

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)	Johnson & Johnson UAB Eesti filiaal
1.2 Taotleja postiaadress	Lõõtsa 2, 11415 Tallinn Estonia
1.3 Taotleja telefoninumber	+372 53 601 993
1.4 Taotleja e-posti aadress	Jane Kesküla jkeskula@its.jnj.com
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	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	<i>Hulgimüeloomi ravikuur teklistamabiga</i>
2.3. Taotluse eesmärk	
<i>Märkida rist <u>ihe</u>, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmise ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmise ⁴ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Vaatamata ravivõimaluste arenemisele on hulгимüeloom (MM, multiple myeloma) siiani ravimatu haigus ja kõikidel patsientidel tekivad olemasolevate raviviiside kasutamisel lõpuks vältimatud retsidiivid.

Praegune ravistandard sisaldab kolme ravimiklassi (proteasoomi inhibiitor, immunomoduleeriv ravim ja CD38-vastane monoklonaalne antikeha) kasutamist, kuid puudub ühtne ja selge ravistandard patsientidele, kelle haigus on nende kolme ravimiklassi kasutamise järgselt progresseerunud (*TCE RRMM – triple class exposed relapsed and refractory multiple myeloma*). Sellest tulenevalt **eksisteerib hilisemates raviridades suur vajadus uute toimemehhanismidega efektiivsete ravide järele.**

TECVAYLI (teklistamab) on humaniseeritud IgG4-PAA bispetsiifiline antikeha, mis tunneb ära ja kinnitub nii MM vähirakkude B-raku küpsemise antigeeni (BCMA) kui ka T-rakkude diferentseerumise klastril 3 (CD3) külge, muutes vähirakud nõnda immuunsüsteemile kättesaadavaks. Teklistamab on monoterapiana näidustatud retsidiiveeruva ja refraktaarse hulгимüeloomi (RRMM) raviks täiskasvanud patsientidele, kes on saanud eelnevalt vähemalt kolme ravi, sh proteasoomi inhibiitorit, immunomoduleerivat ravimit ja CD38-vastast monoklonaalset antikeha, ning kelle haigus on pärast viimast ravi progresseerunud.

Põhinedes teklistamabi I/II faasi MajesTEC-1 uuringu tugevatele tulemustele andis USA Toidu- ja Raviamet teklistamabile läbimurdelise ravi (*Breakthrough Therapy Designation*) tähistuse [41] ning Euroopa Raviamet lisas teklistamabi prioriteetsete ravimite (PRIME) skeemi, mis pakub teaduslikku ja regulatiivset tuge ravimitele, millel on eriline potentsiaal täita patsientide katmata ravivajadusi [42].

Taotluse eesmärk on lisada uue toimemehhanismiga TECVAYLI (teklistamab) monoterapiana kolmele ravimiklassile eksponeeritud (*TCE – triple class exposed*) retsidiiveerunud ja refraktaarse hulгимüeloomi (TCE RRMM) raviks patsientidele, kes on saanud eelnevalt vähemalt 3 ravi, sh proteasoomi inhibiitorit, immunomoduleerivat ravimit ja CD38-vastast monoklonaalset antikeha, ning kelle haigus on pärast viimast ravi progresseerunud.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	TECVAYLI monoterapiana on näidustatud retsidiiveeruva ja refraktaarse hulгимüeloomiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on eelnevalt saanud vähemalt kolme ravi, sh immunomodulaatori, proteasoomi inhibiitori ja CD38-vastase antikehaga, ning kelle haigus on pärast viimast ravi progresseerunud.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C90.0 - Hulгимüeloom
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus	

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

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

Haiguse ülevaade

Hulgimüeloom (MM, *multiple myeloma*) on plasmarakkude pahaloomuline kasvaja, mida iseloomustab monoklonaalsete plasmarakkude kontrollimatu paljunemine luuüdis ja skeleti hävimine. Kui tervete plasmarakkude roll on toota vastusena antigeenidele spetsiifilisi antikehi (immunoglobiine, Ig), siis haigetele plasmarakkudele on iseloomulik mittefunktsioneeriva immuunoglobuliini ehk monoklonaalse valgu tootmine.

Tegemist on sageduselt teise hematoloogilise kasvajaga, mis moodustab 10-15% aastas diagnoositud pahaloomulistest vere- ja lümfisüsteemi malignestest haigustest. Keskmiselt diagnoositakse Eestis aastas 108 esmasjuhtu (Vähiregistri perioodi 2015-2019 andmeil).

Tabel 1. Hulgimüeloomi esmasjuhud (Vähiregister)

Aasta	Hulgimüeloomi (C90) esmasjuhud
2015	103
2016	89
2017	121
2018	109
2019	119

Suhteliselt harvaesineva haigusena on MM nii Ameerika Ühendriikides kui ka Euroopas loetud harvikaiguseks. Hulgimüeloomi diagnoositakse enamasti vanemaealistel. Keskmise vanuse diagnoosimisel on 65-74 eluaastat, vaid 1% juhtudest diagnoositakse vanuses alla 40 eluaastat [1].

Sümptomid

Kõige sagedasem haiguse sümptom on väsimus, millele järgneb luuvalu, mis on põhjustatud osteolüütilisest aktiivsusest, sageli kaasnevad sellega ka luumurrud [3]. Lisaks eelnimetatule võib MM diagnoosiga patsiendil tekkida neerufunktsiooni langus ja vererakkude vähesus (aneemia, trombotsütoopenia). Tervete plasmarakkude vähesuse tõttu on suurenenud ka vastuvõtlikkus erinevatele infektsioonidele [2], [3].

Haiguskoormus

Elulemus

Hulgimüeloom on ravimatu haigus, millel on kõrge suremuse määr. Ligikaudu 25% MM-ga patsientidest sureb haiguse esimese kolme aasta jooksul ja 10–20% patsientidest sureb aasta jooksul pärast diagnoosimist [10]. Uudsete ravivõimaluste ja parima toetava ravi kasutuselevõtt on viimase kahe aastakümne jooksul pikendanud elulemuse mediaanaega kolmelt aastalt veidi enam kui kuuele aastale [11]–[18].

Kui MM patsientide keskmine üldine elulemus (OS) on ligikaudu kuus aastat või rohkem, siis RRMM-iga patsientidel on prognoos palju kehvem. Näiteks aastatel 2011–2019 USAs läbi viidud retrospektiivses kohortanalüüsis vähenes MM patsientide keskmine OS iga järgneva ravireaga: esmavaliku ravi saavate patsientide keskmine OS oli 60 kuud, mis vähenes vastavalt 48, 36, 29 ja 23 kuuni teise, kolmanda, neljanda ja viienda ravireaga puhul.¹⁸ Ka hiljutised reaalelu ravitulemused kinnitavad TCE RRMM madalaid elulemuse näitajaid: mediaan OS vahemikus 7,8-12,4 kuud [8], [19]–[21].

Sarnaselt OS-ga väheneb ka keskmine progressioonivaba elulemus (PFS) oluliselt iga järgmise ravireaga [19]. Hiljutiste reaalelu ravitulemuste järgi on TCE RRMM patsientide mediaan PFS vahemikus 3,4-6,3 kuud [8], [20], [21].

