

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Ravikuur daratumumabiga kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1283
<b>Kuupäev</b>	29.12.2017

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

*Teenuse näidustused on õiged, asjakohased ning Eesti oludes põhjendatud.*

*Täiendus – Euroopa Raviamet andis heakskiidu teenuses toodud näidustusele üle aasta tagasi 23.02.2017 (1). Euroopa Komisjon kinnitas näidustuse 28.04.2017 (2). Euroopa Raviameti hinnangu kohaselt ületab müeloomi ravis daratumumabi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravist saadav kasu raviga kaasnevad riskid. Kokkuvõtvalt leiab Euroopa Raviamet ja Euroopa Komisjon, et hinnatava teenuse näidustused toovad müeloomihaigetele kliiniliselt kasu. Eesti olud ei erine Euroopa Liidu oludest.*

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

*Taotluses on esitatud põhjalik ülevaade müeloomtõve definitsioonist, olemusest, sümptomitest, klassifikatsioonist, esinemissagedusest maailmas ja Eestis. Esitatud müeloomtõve esmasjuhtude statistika – Eestis diagnoositakse ligikaudu 75 müeloomtõve esmasjuhtu aastas, mis on asjakohane, tõene ja eraldi veel välja tuues on Eestis tõesti epidemioloogiline olukord, kus müeloomtõbe esineb Eestis naistel rohkem kui meestel (3). Avaldatud andmete kohaselt esineb maailmas müeloomtõbe meestel rohkem, kui naistel (4). Samuti on taotluses esitatud keskmine vanus müeloomtõvesse haigestumisel ~70 aastat tõene. Taotluses on detailselt välja toodud hetkel Eesti Haigekassa poolt rahastatud raviskeemid ja rahastatud raviliinide järjekord.*

*Eskperdina rõhutan, et müeloomihaigete elumus Eestis on avaldatud andmete kohaselt väga problemaatiline, taotluses on välja toodud 3-5 aastat haiguse diagnoosimisest. Vastavalt Tervise Arengu Instituudi andmetele oli müeloomihaigete keskmine 5. aasta elumuse määr aastatel 2010-2014 33-34% (3,5). See tähendab, et müeloomihaigete keskmine elumus oli alla 5 aasta. Alates diagnoosimisest oli 5. aasta möödudes elus 34% müeloomihaigetest. Samas aastatel 2008-2010 oli müeloomihaigete 5. aasta elumuse määr 53,8% Saksamaal ja 53,2% Ameerika Ühendriikides (6). Seega on Eestis müeloomihaigete elumus 20% väiksem elumusest, mis on saavutatav kaasaegse raviga. Põhjuseks saan eksperdina tuua olulised piirangud müeloomihaigete ravi rahastamisel.*

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

Taotlus põhineb III faasi kliinilisele uuringule POLLUX (7), kus müeloomtõve patsiendid, kes olid saanud vähemalt ühe raviliini, randomiseeriti uuringuharudesse lenalidomiid-deksametasoon (kontrollgrupp) ja daratumumab-lenalidomiid-deksametasoon (eksperimentaalgrupp). Hetkel on lenalidomiid-deksametasoon teenuses toodud näidustuse valikravikombinatsiooniks Eestis ning POLLUX uuring võimaldab otsesest võrdlust käesoleva standardi (lenalidomiid-deksametasoon) ja taotletava teenuse (daratumumab-lenalidomiid-deksametasoon) vahel.

POLLUX uuringu esmased tulemused publitseeriti keskmise 13,5 kuu jälgimisperioodi põhjal (7). Taotluses on toodud põhilised ravi efektiivsustulemused põhinevad Ameerika Hematoloogide Assotsiatsiooni 2017.a Aastakongressi (ASH 2017) abstrakti andmete põhjal, mis põhinesid keskmise 25,4 kuu jälgimisperioodi tulemustel (8).

