena on MM nii Ameerika Ühendriikides kui ka Euroopas loetud harvikaiguseks. Hulгимüeloomi 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 meessoos, siis Eestis on sooline jaotuvus esmasjuhtude puhul olnud kõrgem naiste hulgas (perioodil 2014-2018 registreeritud C90 esmasjuhud naiste hulgas: keskmiselt 56,2%, Vähiregister)

Hulгимüeloomi kulg võib olla varieeruv. Haiguse staadiumi määramisel on kasutusel rahvusvaheline, 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 pikenemisele ja elukvaliteedi paranemisele, jääb hulгимüeloom tänaseni ravimatuks haiguseks. **Müeloomipatsientide keskmine elulemus on aasta aastalt tõusnud tänu haiguse varasemale diagnoosimisele, patsientide paremale profiilile ja uute ravimite lisandumisele, nt 52,3% Ühendkuningriigi patsientidest, kellel diagnoositi MM aastatel 2013-2017 olid elus 5 aastat pärast esmasdiagnoosi** (<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/survival#heading-Zero>).

Hulгимüeloomiga 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, mistõttu tuleks MM-patsientidele võimaldada parimat tõendusühendust ravi võimalikult varases staadiumis.

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: hüperkaltseemia, neerukahjustus, aneemia ja luuhaigus (*hypercalcemia, renal impairment, anaemia, bone disease*), mida on lähemalt käsitletud alljärgnevalt:

- C: hüperkaltseemia (st veres kaltsiumi taseme tõus) on peamiselt kasvajast indutseeritud luuhaiguse tagajärg: laialdased luukoe kahjustused ja luude resorbeerumine põhjustavad

kaltsiumi väljavoolu. Neerukahjustusel võib siin olla oma osa, sest kahjustunud neerud ei suuda efektiivselt liigset kaltsiumi seerumist välja filtreerida. Kuni 30%-l MM patsientidest esineb hüperkaltseemia. Patsientidel võib avalduda segasus, desorienteeritus, lihasnõrkus, polüuuria ja südamearütmia. Hüperkaltseemia on tihti hilise MM silmapaistvaks tunnuseks.

- R: neerukahjustus on sage ja potentsiaalselt tõsine MM komplikatsioon, mis tekib liigse M-valgu kogunemisel neerutuubulites. Neerukahjustust on täheldatud ligikaudu 31%-l patsientidest MM avastamisel ja kuni 55%-l patsientidest mingil ajal haiguse jooksul.
- A: aneemia (st punaste vereliblede väike arv) on samuti sage MM komplikatsioon. See seisund tekib punaste vereliblede tootmise katkemisel, mille põhjuseks on plasmarakkude liigne klonaalne proliferatsioon 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. Klonaalsete plasmarakkude invasioon ja ekspansioon lüüdist nõrgestab ja kahjustab luid, mis viib osteoporoosi ja osteolüütiliste luukahjustusteni (sealhulgas luumurrud, lülisamba kompressioonfraktuudid), millega võib kaasneda hüperkaltseemia.
- 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 - 2% patsientidest algse diagnoosi saamise ajal. Hiljem tõuseb selle esinemissagedus haiguse käigus 8%-ni. Lisaks eespool toodud komplikatsioonidele esineb MM patsientidel ka kerge ahela ja IgA isotüübi haigust ning hüposekreteerivat müeloomi. RRMM patsiendid saavad tüüpiliselt ravi immunomoduleeriva ainega (IMiD; st talidomiid (T), lenalidomiid (R) või pomalidomiid (P)) kombinatsioonis proteasoomi inhibiitoriga (PI; st bortesomiib (V) või karfilsomiib (K)) ja/või deksametasooniga.

Hematoloogiliste kasvajate ravi on enamasti medikamentoosne. MM ravi on kompleksne, arvestada tuleb mitmete muutujatega, mh haiguse iseloomuga, patsiendi vanuse ja tervisliku seisundiga, kaasuvate haigustega, patsiendi sobilikkusega siirdamiseks, samuti on võtmetähtsusega hulgemüeloomi riskitase vastavalt geenianalüüsile. Viimastel aastatel on valikud parima ravi pakkumiseks hulgemüeloomiga patsientidele arenenud kiiresti tänu lisandunud teadusandmetele uute ja tõhusate ravimite ja nende kombinatsioonide kohta.

EHK raviskeemid alates 1.oktoober 2021:

1. Hulgemüeloomi esmasdiagnoosi (NDMM) korral on Eesti Haigekassa poolt rahastatud
 - a. *autoloogse siirdamise näidustuseta* patsientidele järgmised ravikombinatsioonid:
 - bortesomiib+tsüklofosfamiid+deksametasoon (VCd),
 - bortesomiib+lenalidomiid+deksametasoon (VRd),
 - bortesomiib+deksametasoon (Vd),
 - bortesomiib+melfalaan+prednisoloon (VMP),
 - lenalidomiid+deksametasoon (Rd).

b. siirdamise näidustusega patsientidele järgnevad kombinatsioonid:

lenalidomiid+bortesomiib+deksametasoon (VRd),
bortesomiib+tsüklofosfamiid+deksametasoon (VCd),
bortesomiib+deksametasoon (Vd),
lenalidomiid+deksametasoon (Rd).

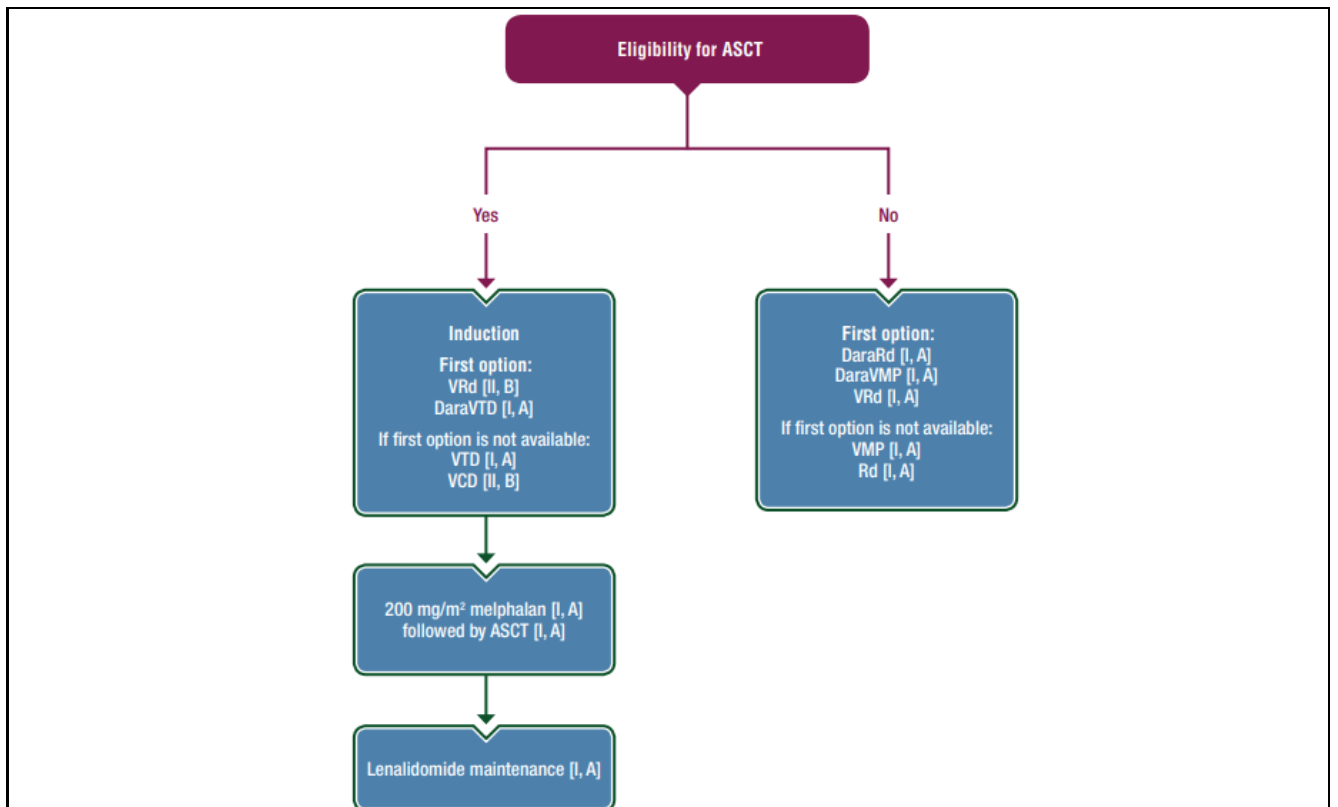
2. Retsidiveerunud ja refraktaarse hulgemüeloomi (RRMM) raviks on kättesaadavad:

lenalidomiid+deksametasoon (Rd),
pomalidomiid+deksametasoon (Pd),
daratumumab+bortesomiib+deksametasoon (DVd),
bortesomiib+tsüklofosfamiid+deksametasoon (VCd),
bortezomiib + melfalaan + prednisoloon (V-MP),
bortesomiib + talidomiid + deksametasoon (VTd)
panobinostat kombinatsioonides

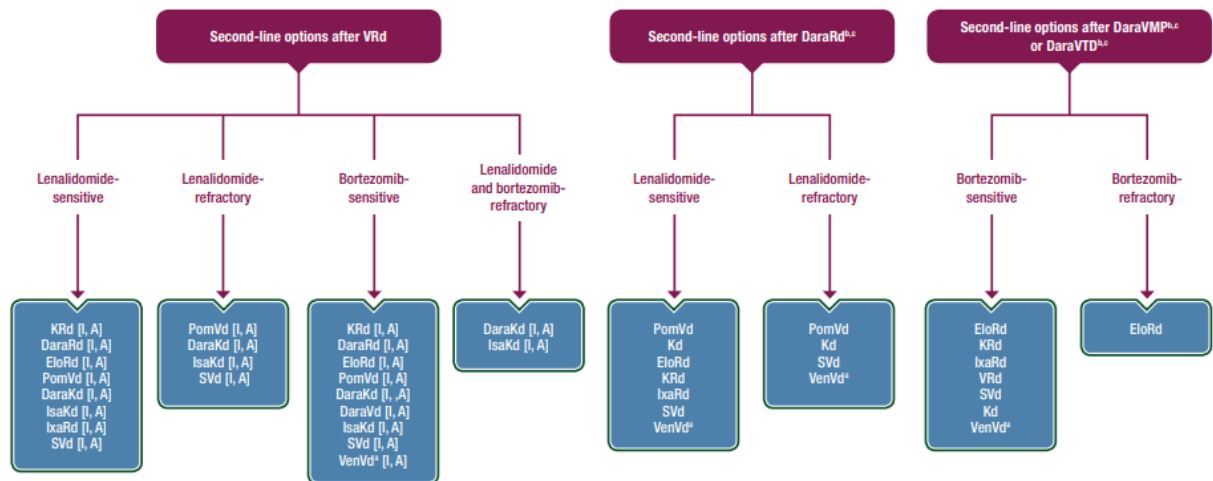
NDMM ravi eesmärk on pikendada aega haiguse progressioonini ja hoida haigus kontrolli all ning võimaldada patsiendile hea elukvaliteet.

RRMM patsientide ravis on oluliseks probleemiks suurenev resistentsus varem kasutatud ravide suhtes. Seetõttu on püsiv vajadus uue toimemehhanismiga, uudsete ravivõimaluste järele, mis on efektiivsed RRMM patsientide ravis. Refraktaarse haiguse ennetamiseks on vajalik kombineerida olemasolevaid ravivõimalusi uute raviviisidega, et tagada patsientidele võimalikult efektiivne kaasaegne ravi ja pikendada aega haiguse progressioonini.

Käesoleva taotluse objektiks olev daratumumab on efektiivne ja Euroopa ravijuhendeis (EHA-ESMO, 2021) kõrgeima soovitusel (IA) komponent erinevate ravikombinatsioonide osana nii esmaselt diagnoositud kui retsidiveerunud MM patsientidele igas ravireas:



Joonis 2 EHA-ESMO 2021 ravijuhendi soovitud NDMM ravivalikuteks lähtuvalt patsiendi siirdamissobilikkusest. Ravikombinatsioonidele daratumumabiga (DaraVTD, DaraRd, DaraVMP) on tõendus põhise aste IA.



Joonis 3 EHA-ESMO 2021 ravijuhendi soovitud RRMM ravikombinatsioonide kasutamiseks. Ravikombinatsioonidele daratumumabiga (DaraRd, DaraKd, DaraVd) on tõendus põhise aste IA.

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 tsütogeneetilisest staatuses. Võttes sihtmärgiks CD38+ müeloomirakud, avaldub daratumumabi toime uudse 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.

Daratumumabi efektiivust ning ohutust on uuritud mitmetes kliinilistes uuringutes:

III faasi uuringute MAIA ja CASSIOPEIA põhieesmärkideks oli uurida daratumumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis standarddraviskeemidega NDMM patsientidel:

- MAIA: DRd võrreldes ainult Rd-iga siirdamiseks mitte sobivatel patsientidel
- CASSIOPEIA: DVTd võrreldes ainult VTd-ga, siirdamiseks sobivatel patsientidel

III faasi uuringute CASTOR, POLLUX ja APOLLO põhieesmärkideks oli uurida daratumumabi ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis standarddraviskeemidega RRMM patsientidel, kes on varem saanud ≥ 1 eelnevat ravi

- CASTOR: DVd võrreldes ainult Vd-ga
- POLLUX: DRd võrreldes ainult Rd-iga
- APOLLO: DPd võrreldes ainult Pd-ga.

Ehkki ülal loetletud uuringud RRMM-populatsioonides olid sarnased, erinesid patsientide demograafilised ja ravielised omadused mitmete põhiomaduste puhul, sh ravielised omadused, eelneva ravi staatus ja refraktaarne staatus, seega tuleb uuringuid hinnata eraldi.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad 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).

Uuringute otsimise (pubmed, kriteeriumid “full text”, periood 2016-2021) tulemused märksõnadega “daratumumab transplant ineligible” - 48 artiklit, “daratumumab transplant eligible” - 59 artiklit. Taotluses kajastame daratumumabiga seotud kliiniliste uuringute MAIA, CASSIOPEIA, POLLUX, CASTOR ja APOLLO tulemusi ja nende viimaseid, jätku-uuringute efektiivsuse andmeid. Antud uuringutes analüüsitud ravikombinatsioonid on asjakohased käesoleva taotluse eesmärgist lähtuvalt, kasutamaks daratumumabi sisaldavaid raviteenuseid vastavalt kohalikule ravipraktikale ja raviarstide poolt tõstatatud soovidele võimaldamaks MMiga patsientidele parimat olemasolevat tõenduspõhist ravi.

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende

MAIA on käimasolev randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline 3.faaasi kliiniline uuring, kuhu kaasati 737 esmase MM-diagnoosiga patsienti, kellele ei sobinud ei kõrgannuses keemiaravi ega autoloogne tüvirakkude siirdamine (ASCT). Patsiendid randomiseeriti uuringuharudesse daratumumab+lenalidomiid+deksametasoon (D-Rd) ja lenalidomiid+deksametasoon (Rd), vt tabel 2.

Tabel 2 Ravikavatsusliku populatsiooni kirjeldus uuringus MAIA.