Mõju elukvaliteedile

Hulgimüeloomi diagnoosiga patsientidel on kõigist hematoloogilistest vähktõvedest kõige madalam tervisega seotud elukvaliteet (HRQOL, *health related quality of life*) – patsiendi heaolu halveneb haiguse progresseerumise ajal ja iga järgneva ravireaga [22]–[25]. Metaanalüüsis, kuhu kaasati 34 uuringut ja osales kokku 3023 MM-iga patsienti, tuvastati kõige levinumate sümptomitena väsimus, valu, kõhukinnisus ja kipitus kätes/jalgades [26]. Nende sümptomite esinemissagedus ja raskusaste vähendasid drastiliselt patsientide elukvaliteeti. Enam kui pooled kõigist osalejatest teatasid oma haiguse tõttu vähenenud füüsilisest, kognitiivsest, emotsionaalsest ja sotsiaalsest funktsioneerimisest ning rahalistest raskustest [3].

RRMM-iga patsientidel on tavaliselt suurem sümptomite koormus, mille tulemuseks on veelgi kehvem HRQOL ja tervislik seisund [26]–[28].

Ravi

MM ei ole väljaravitav, kuid ravimitega on võimalik aeglustada haiguse progresseerumist, parandada patsientide elukvaliteeti ning pikendada elu. Praegune MM ravistandard hõlmab kolme ravimiklassi kasutamist: proteasoomi inhibiitorid (PI), immunomoduleerivad ravimid (IMiD) ja anti-CD38 monoklonaalsed antikehad (mAb).

Kuni viimase ajani ei olnud kolme ravimiklassi kasutamise järgselt (TCE – *triple class exposed*) RRMM-i jaoks selget raviparadigmat ja peamised ravijuhised ei andnud konkreetseid soovitusi järgnevate ravide kohta pärast standardravi kolme ravimiklassiga [4], [29], [30].

Hiljuti TCE RRMM-i raviks heaks kiidetud uutel ravimeetoditel on mitmeid olulisi piiranguid. Uusi mitte-CAR-T-ravimeid (nt selineksor, belantamabmafodotiin, melflufeen) on seostatud nende kliinilise kasu ja ohutusprofiilide piirangutega, samas kui CAR-T-teraapiatel (nt ide-cel ja cilta-cel) on tootmisest ning talutavusest tingitud ravi kättesaadavuse piirangud, mis võivad takistada nende kasutamist kõigil TCE RRMM-ga patsientidel [31]–[35]. Seetõttu on TCE-ga patsientidel suur vajadus hästi talutavate ja lihtsasti manustatavate ravimeetodite järele, millel on uused toimemehhanismid ja mis võivad pikendada elulemust ja parandada elukvaliteeti.

Ekspertide hinnangul on Eestis TCE RRMM patsientide jaoks peamised ravivõimalused neljandas ravireas pomalidomiidi, karfilsomiibi ja iksasomiibi põhised skeemid.

Ravimresistentsus

Enamik MM patsiente saab vähemalt nelja erinevat raviliini ja muutuvad paratamatult olemasolevate ravivõimaluste suhtes resistentseks [29]. See nähtus on suuresti tingitud geneetilisest heterogeensusest. Hoolimata sellest, et haiged rakud pärinevad ühest plasmarakust, on plasmarakkude kloonidel geneetiliste sündmuste jätkuva kuhjumise ja luuüdi mikrokeskkonna selektiivse surve tõttu tavaliselt erinevad genotüübid [36]. See kloonidevaheline geneetiline mitmekesisus viib erinevate kasvajate subkloonide olemasoluni, millel on erinevad fenotüübid ja ravimite tundlikkus. Resistentsuse vältimiseks on vajadus uute toimemehhanismidega ravimite järele.

Katmata vajadus RRMM ravis

Vaatamata paljude erinevate raviskeemide olemasolule ja üldiselt tõhusate ja hästi talutavate ravimeetodite hiljutisele kasutuselevõtule, kogevad MM-iga patsiendid vältimatult haiguse retsidiivi ja muutuvad praeguste ravivõimaluste suhtes resistentseks. Haiguse käigus kogevad patsiendid ravivastuste halvenemist (ravivastuse kestus ja sügavus), haiguse kiiremat progresseerumist ja

kehvemaid elulemuse tulemusi iga täiendava ravireaga [37], [38].

Lisaks suurenevad hilisemate raviridadega toksilisus ja kaasuvate haiguste esinemine, mis viib suurema tõenäosusega ravi katkestamiseni [20], [37]. Ravivõimalused on eriti piiratud TCE RRMM-iga patsientide puhul, kes saavad heterogeenset ravi ilma selge ravistandardita [39]. Sellest tulenevalt läbivad need patsiendid sageli kordusravi varem saadud raviskeemidega või sõltuvad osalemisest kliinilistes uuringutes [4]. Ka kumulatiivne toksilisus on pikaajalist ravi saavate patsientide probleem, eriti eakatel või nõrkadel patsientidel, kellel on sageli piiratud ravivõimalused ja suurenenud vastuvõtlikkus kõrvaltoimetele. Seetõttu võivad mõned patsiendid keelduda edasisest MM-ravist, valides selle asemel palliativse/parima toetava ravi [23], [37]. Seetõttu on TCE RRMM patsientide keskmine OS sageli alla 10 kuu [20].

TCE RRMM-iga patsientidel on suur katmata vajadus tõhusate ja hästi talutavate uute toimetehhanismidega ravivõimaluste järele, millel on potentsiaal parandada PFS-i, OS-i ja elukvaliteeti.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

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

Näidustuse aluseks olev kliiniline uuring MajesTEC-1 on I/II faasi uuring, milles hinnati teklistamabi monoravi efektiivsust RRMM patsientidel, kes olid läbinud vähemalt kolm eelnevat ravirida, sh saanud kolme erinevasse ravimiklassi kuuluvat ravi [43].

MajesTEC-1 viidi läbi II faasi kliinilise uuringuna, sest retsidiveerunud ja refraktaarse hulgemüeloomiga patsientide ravi neljandas ja hilisemas faasis on väga individuaalne ning ilma selge ravistandardita. Reaalelus kasutatakse väga erinevaid ravisid ning valik sõltub patsiendi terviseseisundist ja varasematest ravidest. **Hilises ravireas konkreetse standardravi puudumise tõttu ei ole läbiviidud III faasi võrdlusuuringut.**

Tõenduspõhisuse loomiseks on Janssen teostanud kaudse võrdlusanalüüsi LocoMMotion (prospektiivne reaalelu standardravi jälgimisuuring) uuringuga. Võrdlusanalüüsi meetodika ja tulemused on kirjeldatud peatükis 5.3.

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 lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev

MajesTEC-1 uuring (Moreau et al., 2022) [43]

Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid, kellel oli diagnoositud RRMM vastavalt IMWG kriteeriumitele. Patsiendid pidid varasemalt olema saanud vähemalt 3 ravirida (sh ImiD, PI ja anti-CD38 Ab) ning haigus pidi olema progressiivne. ECOG skoor 0/1.

Uuringusse kaasati kokku 165 patsienti üheksast riigist. Neist 40 osales faas 1 uuringus ja 125 osales faas 2 uuringus. Patsientide näitajad olid uuringu 1. ja 2. faasis sarnased.

ravi jm.

Tabel 2. Uuringusse MajesTEC-1 kaasatud patsientide demograafilised ja kliinilised näitajad uuringu alguses.