POLLUX uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressiooni-vaba elumus (PFS). Kontrollgrupis oli PFS 17,5 kuud. Eksperimentaalses grupis 25,4 kuu jälgimisaja jooksul mediaanini ei jõutud ehk uuritavad elasid kauem, 50% PFS elumumäärani ei jõutud. 24 kuul olid progressioonivabad 68% uuritavatest eksperimentaalgrupis ja 41% kontrollgrupist (vahe 27%). Statistiliselt näitajatelt oli HR 0,41 (95% konfidentsiaalsuse intervalliga 0,31-0,53) ja  $p$  väärtus  $<0,0001$ . Eksperdina väidan, et nii HR, 95% konfidentsiaalsuse intervall ja  $p$  väärtused on POLLUX uuringus väga olulise kaaluga ning kliiniliselt olulised.

Jätkuuringus (8) esitati veel kaks kliiniliselt olulist efektiivsusnäitajat. Esiteks vaadeldi PFS2, kuhu arvutati ka progressiooni tõttu järgneva raviliini efektiivsus. See analüüs näitas, et eksperimentaalgrupis säilib PFS eelis ehk nendel patsientidel kellel ravi alustati daratumumab-lenalidomiid-deksametasooni kombinatsiooniga, säilis PFS eelis sõltumata järgnevast ravist. PFS2 oli 18 kuul eksperimentaalses grupis 84% ja kontrollgrupis 73%, HR 0,55 (95% konfidentsiaalsuse intervalliga 0,40-0,76) ja  $p$  väärtus  $=0,0002$ . Teiseks vaadeldi minimaalset residulaaset haigust (MRD, ingl k. minimal residual disease). Eksperimentaalses grupis saavutati 4 korda enam MRD negatiivne seisund. Eksperimentaalses grupis saavutati MRD negatiivsus 26%-l ja kontrollgrupis 6%-l uuritavatest,  $p <0,0001$ . Seejuures tuleb rõhutada, et kui võrreldi kahes grupis PFS2 pikkust MRD negatiivsetel uuritavatel, siis PFS2 vahet ei leitud, kuid ka kontrollgrupis oli PFS parem MRD negatiivsetel uuritavatel võrreldes MRD positiivsete uuritavatega (8). Seega MRD negatiivsus tagab pikema PFS-i, ehk annab suurema kliinilise kasu ja taotletav teenus tagab selle võrreldes hetkel Eestis oleva standardraviga. Kontrollgrupis vajasid uuritavad järgmist raviliini keskmiselt 22,7 kuu möödudes, kusjuures keskmise määraneni eksperimentaalses grupis ei jõutud. Statistiliselt HR 0,34 (95% konfidentsiaalsuse intervalliga 0,25-0,46) ja  $p$  väärtus  $<0,0001$ . Teisiti väljenduna kestab eksperimentaalses grupis ravivastus kauem, mis on ka statistiliselt väga oluline ja mis omakorda kinnitab PFS ja MRD efektiivsusnäitajate tulemusi.

Uuringu teised tulemusnäitajad TTP, VGPR, CR, ORR ja OS põhinevad esmasel POLLUX uuringu publikatsioonil (7). Kõik teised tulemusnäitajad olid eksperimentaalgrupis paremad.

POLLUX uuring näitas, et daratumumabi lisamine lenalidomiid-deksametasooni kombinatsioonravile vähendas haiguse progressiooni või surmlõpet 22,5%. Eksperimentaalses grupis progresseerus või suri 53 uuritavat 286-st (18,5%) ja kontrollgrupis 116 uuritavat 283-st (41%). Suhtena teeb see kahekordse vahe eksperimentaalgrupi kasuks. Statistiliselt väljenduna HR 0,37 (95% konfidentsiaalsuse intervalliga 0,27-0,52) ja  $p$  väärtus  $<0,001$ . Eksperimentaalgrupis oli statistiliselt oluliselt parem üldine ravivastus, mis saavutati 92,9% -l (95% konfidentsiaalsuse intervalliga 89,2-95,6) uuritavatest. Kontrollgrupis saavutati üldine ravivastus 76,4%-l (95% konfidentsiaalsuse intervalliga 71,0-81,3) uuritavatest,  $p <0,01$ .