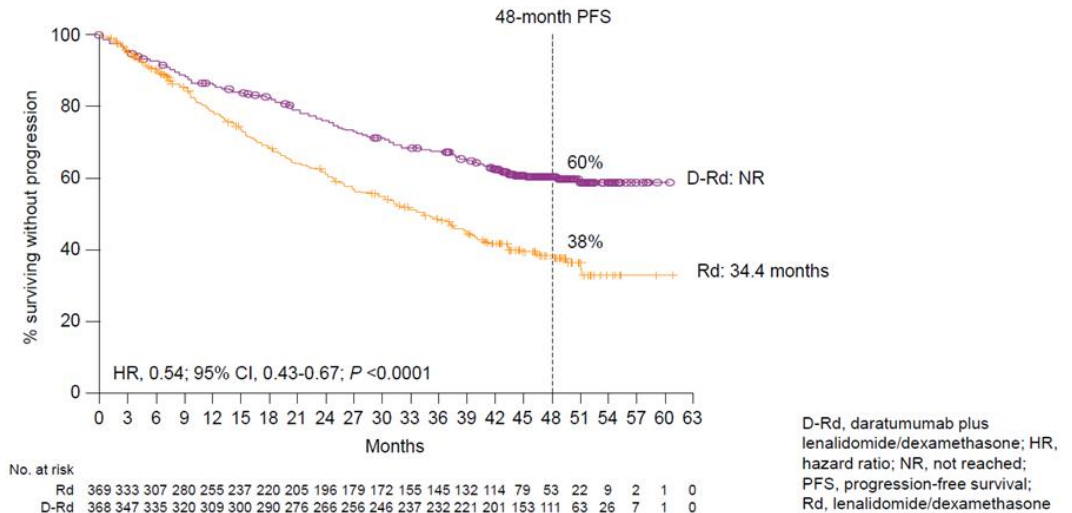
	D-Rd (n=368)	Rd (n=369)
--	--------------	------------

lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.	Vanus, aastates		
	mediaan (vahemik)	73,0 (50-90)	74,0 (45-89)
	Vanuseline jaotus, n (%)		
	< 65	4 (1,1)	4 (1,1)
	65-< 70	74 (20,1)	73 (19,8)
	70-< 75	130 (35,3)	131 (35,5)
	≥75	160 (43,5)	161 (43,6)
	Ravieelne ECOG skoor, n (%)		
	0	127 (34,5)	123 (33,3)
	1	178 (48,4)	187 (50,7)
	2	63 (17,1)	59 (16,0)
	ISS staadium, n (%)		
	I	98 (26,6)	103 (27,9)
	II	163 (44,3)	156 (42,3)
	III	107 (29,1)	110 (29,8)
	Mõõdetava haiguse tüüp, n (%)		
	IgG	225 (61,1)	231 (62,6)
	IgA	65 (17,7)	66 (17,9)
	Muu*	9 (2,4)	10 (2,7)
	Esines ainult uriinis	40 (10,9)	34 (9,2)
	Esines ainult seerumivaba kergahelana	29 (7,9)	28 (7,6)
	Tsütogeneetiline profiil, n/N (%)**		
	Standard risk	271/319 (85,0)	279/323 (86,4)
	Kõrge risk	48/319 (15,0)	44/323 (13,6)
	Mediaanaeg esmasest MM diagnoosist, kuud (vahemik)	0,95 (0,1-13,3)	0,89 (0-14,5)
	D-Rd (daratumumab+lenalidomiid+deksametason), Rd (lenalidomiid+deksametason) *Sisaldab IgD, IgE, IgM ja biklonaalsust; **Tsütogeneetiline risk vastavalt FISH või kariotüüpiline analüüs; kõrgriski tsütogeneetilise profiiliga patsiendil oli vähemalt 1 kõrge riski tunnus (t[4;14], t[14;16], del17p) Allikas: kohandatud Facon <i>et al</i> , 2019.		
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	D-Rd: 16 mg/kg iv manustati 1. ja 2. tsükli* ajal üks kord nädalas, 3.-6. tsükli ajal üks kord igal teisel nädalal, ning seejärel üks kord iga nelja nädala tagant kuni haiguse progressioonini või mittevastuvõetava toksilisuse esinemiseni. (*ravitsükli kestus on 28 päeva)		
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Rd: 28-päevased tsükliid, kus 25 mg lenalidomiidi manustati suukaudselt korra päevas tsükli 1.-21.päeval, 40 mg deksametasooni suukaudselt või intravenoosselt tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval kuni haiguse progressioonini või mittevastuvõetava toksilisuse esinemiseni.		
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuring on käimasolev, ning hetkel kättesaadavate (ja taotluses kajastatavate) andmete jälgimisperiood on mediaaniga 56,2 kuud.		
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	Progressioonivaba elulemus (PFS)		

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

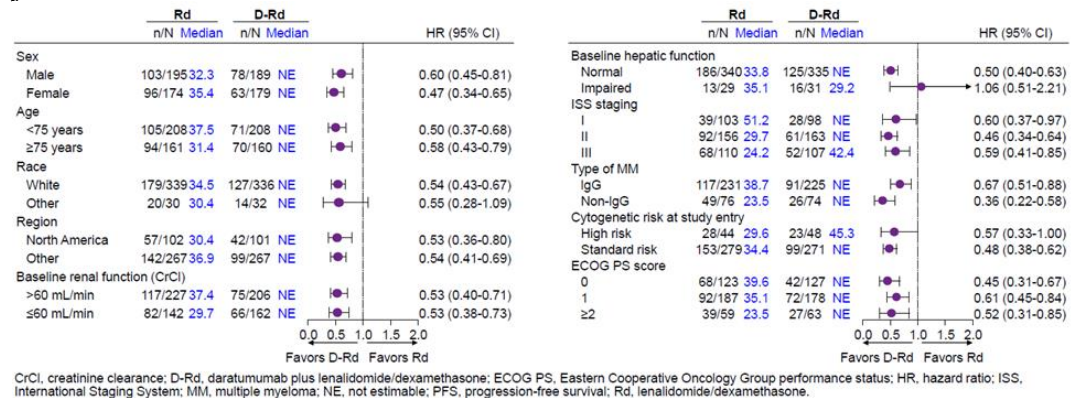
D-Rd näitas olulist PFS-i paremust vs Rd MAIA uuringu keskmisel jälgimis perioodil 56,2 kuud: daratumumabi grupis PFS-i mediaanini ei ole jõutud (95% CI 54,8-NR), kuid mPFS Rd grupis on 34,4 kuud (29,6-39,2); HR 0,53 (95% CI 0,4-0,66; p<0,0001).

Joonisel 4 on kuvatud PFS-i muutus ajas vastava raviskeemi joonena, ning näha on, et ravigrupiti need jätkavad juba varasemalt täheldatud lahknemist, hinnanguline 48nda kuu PFS D-Rd grupis oli 60,2% vs 38,2% Rd ravigrupis, vt joonis 4.



Joonis 4 Uuringus MAIA saavutatud mPFS ravigruppides D-Rd ja Rd (esmasel MM-diagnoosiga patsientidel, kes ei olnud siirdamissobilikud). Allikas: Facon et al, 2021.

PFS-i paremus D-Rd grupis võrreldes kontrollgrupiga kinnitatakse ka uuringusse kaasatud kõrge tsütogeneetilise riskiga patsientide hulgas, kus mPFS D-Rd ravigrupis oli 45,3 kuud vs 29,6 kuud Rd grupis (HR 0,57; 95% CI, 0,33-1,00), vt joonis 5.



Joonis 5 Uuringus MAIA saavutati mPFS-i paremus kõikides patsientide alagruppides, kes said D-Rd raviskeemi, võrreldes Rd-ravil olevate uuritavatega. Allikas: Facon et al, 2021.

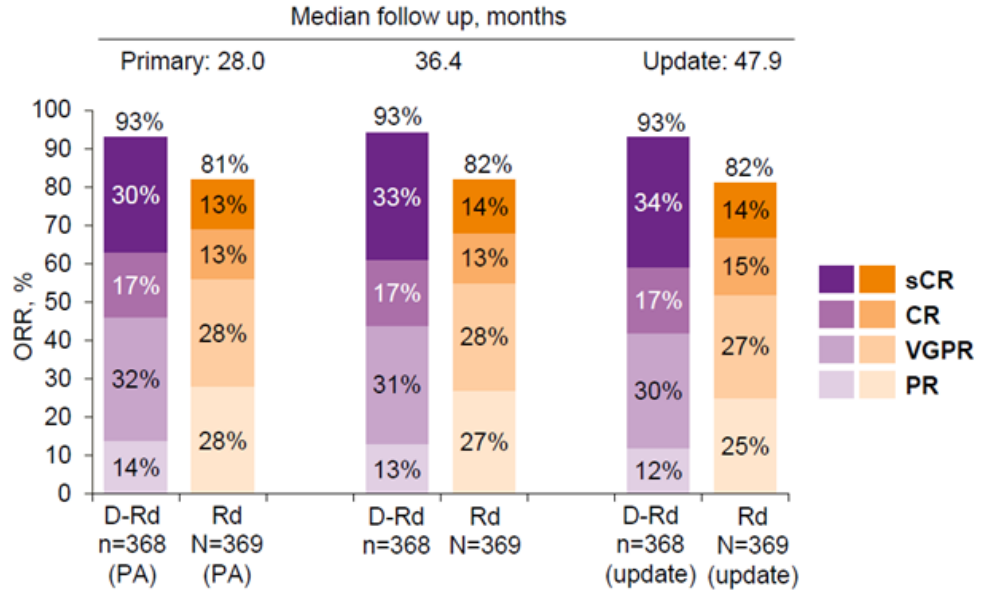
4.2.7 Teised tulemusnäitajad

- Üldine ravivastuse määr (ORR, overall response rate)
- Osakaal patsiente täieliku ravivastusega (CR, complete response)
- Range täielik ravivastus (sCR, stringent complete response)
- Väga hea osaline ravivastus (VGPR, very good partial response) või parem
- Negatiivne minimaalne jääkhaigus (MRD, minimal residual disease; lävend: 1 kasvajakarakk 10⁵ leukotsüüdi kohta)
- Üldine elulemus (OS, overall survival)

- Aeg progressioonini (*time to progression*)
- Aeg ravivastuseni (*time to response*)
- Ravivastuse kestus (*duration of response*)
- Efektiivsus kõrge tsütogeneetilise riskiga patsientidel (del17p, t[14;16], or t[4;14] abnormaalsus [või nende kombinatsioon] vastavalt FISH (fluorescence in situ hybridization) või karüotüüpide analüüs)
- Ohutus

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Daratumumabi lisamine lenalidomiidi-deksametasooni ravikombinatsioonile andis tulemuseks tugevamad/sügavamad ravivastused CR ja VGCR, vt joonis 6.

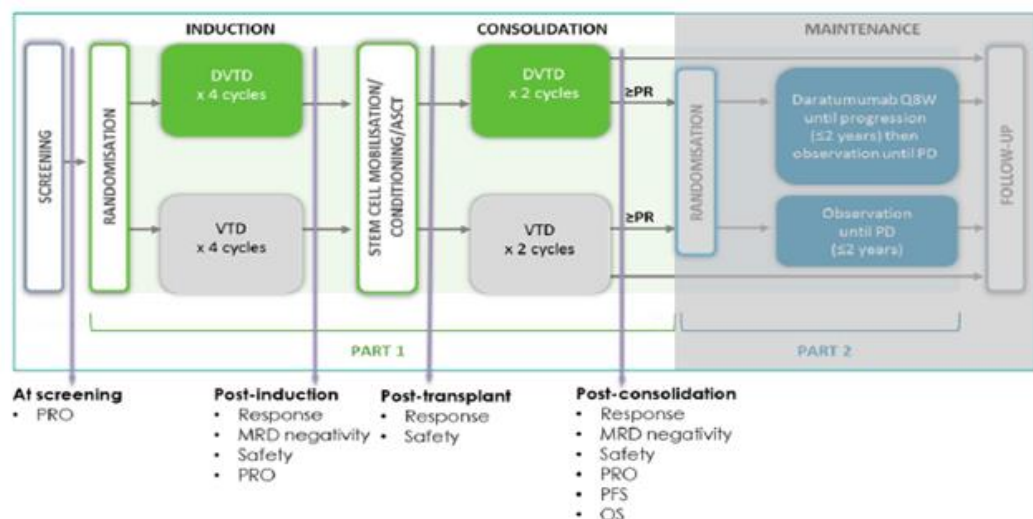


^aITT population.
 CR, complete response; D-Rd, daratumumab plus lenalidomide/dexamethasone; ITT, intent-to-treat.
 ORR, overall response rate; PA, primary analysis; PR, partial response; Rd, lenalidomide/dexamethasone; sCR, stringent complete response; VGPR, very good partial response

Joonis 6 Üldine ravivastuste määr (ORR) uuringu MAIA erinevatel vahetulemuste hindamise aegadel (28 ja 36,4 ja 47,9 kuud), seda patsientidel, kes said ravikombinatsioone D-Rd või Rd ravi.
 Allikas: Facon *et al*, 2021.

MRD-negatiivsus saavutati oluliselt rohkematel D-Rd ravi saavate patsientide hulgas kui kontrollgrupis (31% vs 10% Rd grupis, $p < 0,0001$). Kõrge tsütogeneetilise profiiliga patsientide ravigrupis näitas daratumumabi lisamine Rd-le antud patsientidel 10 korda kõrgemat MRD-negatiivsuse määra võrreldes ainult Rd ravi saavate patsientidega (23% vs 2%). Samuti püsis MRD-negatiivsuse määr oluliselt kauem kõrge(m) D-Rd ravi saavate patsientide grupis vs kontrollgrupp, vt joonis 7.

	<p>A.</p> <p>Median follow up, months</p> <p>Primary: 28.0 P < 0.0001^c</p> <p>36.4 P < 0.0001^c</p> <p>Update: 47.9 P < 0.0001^c</p> <p>MRD-negativity rate, %</p> <p>D-Rd n=368 (PA) Rd n=369 (PA)</p> <p>D-Rd n=368 Rd n=369</p> <p>D-Rd n=368 (update) Rd n=369 (update)</p> <p>B.</p> <p>Sustained MRD-negativity rate, %</p> <p>P < 0.0001^c P < 0.0001^c</p> <p>20% 5%</p> <p>D-Rd n=368 Rd n=369</p> <p>≥6 months sustained MRD negativity</p> <p>16% 3%</p> <p>D-Rd n=368 Rd n=369</p> <p>≥12 months sustained MRD negativity</p> <p>c: P-väärtus on arvutatud Fisher exact testiga</p> <p>Joonis 7 Uuringus MAIA erinevatel vahetulemuste hindamise aegadel määratud MRD-tulemused D-Rd või Rd ravi saavatel patsientidel. A. MRD-negatiivsuse määr kuudel 28 ja 36,4 ja 47,9; B. püsiv MRD-negatiivsuse määr patsientidel pärast 6- või 12-kuulist raviperioodi. Allikas: Facon et al, 2021</p> <p>Uuringu esimese analüüsi kõige sagedasemad, 3. või 4. raskusastme kõrvaltoimed olid neutroopenia (50,0% ja 35,3%), aneemia (11,8% ja 19,7%), lümfopenia (15,1% ja 10,7%), pneumoonia (13,7% ja 7,9%) ning leukopeenia (11,0% and 4,9%). Igas raskusastmes infektsioone esines 86,3% daratumumabi grupis ja 73,4% kontrollgrupis, 3.või 4. raskusastme infektsioone vastavalt 32,1% ja 23,3%. Ravi katkestamiste määr kõrvaltoimete tõttu oli 7,1% daratumumabi grupis ning 15,9% kontrollgrupis. Uusi ohutussignaale MAIA uuringusse kaasatud patsientidel uuringu pikendatud jälgimisperioodi(de) jooksul ei registreeritud.</p>
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloolestus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</p>	<p>CASSIOPEIA on randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline III faasi uuring, kuhu kaasati 1085 esmase MM-diagnoosiga patsienti, kes olid sobilikud saamaks kõrgannuses keemiaravi ja autoloogset tüvirakkude siirdamist (ASCT).</p> <p>Uuring on jagatud kaheks: CASSIOPEIA 1, kus patsiente jälgiti induktsiooni- ja konsolideerimisfaasis (fikseeritud raviperiood: 6 tsükli D-VTd või VTd ravikombinatsiooni) ning CASSIOPEIA 2, kuhu patsiendid, kes olid saavutanud osalise või parema ravivastuse, randomiseeriti pärast konsolideerimist (raviskeem: D-mono vs jälgimine, fikseeritud raviperiood: 2 aastat), vt joonis 8.</p>



Joonis 8. CASSIOPEIA uuringu ülesehitus (uuringu 1.osa (PART 1) ja 2.osa (PART 2)).
Allikas: Moreau *et al*, 2021.

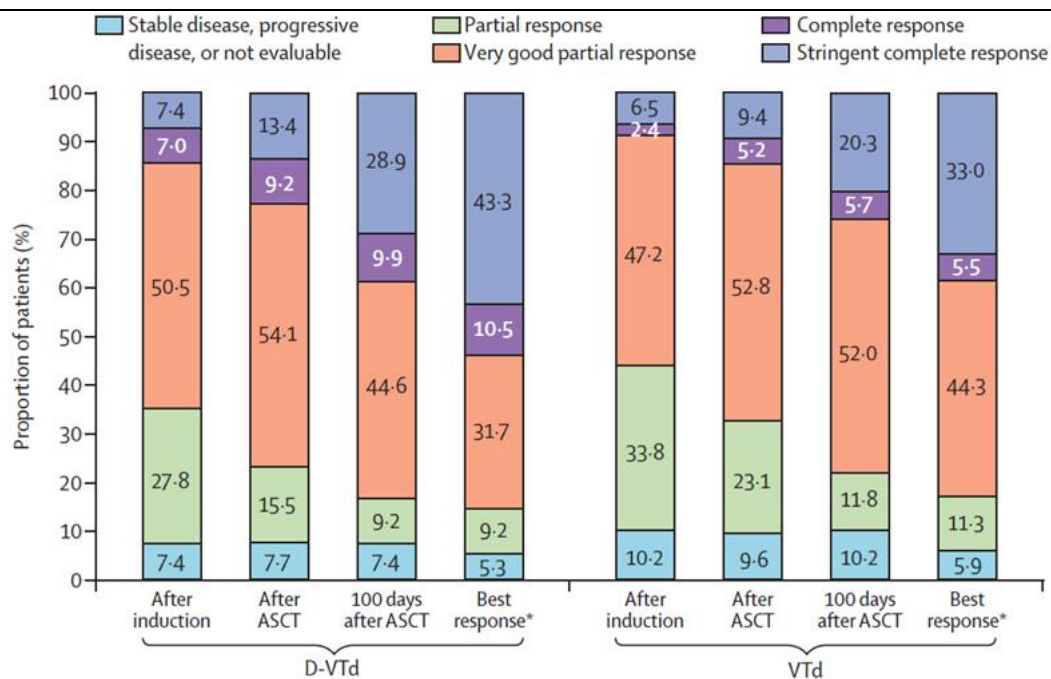
Antud taotluses on asjakohane keskenduda daratumumabi efektiivsuse ja ohutuse andmetele daratumumabi kasutamisel patsientidele induktsiooni- ja konsolideerimisefaasis, uuringusse kaasatud patsientide kirjeldus on tabelis 3.

Tabel 3 Ravikavatsusliku populatsiooni kirjeldus uuringus CASSIOPEIA.