Characteristic	Phase 1 (N=40)	Phase 2 (N=125)	Total (N=165)
Age			
Median (range) — yr	62.5 (39.0–84.0)	64.0 (33.0–83.0)	64.0 (33.0–84.0)
≥75 yr — no. (%)	5 (12.5)	19 (15.2)	24 (14.5)
Sex — no. (%)			
Male	26 (65.0)	70 (56.0)	96 (58.2)
Female	14 (35.0)	55 (44.0)	69 (41.8)
Race — no. (%)*			
White	34 (85.0)	100 (80.0)	134 (81.2)
Black	1 (2.5)	20 (16.0)	21 (12.7)
Asian	0	3 (2.4)	3 (1.8)
Other	5 (12.5)	2 (1.6)	7 (4.2)
Median time since diagnosis (range) — yr	5.6 (0.8–17.4)	6.2 (0.9–22.7)	6.0 (0.8–22.7)
≥1 Extramedullary plasmacytoma — no. (%)†	8 (20.0)	20 (16.0)	28 (17.0)
≥60% Plasma cells in bone marrow — no./total no. (%)	3/38 (7.9)	15/122 (12.3)	18/160 (11.2)
ECOG performance-status score — no. (%)‡			
0	17 (42.5)	38 (30.4)	55 (33.3)
≥1	23 (57.5)	87 (69.6)	110 (66.7)
International Staging System class — no./total no. (%)			
I	24/39 (61.5)	61/123 (49.6)	85/162 (52.5)
II	11/39 (28.2)	46/123 (37.4)	57/162 (35.2)
III	4/39 (10.3)	16/123 (13.0)	20/162 (12.3)
High-risk cytogenetic profile — no./total no. (%)			
del(17p)	12/37 (32.4)	26/111 (23.4)	38/148 (25.7)
t(4;14)	9/37 (24.3)	14/111 (12.6)	23/148 (15.5)
t(14;16)	4/37 (10.8)	12/111 (10.8)	16/148 (10.8)
t(14;16)	1/37 (2.7)	3/111 (2.7)	4/148 (2.7)
Median no. of lines of previous therapy (range)	5 (2–11)	5 (2–14)	5 (2–14)
Previous stem-cell transplantation — no. (%)	34 (85.0)	101 (80.8)	135 (81.8)
Previous therapy exposure — no. (%)			
Triple-class§	40 (100.0)	125 (100.0)	165 (100.0)
Penta-drug¶	26 (65.0)	90 (72.0)	116 (70.3)
Refractory status — no. (%)			
Immunomodulatory agent	38 (95.0)	114 (91.2)	152 (92.1)
Proteasome inhibitor**	34 (85.0)	108 (86.4)	142 (86.1)
Anti-CD38 monoclonal antibody††	39 (97.5)	109 (87.2)	148 (89.7)
Triple-class§	32 (80.0)	96 (76.8)	128 (77.6)
Penta-drug¶	16 (40.0)	34 (27.2)	50 (30.3)
Refractory to last line of therapy	33 (82.5)	115 (92.0)	148 (89.7)

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

Teklistamabi 1,5 mg/kg subkutaanne süste iganädalaselt (säilitusravi).
Säilitusravile eelneb tiitrimisperiood teklistamabi 0,06 mg/kg ja 0,3 mg/kg subkutaanne süstega ravi alguse 1. ja 3. päeval.

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

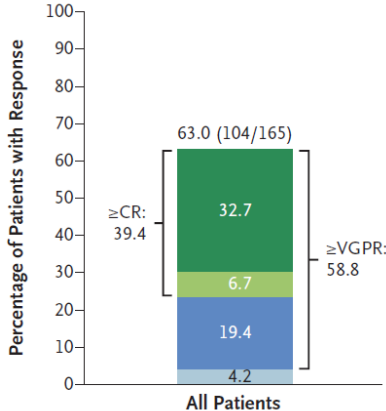
Puudub.
Kaudse võrdlusanalüüsi tulemused on esitatud peatükis 5.3.

4.2.4 Uuringu pikkus

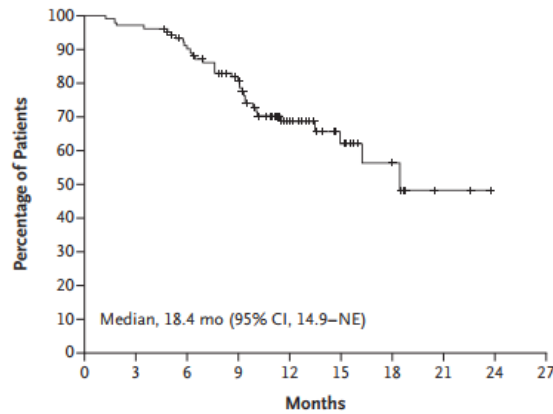
Uuring on käimasolev. Esitatud andmed pärinevad 16. märts 2022 seisuga (mediaan jälgimisaeg 14,1 kuud).

Patsientidele manustati teklistamabi kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni, nõusoleku tagasivõtmiseni, surmani või uuringu lõpuni (2 aastat pärast esimest ravimidoosi viimasele uuringusse kaasatud patsiendile).

Ravi kestuse mediaanaeg oli 8,5 kuud (vahemik 0,2-24,4). 98 (59,4%)

	patsienti sai teklistamabi vähemalt 6 kuud ja 79 (47,9%) patsienti sai teklistamabi vähemalt 9 kuud.												
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Faas 2 uuringu esmane tulemusnäitaja: Üldine ravivastus (ORR, <i>overall response rate</i>), mis oli defineeritud kui osaline ravivastus või parem vastavalt IMWG kriteeriumitele.												
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>ORR esines 104 patsiendil 165-st (63,0%; 95% CI 55,2-70,4)</p> <p>Response: ■ Stringent complete response ■ Complete response ■ Very good partial response ■ Partial response</p> <p>Rate of Response in 165 Patients</p>  <table border="1"> <caption>Data for Figure 1: Rate of Response in 165 Patients</caption> <thead> <tr> <th>Response Category</th> <th>Percentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stringent complete response</td> <td>32.7</td> </tr> <tr> <td>Complete response</td> <td>6.7</td> </tr> <tr> <td>Very good partial response</td> <td>19.4</td> </tr> <tr> <td>Partial response</td> <td>4.2</td> </tr> <tr> <td>Total (ORR)</td> <td>63.0 (104/165)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Joonis 1. Üldise ravivastuse (ORR) saavutanud patsientide hulk.</p>	Response Category	Percentage	Stringent complete response	32.7	Complete response	6.7	Very good partial response	19.4	Partial response	4.2	Total (ORR)	63.0 (104/165)
Response Category	Percentage												
Stringent complete response	32.7												
Complete response	6.7												
Very good partial response	19.4												
Partial response	4.2												
Total (ORR)	63.0 (104/165)												
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Peamised teised tulemusnäitajad olid: <ul style="list-style-type: none"> • ravivastuse kestus • vähemalt väga hea osaline ravivastus (\geqVGPR) • vähemalt täielik ravivastus (\geqCR) • ravivastuse saavutamise kiirus • progressioonivaba elulemus (PFS) • üldine elulemus (OS) • minimaalse jääkhaiguse (MRD) staatus • ohutus, immunogeensus 												
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Ravivastuse kestuse esialgne mediaanaeg oli 71 patsiendi andmete põhjal 18,4 kuud (95% CI 14,9–NE), lõplik ravivastuse kestus ei olnud artikli koostamise ajal veel selgunud. Kaplan-Meieri hinnang ravivastuse säilimise kohta vähemalt 12 kuu jooksul oli 68,5% (95% CI 57,7-77,1).												