Uuringu ohutusest võib välja tuua, et ravi katkestati ravi kõrvaltoimete tõttu võrdselt 12%-l eksperimentaalses grupis ja 12%-l kontrollgrupis (8). Seetõttu võib järeldada, et daratumumabi lisamine lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravile on ohutu. Olulisemad kõrvaltoimed esinesid vastavalt eksperimentaalgrupis ja kontrollgrupis järgnevalt – neutropeenia (54% vs 40%), aneemia (16% vs 21%), trombotsütopeenia (14% vs 16%) ja kopsupõletik (12% vs 9%). Mõlemas uurimisgrupis leiti sekundaarseid kasvajaid 6%-l uuritavatest (8), mis on vastavuses publitseeritud andmetega (9).

Kuigi taotlus ei käsitle diagnostilist uuringut, eksperdina ei näinud puudujääke uuringu ohutuse, täpsuse, spetsiifilisuse ja sensitiivsuse osas. Eksperimentaalgruppi randomiseeriti 286 uuritavat, ravi vastavalt protokollile sai 283 uuritavat, 1 uuritav kadus jälgimise käigus ja statistilisse analüüsi kaasati kõik 286 uuritavat, kes randomiseeriti. Kontrollgruppi randomiseeriti 283 uuritavat, ravi vastavalt protokollile sai 281 uuritavat, 1 uuritav kadus jälgimise käigus ja statistilisse analüüsi kaasati kõik 283 uuritavat, kes randomiseeriti.

POLLUX uuring on ainus, mille põhjal on võimalik läbi viia otsene võrdlus lenalidomiid-deksametasoon ja daratumumab-lenalidomiid-deksametasoon ravikuuride vahel. Daratumumabi võib vastavalt Euroopa Raviameti näidustusele kombineerida peale 1. raviliini ka bortesomiibi ja deksametasooniga (CASTOR uuring) (10), kuid kuna uuritavate populatsioon erines POLLUX ja CASTOR uuringus, siis siinkohal eraldi CASTOR uuringut analüüsida ei ole asjakohane. Näiteks oli POLLUX uuringus keskmine eelnev ravikuuride arv 1, kuid CASTOR uuringus olid uuritavad saanud eelnevalt keskmiselt 2 ravikuuri ja lisaks 42% uuritavatest olid saanud eelnevalt ravi lenalidomiidiga. CASTOR uuringu tulemusi käsitletakse detailselt Eesti Hematoloogide Seltsi taotluses nr 1282 "Ravikuur daratumumabiga kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri" (11).

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	
Uuringu pikkus	
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed ravi võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nede ravi kohta on asjakohased ja tõesed. Peamised hematoloogilised kõrvaltoimed on neutropeenia, aneemia ja trombotsütopeenia, febriilne neutropeenia ja lümfopeenia, mille ravimine kuulub hematoloogide kompetentsi juurde. Peamised mitte-hematoloogilised kõrvaltoimed on kõhulahtisus, väsimus, ülemiste hingamisteede infektsioonid, kõhukinnisus, kõha, lihasspasmid, nasofarüingiit, iiveldus, palavik, unetus, düspnoe, seljavalu, oksendamine, asteenia, perifeersed tursed ja kopsupõletik (7). Daratumumab põhjustab monoklonaalse antikehana infusioonireaktsioone, mille esinesmissagedus ja ravi on detailselt ja asjakohaselt taotluses esitatud.

