

## 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)	UAB „JOHNSON & JOHNSON“ Eesti filiaal
1.2 Taotleja postiaadress	Lõõtsa tn 2a, Tallinn, Harju maakond
1.3 Taotleja telefoninumber	Tel: [REDACTED]
1.4 Taotleja e-posti aadress	Jraudsep@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 <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Esmaselt diagnoositud kerge ahelaga amüloidoosi ravikuur daratumumabiga, üks manustamiskord.
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input checked="" 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) <sup>2</sup> <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) <sup>3</sup>	

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

- |   |
|---|
| <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmise<sup>4</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmise<sup>5</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmise vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>7</sup></p> |
| 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus  |

---

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>7</sup> 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“

**Eestis ei ole kerge ahelaga amüloidoosi (*Light chain (AL) amyloidosis*) raviks saadaval ühtegi hüvitatavat ravimit.** Kuna AL amüloidoos, nagu ka hulгимüeloom (*MM, Multiple Myeloma*), on klonaalne plasmarakkude haigus, põhineb AL amüloidoosi ravi MM raviks ettenähtud ravimite kasutamisel.

**Süsteemne immunoglobuliini kerge ahela (AL) amüloidoos on haruldane ja ravimatu pahaloomuline haigus,** mida iseloomustab CD38+ plasmarakkude klooniline laienemine ja immunoglobuliinide kergete ahelate ületootmine, mis muutuvad lahustumatuks amüloidiks, ning klonaalsete CD38+ plasmarakkude poolt toodetud kergete ahelate amüloidfibrillide ladestumine. Daratumumab on inimese monoklonaalne IgG1κ antikeha (mAB) CD38, mis seondub CD38 proteiiniga. Seda valku ekspresseeritakse mitmesuguste hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate rakkude pinnal, sealhulgas ka AL amüloidoosi klonaalsetel plasmarakkudel (Kastritis, 2021; Assessment report, 2021; Ravimi omaduste kokkuvõte). Kliinilised uuringud on näidanud, et daratumumab võib parandada AL amüloidoosi ravitulemusi (Kastritis, 2021). **Daratumumabi ja bortesomiibi kombinatsioon on uus ravistandard äsja diagnoositud patsiendile, kutsudes esile kiire ja sügava, kõrge elundvastuse määraga ravivastuse** (Palladini ja Merlini, 2022).

Erinevalt hulгимüeloomist (*MM, Multiple Myeloma*) iseloomustab primaarset süsteemset kerge ahelaga amüloidoosi (*Light chain (AL) amyloidosis*) tavaliselt monoklonaalsete plasmarakkude vähene koormus luuüdis. Ebanormaalsed plasmarakud toodavad kergetid ahelaid, mis muutuvad vistseraalsete organite, nagu neerud, süda, seedetrakt, maks, põrn ja närvisüsteem, suhtes afiinseteks amüloidfibrillideks, mis ladestuvad kudedesse ning põhjustavad lõpporganite progressiivset elundikahjustust ja talitlushäireid. (Kumar, 2023; Palladini ja Merlini, 2022).

Aktiivse kontrolliga randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus ANDROMEDA (NCT03201965) hinnati subkutaanselt manustatava daratumumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis tsüklofosfamidi, bortesomiibi ja deksametasooniga (DVCd) võrreldes tsüklofosfamidi, bortesomiibi ja deksametasooni (VCd) kombinatsiooniga esmaselt diagnoositud kerge ahelaga amüloidoosi raviks täiskasvanud patsientidel. Esmane tulemusnäitaja oli täielik hematoloogiline ravivastus (*hematologic complete response* HCR). DVCd kombinatsioonravi saanud ravirühmas oli HCR oluliselt kõrgem võrreldes kontrollrühmaga – 53,3% vs 18,1% ( $p < 0.001$ ). (Kastritis, 2021; Wechalekar, 2023).

**Daratumumab on uudne bioloogiline ravim, inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, süsteemse kerge ahelaga amüloidoosi raviks kombinatsioonis bortesomiibi, tsüklofosfamidi ja deksametasooniga esmaselt diagnoositud täiskasvanud patsientidel.** Daratumumab on loodud ära tundma ja seonduma spetsiifilise struktuuriga CD38 proteiiniga, mida ekspresseeritakse mitmesuguste hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate rakkude pinnal, sealhulgas AL amüloidoosi klonaalsetel plasmarakkudel.