Duration of Response

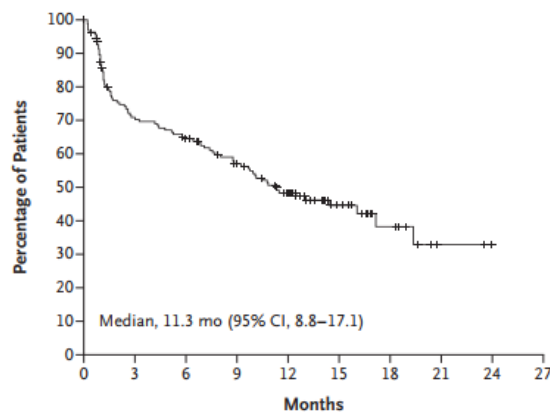


Joonis 2. Ravivastuse kestus.

Näitaja	Patsientide arv N=165
Parim üldine ravivastus	
Range täielik ravivastus (SCR)	54 (32,7%)
Täielik ravivastus (CR)	11 (6,7%)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR)	32 (19,4%)
Osaline ravivastus (PR)	7 (4,2%)
Minimaalne ravivastus (MR)	2 (1,2%)
Stabiilne haigus (SD)	27 (16,4%)
Progressiivne haigus (PD)	24 (14,5%)
Pole hinnatav	8 (4,8%)
Üldine ravivastus	104 (63,0%)
≥VGPR	97 (58,8%)
≥CR	65 (39,4%)
Mediaanaeg esimese ravivastuseni (kuud)	1,2 (0,2-5,5)
Mediaanaeg parima ravivastuseni (kuud)	3,8 (1,1-16,8)
Negatiivne minimaalne jääkhaigus (MRD-)	44 (26,7%)

Mediaan PFS oli 11,3 kuud (95% CI 8,8-17,1)

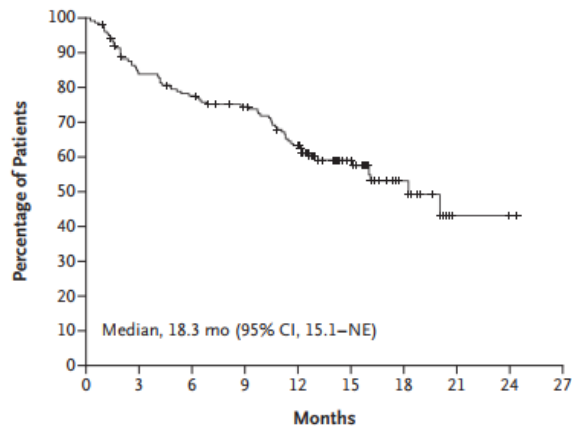
Progression-free Survival



Joonis 3. Progressioonivaba elulemus.

OS esialgne mediaanaeg 97 patsiendi andmete põhjal oli 18,3 kuud (95% CI 15,1-NE), lõplik OS ei olnud artikli koostamise ajal veel selgunud.

Overall Survival



Joonis 4. Üldine elulemus.

Ohutus

Kõik patsiendid teatasid kõrvaltoimete esinemisest, 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimeid esines 94,5% (n=156) patsientidest. Kaks patsienti katkestasid ravi kõrvaltoimete tõttu. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid hematoloogilised, sh neutropeenia (70,8%), aneemia (52,1%) ja trombotsütopeenia (40,0%). Infektsioone esines 76,4% patsientidest. Tsütokiini vabanemise sündroom (CRS) esines 72,1% (n=119) patsientidest, enamasti juhtus see pärast tiitrimisannust või pärast esimest säilitusannust. Neuroloogilist toksilisust esines 14,5% (n=24) patsientidest. Uuringu jooksul suri 68 patsienti, enamus (n=41) surmajuhtudest olid põhjustatud haiguse progresseerumise tõttu, 19 patsienti suri kõrvaltoimete tõttu, neist viie patsiendi surm oli uurijate hinnangul seotud teklistamab-raviga.

Immunogeensus

Uuringus MajesTEC-1 hinnati ka teklistamabi antikehade olemasolu, kasutades elektrokemiluminesensil põhinevat immuuanalüüsi meetodit. Ühel isikul (0,4%) kõigest teklistamabi monoteraapiaga ravitud patsientidest (N=238) tekkisid madalas tiitris teklistamabi vastased neutraliseerivad antikehad [40].

4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Pneumoonia, COVID-19, Ülemiste hingamisteede infektsioon, Neutropeenia, Trombotsütopeenia, Lümfopeenia, Aneemia, Leukopeenia, Tsütokiinide vabanemise sündroom, Hüpagammaglobulineemia, Hüperkaltseemia, Hüpokaleemia, Hüpofosfateemia, Hüpomagneseemia, Vähenenud söögiisu, Perifeerne neuropaatia, Peavalu, Hemorraagia, Hüpertensioon, Düspnoe, Köha, Kõhulahtisus, Oksendamine, Iiveldus, Kõhukinnisus, Lihaste ja luustiku valu, Püreeksia, Süstekoha reaktsioon, Valu, Ödeem, Väsimus, Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Sepsis, Tselluliit, Febriilne neutropeenia,

	Hüpfibrinogeneemia, Hüperamülaseemia, Hüperkaleemia, Hüponatreemia, Hüpokaltseemia, Hüpoalbumineemia, Immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom, Entsefalopaatia, Hüpoksia, Vere kreatiniinisalduse suurenemine, Transaminaaside aktiivsuse suurenemine, Lipaasi aktiivsuse suurenemine, Gammaglutamültransferaasi aktiivsuse suurenemine, Aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine, Rahvusvahelise normaliseeritud suhte suurenemine
Masked kõrvaltoimed	Sagedaseimad (>5% patsientidest) 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimed MajesTEC-1 uuringu kohaselt: Neutropeenia (64%), Aneemia (37%), Lümfopenia (33%), Trombotsütopeenia (21%), Pneumoonia (19%), COVID-19 (12%), Lihaste ja luustiku valu (8,5%), Leukopeenia (7,3%), Sepsis (6,7%), Hüpfosfateemia (6,1%), Hüpertensioon (5,5%)
Võimalikud tüsistused	-
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi <i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i> <i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p>	
<p><u>Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS, cytokine release syndrome)</u> TECVAYLI'ga ravitud patsientidel võib tekkida tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS), mille sümptomite hulka kuuluvad palavik, hüpoksia, külmavärinad, hüpotensioon, tahhükardia, peavalu ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine. CRS-i riski vähendamiseks tuleb ravi TECVAYLI'ga alustada vastavalt annuse tiitrimise skeemile. CRS-i riski vähendamiseks tuleb enne TECVAYLI annuse tiitrimise skeemi iga annuse manustamist patsiendile manustada premedikatsiooni ravimeid (kortikosteroidid, anhistamiinid ja antipüreetikumid). Patsiente tuleb juhendada, et nad peavad püsima tervishoiuasutuse läheduses ja neid tuleb jälgida üks kord ööpäevas 48 tunni jooksul:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kui patsient on saanud mis tahes annuse vastavalt TECVAYLI annuse tiitrimise skeemile (CRSi tõttu); • kui patsient on saanud TECVAYLI't pärast 2. või suurema raskusastme CRS-i. <p>CRS-i esimeste nähtude ilmumisel tuleb patsiendi seisundit kohe hinnata, et selgitada välja haiglaravi vajadus. Tuleb alustada toetavat ravi koos tosilizumabi ja kortikosteroididega vastavalt seisundi raskusele. CRS-i kahtluse korral tuleb TECVAYLI kasutamine edasi lükata, kuni kõrvaltoime on taandunud.</p>	
<p><u>Neuroloogiline toksilisus</u> Pärast TECVAYLI kasutamist võib tekkida tõsine või eluohtlik neuroloogiline toksilisus, sh immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS). Neuroloogilise toksilisuse, sh ICANS-i esimeste nähtude tekkimisel peab patsiendi seisundit kohe hindama ning ravima vastavalt seisundi raskusele. Patsiente, kellel tekkis TECVAYLI eelmise annusega seoses 2. või suurema raskusastme ICANS või esmakordne 3. raskusastme ICANS, tuleb juhendada, et nad peavad püsima tervishoiuasutuse läheduses ning neid tuleb jälgida nähtude ja sümptomite suhtes üks</p>	