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)
Vanus, aastates		
mediaan (vahemik)	59,0 (22-65)	58,0 (26-65)
Sugu, n (%)		
Mehed	316 (58,2)	319 (58,9)
Ravieelne ECOG skoor, n (%)*		
0	265 (49)	257 (47)
1	225 (41)	230 (42)
2	53 (10)	55 (10)
ISS staadium, n (%)		
I	204 (38)	228 (42)
II	255 (47)	233 (43)
III	84 (15)	81 (15)
Mõõdetava haiguse tüüp, n (%)		
IgG	331 (61)	314 (58)
IgA	80 (15)	99 (18)
Muud	13 (2)	22 (4)
Esines ainult uriinis	70 (13)	67 (12)
Esines ainult seerumivaba kergahelana	48 (9)	40 (7)
Teadmata	1 (<1)*	0
Tsütogeneetiline profiil, n/N (%)**		
Standard risk	460/542 (85)	454/540 (84)
Kõrge risk	82/542 (15,0)	86/540 (16)
Mediaanaeg esmasest MM diagnoosist, kuud (vahemik)	0,92 (0,2-9,4)	0,92 (0,2-22,9)

	<p>D-VTd (daratumumab+bortesomiib+talidomiid+deksametasoon), VTd (bortesomiib+talidomiid+deksametasoon)</p> <p>*Ühte patsienti hinnati ainult kerg-ahela tüüpi monoklonaalsele piigile seerumis ja uriinis;</p> <p>**Patsiente, kelle tsütogeneetiline testimine ebaõnnestus, loeti standardriskiga patsientideks (D-VTd 7,6%; VTd 7,4%).</p> <p>Allikas: kohandatud Moreau <i>et al</i>, 2019</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>D-VTd:</p> <p>Kõik patsiendid said kuni neli 28-päevast siirdamiseelset induktsioonravi tsükli ja kaks 28-päevast siirdamisjärgset konsolideerimistsükli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • subkutaanne bortesomiib (1,3 mg / m² kaks korda nädalas 1. nädalal [1. ja 4. päeval]; 2. nädalal [8. ja 11. päeval] ning seda igal tsükliil) • suukaudne talidomiid (100 mg päevas kõigis tsüklikes) • suukaudne või intravenoosne deksametasoon (40 mg 1. ja 2. induktsioonitsükli 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. ning 23. päeval; 40 mg 3. ja 4. induktsioonitsükli 1. ning 2. päeval; 20 mg 3. ja 4. induktsioonitsükli 8., 9., 15. ning 16. päeval; 20 mg mõlema konsolideerimistsükli 1., 2., 8., 9., 15. ning 16. päeval). • daratumumabi manustati intravenoosselt annuses 16 mg/kg kehakaalu kohta üks kord nädalas induktsioonitsüklikes 1 ja 2 ning kord 2 nädala jooksul induktsioonitsüklikes 3 ja 4 ning samuti konsolideerimise ajal.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Kõik patsiendid said kuni neli 28-päevast siirdamiseelset induktsioonravi tsükli ja kaks 28-päevast siirdamisjärgset konsolideerimistsükli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • subkutaanne bortesomiib (1,3 mg / m² kaks korda nädalas 1. nädalal [1. ja 4. päeval]; 2. nädalal [8. ja 11. päeval] ning seda igal tsükliil) • suukaudne talidomiid (100 mg päevas kõigis tsüklikes) • suukaudne või intravenoosne deksametasoon (40 mg 1. ja 2. induktsioonitsükli 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. ning 23. päeval; 40 mg 3. ja 4. induktsioonitsükli 1. ning 2. päeval; 20 mg 3. ja 4. induktsioonitsükli 8., 9., 15. ning 16. päeval; 20 mg mõlema konsolideerimistsükli 1., 2., 8., 9., 15. ning 16. päeval).
4.2.4 Uuringu pikkus	CASSIOPEIA 1: jälgimisperiood mediaaniga 18,8 kuud.
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	Ranget täielikku ravivastust (sCR, stringent complete response) hinnati 100 päeva pärast siirdamist.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	157 (29%) 543 patsiendist D-VTd rühmas ja 110 (20%) 542 patsiendist VTd rühmas saavutasid pärast konsolideerimist range täieliku ravivastuse (koefitsientide suhe 1,60; 95% CI 1,21–2,12, p = 0,0010).
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<ul style="list-style-type: none"> • Patsientide protsent, kes saavutasid konsolideerimise järgselt täieliku ravivastuse (CR, <i>complete response</i>) • Patsientide hulk, kellel oli konsolideerimise järgselt negatiivne minimaalne jääkhaigus (MRD, <i>minimal residual disease</i>; lävend: 1 kasvajakrak 10⁵ leukotsüüdi kohta) • Patsiendi elukvaliteet (QoL, <i>quality of life</i>) • Progressioonivaba elulemus (PFS, <i>progression free survival</i>) esimesest randomiseerimisest • Üldine elulemus (OS, <i>overall survival</i>) esimesest randomiseerimisest

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Patsientide osakaal, kes saavutasid täieliku või parema ravivastuse oli oluliselt kõrgem D-VTd grupis (211 [39%] vs 141 [26%], $p < 0.0001$), vt tabel 4.</p> <p>Tabel 4 Kokkuvõte CASSIOPEIA uuringu tulemustest mõõdetuna 100 päeva pärast ASCT-d.</p> <table border="1" data-bbox="451 472 1516 1265"> <thead> <tr> <th></th> <th>D-VTd (n=543)</th> <th>VTd (n=542)</th> <th>p value*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Overall response</td> </tr> <tr> <td>Number with response</td> <td>503</td> <td>487</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td>Percentage (95% CI)</td> <td>92.6% (90.1-94.7)</td> <td>89.9% (87.0-92.3)</td> <td>0.11</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Response</td> </tr> <tr> <td>Stringent complete response</td> <td>157 (29%)</td> <td>110 (20%)</td> <td>0.0010</td> </tr> <tr> <td>Complete response or better</td> <td>211 (39%)</td> <td>141 (26%)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>Complete response</td> <td>54 (10%)</td> <td>31 (6%)</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td>Very good partial response or better</td> <td>453 (83%)</td> <td>423 (78%)</td> <td>0.024</td> </tr> <tr> <td>Very good partial response</td> <td>242 (45%)</td> <td>282 (52%)</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td>Partial response</td> <td>50 (9%)</td> <td>64 (12%)</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td>Stable disease</td> <td>10 (2%)</td> <td>15 (3%)</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td>Progressive disease</td> <td>20 (4%)</td> <td>25 (5%)</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td>Response could not be evaluated</td> <td>10 (2%)</td> <td>15 (3%)</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td colspan="4">MRD-negative status (10^{-5})†</td> </tr> <tr> <td>MRD negative regardless of response</td> <td>346 (64%)</td> <td>236 (44%)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>MRD negative and complete response or better‡</td> <td>183 (34%)</td> <td>108 (20%)</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>MRD negative and very good partial response or better‡</td> <td>338 (62%)</td> <td>231 (43%)</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p-väärtused vastavalt primaarse, sekundaarse ja agregeeritud lõpp-punktid; †EuroFlow tsütomeetria; ‡ post-hoc analüüs. Allikas: kohandatud Moreau <i>et al</i>, 2019.</p> <p>Oluline on märkida, et ravivastused paranesid aja möödudes, vt joonis 9.</p>		D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	p value*	Overall response				Number with response	503	487	..	Percentage (95% CI)	92.6% (90.1-94.7)	89.9% (87.0-92.3)	0.11	Response				Stringent complete response	157 (29%)	110 (20%)	0.0010	Complete response or better	211 (39%)	141 (26%)	<0.0001	Complete response	54 (10%)	31 (6%)	..	Very good partial response or better	453 (83%)	423 (78%)	0.024	Very good partial response	242 (45%)	282 (52%)	..	Partial response	50 (9%)	64 (12%)	..	Stable disease	10 (2%)	15 (3%)	..	Progressive disease	20 (4%)	25 (5%)	..	Response could not be evaluated	10 (2%)	15 (3%)	..	MRD-negative status (10^{-5})†				MRD negative regardless of response	346 (64%)	236 (44%)	<0.0001	MRD negative and complete response or better‡	183 (34%)	108 (20%)	<0.0001	MRD negative and very good partial response or better‡	338 (62%)	231 (43%)	<0.0001
	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	p value*																																																																						
Overall response																																																																									
Number with response	503	487	..																																																																						
Percentage (95% CI)	92.6% (90.1-94.7)	89.9% (87.0-92.3)	0.11																																																																						
Response																																																																									
Stringent complete response	157 (29%)	110 (20%)	0.0010																																																																						
Complete response or better	211 (39%)	141 (26%)	<0.0001																																																																						
Complete response	54 (10%)	31 (6%)	..																																																																						
Very good partial response or better	453 (83%)	423 (78%)	0.024																																																																						
Very good partial response	242 (45%)	282 (52%)	..																																																																						
Partial response	50 (9%)	64 (12%)	..																																																																						
Stable disease	10 (2%)	15 (3%)	..																																																																						
Progressive disease	20 (4%)	25 (5%)	..																																																																						
Response could not be evaluated	10 (2%)	15 (3%)	..																																																																						
MRD-negative status (10^{-5})†																																																																									
MRD negative regardless of response	346 (64%)	236 (44%)	<0.0001																																																																						
MRD negative and complete response or better‡	183 (34%)	108 (20%)	<0.0001																																																																						
MRD negative and very good partial response or better‡	338 (62%)	231 (43%)	<0.0001																																																																						



Joonis 9 Kokkuvõtte ravivastuste määradest uuringus *CASSIOPEIA 1* mõõdetuna uuringu erinevates ajahetkedes (pärast induksiooni, pärast ASCT-d, 100 päeva pärast ASCT-d ja *Best response - mõõdetuna kliinisel cut-off'il (19.06.2018)). Allikas: kohandatud Moreau *et al*, 2019.

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

POLLUX on käimasolev, randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline 3.faaasi kliiniline uuring, kuhu kaasati 569 RRMM-diagnoosiga patsienti, kes olid varasemalt saanud ühe või enam eelnevat ravirida. Patsiendid randomiseeriti uuringugruppidesse vastavalt ravikombinatsioonidega daratumumab+lenalidomiid+deksametason (D-Rd) ja lenalidomiid+deksametason (Rd)

Tabel 5 Ravikavatsusliku populatsiooni kirjeldus uuringus *POLLUX*.

	D-Rd (n=286)	Rd (n=283)
Vanus, aastates		
mediaan (vahemik)	65 (34-89)	65 (42-87)
Vanuseline jaotus, n (%)		
< 65	133 (46,5)	140 (49,5)
65- 74	124 (43,4)	108 (38,2)
≥75	29 (10,1)	35 (12,4)
Ravieelne ECOG skoor, n (%)		
0	139 (48,6)	150 (53,0)
1 või 2	147 (51,4)	133 (47,0)
ISS staadium, n (%)		
I	137 (47,9)	140 (49,5)
II	93 (32,5)	86 (30,4)
III	56 (19,6)	57 (20,1)

	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tsütogeneetilise riski profiil, n/N (%)*</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Standard risk</td> <td>133/161 (82,6)</td> <td>113/150 (75,3)</td> </tr> <tr> <td>Kõrge risk</td> <td>28/161 (17,4)</td> <td>37/150 (24,7)</td> </tr> <tr> <td>Mediaanaeg esmasest MM diagnoosist (vahemik), aastad</td> <td>3,5 (0,4-27,0)</td> <td>4,0 (0,4-21,7)</td> </tr> <tr> <td>Varasemate raviridade arv, mediaan (vahemik)</td> <td>1 (1-11)</td> <td>1 (1-8)</td> </tr> <tr> <td>Varasemad ravi(mi)d, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Autoloogne tüvirakkude siirdamine</td> <td>180 (62,9)</td> <td>180 (63,6)</td> </tr> <tr> <td>Proteasoomi inhibiitor (PI)</td> <td>245 (85,7)</td> <td>242 (85,5)</td> </tr> <tr> <td>Immunomoduleeriv aine (IMid)</td> <td>158 (55,2)</td> <td>156 (55,1)</td> </tr> <tr> <td>Kortikosteroid</td> <td>280 (97,9)</td> <td>281 (99,3)</td> </tr> <tr> <td>Alküleeriv aine</td> <td>268 (93,7)</td> <td>270 (95,4)</td> </tr> <tr> <td>PI ja IMid</td> <td>125 (43,7)</td> <td>125 (44,2)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>118 (41,3)</td> <td>121 (42,8)</td> </tr> <tr> <td>PI, IMid ja alkalüleeriv aine</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bortesomiib ja lenalidomiid</td> <td>44 (15,4)</td> <td>43 (15,2)</td> </tr> <tr> <td>Refraktaarne staatus, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Viimasena saadud ravile</td> <td>80 (28,0)</td> <td>76 (26,9)</td> </tr> <tr> <td>Ainult PI</td> <td>57 (19,9)</td> <td>46 (16,3)</td> </tr> <tr> <td>Ainult IMid</td> <td>10 (3,5)</td> <td>11 (3,9)</td> </tr> <tr> <td>Nii PI kui IMid</td> <td>7 (2,4)</td> <td>14 (4,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>D-Rd (daratumumab+lenalidomiid+deksametason), Rd (lenalidomiid+deksametason) *Tsütogeneetiline risk vastavalt NGS; kõrgriski tsütogeneetilise profiiliga patsiendil oli vähemalt 1 kõrge riski tunnus (t[4;14], t[14;16], del17p) Allikas: kohandatud Dimopoulos <i>et al</i>, 2016 ja Dimopoulos <i>et al</i>, 2018.</p>	Tsütogeneetilise riski profiil, n/N (%)*			Standard risk	133/161 (82,6)	113/150 (75,3)	Kõrge risk	28/161 (17,4)	37/150 (24,7)	Mediaanaeg esmasest MM diagnoosist (vahemik), aastad	3,5 (0,4-27,0)	4,0 (0,4-21,7)	Varasemate raviridade arv, mediaan (vahemik)	1 (1-11)	1 (1-8)	Varasemad ravi(mi)d, n (%)			Autoloogne tüvirakkude siirdamine	180 (62,9)	180 (63,6)	Proteasoomi inhibiitor (PI)	245 (85,7)	242 (85,5)	Immunomoduleeriv aine (IMid)	158 (55,2)	156 (55,1)	Kortikosteroid	280 (97,9)	281 (99,3)	Alküleeriv aine	268 (93,7)	270 (95,4)	PI ja IMid	125 (43,7)	125 (44,2)		118 (41,3)	121 (42,8)	PI, IMid ja alkalüleeriv aine			Bortesomiib ja lenalidomiid	44 (15,4)	43 (15,2)	Refraktaarne staatus, n (%)			Viimasena saadud ravile	80 (28,0)	76 (26,9)	Ainult PI	57 (19,9)	46 (16,3)	Ainult IMid	10 (3,5)	11 (3,9)	Nii PI kui IMid	7 (2,4)	14 (4,9)
Tsütogeneetilise riski profiil, n/N (%)*																																																													
Standard risk	133/161 (82,6)	113/150 (75,3)																																																											
Kõrge risk	28/161 (17,4)	37/150 (24,7)																																																											
Mediaanaeg esmasest MM diagnoosist (vahemik), aastad	3,5 (0,4-27,0)	4,0 (0,4-21,7)																																																											
Varasemate raviridade arv, mediaan (vahemik)	1 (1-11)	1 (1-8)																																																											
Varasemad ravi(mi)d, n (%)																																																													
Autoloogne tüvirakkude siirdamine	180 (62,9)	180 (63,6)																																																											
Proteasoomi inhibiitor (PI)	245 (85,7)	242 (85,5)																																																											
Immunomoduleeriv aine (IMid)	158 (55,2)	156 (55,1)																																																											
Kortikosteroid	280 (97,9)	281 (99,3)																																																											
Alküleeriv aine	268 (93,7)	270 (95,4)																																																											
PI ja IMid	125 (43,7)	125 (44,2)																																																											
	118 (41,3)	121 (42,8)																																																											
PI, IMid ja alkalüleeriv aine																																																													
Bortesomiib ja lenalidomiid	44 (15,4)	43 (15,2)																																																											
Refraktaarne staatus, n (%)																																																													
Viimasena saadud ravile	80 (28,0)	76 (26,9)																																																											
Ainult PI	57 (19,9)	46 (16,3)																																																											
Ainult IMid	10 (3,5)	11 (3,9)																																																											
Nii PI kui IMid	7 (2,4)	14 (4,9)																																																											
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>D-Rd:</p> <ul style="list-style-type: none"> daratumumabi annuses 16 mg/kg manustati intravenoosselt 1. ja 2. tsükli* ajal üks kord nädalas (päev 1, 8, 15 ja 22), 3.-6. tsükli ajal kord igal teisel nädalal (päev 1 ja 15), ning seejärel iga nelja nädala tagant kuni haiguse progressioonini või mittevastuvõetava toksilisuse esinemiseni. *ravitsükli kestus on 28 päeva 25 mg lenalidomiidi manustati suukaudselt korra päevas tsükli 1.-21.päeval (R annust vähendati 10mg kui kreatiniini kliirens langes 30-60 ml/min) 28.päevase tsükli jooksul. Deksametasoni manustati 20 mg enne daratumumabi infusiooni ja 20 mg sellele järgneval päeval. (Patsiendid, kes oli vanemad kui 75 a või kelle BMI oli alla 18.5, said 20 mg deksametasooni vastavalt raviarsti otsusele. 																																																												
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Rd:</p> <ul style="list-style-type: none"> R: 28-päevased tsükliid, kus 25 mg lenalidomiidi manustati suukaudselt korra päevas tsükli 1.-21.päeval (R annust vähendati 10mg kui kreatiniini kliirens langes 30-60 ml/min). 																																																												