#### **5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed on detailselt välja tootud hinnangu punktis nr 3. Ameerika Ühendriikides on daratumumabi ravikombinatsioonid retsidiveeruva ja refraktaarse müeloomi ravis väga olulisel kohal (personaalne kommunikatsioon). Lisaks on Ameerika Ühendriikide Raviamet (FDA, ingl k. Food and Drug Administration) andnud 2018.a mais loa daratumumabi esmasliini raviks kombinatsioonis bortezomüib-melfalaan-prednisooniga müeloomihaigetele, kellele ei sobi ravi autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine (12).

#### **6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on taotluses adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega on korrektne. Taotlus põhineb otsesel III faasi randomiseeritud uuringul (7,8).

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

Taotluses on detailselt ja asjakohaselt kajastatud Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Seltsi (European Society of Medical Oncology, ESMO), Suurbritannia Hematoloogiastandardite Komitee (British Committee for Standards in Haematology, BCSH) ja Ühendkuningriigi Müeloomifoorumi (UK Myeloma Forum) ravijuhiseid. Lisaks on käsitletud Ameerika Ühendriikide Riikliku Vähivõrgustiku (US National Comprehensive Cancer Network, NCCN) ja Rahvusvahelise Müeloomi Töögrupi (International Myeloma Working Group, IMWG) ravijuhiseid. Eksperdina rõhutan, et müeloomi ravi on viimasel 5 aastal väga palju muutunud ja on veel muutumas. Seetõttu ei jõua ravijuhised alati adekvaatselt kaasaegset müeloomiravi käsitleda. Kõige paremini kajastub kaasaegne müeloomiravi Ameerika Ühendriikide NCCN ravijuhises, mis vaadatakse üle vähemalt 1 kord aastas. NCCN ravijuhises on daratumumabi ravikseemid eelistatud raviskeemide loetelus refraktaarse ja retsidiveeruva müeloomi ravis (13). Oluline on veel taotluse hindamisel, et Eesti Haigekassa on teatanud nii kirjalikult kui suuliselt Eesti Müeloomiliidule, et Eestis saavad müeloomihaiged ravi kooskõlas NCCN ravijuhisega.

#### **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Teenuse tegevuse raviskeem on taotluses detailselt esitatud. Teenuse ettevalmistavad tegevused infusioonireaktsioonide vältimiseks on esitatud asjakohaselt ja tõeselt. Taotluses ei ole esitatud kuluandmeid, kuid teenuse osutamiseks on vaja palati või päevaravi voodi olemasolu. Regionaalsete haiglate hematoloogiaosakondade voodihõive on väga kõrge ~90% või üle 90%-i, mistõttu voodikohtade nappus võib osutada takistavaks või piiravaks teguriks. Lahendusena saab teenust pakkuda haiglates, kus töötab bioloogilise ravi ja keemiaravi kogemusega personal – Ida-Tallinna Keskhaigla, Pärnu Haigla, Ida-Viru Keskhaigla. Patsiendi ohutuse seisukohalt on esimese/esimeste infusioonide läbiviimine ohutum statsionaarsetes tingimustes. Daratumumab muudab veresobivustestide tulemusi,

*mistõttu kõigil patsientidel tuleb veregrupp määrata ja täpsemalt fenotüpiseerida enne ravi alustamist daratumumabiga.*