kord ööpäevas 48 tunni jooksul. TECVAYLI manustamine tuleb edasi lükata, kuni kõrvaltoime on taandunud. Raske või eluohtliku neuroloogilise toksilisuse korral on vajalik intensiivravi ja toetav ravi.

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.

-

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 <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Soodusravim	Pomalidomiid	Kasutatakse kombinatsioonis deksametasooniga (Pd) või kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (PVD).
2. Tervishoiuteenus	293R - Hulgimüeloomi ravikuur karfilsomiibiga, 10 mg	Kasutatakse kombinatsioonis deksametasooniga (Kd) või kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (KRd).
3. Tervishoiuteenus	296R - Hulgimüeloomi ravikuur iksasomiibi ja lenalidomiidi kombinatsiooniga, neljanädalane ravikuur	Kasutatakse kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (IRd).

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

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

ESMO ravijuhises ei ole tekkimata veel mainitud, sest ravim on saanud müügiloa alles 2022. aasta augustis ning viimane ravijuhise uuendus pärineb aastast 2021. NCCN ravijuhiste värskes uuenduses on tekkimata ravi vastavalt USA Toidu- ja Raviameti poolt kinnitatud näidustusele soovitatud.

ESMO 2021 [4]: Raviskeemid, mis võivad sobida TCE RRMM patsientidele, on selineksor koos deksametasooniga (Sd) või belantamabmafodotiini monoterapia. Samuti märgitakse, et melflufeeni ja immunoterapia ravistrateegiad, mis on suunatud müeloomirakkude pinnal olevatele antigeenidele, võivad olla kasulikud TCE RRMM-ga patsientidele. Kui ravivõimalused on ammendatud või on näidanud piiratud efektiivsust, tuleks patsientidele pakkuda osalemist uute ravimite kliinilistes uuringutes.

Lisaks annab ESMO soovitusi toetava ravi kasutamiseks koos MM/RRMM-ravirežiimidega.

NCCN (Versioon 2.2023) [30]: TCE RRMM-iga patsientidel (st >4 eelnevat ravi, sealhulgas PI, IMiD ja anti-CD38 mAb) soovitatakse kasutada **teklistamabi**, belantamabmafodotiini, idekabtageen-vicleuceli ja ciltakabtageen-autoleutseli, samas kui selineksor + deksametasoon on soovitatav neile, kelle haigus ei allu vähemalt kahele PI-le, vähemalt kahele IMiD-le ja CD38-vastasele mAb-le (st penta-refraktaarne haigus).

Selineksor + deksametasoonravi on samuti soovitatav osana kombineeritud raviskeemidest varajase ägenemise raviks (1–3 eelnevat ravi), mistõttu mõned patsiendid võivad enne TCE saavutamist saada selineksori. NCCN-i juhised soovivad TCE RRMM puhul võimalusel kasutada uusi ravimeid ja/või uusi ravimiklasse ning seetõttu võib korduv ravi selineksoriga olla vähem eelistatud kui belantamab mafodotiini, ide-celi või cilta-celi kasutamine (st neid toimeaineid soovitatakse ainult TCE korral ja esindavad uut ravimiklassi).

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitud ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitud taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitud alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. EHA-ESMO	2021 [4]	Puudub	
		<ul style="list-style-type: none"> • Selineksor+deksametasoon • Belantamab mafodotiin • Melflufeen • Immunoteraapia • Uute ravimite kliinilised uuringud 	IIB* IIB* Oodatakse faas 3 tulemusi Oodatakse faas 3 tulemusi
2. NCCN	2022 [30]	Teklistamab on soovitatud pärast vähemalt 4 eelnevat ravi, kaasaarvatud CD-38 mAb antikeha, PI ja IMiD.	
		<ul style="list-style-type: none"> • Belantamab mafodotiin • Idekabtageen-vicleucel (ide-cel) • Ciltakabtageen-autoleutsel (cilta-cel) • Võimalusel kasutada uusi ravimeid/ravimiklasse 	2A** 2A** 2A**

*A on kõige tugevam soovitus tase, E on kõige nõrgem soovitus tase. I on kõrgeim tõendus põhise tase, V on madalaim tõendus põhise tase.

**Kategooria 2A: keskmine tõendus põhise tase, ühehääline konsensus soovitus sobivuse osas

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Ravijuhised lähtuvad TCE RRMM puhul üldisest põhimõttest eelistada pigem neid ravimeid, mida varasemates raviridas kasutatud ei ole.

TECVAYLI efektiivsust TCE RRMM patsientide ravis on hinnatud uuringus MajesTEC-1 [43]:

- **üldine ravivastuse määr oli 63,0%**, sh täieliku ravivastuse (\geq CR) saavutas 65 patsienti (39,4%);

- **ravivastuse kestuse mediaanaeg oli 18,4 kuud** (95% CI 14,9-NE);

- kui kirjanduse andmetel on teada, et TCE RRMM patsientide keskmine üldine elulemus (OS) on ainult 7,8-12,4 kuud [7], [19]–[21], siis MajesTEC-1 uuringus oli patsientide esialgne **mediaan OS**

18,3 kuud (95% CI 15,1-NE) [43];

- ravi parandas ka patsientide progressioonivaba elulemust (PFS). Kui varasematest uuringutest on teada, et mediaan PFS on RRMM patsientidel neljanda ravirea ajal 2,9-6,3 kuud [8], [19], [21], siis MajesTEC-1 uuringus tõusis **PFS mediaan 11,3 kuuni** (95% CI 8,8-17,1) [43].

Kaudne ravivõrdlus (MajesTEC-1 vs LocoMMotion)

Janssen teostas kaudse ravivõrdluse MajesTEC-1 ja LocoMMotion uuringute vahel. **LocoMMotion oli prospektiivne reaalelu standardravi uuring TCE populatsioonis.** Uuring kaasas 248 patsienti üheksast Euroopa riigis ja USAst [44].

Kaasamise kriteeriumid:

MajesTEC-1 ja LocoMMotion uuringute kaasamiskriteeriumid olid sarnased:

- RRMM diagnoos vastavalt IMWG kriteeriumidele;
- vähemalt kolm eelnevat MM ravirida (sh PI, IMiD ja anti-CD38 mAb);
- ECOG 0-1;
- kreatiniin $\leq 1,5$ mg/dl;
- hemoglobiin 8 g/dl;
- progressioon esinenud viimase 12 kuu jooksul.