	<ul style="list-style-type: none"> Deksametason: 40 mg deksametasooni kord nädalas suukaudselt. (Patsiendid, kes oli vanemad kui 75 a või kelle BMI oli alla 18.5, said 20 mg deksametasooni vastavalt arsti otsusele. <p>Ravikombinatsiooni manustati kuni progressioonini või mittevastuvõetava toksilisuse esinemiseni.</p>																																	
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuring on käimasolev, ning hetkel kättesaadavate (ja taotluses kajastatavate) andmete jälgimisperiood on mediaaniga 44,3 (0-50,9) kuud.																																	
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	Progressioonivaba elulemus (PFS)																																	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Daratumumabi lisamine lenalidomiid+deksametasooni ravikombinatsioonile näitas olulist PFS-i paremust vs kontrollgrupiga POLLUX uuringu keskmise 44,3 kuu jälgimisperioodi jooksul, vt tulemusi populatsioonide kohta tabelist 6.</p> <p>Tabel 6 Uuringus POLLUX saavutatud mPFS, uuringu jälgimisaeg keskmiselt 44,3 kuud.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">POLLUX</th> <th colspan="3">mPFS (kuud)</th> <th rowspan="2"></th> </tr> <tr> <th>D-Rd</th> <th>Rd</th> <th>HR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ravikavatsuslik populatsioon, ITT</td> <td>44,5</td> <td>17,5</td> <td>0,44</td> <td>$p<0,0001$</td> </tr> <tr> <td>1 varasem ravirida</td> <td>NR</td> <td>19,6</td> <td>0,42</td> <td>$p<0,0001$</td> </tr> <tr> <td>1-3 ravirida</td> <td>44,5</td> <td>17,5</td> <td>0,43</td> <td>$p<0,0001$</td> </tr> <tr> <td>Varasemalt lenalidomiidil</td> <td>38,8</td> <td>18,6</td> <td>0,38</td> <td>$p=0,0004$</td> </tr> <tr> <td>Bortesomiibile refraktaarne</td> <td>34,3</td> <td>11,3</td> <td>0,4</td> <td>$p=0,0003$</td> </tr> </tbody> </table> <p>Allikas: kohandatud Bahlis <i>et al</i>, 2020</p> <p>Ravikavatsuslikus populatsioonis saavutati daratumumabi grupis mPFS 44,5 kuud (95% CI, 34,1-NR) vs 17,5 kuud kontrollgrupis (95% CI, 13,9-20,8), HR 0,44 (95% CI, 0,35-0,55, $p<0,0001$), vt joonis 10.</p>	POLLUX	mPFS (kuud)				D-Rd	Rd	HR	Ravikavatsuslik populatsioon, ITT	44,5	17,5	0,44	$p<0,0001$	1 varasem ravirida	NR	19,6	0,42	$p<0,0001$	1-3 ravirida	44,5	17,5	0,43	$p<0,0001$	Varasemalt lenalidomiidil	38,8	18,6	0,38	$p=0,0004$	Bortesomiibile refraktaarne	34,3	11,3	0,4	$p=0,0003$
POLLUX	mPFS (kuud)																																	
	D-Rd	Rd	HR																															
Ravikavatsuslik populatsioon, ITT	44,5	17,5	0,44	$p<0,0001$																														
1 varasem ravirida	NR	19,6	0,42	$p<0,0001$																														
1-3 ravirida	44,5	17,5	0,43	$p<0,0001$																														
Varasemalt lenalidomiidil	38,8	18,6	0,38	$p=0,0004$																														
Bortesomiibile refraktaarne	34,3	11,3	0,4	$p=0,0003$																														

	<p>a</p> <p>HR, 0.44; 95% CI, 0.35–0.55; $P < 0.0001$</p> <p>D-Rd: Median 44.5 mo^a</p> <p>Rd: Median 17.5 mo</p> <p>No. at risk</p> <table border="1"> <tr> <td>Rd</td> <td>283</td> <td>249</td> <td>206</td> <td>181</td> <td>160</td> <td>144</td> <td>127</td> <td>112</td> <td>102</td> <td>91</td> <td>83</td> <td>75</td> <td>66</td> <td>63</td> <td>53</td> <td>20</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>D-Rd</td> <td>286</td> <td>266</td> <td>249</td> <td>238</td> <td>229</td> <td>215</td> <td>204</td> <td>195</td> <td>184</td> <td>168</td> <td>156</td> <td>151</td> <td>143</td> <td>135</td> <td>123</td> <td>54</td> <td>11</td> <td>0</td> </tr> </table> <p><i>Joonis 10 Uuringus POLLUX saavutatud keskmine PFS ravikavatsuslikus populatsioonis, uuringu keskmine jälgimisaeg 44,3 kuud. Allikas: Bahlis et al, 2020.</i></p>	Rd	283	249	206	181	160	144	127	112	102	91	83	75	66	63	53	20	4	0	D-Rd	286	266	249	238	229	215	204	195	184	168	156	151	143	135	123	54	11	0
Rd	283	249	206	181	160	144	127	112	102	91	83	75	66	63	53	20	4	0																					
D-Rd	286	266	249	238	229	215	204	195	184	168	156	151	143	135	123	54	11	0																					
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Üldine ravivastuste määr (ORR, <i>overall response rate</i>) • Väga hea osaline ravivastus (VGPR, <i>very good partial response</i>) või parema osakaal • Täielik ravivastus (CR, <i>complete response</i>) või parem osakaal • Negatiivne minimaalne jääkhaigus (MRD, <i>minimal residual disease</i>; lävend: 1 kasvajarakk 10^5 leukotsüüdi kohta) • Aeg ravivastuseni • Ravivastuse kestus • Üldine elulemus (OS, <i>overall survival</i>) • Ohutus 																																						
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Daratumumabi lisamine lenalidomiidi+deksametasooni ravikombinatsioonile andis tulemuseks oluliselt parema üldise ravivastuse määra (ORR) – 92,9% vs 76,4%, ($p < 0,0001$) võrreldes kontrollgrupiga uuringus POLLUX. Samuti saavutasid patsiendid daratumumabi grupis tugevama/sügavama ja kestvama ravivastuse: VGPR või parem ravivastus oli 80,4% D-Rd ravi saavatel patsientidel vs 49,3% Rd grupis. MRD-negatiivsuse määr oli oluliselt kõrgem ravikavatsuslikus D-Rd-grupis (30,4% vs 5,3% Rd grupis, $p < 0,0001$).</p> <p>Uusi, varasemalt mitte esinenud ohutuse signaale ei tuvastatud kummaski ravigrupis. Sagedaseim ravist tingitud kõrvaltoime oli neutropeenia (63,3% ja 48%). Ravikatkestamiste määr ravist tingitud kõrvaltoimete tõttu oli samaväärne mõlemas ravigrupis (14,8% ja 14,6%).</p>																																						

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

CASTOR on randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline 3.faaasi kliiniline uuring, kuhu kaasati 498 RRMM-diagnoosiga patsienti, keda oli eelnevalt ravitud vähemalt ühe ravireaga (uuringusse ei kaasatud neid, kelle haigus oli refraktaarne bortesomiibile või misiganes PI-le enne bortesomiibi). Patsiendid randomiseeriti uuringugruppidesse saamaks vastavalt ravikombinatsioone daratumumab+bortesomiib+deksametasoon (D-Vd) ja bortesomiib+deksametasoon (Vd).

Tabel 7 Ravikavatsusliku populatsiooni kirjeldus uuringus CASTOR.

	Ravikavatsuslik populatsioon (ITT)	
	D-Vd (n=251)	Vd (n=247)
Vanus, aastates		
mediaan (vahemik)	64 (30-88)	64 (33-85)
ISS staadium, n (%)		
I	98 (39,0)	96 (38,9)
II	94 (37,5)	100 (40,5)
III	59 (23,5)	51 (20,6)
Aeg esmasdiagnoosist, a		
mediaan (vahemik)	3,87 (0,7-20,7)	3,72 (0,6-18,6)
Eelnevate raviridade arv, n (%)		
1	122 (48,6)	113 (45,7)
2	70 (27,9)	74 (30,0)
3	37 (14,7)	32 (13,0)
>3	22 (8,8)	28 (11,3)
mediaan	2,0 (1-9)	2,0 (1-10)
Eelneva ravi liik, n (%)		
Eelnev PI	169 (67,3)	172 (69,6)
Bortesomiib	162 (64,5)	164 (66,4)
Eelnev IMiD	179 (71,3)	198 (80,2)
Lenalidomiid	89 (35,5)	120 (48,6)
Eelnev PI+IMiD	112 (44,6)	129 (52,2)
Refraktaarne eelnenud ravireale, n (%)	76 (30,3)	85 (34,4)

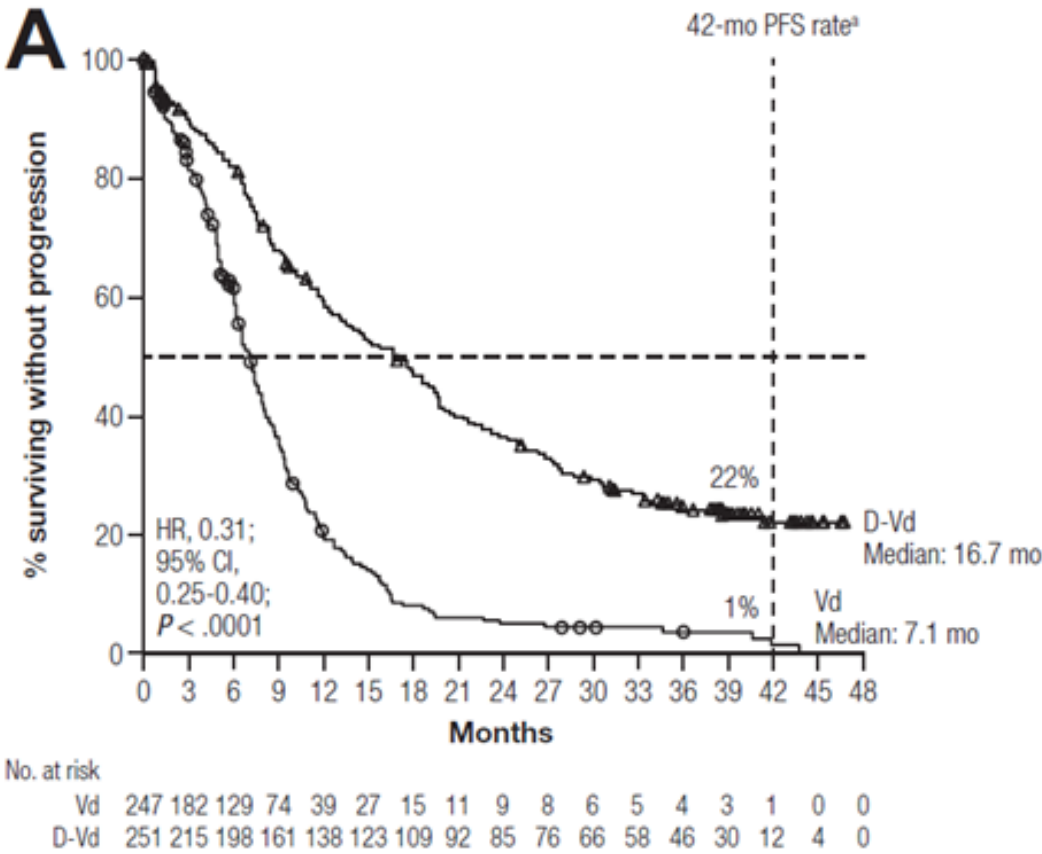
D-Vd (daratumumab+bortesomiib+deksametasoon), Vd (bortesomiib+deksametasoon)
 Allikas: kohandatud Palumbo *et al*, 2016.

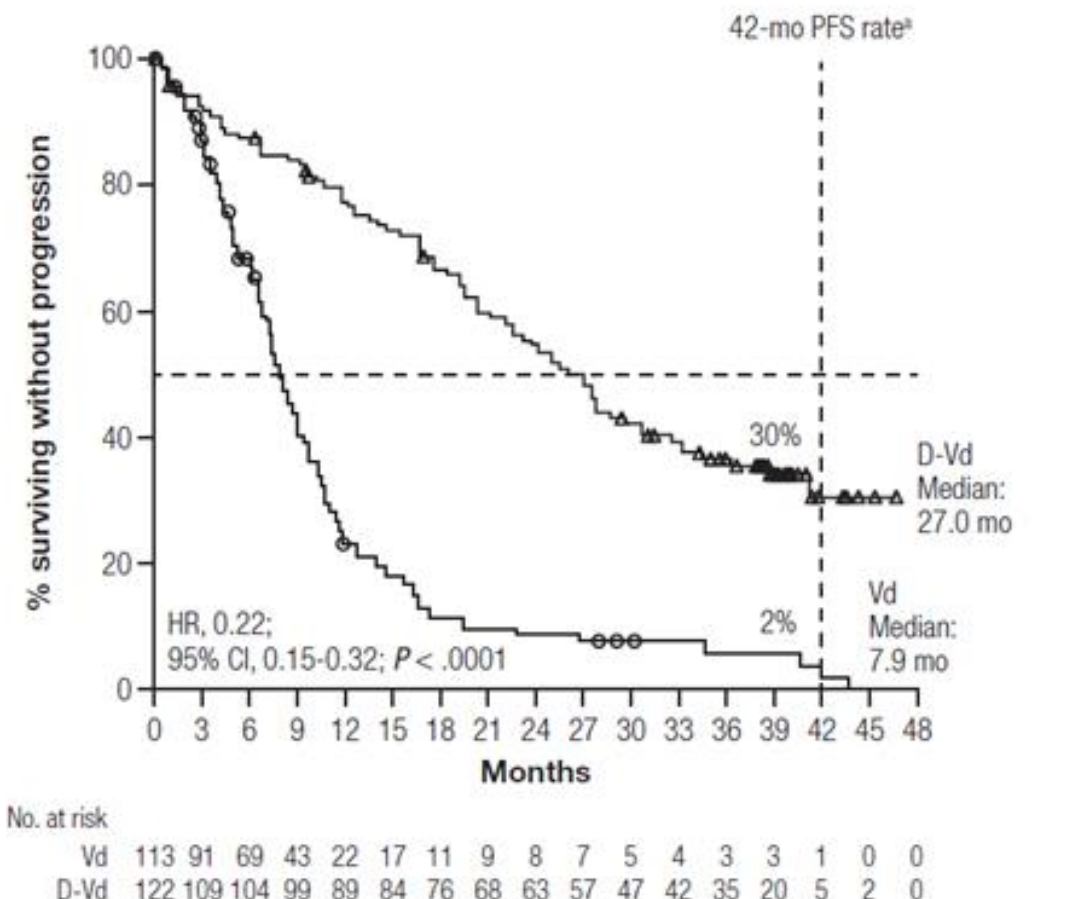
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

D-Vd: 16 mg/kg daratumumabi manustati esimese 3 tsükli jooksul üks kord nädalas (st päevadel 1, 8 ja 15), seejärel üks kord nädalas 4. kuni 8. tsükli esimestel päevadel ja edasi iga üks kord nädalas iga 4 nädala järel kuni haiguse progressioonini või mittevastuvõetava toksilisuseni. Põhiravina manustati 8 tsükli* jooksul bortesomiibi ja deksametasooni.
**ravitsükli pikkus on 21 päeva*

4.2.3 Uuringus võrdlusena

Vd: põhiravina manustati 8 tsükli* jooksul bortesomiibi (1,3 mg/m² päeval 1, 4, 8 ja 11, subkutaanselt) ja deksametasooni (20 mg suukaudselt või intravenoosselt

<p>käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>päevadel 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12, kokku 160 mg). Erandjuhtudel alandati deksametasooni annus (20 mg) manustamisele üks kord nädalas neil patsientidel, kes olid vanemad kui 75 a; patsientidel, kelle BMI oli alla 18,5 ning patsientidel, kellel oli varasemalt esinenud raskeid kõrvaltoimeid seoses glükokortikoidide raviga. *ravitsükli pikkus on 21 päeva</p>																																																						
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuringu kohta on tänaseks andmed kättesaadavad jälgimisperioodi mediaaniga 40 kuud.</p>																																																						
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p>	<p>Progressioonivaba elulemus (PFS, aeg randomiseerimisest kuni haiguse progresseerumiseni või patsiendi surmani, mis saabus esimesena)</p>																																																						
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>40-kuulise jälgimisperioodi mediaani andmed näitasid PFS-i olulist pikenedust patsientidel D-Vd grupis võrreldes Vd-ravi saavate patsientide grupiga (mPFS 16,7 kuud vs 7,1 kuud; HR 0,31; 95% CI, 0,25-0,40; p<0,0001), vt joonis 11.</p>  <table border="1" data-bbox="470 1545 1348 1646"> <thead> <tr> <th>No. at risk</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> <th>39</th> <th>42</th> <th>45</th> <th>48</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vd</td> <td>247</td> <td>182</td> <td>129</td> <td>74</td> <td>39</td> <td>27</td> <td>15</td> <td>11</td> <td>9</td> <td>8</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>D-Vd</td> <td>251</td> <td>215</td> <td>198</td> <td>161</td> <td>138</td> <td>123</td> <td>109</td> <td>92</td> <td>85</td> <td>76</td> <td>66</td> <td>58</td> <td>46</td> <td>30</td> <td>12</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Joonis 11 Uuringu CASTOR ravikavatsuslikus populatsioonis saavutatud mPFS ravigruppides D-Vd (16,7 kuud) ja Vd (7,1 kuud). Allikas: Mateos <i>et al</i>, 2019</p> <p>D-Vd kombinatsiooni saanud patsientide alagrupis, kes olid saanud ühe eelneva ravireala, oli mPFS 27,0 kuud (vs 7,9 kuud Vd grupi patsientidele, HR 0,22; 95% CI, 1,51-2,35; p<0,0001), vt joonis 12.</p>	No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	Vd	247	182	129	74	39	27	15	11	9	8	6	5	4	3	1	0	0	D-Vd	251	215	198	161	138	123	109	92	85	76	66	58	46	30	12	4	0
No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48																																						
Vd	247	182	129	74	39	27	15	11	9	8	6	5	4	3	1	0	0																																						
D-Vd	251	215	198	161	138	123	109	92	85	76	66	58	46	30	12	4	0																																						

	 <p>Joonis 12 Uuringus CASTOR saavutatud mPFS patsientide populatsioonis, kes olid eelnevalt saanud ühe ravirea (D-Vd ravikombinatsiooniga 27,0 kuud ja Vd-ravil 7,9 kuud). Allikas: Mateos <i>et al</i>, 2019.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aeg haiguse progressioonini (TTP, <i>time to progression</i>) • Väga hea osaline ravivastus (VGPR, <i>very good partial response</i>) või parem • Täielik ravivastus (CR, <i>complete response</i>) või parem • Üldine ravivastuse määr (ORR, <i>overall response rate</i>) • Üldine elulemus (OS, <i>overall survival</i>) • Ohutusprofiil
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>40-kuulise jälgimisperioodi mediaani andmed näitasid, et ravikavatsuslikus populatsioonis patsientidel, kes said D-Vd-ravi, paranes oluliselt ORR (85% D-Vd grupis vs 63% Vd grupis, $p < 0,0001$), samuti VGPR ja parema ning CR või parema ravivastuse saanute osakaalud (\geqVGPR 63% vs 29% ja \geqCR 30% vs 10%, $p < 0,0001$), vt tabel 8.</p>

Tabel 8 Teiste tulemusnäitajate (ravivastuste määr ja MRD-negatiivsus) tulemused uuringu CASTOR ravikavatsuslik populatsioonis, kes said ravikombinatsioone D-Vd ja Vd.