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

- 9.1. Tervishoiuteenuse osutaja – taotluses on toodud tervishoiuteenuse osutajaks regionaalsed haiglad. Tulenevalt ülaltoodust, hinnangu punktist 8, on patsiendi jaoks kvaliteetsem ja asjakohasem, kui teenust saab osutada elukohale lähemal ning tervishoiu teenuse osutajaks kvalifitseervad ka Ida-Tallinna Keskhaigla, Pärnu Haigla ja Ida-Viru Keskhaigla. Teenust saab osutada ka Kuressaare Haigla, eriti arvestades väga suurt ajakulu regionaalsetesse haiglatesse jõudmiseks. Bussisõit Kuressaare bussijaamast Tallinna bussijaama võtab aega 4 tundi, sõit Kuressaarest Tartussse võtab aeg 6 tundi, sisuliselt kogu tööpäeva. Müeloomihaigetel on väga tihti selja- ja luuvalud, mis raskendavad pikka transpordiaega ja see omakorda võib mõjutada haiguse kulgu negatiivselt.
- 9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp – taotluses on toodud välja, et teenust saab osutada nii statsionaarselt kui päevaravis ambulatoorselt, mis on tõene.
- 9.3. Raviarve eriala – taotluses on nimetatud erialaks hematoloogia, mis on asjakohane.
- 9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks – Ei ole asjakohane, daratumumabi annustamine kestab haiguse progresseerumiseni. POLLUX uuringus oli keskmine ravi kestvus daratumumabi-lenalidomiidi-deksametasooniga 30,4 kuud (14).
- 9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus – regionaalsete haiglate personal sai väljaõppe patsientide põhise programmi (ingl. k., patient named program, NPP) raames. Arstidele, õdedele ja verepankadele on edastatud riskiminimeerimise programmi materjalid. Keskhaiglate ja Kuressaare Haigla personal vajab spetsiifilist väljaõpet. Väljaõppe maksumuse on traditsiooniliselt katnud ravimi müügiloo hoidja.
- 9.6. Teenuseosutaja valmisolek – regionaalsed haiglad on valmis teenust osutama, sest on saanud väljaõppe daratumumabi manustamiseks. Keskhaiglad ja Kuressaare Haigla on valmis teenust osutama peale spetsiifilise väljaõppe läbimist.

## **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

*Taotluses on välja toodud, et teenust on Eestis osutatud NPP programmi raames alates 2015. aastast ja kokku on Eestis ravitud selle programmi raames 10 patsienti. Üks patsient on saanud raviteenust Vähiravifondi "Kingitud Elu" toel.*

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

*Taotluses on prognoosi aluseks võetud patsientide arv aastas, kes alustavad ravi lenalidomiidiga. Taotletav teenus lisaks lenalidomiid-deksametasoon ravisse daratumumabi. Prognoos 16-20 infusiooni ühe patsiendi kohta aastas on usutav. Samuti on usutav prognoos, et 4. aastaks tõuseb daratumumabi infusioonide koguhulk 3000-3200*

*infusioonini aastas. Taotluses on korrektselt märgitud, et teenuse vajaduse prognoosimisel on arvestatud daratumumabi ravi kestvusega, mis põhineb POLLUX uuringu andmetel.*

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule.

Taotluses on toodud tervishoiuteenused koodidega – eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või tervishoiuteenused päevaravis 3075 või sisehaigused 2065. Toodud andmed on asjakohased ja tõesed. Võib juurde lisada alternatiivse kodeerimise võimalusena eriarsti esmase vastuvõtu 3002. Arvel kajastuvad teenuse osutamise kordade arv võib erinevatel põhjustel varieeruda, kuid senise praktika põhjal võib väita, et teenust kajastakse igal arvel 1 kord.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule.

Taotluses on märgitud, et lisatervishoiuteenuseid ei lisandu. Hinnang on asjakohane.

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

Taotlus on uus tervishoiuteenus, mis ei asenda ühtegi olemasolevat tervishoiuteenust, ei osaliselt ega täielikult. Nimetatud vastav väide on asjakohane ja tõene. Uus teenus annab võimaluse müeloomihaigetele elada koos haigusega kauem ja kvaliteetsemalt.

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

Taotlus sätestab, et teenuse kasutuselevõtmine ei tähenda uute ravijuhtude lisandumist. Hinnang on tõene, kuid teenusega kaasneb ravijuhi kallinemine daratumumabi hinna ja infusiooniga seotud kulude tõttu.

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

Taotluses on välja toodud, et samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad. Väide on asjakohane ning tõene. Väga raske on anda ka hinnangut, et missuguseid täiendavaid tervishoiuteenuseid on vaja, kui taotletav teenus ei rakendu, näiteks suurem vajadus haiguse progressiooni tõttu kiiritusravi järele, alternatiivse keemiaravi järele, töölt puudumine või töökohalt lahkumine, valuravi jms.