Metoodika

Kahe uuringu andmete võrdlemiseks kasutati IPTW (*inverse probability of treatment weighting*) meetodit. LocoMMotion uuringu patsientide andmed kaaluti ümber, et patsientide baasnäitajad oleksid võrreldavad MajesTEC-1 baasnäitajatega. Kaalumise järgselt olid baasnäitajad tasakaalus (Tabel 4).

Tulemused

Error! Reference source not found. 3 esitab kaudse võrdluse tulemused nii kaalumata kui kaalutud kujul. Teklistamab-ravi tulemused olid seitsmest uuritud tulemusnäitajast kuue puhul statistiliselt oluliselt paremad kui reaalelus standardraviga ravitud patsientidel. Üldine elulemus oli teklistamabiga arvuliselt 4,44 kuud pikem (kaalumata) ja 4,73 kuud pikem (kaalutud) kui standardraviga, kuid vahe ei olnud statistiliselt oluline [44].

Tabel 3. Teklistamab-ravi ja reaalelu standardravi võrdlus [21], [43], [44].

Uuritav tunnus	MajesTEC-1	LocoMMotion	Võrdlus (95% CI)
Ravim	Teklistamab	Arsti poolt valitud standardravi (reaalelu)	
Uuringu disain	Faas 1-2 kliiniline uuring	Prospektiivne uuring	
N	165	248	
Kaalumata andmed			
Üldine ravivastuse määr (ORR)	63,0%	31,5%	OR=3,72 (2,46-5,62) p<0,0001
Täielik ravivastus või parem (\geq CR)	39,4%	0,4%	OR=160,55 (21,98-1172,86) p<0,0001
Väga hea osaline ravivastus või parem (\geq VGPR)	58,8%	13,3%	OR=9,29 (5,75-15,02) p<0,0001
Ravivastuse kestuse mediaanaeg, kuud	18,43	7,66	HR=0,36 (0,23-0,57) p<0,0001
OS mediaan, kuud	18,27	13,83	HR=0,78 (0,58-1,05) p=0,0965

PFS mediaan, kuud	11,30	4,63	HR=0,53 (0,40-0,69) p<0,0001
Aeg järgmise ravini (TTNT)	12,68	5,36	HR=0,50 (0,38-0,64) p<0,0001
Kaalutud andmed (IPTW meetod)			
Üldine ravivastuse määr (ORR)	63,03%	27,29%	OR=4,54 (2,98-6,93) P<0,0001
Täielik ravivastus või parem (≥CR)	39,4%	0,27%	OR=243,97 (21,31-2792,62) p<0,0001
Väga hea osaline ravivastus või parem (≥VGPR)	58,8%	11,3%	OR=11,16 (6,77-18,40) p<0,0001
Ravivastuse kestuse mediaanaeg, kuud	18,4	5,78	HR=0,32 (0,19-0,54) p<0,0001
OS mediaan, kuud	18,27	13,54	HR=0,77 (0,55-1,09) p=0,1419
PFS mediaan, kuud	11,30	4,14	HR=0,48 (0,35-0,65) p<0,0001
Aeg järgmise ravini (TTNT)	12,68	4,47	HR=0,42 (0,32-0,56) p<0,0001

Kokkuvõttes pikendab ravi TECVAYLI-ga (teklistamab) kolme ravimiklassiga eksponeeritud RRMM patsientide elulemuse näitajaid, pakub sügavat ja kestvat ravivastust ning tõstab nende elukvaliteedi näitajaid. Teklistamab-raviga seotud toksilised mõjud on peamiselt madala raskusastmega ja pöörduvad.

Tabel 4. MajesTEC-1 ja LocoMMotion gruppide algandmed enne ja pärast kaalumist

Variable	Categories	Before ATT Weighting (ITT)			After ATT Weighting (ITT); Main Analysis	
		MajesTEC-1, N (%) 165 (100%)	Physician's Choice Cohort, N _{obs} (%) 248 (100%)	SMD	Physician's Choice Cohort, Weighted N (%) 248 (100%)	SMD
Refractory status ¹	≤ Double refractory	37 (22.4)	65 (26.2)	0.406	56 (22.5)	0.139
	Triple Refractory ¹	20 (12.1)	59 (23.8)		31 (12.4)	
	Quad refractory ²	58 (35.2)	80 (32.3)		72 (29.2)	
	Penta refractory ³	50 (30.3)	44 (17.7)		89 (35.8)	
ISS stage	I	88 (53.3)	85 (34.3)	0.566	135 (54.3)	0.022
	II	57 (34.5)	80 (32.3)		84 (33.7)	
	III	20 (12.1)	83 (33.5)		30 (11.9)	
Time to progression on last regimen	< 3 months	50 (30.3)	59 (23.8)	0.147	81 (32.6)	0.050
	≥ 3 months	115 (69.7)	189 (76.2)		167 (67.4)	
Extramedullary plasmacytoma	Yes	28 (17.0)	33 (13.3)	0.102	43 (17.4)	0.010
	No	137 (83.0)	215 (86.7)		205 (82.6)	
Number of prior lines of therapy	≤ 4	78 (47.3)	126 (50.8)	0.071	109 (44.0)	0.067
	> 4	87 (52.7)	122 (49.2)		139 (56.0)	
Years since MM diagnosis	< 6	82 (49.7)	119 (48.0)	0.034	114 (45.8)	0.077
	≥ 6	83 (50.3)	129 (52.0)		134 (54.2)	
Average Duration of Prior Lines (months)	< 10	41 (24.8)	56 (22.6)	0.122	62 (25.1)	0.047
	10-14	51 (30.9)	66 (26.6)		72 (29.2)	
	≥ 15	73 (44.2)	126 (50.8)		113 (45.7)	
Age	< 65	86 (52.1)	88 (35.5)	0.340	133 (53.6)	0.031
	≥ 65	79 (47.9)	160 (64.5)		115 (46.4)	
Hemoglobin (g/dL)	< 12	124 (75.2)	181 (73.0)	0.050	191 (77.1)	0.045
	≥ 12	41 (24.8)	67 (27.0)		57 (22.9)	
LDH levels (units/L)	< 280	123 (74.5)	178 (71.8)	0.063	186 (75.1)	0.012
	≥ 280	42 (25.5)	70 (28.2)		62 (24.9)	
Creatinine Clearance	<60	44 (26.7)	100 (40.3)	0.285	67 (26.9)	0.048
	60 to <90	73 (44.2)	84 (33.9)		104 (41.9)	
	≥ 90	48 (29.1)	64 (25.8)		77 (31.2)	
ECOG status	0	55 (33.3)	65 (26.2)	0.156	81 (32.6)	0.017
	1	110 (66.7)	183 (73.8)		167 (67.4)	
Sex	Male	96 (58.2)	135 (54.4)	0.076	134 (54.2)	0.081
	Female	69 (41.8)	113 (45.6)		114 (45.8)	
Type of multiple myeloma	IgG	91 (55.2)	103 (41.5)	0.275	142 (57.4)	0.045
	Non-IgG	74 (44.8)	145 (58.5)		106 (42.6)	
Prior stem cell transplant	Yes	135 (81.8)	160 (64.5)	0.398	205 (82.7)	0.024
	No	30 (18.2)	88 (35.5)		43 (17.3)	

Standardiseeritud keskmine erinevus (SMD) >0,2 peetakse oluliseks rühmade vaheliseks erinevuseks.