	ITT Population		
	D-Vd	Vd	P Value
Response, n (%) ^a	n = 240	n = 234	
ORR	203 (85)	148 (63)	< .0001
≥ CR	72 (30)	23 (10)	< .0001
sCR	23 (10)	6 (3)	
CR	49 (20)	17 (7)	
≥ VGPR	151 (63)	68 (29)	< .0001
VGPR	79 (33)	45 (19)	
PR	52 (22)	80 (34)	
MRD-negative (10 ⁻⁵) ^b	n = 251	n = 247	
n (%)	35 (14)	4 (2)	< .000001

Allikas: Mateos *et al*, 2019.

Mediaanjälgimisajaga 40 kuud ei ole jõutud mOS-ini, analüüsi ajaks olid 102 patsienti surnud D-Vd grupis ja 119 Vd grupis, ühe ravirea eelnevalt saanute ravigruppides olid surnud 35 uuritavat D-Vd grupis ja 51 Vd ravi saanute grupis.

Uuringu esimeses analüüsis mõlemas ravigrupis enim esinenud 3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimed olid trombotsütopeenia, aneemia ja neutropeenia. Pärast 42-kuulist jälgimisperiodi uusi ohutussignaale kummaski ravigrupis ei tuvastatud.

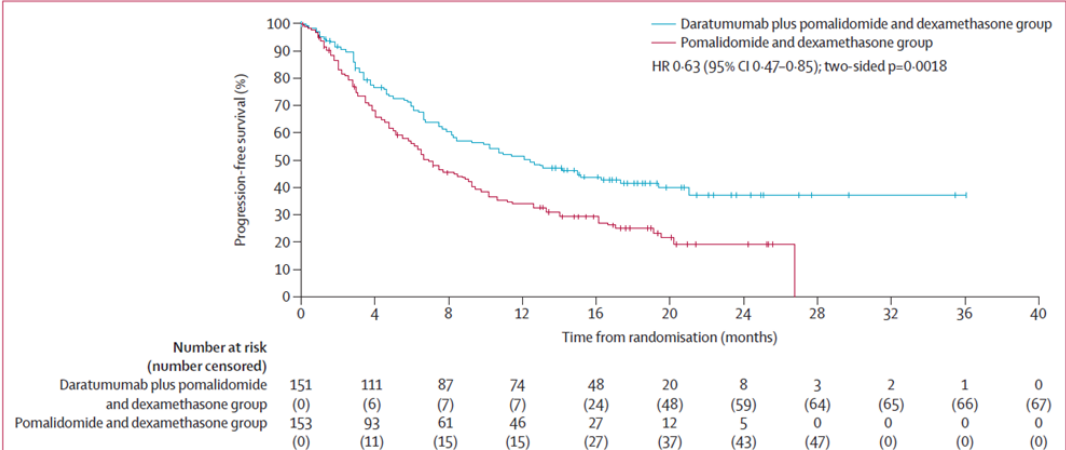
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringurühmade lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringurühmi lõikes ning nende lühiseloolest, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

APOLLO on käimasolev, randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline 3.faaasi kliiniline uuring, kuhu kaasati 304 RRMM-diagnoosi ja mõõdetava haigusega patsienti, kes olid varasemalt saanud vähemalt ühe rea teraapiat, mis sisaldas lenalidomiidi ja proteasoomi inhibiitorit (PI) ning nad oli saavutanud osalise või parema ravivastuse ühele või mitmele eelnevalt saadud ravireale, samuti olid nad refraktaarsed lenalidomiidile kui ainult üks eelnev ravirida oli saadud. Patsiendid randomiseeriti uuringurühmidesse ravikombinatsioonidega daratumumab+pomalidomiid+deksametasoon (DPd) ja pomalidomiid+deksametasoon (Pd).

Tabel 9 Ravikavatsusliku populatsiooni kirjeldus uuringus APOLLO.

	DPd (n=151)	Pd (n=153)
Vanus, aastates		
mediaan (vahemik)	67 (58-72; 42-86)	68 (60-73; 35-90)
Vanuseline jaotus, n (%)		
< 65	63 (42)	60 (39)
65-< 75	63 (42)	62 (41)
≥75	25 (17)	31 (20)
Sugu, n (%)		
Mehed	79 (52)	82 (54)
Ravieelne ECOG skoor, n (%)		

0	91 (60)	77 (50)
1	54 (36)	57 (37)
2	6 (4)	19 (12)
ISS staadium, n (%)		
I	68 (45)	69 (45)
II	50 (33)	51 (33)
III	33 (22)	33 (22)
Mõõdetava haiguse tüüp, n (%)		
IgG	62 (41)	63 (41)
IgA	24 (16)	20 (13)
Muu*	1 (1)	0
Leitud ainult uriinis	17 (11)	17 (11)
Seerumis leitud ainult vabad kergahelad	24 (16)	25 (16)
Seerum ja uriin	23 (15)	28 (18)
Tsütogeneetiline profiil, n/N (%)**		
Standard risk	64/103 (62)	73/108 (68)
Kõrge risk	39/103 (38)	35/108 (32)
Andmed puuduvad	48/151 (32)	45/153 (29)
Mediaanaeg esmasest MM diagnoosist, aastad (vahemik)	4,4 (2,7-7,1; 0,5-20,0)	4,5 (2,9-6,2; 0,6-19,0)
Maksafunktsioon, n (%)		
Normaalne	136 (90)	127 (83)
Puudulik	15 (10)	26 (17)
Kreatiniini kliirens, n (%)		
≤60 mL/min	40 (26)	47 (31)
>60 mL/min	111 (74)	106 (69)
Varasemad raviread, n (%)		
1	16 (11)	18 (12)
2-3	114 (75)	113 (74)
≥4	21 (14)	22 (14)
Varasemate raviridade arv, n	2 (2-3; 1-5)	2 (2-3, 1-5)
Varasemad autoloogsed tüvirakkude siirdamised, n (%)	90 (60)	81 (53)
Saanud PI või IMid, n (%)	151 (100)	153 (100)
Refraktaarne viimase (eelnenud) ravile, n (%)	122 (81)	123 (80)
Refraktaarne lenalidomiidile, n (%)	120 (79)	122 (80)
Refraktaarne PI-le, n (%)	71 (47)	75 (49)
Refraktaarne IMid, n (%)	119 (79)	122 (80)
Refraktaarne nii PI-le kui IMid, n (%)	64 (42)	65 (42)
Refraktaarne nii PI-le kui lenalidomiidile, n (%)	64 (42)	65 (42)
Refraktaarne lenalidomiidile eelviimases ravireas, n (%)	94 (62)	90 (59)

	<p>DPd (daratumumab+pomalidomiid+deksametasoon), Pd (pomalidomiid+deksametasoon) *Sisaldab IgD, IgE, IgM ja biklonaalsust; **Tsütogeneetiline risk vastavalt FISHile; kõrgriski tsütogeneetilise profiiliga patsiendil oli vähemalt 1 kõrge riski tunnus (t[4;14], t[14;16], del17p) Allikas: kohandatud Dimopoulos <i>et al</i>, 2021.</p>																																																																	
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>DPd: daratumumabi 1800mg subkutaanselt* või annuses 16 mg/kg manustati intravenoosselt 1. ja 2. tsükli** ajal üks kord nädalas, 3.-6. tsükli ajal üks kord igal teisel nädalal, ning seejärel üks kord iga nelja nädala tagant kuni haiguse progressioonini või mittevastuvõetava toksilisuse esinemiseni. Pd nagu kirjelduses vahetult allpool. DPd manustati kuni haiguse progressioonini või mittevastuvõetava toksilisuse esinemiseni. *95% DPd grupi patsientidest said ainult subkutaanset daratumumabi, 3% vahetasid intravenoosselt ravimvormilt subkutaansele ravimvormile uuringu käigus, **ravitsükli kestus 28 päeva</p>																																																																	
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Pd: P: 28-päevased tsükliid, kus 4 mg (algannus, mida võis hiljem kohandada) pomalidomiidi manustati suukaudselt korra päevas iga tsükli 1.-21.päeval. Deksametasoon: 40 mg (20mg patsientidele vanuses ≥75 a) deksametasooni suukaudselt tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval kuni haiguse progressioonini või mittevastuvõetava toksilisuse esinemiseni</p>																																																																	
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>Uuring on käimasolev, ning hetkel kättesaadavate (ja taotluses kajastatavate) andmete jälgimisperiood on mediaaniga 16,9 kuud</p>																																																																	
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	<p>Progressioonivaba elulemus (PFS, aeg randomiseerimisest kuni haiguse progresseerumiseni või patsiendi surmani, mis saabub esimesena)</p>																																																																	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>DPd-ravigrupis uuritavate tulemused näitas olulist PFS-i paremust vs Pd-ravigrupiga uuringu mediaanjälgimisperioodil 16,9 kuud. Mediaan-PFS oli 12,4 kuud (CI 95% 8,3-19,3) DPd grupis vs 6,9 kuud (5,5-9,3) Pd ravigrupis (HR 0,63 (95% CI 0,47-0,85; kahepoolne p=0,0018), vt joonis 13.</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Number at risk (number censored)</th> <th>0</th> <th>4</th> <th>8</th> <th>12</th> <th>16</th> <th>20</th> <th>24</th> <th>28</th> <th>32</th> <th>36</th> <th>40</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone group</td> <td>151</td> <td>111</td> <td>87</td> <td>74</td> <td>48</td> <td>20</td> <td>8</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(0)</td> <td>(6)</td> <td>(7)</td> <td>(7)</td> <td>(24)</td> <td>(48)</td> <td>(59)</td> <td>(64)</td> <td>(65)</td> <td>(66)</td> <td>(67)</td> <td>(67)</td> </tr> <tr> <td>Pomalidomide and dexamethasone group</td> <td>153</td> <td>93</td> <td>61</td> <td>46</td> <td>27</td> <td>12</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(0)</td> <td>(11)</td> <td>(15)</td> <td>(15)</td> <td>(27)</td> <td>(37)</td> <td>(43)</td> <td>(47)</td> <td>(0)</td> <td>(0)</td> <td>(0)</td> <td>(0)</td> </tr> </tbody> </table>	Number at risk (number censored)		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone group	151	111	87	74	48	20	8	3	2	1	0	0		(0)	(6)	(7)	(7)	(24)	(48)	(59)	(64)	(65)	(66)	(67)	(67)	Pomalidomide and dexamethasone group	153	93	61	46	27	12	5	0	0	0	0	0		(0)	(11)	(15)	(15)	(27)	(37)	(43)	(47)	(0)	(0)	(0)	(0)
Number at risk (number censored)		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40																																																						
Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone group	151	111	87	74	48	20	8	3	2	1	0	0																																																						
	(0)	(6)	(7)	(7)	(24)	(48)	(59)	(64)	(65)	(66)	(67)	(67)																																																						
Pomalidomide and dexamethasone group	153	93	61	46	27	12	5	0	0	0	0	0																																																						
	(0)	(11)	(15)	(15)	(27)	(37)	(43)	(47)	(0)	(0)	(0)	(0)																																																						
	<p>Joonis 13 Saavutatud mPFS-id ravikavatsuslikus populatsioonis: DPd ravigrupis oli 12,4 kuud ja Pd ravigrupis 6,9 kuud vastavlt uuringule APOLLO. Allikas: Dimopoulos <i>et al</i>, 2021.</p>																																																																	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati	<ul style="list-style-type: none"> • Üldine ravivastuse määr (ORR, <i>overall response rate</i>) • Väga hea osaline ravivastus (VGPR, <i>very good partial response</i>) või parem • Täielik ravivastus (CR, <i>complete response</i>) või parem • Negatiivne minimaalne jääkhaigus (osakaal patsiente, kes olid MRD (<i>minimal residual disease</i>) negatiivsed ükskõik mis ajapunktis pärast randomiseerimist (lävend: 1 kasvajarakk 10⁵ leukotsüüdi kohta) 																																																																	

	<ul style="list-style-type: none"> • Ohutus 																																																																						
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Üldise ravivastuse (ORR) saavutas suurem osakaal DPd patsientidest (69%) võrreldes Pd grupiga (46%). Samuti näitasid tulemused, et daratumumabi lisamine pomalidomiidi+deksametasooni ravikombinatsioonile andis tulemuseks kõrgema osakaalu MRD-negatiivseid patsiente võrreldes Pd-ravigrupiga, vt tabel 10.</p> <p>Tabel 10 Kokkuvõte ravivastuse määrade ja MRD-negatiivsuse kohta (DPd vs Pd, APOLLO uuring).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone group (n=151)</th> <th>Pomalidomide and dexamethasone group (n=153)</th> <th>Odds ratio (95% CI)</th> <th>p value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall response</td> <td>104 (69%; 95% CI 61-76)</td> <td>71 (46%; 95% CI 38-55)</td> <td>2.7 (1.7-4.4)</td> <td><0.0001‡</td> </tr> <tr> <td>Best overall response</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Complete response or better</td> <td>37 (25%)</td> <td>6 (4%)</td> <td>8.2 (3.4-20.3)</td> <td><0.0001‡</td> </tr> <tr> <td> Stringent complete response§</td> <td>14 (9%)</td> <td>2 (1%)</td> <td>..</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td> Complete response</td> <td>23 (15%)</td> <td>4 (3%)</td> <td>..</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td> Very good partial response or better</td> <td>77 (51%)</td> <td>30 (20%)</td> <td>4.3 (2.6-7.3)</td> <td><0.0001‡</td> </tr> <tr> <td> Very good partial response</td> <td>40 (26%)</td> <td>24 (16%)</td> <td>..</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td> Partial response</td> <td>27 (18%)</td> <td>41 (27%)</td> <td>..</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td> Minimal response</td> <td>11 (7%)</td> <td>15 (10%)</td> <td>..</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td> Stable disease</td> <td>26 (17%)</td> <td>49 (32%)</td> <td>..</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td> Progressive disease</td> <td>4 (3%)</td> <td>7 (5%)</td> <td>..</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td> Response could not be evaluated</td> <td>6 (4%)</td> <td>11 (7%)</td> <td>..</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td>Negative status for minimal residual disease¶</td> <td>13 (9%)</td> <td>3 (2%)</td> <td>4.7 (1.3-16.9)</td> <td>0.010 </td> </tr> </tbody> </table> <p>‡p väärtuse arvutamiseks kasutati Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 testi. §sCR (stringent complete response) kriteeriumid sisaldavad nii CR kriteeriume kui ka normaalse vaba kergahela suhet ja klonaalsete plasmarakkude puudumist (määratud immunofluorestsentsi või immunohistokeemilise analüüsiga). ¶Negatiivne MRD (minimal residual disease; lüvend: 1 kasvajak/10⁵ leukotsüüti (määratud post-randomiseerimise faasis luuüdi proovidest kasutades clonoSEQ Assay, version 2.0; Adaptive Biotechnologies) vastavalt MRD hindamise juhiste (International Myeloma Working Group). p-väärtuse (kahepoolne) arvutamiseks kasutati Fisher's exact testi.</p> <p>Allikas: kohandatud Dimopoulos <i>et al</i>, 2021.</p> <p>Uusi ohutussignaale ei tuvastatud subkutaanse daratumumabi kasutamisel kombinatsioonis Pd-ga vs daratumumabi monoterapia või Pd-kombinatsioonravi. 3. ja 4. astme neutropeeniat (68% vs 51%), leukopeeniat, lümfopeeniat ja infektsioone esines rohkem DPd ravigrupis. Oluline on märkida, et eelnevalt mainitud erinevus 3. ja 4. astme kõrvaltoimete esinemises ei viinud rohkemate ravikatkestuste või fataalsete juhtumiteni DPd grupis, mis viitab omakorda sellele, et kõrvaltoimetena esinenud neutropeenia ja infektsioonid olid hästi hallatavad.</p>		Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone group (n=151)	Pomalidomide and dexamethasone group (n=153)	Odds ratio (95% CI)	p value	Overall response	104 (69%; 95% CI 61-76)	71 (46%; 95% CI 38-55)	2.7 (1.7-4.4)	<0.0001‡	Best overall response					Complete response or better	37 (25%)	6 (4%)	8.2 (3.4-20.3)	<0.0001‡	Stringent complete response§	14 (9%)	2 (1%)	Complete response	23 (15%)	4 (3%)	Very good partial response or better	77 (51%)	30 (20%)	4.3 (2.6-7.3)	<0.0001‡	Very good partial response	40 (26%)	24 (16%)	Partial response	27 (18%)	41 (27%)	Minimal response	11 (7%)	15 (10%)	Stable disease	26 (17%)	49 (32%)	Progressive disease	4 (3%)	7 (5%)	Response could not be evaluated	6 (4%)	11 (7%)	Negative status for minimal residual disease¶	13 (9%)	3 (2%)	4.7 (1.3-16.9)	0.010
	Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone group (n=151)	Pomalidomide and dexamethasone group (n=153)	Odds ratio (95% CI)	p value																																																																			
Overall response	104 (69%; 95% CI 61-76)	71 (46%; 95% CI 38-55)	2.7 (1.7-4.4)	<0.0001‡																																																																			
Best overall response																																																																							
Complete response or better	37 (25%)	6 (4%)	8.2 (3.4-20.3)	<0.0001‡																																																																			
Stringent complete response§	14 (9%)	2 (1%)																																																																			
Complete response	23 (15%)	4 (3%)																																																																			
Very good partial response or better	77 (51%)	30 (20%)	4.3 (2.6-7.3)	<0.0001‡																																																																			
Very good partial response	40 (26%)	24 (16%)																																																																			
Partial response	27 (18%)	41 (27%)																																																																			
Minimal response	11 (7%)	15 (10%)																																																																			
Stable disease	26 (17%)	49 (32%)																																																																			
Progressive disease	4 (3%)	7 (5%)																																																																			
Response could not be evaluated	6 (4%)	11 (7%)																																																																			
Negative status for minimal residual disease¶	13 (9%)	3 (2%)	4.7 (1.3-16.9)	0.010																																																																			