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

Taotluses on märgitud, et alternatiivse raviviisiga kaasnevad samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad. Väide on asjakohane ning tõene. Hinnangu andmise hetkel ei ole ka lenalidomiid-

deksametasoonravile taotletud näidustuse korral alternatiivset Euroopa Raviameti poolt heakskiidetud ja Eesti Haigekassa poolt rahastatud raviviisi.

#### 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Taotluses on välja toodud, et müeloomtõbi on vanemaeliste haigus. Patsientidest 2/3 on diagnoosimise hetkel üle 65.a. Esitatud väide on tõene (3). Siiski on oodata ravivastuse paranemisel ja pikemal kestmisel töövõime paranemist.

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

*Taotlus sätestab, et ei oma omaosalust.*

*Täiendavad selgitused punktidele:*

1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; - Ei ole saavutatav. Raviliini võimaluse blokeerimine halvendab lõpp-kokkuvõttes müeloomihaigete elumust, mis on Eestis niigi pretsenditult madal võrreldes Ameerika Ühendriikide ja Euroopa publitseeritud andmetega (3,5,6).

2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; - teenus on suunatud haiguse ravimisele, oodatavaks tulemuseks on patsiendi seisundi paranemine, haiguskoormuse kergenemine ja elukvaliteedi tõus.

3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub. – Eksperdina arvan, et kindlustatud isik on valmis ka teenuse eest ise tasuma, kui teenust osutatakse ambulatoorsete ravi eelarvest, ehk retsepti maksumuse, kui daratumumab kompenseeritakse kindlustatud isikule 100%-lt sarnaselt teistele onkoloogilistele ravimitele. Vastavalt Vähiravifondi "Kingitud Elu" kogemusele on osad, kuid mitte kõik kindlustatud isikud nõus ka rohkem teenuse eest ise tasuma. Retsepti korral jäävad ära piirangud, mis on sätestatud Eesti Haigekassa ja haiglate vaheliste lepingutega. Need piirangud võivad olla olulised ja konkreetsele patsiendile ka prognoosi määravad.

### 14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

*Taotluses on välja toodud, et teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev bioloogilise ravi ja ravitusistuste kõikides üksikasjades, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise. Väide on tõene, tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise ohtu ei ole. Teenust võib edukalt osutada ka onkoloogiline personal, kellel on kogemus bioloogilise raviga.*

### 15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

*Taotluses on märgitud, et ravitulemusele avaldab enim mõju varem saadud raviliinide arv. Esitatud väide on asjakohane ja tõene (7).*

### 16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

*Taotluse esitaja ei pea tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste sätestamist vajalikuks. Eksperdina ei pea samuti kohaldamise tingimuste sätestamist vajalikuks, sest ravi toimub vastavalt tunnustatud rahvusvahelistele juhistele ja spetsiifilise väljaõppe järgselt. Ravi ohutust jälgitakse ning kontrollitakse riskiminimeerimise materjalidega.*

### 17. Kokkuvõte

*Kokkuvõttes taotletav teenus parandaks olulisel määral müeloomihaigete võimalust elada kauem ja elada kvaliteetsemat elu. Käesoleval hetkel on Eestis lenalidomiid koos deksametasooniga rahastatud müeloomihaigetel, kes on eelnevalt saanud ravi bortesomiibiga, ehk lenalidomiid on rahastatud müeloomihaigetele peale 1.*