¹ Refraktaarne kahe IMiD ja ühe PI suhtes või vastupidi. ² Refraktaarne kahe IMiD ja kahe PI suhtes. ³ Refraktaarne vähemalt kahe IMiD, kahe PI, ja ühe anti-CD38 mAb suhtes.

Lühendid: ATT, average treatment effect in the treated; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IMiD, immunomodulatory drug; ISS, International Staging System; ITT, intention-to-treat; LDH, lactate dehydrogenase; N_{obs}, number of observations; PI, proteasome inhibitor.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus	
<p>6.1 Teenuse osutamise kirjeldus</p> <p><i>Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.</i></p>	
<p>Ravi TECVAYLI'ga peab alustama ja jälgima hulgimüeloomi ravile spetsialiseerunud arst. TECVAYLI't tohib manustada tervishoiutöötaja, kelle käsutuses on vastava väljaõppe saanud meditsiinipersonal ja sobivad vahendid raskete reaktsioonide, sh tsütokiinide vabanemise sündroomi (<i>cytokine release syndrome</i>, CRS) raviks.</p> <p>TECVAYLI soovitatavad annused on 1,5 mg/kg subkutaanse süstena üks kord nädalas, millele eelnevad tiitrimisannused 0,06 mg/kg ja 0,3 mg/kg. Annuse tiitrimise perioodil peab enne iga TECVAYLI annust manustama patsiendile premedikatsiooni ravimeid (kortikosteroid, antihistamiinikum, antipüreetikum). Premedikatsiooni ravimite manustamine võib olla vajalik ka enne TECVAYLI järgnevate annuste manustamist.</p> <p>Patsiente tuleb ravida TECVAYLI'ga kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.</p>	
7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja</p> <p><i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>Põhja-Eesti Regionaalhaigla Tartu Ülikooli Kliinikum</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>Tiitrimise perioodil (5 päeva) statsionaarselt. Säilitusannus iganädalaselt ambulatoorselt või päevaravis.</p>
<p>7.3 Raviarve eriala</p> <p><i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Hematoloogia</p>
<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks</p> <p><i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p>	<p>Patsiente tuleb ravida TECVAYLI'ga kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.</p>
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</p> <p><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></p>	
<p>Vajadus puudub.</p>	
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</p> <p><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></p>	
<p>Teenuseosutaja on valmis kohe teenust osutama.</p>	

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

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

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Tiitrimine: 2 annust Säilitusravi: keskmiselt 37 korda ühe patsiendi kohta		
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	7	37 (ilma tiitrimisannuseta)	259
2. aasta	7	37 (ilma tiitrimisannuseta)	259
3. aasta	7	37 (ilma tiitrimisannuseta)	259
4. aasta	7	37 (ilma tiitrimisannuseta)	259
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>Hulgimüeloomi neljanda rea ravile jõuab ca 12 patsienti aastas (nendest ~8 on läbinud tüvirakkude siirdamise, ~4 on olnud siirdamiseks mittesobilikud). Tecvayli patsientide prognoos nendest on ca 60% ehk 7 patsienti aastas.</p> <p>Tecvayli't manustatakse tiitrimise järgselt üks kord nädalas. Kliinilise uuringu järgi on mediaan ravipikkus 8,5 kuud ehk keskmiselt 37 nädalat. Seega vajab 1 patsient ravi vältel kokku keskmiselt 37 annust (ilma tiitrimisannusteta).</p>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
Raviasutuse nimi	Raviarve eriala raviasutuste lõikes	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 töövõimetusel

<p>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></p>	<p>Tiiitrimise periood: Sisehaigused 2065, 5-6 päeva Säilitusravi: Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või Tervishoiuteenused päevaravis 3075</p>
<p>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></p>	<p>Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või Tervishoiuteenused päevaravis 3075 või Sisehaigused 2065</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>Uus teenus asendab osaliselt olemasolevaid raviskeeme: 293R – Karfilsomiib 296R – Iksasomiib Sooduravimite loetelu: Pomalidomiid</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	<p>Uusi ravijuhtusid ei lisandu.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u></p>	<p>Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u></p>	<p>Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehest kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehest kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>-</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>-</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

<p>11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus <i>Esitada taotletavatehnoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“</i></p>		
<p>Esitatakse eraldi.</p>		
<p>11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte <i>Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁷ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.</i></p>		
<p>Esitatakse eraldi.</p>		
<p>11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i></p>		
<p>11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi</p>	<p>11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta</p>	<p>11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i></p>
<p>November 2022 seisuga ei ole kulutõhususe hinnanguid avaldatud.</p>		
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p>		
<p>Ei oma omaosalust.</p>		

⁷ Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

⁸ Kätesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Puudub. Teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogia eriala personal, kes on pädev bioloogilise ravi ning võimalike ravitusistuste üksikasjades.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Puudub. Ravi lõpetatakse haiguse progresseerumisel või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimisel.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	-
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	-
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
-	

13. Kasutatud kirjandus
<p><i>Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:</i></p> <p><i>Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.</i></p> <p><i>Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.</i></p> <p><i>Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkanalid koopiaid.</i></p>
<p>[1] SEER, „Myeloma - Cancer Stat Facts“, SEER. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html (vaadatud 13. oktoober 2022).</p> <p>[2] N. W. C. J. van de Donk, C. Pawlyn, ja K. L. Yong, „Multiple myeloma“, <i>The Lancet</i>, kd 397, nr 10272, lk 410–427, jaan 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00135-5.</p> <p>[3] C. Ramsenthaler et al., „Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis“, <i>Eur J Haematol</i>, kd 97, nr 5, lk 416–429, nov 2016, doi: 10.1111/ejh.12790.</p> <p>[4] M. A. Dimopoulos et al., „Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†“, <i>Ann Oncol</i>, kd 32, nr 3, lk 309–322, märts 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.</p> <p>[5] European Cancer Information System, „Measuring cancer burden and its time trends across Europe“. https://ecis.jrc.ec.europa.eu/ (vaadatud 13. oktoober 2022).</p> <p>[6] L. Zhou et al., „Measuring the global, regional, and national burden of multiple myeloma from 1990 to 2019“, <i>BMC Cancer</i>, kd 21, nr 1, lk 606, mai 2021, doi: 10.1186/s12885-021-08280-y.</p> <p>[7] M. Mehra et al., „Patient characteristics and treatment patterns in relapsed/refractory multiple myeloma patients after exposure to a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and</p>