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Vere- ja lümfisüsteemi häired (neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, lümfopeenia, leukopeenia), infektsioonid (ülemiste hingamisteede infektsioon, pneumoonia, bronhiit), vähenenud söögiisu, unetus, närvisüsteemi häired (perifeerne sensoorne neuropaatia, peavalu), köha, düspnoe, seedetrakti häired (kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine), nahalööve, seljavalu, liigesevalu, lihasspasmid, kurnatus, perifeersed tursed, püreksia, asteenia
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Infektsioonid (kuseteede infektsioon, gripp, sepsis), hüperglükeemia, hüpokaltseemia, dehüdratsioon, paeringlus, paresteesia, süntkoop, kodade virvendus, hüpertensioon, kopsuturse, pankreatiit, kihelus, lihaste ja luustiku valu rindkere piirkonnas, külmavärinad, süstekoha reaktsioonid
Rasked kõrvaltoimed	Infektsioonid - kõikides uuringutes oli kõige sagedamini teatatud 3. või 4. astme infektsiooniks pneumoonia.
Võimalikud tüsistused	IR (infusioonireaktsioonid)
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<p>Eesti hematoloogidel on kogemus daratumumabi riski minimeerimise lisameetmete osas.</p> <p>Daratumumabi subkutaanne süstelahus võib põhjustada raskeid ja/või tõsiseid infusioonireaktsioone (IR), sh anafülaktilisi reaktsioone. Kliinilistes uuringutes esines IR-e ligikaudu 9%-l (74/832) patsientidest. Enamus IR-dest esines pärast esimest süstet ning need olid 1. või 2. astme IR-d. Järgnevate süstetega seoses tekkinud IR-e täheldati 1%-l patsientidest. Mediaanaeg IR-de tekkeni pärast daratumumabi süstet oli 3,2 tundi (vahemik 0,15...83 tundi). Valdav enamus IR-e tekkis ravipäeval. Hilinenud IR-e esines 1%-l patsientidest.</p> <p>IR-de nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad respiratoorsed sümptomid, nagu ninakinnisus, köha, kurguärritus, allergiline riniit, vilisev hingamine, samuti püreksia, valu rinnus, kihelus, külmavärinad, oksendamine, iiveldus ja hüpotensioon. Esinenud on raskeid reaktsioone, sealhulgas bronhospasm, hüpoksia, düspnoe, hüpertensioon ja tahhükardia.</p> <p>Patsiendid peavad saama premedikatsiooni antihistamiinide, antipüreetikumide ja kortikosteroididega ja neid tuleb ka jälgida ning anda nõu IR-de kohta, eeskätt esimese ja teise süste ajal ja järel. Anafülaktilise reaktsiooni või eluohtliku (4. astme) reaktsioonide tekkimisel tuleb kohe alustada erakorralist ravi. Ravi daratumumabiga tuleb peatada kohe ja jäädavalt.</p> <p>Et vähendada riski hilist tüüpi IR-de tekkeks, tuleb kõigile patsientidele pärast daratumumabi süstet manustada suukaudseid kortikosteroide. Patsiendid, kellel on anamneesis krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, võivad vajada täiendavate süstejärgsete ravimite manustamist, et kupeerida hingamisteede komplikatsioone. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel tuleb kaaluda süstejärgsete ravimpreparaatide kasutamist (nt lühi- ja pikatoimelised bronhodilataatorid ja inhaleeritavad kortikosteroidid).</p> <p>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 manustamine edasi lükata, et anda aega vererakkude arvu taastumiseks ja kaaluda toetavat ravi vereülekannete või kasvufaktoritega.</p>	

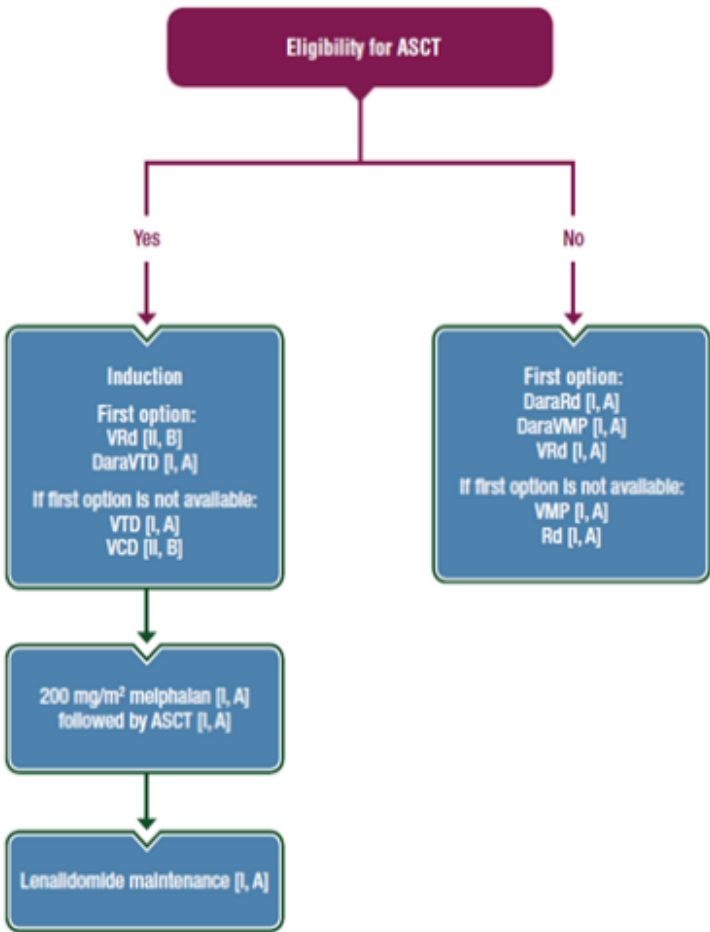
4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas
Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

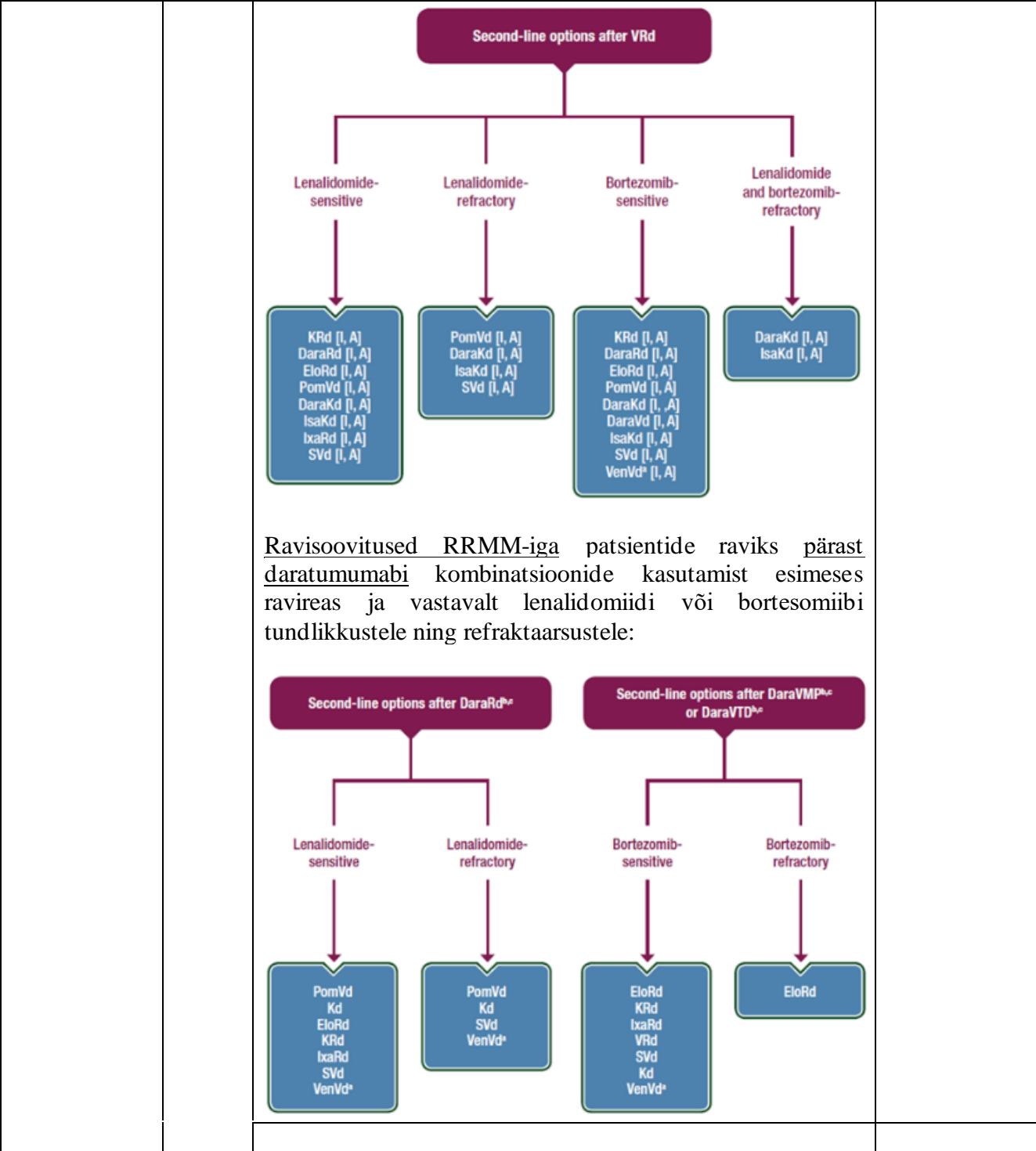
Tõenduspõhisuse andmed kliiniliste uuringute alusel on olemas.

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	
DVTd skeem siirdamiseks sobilikud patsiendid NDMM			
VRd	Teenus 317R koos lenalidomiidiga		
DRd skeem siirdamiseks mitte-sobilikud patsiendid NDMM			
VRd	Teenus 317R koos lenalidomiidiga		
DRd Retsidiveerunud/refraktaarse hulgemüeloomiga			
KCd/KRd	Uus taotletav teenus, eeldatav soodustus Q2/2022		
IxaR	Uus taotletav soodusravim, eeldatav soodustus Q2/2022		
PVd; PCD	Teenus 317R koos pomalidomiidiga		
DPd: Retsidiveerunud/refraktaarse hulgemüeloomiga			
KCd/KRd	Uus taotletav teenus, eeldatav soodustus Q2/2022		
IxaR	Uus taotletav soodusravim, eeldatav soodustus Q2/2022		
PVd; PCD	Teenus 317R koos pomalidomiidiga		
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituselise aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	

<p>1. EHA-ESMO kliinilised ravijuhendid</p>	<p>2021</p>	<p><u>Ravisoovitused NDMM-iga</u> patsientidele vastavalt nende sobilikkusele siirdamiseks:</p>  <pre> graph TD A[Eligibility for ASCT] -- Yes --> B["Induction First option: VRd [I, B] DaraVTD [I, A] If first option is not available: VTD [I, A] VCD [II, B]"] A -- No --> C["First option: DaraRd [I, A] DaraVMP [I, A] VRd [I, A] If first option is not available: VMP [I, A] Rd [I, A]"] B --> D["200 mg/m² melphalan [I, A] followed by ASCT [I, A]"] D --> E["Lenalidomide maintenance [I, A]"] </pre> <p><u>Ravisoovitused RRMM-iga</u> patsientide raviks pärast VRd kombinatsiooni kasutamist esimeses ravireas ja vastavalt lenalidomiidi ja bortesomiibi tundlikkustele ning lenalidomiidi ning lenalidomiidi/bortesomiibi refraktaarsustele:</p>	<p>Daratumumabi sisaldavate ravi-kombinatsioonide tugevus ja soovitus tase: IA</p>
---	-------------	---	--



5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Daratumumabi lisamine olemasolevatele raviskeemidele pikendab hulgemüeloomiga patsientide progressioonivaba elumust ja enamatel patsientidel saavutatakse negatiivne mõõdetava jääkhaiguse määr (*minimal residual disease (MRD) negativity*) võrreldes kontrollgruppidega. 2021. aastal avaldatud EHA-ESMO hulgemüeloomi ravijuhised soovivad kõrge tõendus põhisusega daratumumabi sisaldavaid ravikombinatsioone kõikides hulgemüeloomi raviridades. Uued ravivõimalused on pikendanud hulgemüeloomi uuringute läbiviimise aega, sest kõrgem efektiivsus parandab märgatavalt patsientide elumust (nii progressioonivaba kui üldist). Hulgemüeloomi uuringutes kasutatakse sageli varasemalt määratavaid prognostilisi, ravimi

efektiivsust kirjeldavaid biomarkereid, mis lisaks kliinilise kasu kirjeldamisele korreleeruvad ka PFS ja OS'iga. Aastal 2020 avaldatud meta-analüüsi andmed 6 randomiseeritud uuringu põhjal kinnitasid, et negatiivse MRD saavutamist võib kasutada surrogaadina PFSi paranemise hindamisel (Avet-Loiseau *et al*, 2020). Daratumumabi sisaldavad raviskeemid on näidanud tugevamaid, sügavamaid ja kestvamaid ravivastuseid hulgemüeloomiga patsientidel, seda nii varem ravimata kui ühte või enam eelnevaid raviridasid saanud patsientide hulgas ning hoolimata patsiendi siirdamisstaatuses.

Esmasdiagnoosiga patsientidest, kes ei olnud siirdamissobilikud ning kes said **DRd** ravikombinatsiooni, olid uuringu **48ndal kuul progressioonivabad 60,2%** võrreldes 38,2% patsientidest Rd ravigrupis. Seda uuringupopulatsiooni on jälgitud keskmiselt 56,2 kuud, ning mPFS-i ei ole veel saavutatud DRd-raviga patsientidel, samas kui võrdlusgrupis (Rd) on mPFS 34,4 kuud ($p < 0,0001$). Siinkohal tuleb märkida, et kõrge tsütogeneetilise riskiga patsientide alamgrupis, saavutati DRd ravigrupis mPFS 45,3 kuud vs 29,6 kuud kontrollgrupiga ($p < 0,0001$). Uuringus määrati ka MRD-negatiivsuse määr ning **MRD-negatiivsus saavutati oluliselt rohkematel D-Rd** ravi saavate patsientide hulgas kui kontrollgrupis (**31%** vs 10% Rd grupis, $p < 0,0001$). Kõrge tsütogeneetilise profiiliga patsientide ravigrupis näitas daratumumabi lisamine Rd-le antud patsientidel **10 korda kõrgemat MRD-negatiivsuse määra** vs ainult Rd ravi saavate patsientidega (**23%** vs 2%).