raviliini. Daratumumabi lisamine lenalidomiid-deksametasoonile vähenab haiguse progressiooni või surmlõpet 2 korda. Paraneb progressioonivaba elumus, nii PFS1 kui PFS2 ja paraneb väga hea sügav ravivastus. MRD negatiivne ravivastus, ehk seisund, kus haigust tänapäevaste uurimismeetoditega ei leita, suureneb 4 korda. Taotletav teenus on kooskõlas Euroopa Ravimiameti näidustuste ja rahvusvaheliste ravijuhistega. NCCN ravijuhises on daratumumabi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravi eelistatud ravikseemide hulgas retsidiveeruva ja refraktaarse müeloomi ravis. Teenuse hindamiseks on avaldatud otsene III faasi randomiseeritud võrdlusuuring. Taotletav teenus on ohutu võrreldes olemasoleva teenusega, III faasi randomiseeritud uuringus katkestati ravi kõrvaltoimete tõttu võrdselt nii eskperimentaal- kui kontrollgrupis. Teenust on võimalik osutada regionaalsetes haiglates, keskhaiglates ja Kuressaare Haiglas. Teenus ei vaja kohaldamise tingimuste sätestamist tervishoiuteenuse ohutuks ja optimaalseks kasutuseks, kui teenust viib läbi hematoloog või onkoloog, kellel on bioloogilise ravi teostamise ja hematoloogiliste ravitüüside ravimise kogemus.

## 18. Kasutatud kirjandus

### Kasutatud kirjandus ja viited

- 1) <http://www.esmo.org/Oncology-News/EMA-Recommendations-Extensions-of-Indication-for-Daratumumab>
- 2) <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/european-commission-extends-approval-for-janssens-daratumumab-to-include-multiple-myeloma-patients-who-have-received-at-least-one-prior-therapy>
- 3) Kaire Innos, Tiiu Aareleid. Vähielulemuse suurenemine Eestis aastatel 2010–2014 jätkus. *Eesti Arst* 2016; 95(6):366–372.
- 4) Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011 Mar 17;364(11):1046–60. doi: 10.1056/NEJMra1011442. Review.
- 5) [http://www.tai.ee/images/Vahielulemus\\_Eestis\\_2010-14.pdf](http://www.tai.ee/images/Vahielulemus_Eestis_2010-14.pdf)
- 6) Pulte D, Jansen L, Castro FA, Emrich K, Katalinic A, Holleczeck B, Brenner H; GEKID Cancer Survival Working Group. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. *Br J Haematol*. 2015 Oct;171(2):189–96. doi: 10.1111/bjh.13537. Epub 2015 Jun 30.
- 7) Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orłowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon SS, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, Lisby S, Khokhar NZ, O'Rourke L, Chiu C, Qin X, Guckert M, Ahmadi T, Moreau P; POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Oct 6;375(14):1319–1331.
- 8) Meletios A, Dimopoulos, Darrell J. White, Lofti Benboubker, Gordon Cook, Merav Leiba, James Morton, P. Joy Ho, Kihyun Kim, Naoki Takezako, Sonali Trivedi, Kaida Wu, Tineke Casneuf, Christopher Chiu, Jordan Schechter and Philippe Moreau. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Pollux. *Blood* 2017 130:739; [http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl\\_1/739](http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/739)
- 9) Kotchetkov R, Masih-Khan E, Chu CM, Atenafu EG, Chen C, Kukreti V, Trudel S, Tiedemann R, Reece DE. Secondary primary malignancies during the lenalidomide-dexamethasone regimen in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Cancer Med*. 2017 Jan;6(1):3–11. doi: 10.1002/cam4.799. Epub 2016 Nov 18.
- 10) Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schechter J, Amin H, Qin X, Deraedt



W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P; CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038.

11) [https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2018/avalikustamiseks\\_1282\\_taatlus.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2018/avalikustamiseks_1282_taatlus.pdf)

12) <http://www.oncnursingnews.com/web-exclusives/fda-approves-daratumumabvmp-for-firstline-treatment-of-multiple-myeloma>

13) [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf)

14) <http://www.cancernetwork.com/ash-multiple-myeloma/adding-daratumumab-soc-delays-progression-advanced-multiple-myeloma>