- daratumumab.“, *JCO*, kd 38, nr 15_suppl, lk e20540–e20540, mai 2020, doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e20540.
- [8] B. Haefliger, „Baseline characteristics and survival outcomes of patients with tri exposed multiple myeloma in a German registry – Webseite OIs“.
<https://oncologyinformationservice.com/en/publikation/baseline-characteristics-and-survival-outcomes-of-patients-with-tri-exposed-multiple-myeloma-in-a-german-registry/> (vaadatud 13. oktoober 2022).
- [9] S. Jagannath *et al.*, „Healthcare Costs Incurred by Patients with Multiple Myeloma Following Triple Class Exposure (TCE) in the US“, *Oncol Ther*, kd 9, nr 2, lk 659–669, dets 2021, doi: 10.1007/s40487-021-00175-z.
- [10] V. Kumar *et al.*, „Trends in Early Mortality From Multiple Myeloma: A Population-Based Analysis“, *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, kd 21, nr 5, lk e449–e455, mai 2021, doi: 10.1016/j.clml.2020.12.023.
- [11] R. A. Kyle *et al.*, „Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma“, *Mayo Clin Proc*, kd 78, nr 1, lk 21–33, jaan 2003, doi: 10.4065/78.1.21.
- [12] H. Ludwig *et al.*, „European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses“, *Oncologist*, kd 17, nr 5, lk 592–606, 2012, doi: 10.1634/theoncologist.2011-0391.
- [13] S. K. Kumar *et al.*, „Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients“, *Leukemia*, kd 28, nr 5, lk 1122–1128, mai 2014, doi: 10.1038/leu.2013.313.
- [14] S. Y. Kristinsson, W. F. Anderson, ja O. Landgren, „Improved long-term survival in multiple myeloma up to the age of 80 years“, *Leukemia*, kd 28, nr 6, lk 1346–1348, juuni 2014, doi: 10.1038/leu.2014.23.
- [15] E. Libby *et al.*, „Disease-specific survival for patients with multiple myeloma: significant improvements over time in all age groups“, *Leuk Lymphoma*, kd 55, nr 12, lk 2850–2857, dets 2014, doi: 10.3109/10428194.2014.897700.
- [16] P. Moreau, M. Attal, ja T. Facon, „Frontline therapy of multiple myeloma“, *Blood*, kd 125, nr 20, lk 3076–3084, mai 2015, doi: 10.1182/blood-2014-09-568915.
- [17] B. G. M. Durie *et al.*, „Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial“, *Lancet*, kd 389, nr 10068, lk 519–527, veebr 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X.
- [18] I. Turesson, M. Bjorkholm, C. H. Blimark, S. Kristinsson, R. Velez, ja O. Landgren, „Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: Increased incidence, older patients, and longer survival“, *Eur J Haematol*, apr 2018, doi: 10.1111/ejh.13083.
- [19] A. S. Bruno *et al.*, „Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma“, *Expert Review of Hematology*, kd 13, nr 9, lk 1017–1025, sept 2020, doi: 10.1080/17474086.2020.1800451.
- [20] U. H. Gandhi *et al.*, „Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy“, *Leukemia*, kd 33, nr 9, lk 2266–2275, sept 2019, doi: 10.1038/s41375-019-0435-7.
- [21] M.-V. Mateos *et al.*, „LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma“, *Leukemia*, kd 36, nr 5, Art. nr 5, mai 2022, doi: 10.1038/s41375-022-01531-2.
- [22] M. Rizzo, Y. Xu, S. Panjabi, ja I. Iheanacho, „A Systematic Literature Review of the Humanistic Burden of Multiple Myeloma“, *Value Health*, kd 17, nr 7, lk A537, nov 2014, doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1720.
- [23] C. Hulin *et al.*, „Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and

physician perspective“, *Leuk Res*, kd 59, lk 75–84, aug 2017, doi: 10.1016/j.leukres.2017.05.019.

- [24] N. Despiégel *et al.*, „Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France“, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, kd 19, nr 1, lk e13–e28, jaan 2019, doi: 10.1016/j.clml.2018.08.019.
- [25] P. G. Richardson *et al.*, „The Burden of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: An Indirect Comparison of Health-Related Quality of Life Burden across Different Types of Advanced Cancers at Baseline and after Treatment Based on HORIZON (OP-106) Study of Melflufen Plus Dexamethasone“, *Blood*, kd 134, lk 3487, nov 2019, doi: 10.1182/blood-2019-124832.
- [26] C. Ramsenthaler *et al.*, „The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study“, *BMC Cancer*, kd 16, nr 1, lk 427, juuli 2016, doi: 10.1186/s12885-016-2410-2.
- [27] M. Kamal *et al.*, „Symptom burden and its functional impact in patients with ‘symptomatic’ relapsed or refractory multiple myeloma“, *Support Care Cancer*, kd 29, nr 1, lk 467–475, jaan 2021, doi: 10.1007/s00520-020-05493-y.
- [28] A. Oriol *et al.*, „Impact of response to treatment in health-related quality of life patient-reported outcomes in elderly patients with relapsed multiple myeloma“, *Leuk Lymphoma*, kd 62, nr 1, lk 125–135, jaan 2021, doi: 10.1080/10428194.2020.1817439.
- [29] J. Mikhael *et al.*, „Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline“, *J Clin Oncol*, kd 37, nr 14, lk 1228–1263, mai 2019, doi: 10.1200/JCO.18.02096.
- [30] NCCN, „NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 2.2023“, 2022.
- [31] A. Chari *et al.*, „Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma“, *New England Journal of Medicine*, kd 381, nr 8, lk 727–738, aug 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1903455.
- [32] S. Lonial *et al.*, „Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study“, *Lancet Oncol*, kd 21, nr 2, lk 207–221, veebr 2020, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30788-0.
- [33] P. G. Richardson *et al.*, „Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma“, *J Clin Oncol*, kd 39, nr 7, lk 757–767, märts 2021, doi: 10.1200/JCO.20.02259.
- [34] J. G. Berdeja *et al.*, „Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study“, *Lancet*, kd 398, nr 10297, lk 314–324, juuli 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8.
- [35] N. C. Munshi *et al.*, „Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma“, *N Engl J Med*, kd 384, nr 8, lk 705–716, veebr 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2024850.
- [36] C. M. Schürch, L. Rasche, L. Frauenfeld, N. Weinhold, ja F. Fend, „A review on tumor heterogeneity and evolution in multiple myeloma: pathological, radiological, molecular genetics, and clinical integration“, *Virchows Arch*, kd 476, nr 3, lk 337–351, märts 2020, doi: 10.1007/s00428-019-02725-3.
- [37] K. Yong *et al.*, „Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice“, *Br J Haematol*, kd 175, nr 2, lk 252–264, okt 2016, doi: 10.1111/bjh.14213.
- [38] M. Braunlin, R. Belani, J. Buchanan, T. Wheeling, ja C. Kim, „Trends in the multiple myeloma treatment landscape and survival: a U.S. analysis using 2011–2019 oncology clinic electronic health record data“, *Leuk Lymphoma*, kd 62, nr 2, lk 377–386, veebr 2021, doi: 10.1080/10428194.2020.1827253.
- [39] D. Madduri *et al.*, „Real-world treatment patterns, healthcare use and costs in triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma patients in the USA“, *Future Oncol*, kd 17, nr 5, lk 503–515, veebr 2021, doi: 10.2217/fon-2020-1003.

[40] „TECVAYLI Ravimi omaduste kokkuvõte“.

[41] „Janssen Announces U.S. FDA Breakthrough Therapy Designation Granted for Teclistamab for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma | Johnson & Johnson“, *Content Lab U.S.* <https://www.jnj.com/janssen-announces-u-s-fda-breakthrough-therapy-designation-granted-for-teclistamab-for-the-treatment-of-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma> (vaadatud 24. oktoober 2022).

[42] EMA, „New medicine for multiple myeloma patients with limited treatment options“, *European Medicines Agency*, 22. juuli 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-multiple-myeloma-patients-limited-treatment-options> (vaadatud 24. oktoober 2022).

[43] P. Moreau *et al.*, „Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma“, *N Engl J Med*, kd 387, nr 6, lk 495–505, aug 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2203478.

[44] Janssen Research & Development, „Adjusted comparison of teclistamab in MajesTEC-1 versus physician’s choice in LocoMMotion for the treatment of patients with multiple myeloma with prior exposure to a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody“, data on file, 25. juuli 2022.

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Häli Savason <i>(allkirjastatud digitaalselt)</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	