Esmasdiagnoosiga, siirdamiseks sobilikele patsientidele lisati daratumumab VTd kombinatsioonile fikseeritud arvu ravikuuridena ning hinnati **ranget täielikku ravivastust (sCR) 100 päeva pärast siirdamist**. Pärast konsolideerimist saavutasid **29% patsientidest D-VTd** rühmas ja 20% VTd rühma patsientidest range täieliku ravivastuse (koefitsientide suhe 1,60; 95% CI 1,21–2,12, $p = 0,0010$). **MRD-negatiivsus**, sõltumata ravivastuse kategooriast, oli oluliselt kõrgem **D-VTd** ravi saavas populatsioonis võrreldes kontrollgrupiga: **64%** vs 44%, $p < 0,0001$.

Retsidiveerunud/refraktaarse hulgemüeloomiga patsientidel, kes olid saanud ≥ 1 eelnevat ravi, andis ravikombinatsioon **DRd juurde 27 progressioonivaba elulemuse kuud** võrreldes Rd-raviga – ravikavatsuslikus populatsioonis oli mPFS **DRd grupis 44,5 kuud ja Rd grupis 17,5 kuud** ($p < 0,0001$). **MRD-negatiivsuse** saavutas oluliselt suurem osa patsientidest **DRd grupis: 30,4%** võrreldes kontrollgrupi 5,3%, $p < 0,0001$.

RRMM patsientidele, keda raviti DVd kombinatsiooniga, lisandus 9,6 kuud progressioonivaba elulemust, nende mPFS-iks hinnati 16,7 kuud (vs 7,1 kuud Vd ravigrupis, $p < 0,0001$). Samuti oli osakaal **DVd** ravi saanute hulgas, kes saavutasid **MRD-negatiivsuse, oluliselt kõrgem: 14%** vs 2%, $p < 0,0001$.

Daratumumabi lisamine pomalidomiidi-deksametasooni ravikombinatsioonile andis RRMM-iga patsientidele juurde 5,5 progressioonivaba elulemuse kuud (mPFS 12,4 vs 6,9 kuud Pd ravigrupis, $p = 0,0018$) ja MRD negatiivsuse saavutasid 9% DPd ravil olevatest patsientidest (vs 2% Pd ravigrupis, $p = 0,0010$).

Taotluse eesmärk on parandada tõenduspõhiste ravivõimaluste kättesaadavust hulgemüeloomiga patsientide parimaks võimalikus raviks Eestis läbi D-Rd, D-VTd ja D-Pd daratumumabi sisaldava ravikombinatsiooni lisamise EHK poolt rahastatavate haiglateenuste hulka (lisaks hetkel teatud rakendustingimustel rahastatud kombinatsioonile D-Vd). MM ravi on kompleksne, arvestada tuleb mitmete muutujatega, mh haiguse iseloomuga, patsiendi vanuse ja tervisliku seisundiga, kaasuvate haigustega, patsiendi sobilikkusega siirdamiseks, samuti on võtmetähtsusega hulgemüeloomi riskitase vastavalt geenianalüüsile. Viimastel aastatel on hulgemüeloomiga patsientide ravivalikud arenenud kiiresti tänu lisandunud teadusandmetele uute ja

tõhusate ravimite ja nende kombinatsioonide kohta. Daratumumabi lisamine hulgmüeloomi ravikombinatsioonidele parandab ravi efektiivsust ja seeläbi pikendab aega haiguse progressioonini.

Käesolev taotlus arvestab „Netflix“-meetodil hulgmüeloomiga patsientide ravivajadusega vastavalt hematoloogide poolt prognoositud patsientide arvule ja alternatiivsete ravivalikute olemasolule ning püüab lihtsustada ja kiirendada uute müeloomi raviks kasutatavate kombinatsioonide kättesaadavust vastavalt ravimi näidustustele.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Daratumumabi võib manustada kas infusiooni teel annuses 16 mg/kg või süstelahusena annuses 1800 mg. Eestis on 2021. aasta teisets poolest kasutusel ainult subkutaanne ravimvorm. Annustamissagedus on mõlemal juhul sama.

Skeem	Annustamiskava		Annuseid kokku
	Nädalad	Sagedus	
DVTd	Induktsioon: 1. kuni 8. nädal	1 kord nädalas	8
	Induktsioon: 9. kuni 16. nädal	iga 2 nädala järel	4
	Konsolidatsioon: 1. kuni 8. nädal	iga 2 nädala järel	4
DRd, DPd	1. kuni 8. nädal	1 kord nädalas	6
	9. kuni 24. nädal	iga 2 nädala järel	16
	Alates 25. nädalast kuni progresseerumiseni	iga 4 nädala järel	kuni progressioonini
DVd	1. kuni 9. nädal	1 kord nädalas	9
	10. kuni 24. nädal	iga 3 nädala järel	5
	Alates 25. nädalast kuni progresseerumiseni	iga 4 nädala järel	kuni progressioonini

Et vähendada riski infusioonireaktsioonide tekkeks manustatakse patsiendile infusiooni eel:

- 20 mg deksametasooni;
- antipüreetikumid (suukaudselt 650 kuni 1000 mg paratsetamooli);
- antihistamiin (suukaudselt või intravenoosselt 25 kuni 50 mg difenhüdramiini või selle ekvivalenti).

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	SA Tartu Ülikooli Kliinikum SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	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	Hematoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise</i>	Daratumumabi annustamine kestab kuni haiguse progresseerumiseni, väljaarvatud ravikomabinatsiooni DVTd kasutamisel, mil manustatakse 12 induktsioonannust ja 4 konsolidatsioonannust. Ravi mediaankestused daratumumabi uuringutes:

<i>kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Uuring	Skeem	Populatsioon	Ravi kestus* (kuud)	Allikas
	CASSIOPEIA	DVTd	NDMM, SCT sobilik	2,5 (14 annust)	Moreau <i>et al</i> , 2021
	MAIA	DRd	NDMM, SCT mitesobilik	48+	Facon <i>et al</i> , 2021
	APOLLO	DPd	RRMM 2+ ravirida	12,4	Dimopoulos <i>et al</i> , 2021
	CASTOR	DVd		16,7	Mateos <i>et al</i> , 2019
	POLLUX	DRd		44,5	Bahlis <i>et al</i> , 2020
	*võrdsustatud mPFS-iga				
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>					
Personali väljaõpe on toimunud nimelise patsiendiprogrammi (NPP) raames ja alates 2019. aasta jaanuarist kasutatakse daratumumabi koos bortesomiibi ja deksametasooniga hulgemüeloomi põdevatel patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe hulgemüeloomi ravikombinatsiooni bortesomiibi ja lenalidomiidiga. Arstidele, õdedele ja verepankadele on edastatud riskide minimeerimise materjalid ja neid uuendatakse vastavalt lisanduvatele andmetele.					
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>					
Teenuse osutamise kogemus on olemas (vt 8.1 all), mõlemad raviasutused (vt 8.4 all) on valmis teenust osutama.					

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis			
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah, teenuse 238R raames on olemas kogemus daratumumabi sisaldavat raviskeemidega. Uute raviskeemide puhul täiendavat erisust teenuse osutamises (va meditsiiniline väljund) ei eelda.		
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2019		
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes		2019	2020
	Isikute arv	54	74
	THT kordi	265	345
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	238R
8.6 Ravi tulemused Eestis	Senised ravitulemused daratumumabi sisaldava raviskeemiga on ootuspärased ning vastavuses ravijuhistes ning kliinilistes uuringutes avaldatud andmetega.

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Manustamiste arv aastate lõikes on skeemiti erinev:		
		1. aasta	≥2. aasta
	DVTd	16*	0
	DRd, DPd	23*	13*
	DVd	21*	13*

**Tootja on pakkunud välja täiendava riskijagamise skeemi. Ülaltoodud tabel põhineb reaalsele ravivajadusele ning selles ei ole arvestatud tootja poolt täiendavalt pakutud riski-jagamisskeemiga.*

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
-------------	--	--	--

DVTd skeem siirdamiseks sobilikud patsiendid NDMM

1. aasta	3	16	48
2. aasta	4	16	64
3. aasta	5	16	80
4. aasta	6	16	96

DRd skeem siirdamiseks mitte sobilikud patsiendid NDMM

1. aasta	5	23 (100%)	115
2. aasta	6	23 (50%) ja 13 (50%)	108
3. aasta	7	23 (50%) ja 13 (50%)	126
4. aasta	8	23 (50%) ja 13 (50%)	144

DRd; retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga (II; III; IV rida)

1. aasta	3+3+0	23 (100%)	138
2. aasta	4+4+1	23 (50%) ja 13 (50%)	162
3. aasta	5+5+1	23 (50%) ja 13 (50%)	198
4. aasta	6+6+1	23 (50%) ja 13 (50%)	234

DPd: retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga (II; III; IV rida)

1. aasta	2+0+0	23 (100%)	32
2. aasta	2+0+0	23 (50%) ja 13 (50%)	29
3. aasta	2+0+0	23 (50%) ja 13 (50%)	29
4. aasta	2+0+0	23 (50%) ja 13 (50%)	29

9.3 Prognoosi aluse selgitus

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

Patsientide arvestuse aluseks on oktoobris 2021 toimunud erialaekspertide ümarlaud, mille käigus hinnati komplekselt hulgimüeloomi ravikäsitlust Eestis toetudes 2020. aasta müeloomiauditi tulemustele ning eriala ekspertide arvamusele. Patsientide üldarvu jaotumisel erinevate raviskeemide vahel võeti arvesse iga skeemi eripära (efektiivsust, kõrvaltoimeid, vastunäidustusi) ning patsiendi üldseisundit.

Täpsemalt määratleti I, II ja III ravirida. Osad patsiendid võivad saada ravi ka IV ja enamas ravireas, kuid arvestades patsientide keskmist vanust haigestumise hetkel, kolme esimese ravirea kestust, võib eeldada, et nimetatud patsientide arv on väike. Raviotsused IV ja hilisemates raviridades on alati konkreetsest patsiendist sõltuvad. Kasutatakse samu skeeme, mis III ravireas.

Arutelu käigus loodi 2 erinevat stsenaariumi:

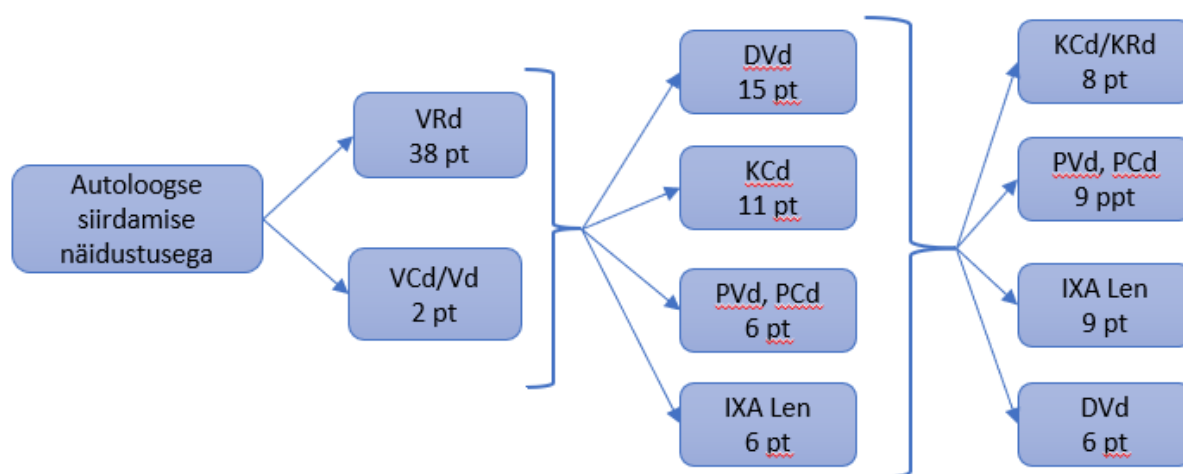
- 1) eeldatavat raviskeemide jaotust alates 2022. aasta jaanuarist. Nimetatud stsenaariumi juures eeldati, et lisaks lenalidomiidi soodustuskriteeriumi muudatustele on soodustusele saanud ka iksasomiib ja karfilsomiib (edaspidi kui „Jaanuar 2022“ stsenaarium).
- 2) eelnimetatud skeemidele lisanduvad antud taotluses käsitletavad, daratumumabil põhinevad raviskeemid (edaspidi kui „Jaanuar 2023“ stsenaarium).

Tulemused:

Siirdamiseks sobilikud patsiendid (Jaanuar 2022 stsenaarium)

Müeloomiauditi kohaselt said 2 aasta jooksul esmasiirdamise 65 patsienti (ca 32-33 patsienti aastas). Läbi aastate on näha, et esmasiirdamiste arv on kasvutrendis. Ekspertkolleegium hindas vastava grupi patsientide arvuks 40 patsienti.

Esmaste patsientide arv aastas:	40
--	----



Joonis 14 Siirdamiseks sobilikud patsiendid, Jaanuar 2022 stsenaarium

I ravirida:

I ravireas on kasutusel 2 raviskeemi (vt joonis 14). Valdavat osa patsientidest (95%) ravitakse VRd skeemiga.

VRd patsientidel jätkub ravi lenalidomiidi säilitusraviga. Säilitusravi tehakse kuni 2 aastat, tavapäraselt kuni 12 kuud. Peale säilitusravi lõpetamist kestab ravivaba periood kuni haiguse progresseerumiseni.

2020. aasta müeloomiauditi puhul, püsis auditi lõpuks ravivastus 40 siirdatud patsiendil 89st patsiendist. Võttes arvesse, et sellel hetkel ei olnud säilitusravi lenalidomiidiga veel kättesaadav, võib eeldada progressioonivaba perioodi täiendavat pikenedamist (Revlimid SPC; PFS-i mediaani kestus kuudes (95% CI): lenalidomiid 80,2 kuud (63,3; 101,8) vs platseebo 52,8 kuud (41,3; 64,0).

II ravirida:

Siirdatud patsiendid on üldiselt heas üldseisundis ning nooremad (mediaanvanus 58 aastat). Toetudes müeloomiauditi andmetele on eeldatud, et II ritta liigub 95% patsientidest.

II rea ravivalikuks on DVd, KCd, PVd/PCd ning IxaR raviskeemid. Raviskeemide omavaheline jaotumus on välja toodud joonisel 14.

Jaotuse kujunemise juures on arvesse võetud olemasolevat kliinilist kogemust, võimalikke kaasuvaid haigusi, ravimite kõrvaltoimete profiili ning eelneva raviskeemi/säilitusravi efektiivsust.

Ravi kestab kuni haiguse progresseerumiseni.

Uute raviskeemide (karfilsomiibi ja iksasomiibi baasil) lisandumine asendab järkjärguliselt vanemate, vähem efektiivsete kuid vähem kulukate ning lühema kestusega raviskeemide kasutuse. Nimetatud muudatused toovad kaasa täiendava eelarve mõju võrreldes 2021. aastaga.

Samas uute raviskeemide (karfilsomiibi ja iksasomiibi baasil) lisandumine lükkab edasi III ravirea alustamist. Kuna raviskeemid II ja III reas kattuvad, siis keskmine ravikulu raviskeemi vahetuse tõttu ei muutu. Küll aga võib eeldada, et aja jooksul suureneb mõju haigekassa eelarvele seoses patsiendi keskmise eluea pikenedamisega.

III ja enam ravirida:

Kolmandasse raviritta liigub 85% II rea patsientidest.

Muutujaid on III rea ravivaliku juures palju (eelnev ravi valik, selle efektiivsus, kõrvaltoimete profiil, kaasuvad haigused), mis kõik mängivad rolli järgneva ravivaliku otsuste juures. Seetõttu on kasutatud lihtsustatud lähenemist ning eeldatud, et raviskeemid jaotuvad patsientide vahel võrdselt.

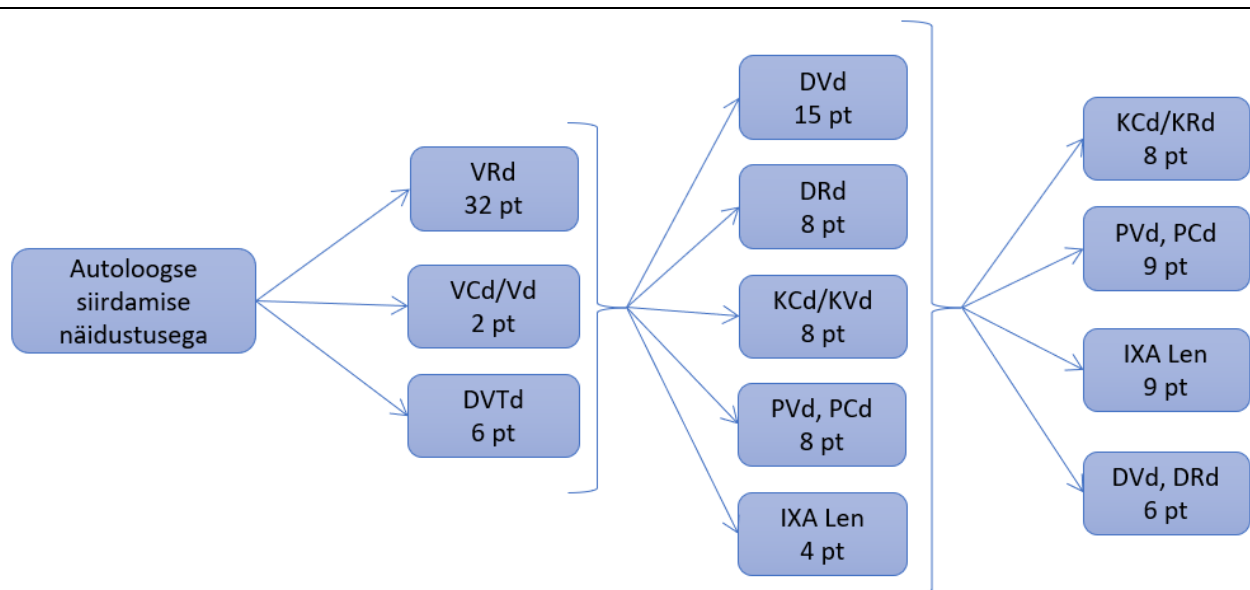
Müeloomiauditi andmetel jõuab IV raviritta ca 10% esimese rea patsientidest.

Siirdamiseks sobilikud patsiendid (Jaanuar 2023 stsenaarium)

2023. aasta stsenaariumi juures on eeldatud, et patsientide üldarv kõikides raviridades jääb samaks. Peamiseks muutujaks on uute daratumumabil põhinevate raviskeemide lisandumine.

Analüüsiti kõiki daratumumabi raviskeeme. Antud taotlusesse on lisatud need daratumumabi raviskeemid mille kasutamine Eesti oludes lahendab olemasolevat katmata vajadust või annab olulise lisaväärtuse.

Esmaste patsientide arv aastas:	40
--	----



Joonis 15 Siirdamiseks sobilikud patsiendid, Jaanuar 2023 stsenaarium (daratumumab on kättesaadav vastavalt Netflix-meetod).

I ravirida:

I raviritta lisandub DVTd raviskeem, mis asendab osaliselt VRd raviskeemi.

II ravirida:

II raviritta lisandub DRd raviskeem. DRd raviskeemile lülitatakse eeldatavalt kuni 20% patsientidest, kelle profiilile vastav raviskeem kõige enam sobiks. Patsiente lülitatakse ümber eelkõige IxaR, KCd/KVd ning PVd/PCd raviskeemidelt.

III ja enam ravirida:

Kolmandasse raviritta lisandub samuti DRd kasutamise võimalus.

Muutujaid on III rea ravivaliku juures palju (eelnev ravi valik, selle efektiivsus, kõrvaltoimete profiil, kaasuvad haigused), mis kõik mängivad rolli järgneva ravivaliku otsuste juures. Seetõttu on kasutatud lihtsustatud lähenemist ning eeldatud, et raviskeemid jaotuvad patsientide vahel võrdset.

Müeloomiauditi andmetel jõuab IV raviritta ca 10% esimese rea patsientidest.

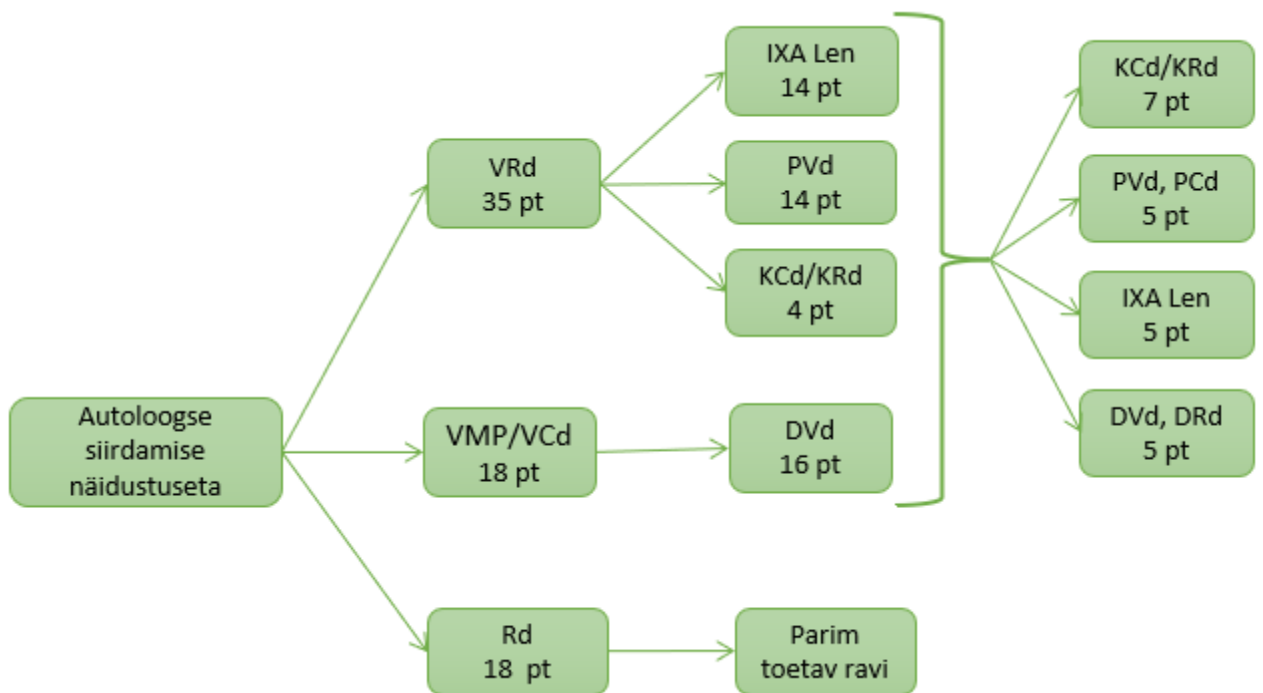
Uute raviskeemide lisandumisel võib eeldada keskmise progressioonivaba elulemuse tõusu, mistõttu jõuavad patsiendid IV ravireas küpseks kõrgemas vanuses kui seni ning patsientide elulemust hakkab mõjutama lisaks haigusele ka vanusega kaasnevad muutused tervises. Seega patsientide osakaalu tõusu IV ravireas ei eelda.

Siirdamiseks mitte-sobilikud patsiendid (Jaanuar 2022 stsenaarium)

Võrreldes siirdamiseks sobilike patsientidega on siirdamiseks mitte-sobilikud patsiendid reeglina eakamad (keskmiselt üle 70 aasta, bortesomiibravi saavate keskmine vanus on 67 aastat) ning vastavalt esineb ka enam kaasuvaid haigusi ning nõrgem üldine tervislik seisund.

Siirdamiseks mittesobilike patsientide arv esimeses ravireas on hinnanguliselt 70 patsienti.

Esmaste patsientide arv aastas:	70
---------------------------------	----



Joonis 16 Siirdamiseks mitte-sobilikud patsiendid, Jaanuar 2022 stsenaarium.

I ravirida:

I ravireas on kasutusel 4 raviskeemi (vt joonis 16). Raviskeemi Rd kasutatakse haprama tervisega patsientidel (ca 25%) ning nende puhul on eeldatud, et nimetatud patsiendid enam II ravireas IMid/PI ravikombinatsioone ei saa, neil kasutatakse parimat võimalikku toetavat ravi.

Ülejäänud patsiendid on jaotatud VRd, VMP, VCd/Vd skeemide vahel. Kusjuures eeldatavalt kuni 50% ravitakse VRd raviskeemiga.

Ravi kestab kuni haiguse progresseerumiseni.

II ravirida:

II raviritta liigub ca 2/3 I rea patsientidest. Seejuures on eeldatud, et Rd skeemi patsiendid saavad parimat võimalikku toetavat ravi ja teiste skeemide pealt liigub II ritta edasi ca 90% patsientidest.

II rea skeemide kasutus on olulisel määral sõltuv I rea raviskeemi valikust.

VRd skeemi pealt lülitatakse patsiendid kas IxaR või PVd skeemile, väiksemale osale patsientidest võib olla vajalik jätkata II reas KCd/KRd skeemiga.

Esimeses ravireas VMP/VCd/Vd ravi saanud patsientide puhul jätkatakse DVd skeemiga.

III ja enam ravirida:

Kolmandasse raviritta liigub 45% II rea patsientidest.

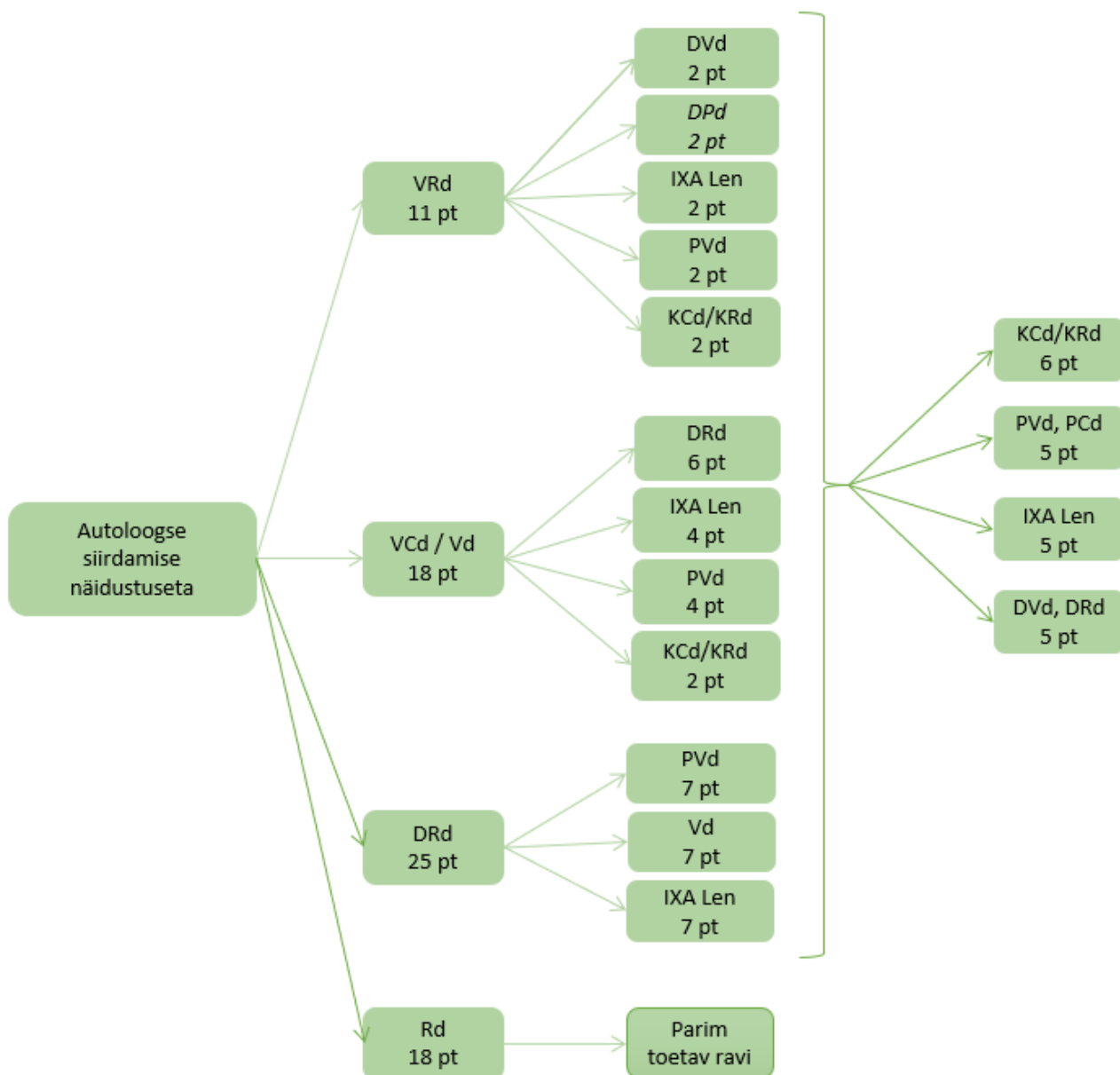
Sarnaselt siirdamisega patsientidele on ka siirdamiseks mitte-sobilike patsientide puhul III ravireas palju muutujaid, mis mõjutavad raviotsust konkreetse indiviidi osas (eelnev ravi valik, selle efektiivsus, kõrvaltoimete profiil, kaasuvad haigused). Seetõttu on kasutatud lihtsustatud lähenemist ning eeldatud, et raviskeemid jaotuvad patsientide vahel võrdselt.

Müeloomiauditi andmetel jõuab IV raviritta ca 6-14% esimese rea patsientidest.

Siirdamiseks mitte-sobilikud patsiendid (Jaanuar 2023 stsenaarium).

2023. aasta stsenaariumi juures on eeldatud, et patsientide üldarv kõikides raviridades jääb samaks. Peamiseks muutujaks on uute daratumumabil põhinevate raviskeemide lisandumine. Analüüsiti kõiki daratumumabi raviskeeme. Antud taotlusesse on lisatud need daratumumabi raviskeemid, mille kasutamine Eesti oludes katab mingit konkreetset katmata vajadust või annab olulise lisaväärtuse.

Esmaste patsientide arv aastas:	70
---------------------------------	----



Joonis 17 Siirdamiseks mitte-sobilikud patsiendid, Jaanuar 2023 stsenaarium (daratumumab on jättesaadav Netflix-meetodil)

I ravirida:

I ravireas lisandub DRd raviskeemi kasutamise võimalus. DRd raviskeemi saavad patsiendid, asendavad osaliselt VRd raviskeemi. Teiste raviskeemide osakaal ei muutu. Ravi kestab kuni haiguse progresseerumiseni.

II ravirida:

II raviritta lisandub DVD/DPd raviskeem patsientidele, keda raviti I reas VRd skeemiga. Eeldatavalt jaotavad patsiendid kõikide kättesaadavate raviskeemide vahel võrdset.

I reas VCd/Vd raviskeemil olnud patsientide jaoks lisandub II raviritta võimalus kasutada DRd raviskeem

I reas DRd raviskeemi saanud patsientide II rea valikuteks saavad Pvd, Vd ja IxaR raviskeemid.

III ja enam ravirida:

Kolmandasse raviritta lisandub DRd raviskeem.

Sarnaselt siirdamisega patsientidele on ka siirdamiseks mitte-sobilike patsientide puhul III ravireas palju muutujaid, mis mõjutavad raviotsust konkreetse indiviidi osas (eelnev ravi valik, selle efektiivsus, kõrvaltoimete profiil, kaasuvad haigused). Seetõttu on kasutatud lihtsustatud lähenemist ning eeldatud, et raviskeemid jaotuvad patsientide vahel võrdset.

Müeloomiauditi andmetel jõuab IV raviritta ca 6-14% esimese rea patsientidest.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Hematoloogia	80%
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Hematoloogia	20%

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

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>	Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või Tervishoiuteenused päevaravis 3075 või Sisehaigused 2065.
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?	Uus teenus asendab osaliselt olemasolevaid raviskeeme. Raviskeemide osakaalu muutus on välja toodud eraldi lisatud Excel tabelis.

10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Teenuse laiendamine ei tähenda uute ravijuhtude lisandumist.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad 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 kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	-
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		
Esitab ravimitootja.		
11.2. Tervishoiuökonoomilise analüüsi kokkuvõte		
Esitab ravimitootja.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
Kuna tegemist on erinevaid skeme kombineeriva taotlusega, siis ühtset kulu-efektiivsus hinnangut vastavale muudatusele seni publitseeritud ei ole.		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
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).</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	DVd, DRd ja DPd skeem: ravi lõppeb haiguse progresseerumisel. DVTd skeem: ravikuur on kuni 16 annust.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	-
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah, vt. p 12.5
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused.	
<p>Ravikuurid daratumumabiga (D) vastavalt patsiendi haiguse diagnoosimise ajale, siirdamissobilikkusele ja ravireale järgnevatel kombinatsioonides:</p> <p>1. Esmadiagnoositud hulgimüeloomiga patsient:</p> <p>a) siirdamiseks mitte-sobilikul patsiendil lenalidomiidi ja deksametasooniga (DRd), b) siirdamiseks sobilik patsient: bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga (DVTd)</p> <p>2. Retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga patsient: lenalidomiidi ja deksametasooniga (DRd), bortesomiibi ja deksametasooniga (DVd), pomalidomiidi ja deksametasooniga (DPd)</p>	

13. Kasutatud kirjandus
<p>GLOBOCAN Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. https://gco.iarc.fr/today (külastatud 04.11.2021).</p> <p>Vähiregister: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/?tablelist=true (külastatud 04.11.2021)</p> <p><u>Epidemioloogia, ravijuhised, MRD</u> Kazandjian, D. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. <i>Semin Oncol.</i> 2016 December ; 43(6): 676–681. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5283695/</p> <p>Dimopoulos et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 2021, vol 32, issue 3, p309-322 https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext</p> <p>Avet-Loiseau et al. Minimal Residual Disease Status as a Surrogate Endpoint for Progression-Free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Studies: A Meta-analysis, <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i>, 2020 Jan; 20 (1):e30-e37. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31780415/</p>

Uringud

MAIA

Facon T et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2019;380:2104-15. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1817249>

Facon et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021, vol 22, issue 11, p1582-1596. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00466-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00466-6/fulltext)

CASSIOPEIA

Moreau et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 29-38. [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(19\)31240-1/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(19)31240-1/fulltext)

Moreau et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021, vol 22, issue 10, p1378-1390. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00428-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00428-9/fulltext)

POLLUX

Dimopoulos et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319-31. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1607751>

Dimopoulos et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica* 2018, vol 103(12):2088-2096. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237262/>

Bahlis et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* (2020) 34:1875–1884. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326710/>

CASTOR

Palumbo et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-66. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1606038>

Mateos et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2019 Vol. 20, No. 8, 509-18. [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(19\)32010-5/fulltext](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(19)32010-5/fulltext)

APOLLO

Dimopoulos 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: 801-12. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00128-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00128-5/fulltext)

Taotluse esitamise kuupäev	
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(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>	