Samade raviskeemide tõhusus on hulгимüeloomi ja AL amüloidoosi puhul erinev, sest amüloidoosi korral kahjustab amüloidi kogunemine kriitilistesse organitesse oluliselt amüloidi funktsiooni, seega ilmneb ravi poolt põhjustatud toksilisus kiiremini. Seetõttu on süsteemse AL amüloidoosi raviks vaja uut, haiguspetsiifilist, tõhusamat ja ohutumalt ravivõimalust. **Euroopa Hematoloogia Assotsiatsiooni (EHA) ja Rahvusvahelise Amüloidoosi Seltsi (ISA) juhised (EHA-ISA 2023) soovitavad AL amüloidoosi esmavaliku raviks daratumumabi,** bortesomiibi, tsüklofosfamidi ja deksametasooni (DVCd) kombinatsiooni, märkides samas, et AL amüloidoosi ravimeetodi, ravimi ja intensiivsuse valik sõltub organite haaratuse ulatusest, sooritusvõimest, vanusest ja luuüdi leiust. Esmalt tuleb otsustada, kas patsient on, osana esmavaliku ravist, kandidaat autoloogseks tüvirakkude siirdamiseks (*autologous stem cell transplant, ASCT*), või kombineeritud keemiaraviks ilma ASCT-ta. (Wechalekar, 2023)

Tabel 1. EHA-ISA soovitusel siirdamiseta AL amüloidoosi raviks esmaselt diagnoositud patsiendile (Wechalekar, 2023)

Esmase diagnoosiga patsiendid			Esmavalik	Alternatiiv
	Ilma ilma olulise neuropaatiata	Südame faas I-IIIa  Südame faas IIIb	Daratumumab + VCd  Modifitseeritud annusega Daratumumab + VCd, Daratumumab monoravi	VCd VMd  Modifitseeritud annusega VCd või VMd
Olulise neuropaatiaga	Kõik faasid	Daratumumabi monoravi Rd	Md  Kd Venetoklaks	

VCd – bortesomiib+tsüklofosfamiid+ deksametasoon; VMd – bortesomiib+melfalaan+deksametasoon;  
Rd – lenalidomiid+deksametasoon; Md – melfalaan+deksametasoon; Kd – karfilsomiib+deksametasoon.

NCCN-i Süsteemse kerge ahelaga amüloidoosi ravijuhise versioon 2.2023 nimetab eelistatud raviskeemiks daratumumabi kombinatsioonis bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga, paigutades selle 1. kategooriasse (kõrgetasemelise tõendusmaterjali põhjal NCCN-i konsensuslik otsus, et sekkumine on asjakohane).

Tabel 2. Süsteemne AL amüloidoos, NCCN GUIDELINES® 2.2023

<p>Esmane ravi vereloome rakkude siirdamiseks (HCT, <i>Hematopoietic Cell Transplant</i>) sobivate ja mitesobivate patsientide puhul (Ravimite järjekord on tähestikuline ja ei näita eelistust) (Märkus: Kui patsient ei ole esmasel diagnoosimisel HCT-sobiv, hinnatakse pärast süsteemse ravi alustamist funktsionaalse seisundi ja/või elundite ravivastuse alusel uuesti)</p>
<p><b>Eelistatud raviskeem:</b> - Daratumumab ja hüaluronidaas/bortesomiib/tsüklofosfamiid/deksametasoon (1. kategooria)</p>
<p><b>Teised soovitatavad raviskeemid:</b> - Bortesomiib ± deksametasoon - Bortesomiib/tsüklofosfamiid/deksametasoon - Bortesomib/lenalidomiid/deksametasoon - Bortesomiib/melfalaan/deksametasoon (kui patsient on HCT-le mitesobiv)</p>
<p><b>Kasutatav teatud olukordades:</b> - Melfalaan/deksametasoon (kui patsient on HCT-le mitesobiv)</p>

**Taotluse eesmärk on uue, daratumumabi sisaldava ravimiteenuse lisamine loetellu esmaselt diagnoositud süsteemse kerge ahelaga amüloidoosi raviks täiskasvanud patsiendile.**

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)  
*Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas*

Ravikuur daratumumabiga (D):  
**Esmaselt diagnoositud süsteemse kerge ahelaga amüloidoosi (newly diagnosed AL amyloidosis) täiskasvanud patsiendile**

<p><i>tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i>  <b>NB!</b> <i>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.</i></p>	<p>kombinatsioonis bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga (D-VCd)</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>C96.7: Primaarne amüloidoos; Muud täpsustatud lümfoid- ja vereloomekoe ning nendesarnaste kudede pahaloomulised kasvaja</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus  <i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, ehelust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p><b>AL amüloidoos kuulub haiguste rühma, mida nimetatakse süsteemseks amüloidoosiks, mille puhul leukotsüütide talitlushäire tõttu luuüdis ülemääraselt toodetud valgud kogunevad, ladestuvad ja põhjustavad kahjustusi kudedes ja organites</b> (näiteks neerudes, maksas, soolestikus, südames, põrnas, närvides). Primaarsele süsteemsele kerge ahelaga amüloidoosile (<i>Light chain (AL) amyloidosis</i>) on, võrreldes hulгимüeloomiga, tavaliselt iseloomulik monoklonaalsete plasmarakkude vähenenud koormus luuüdis. Ebanormaalsed plasmarakud toodavad kergeid ahelaid, mis muutuvad vistseraalsete organite suhtes afiinseteks amüloidfibrillideks, põhjustades seotud lõpporganite talitlushäireid. Primaarse süsteemse kerge ahelate amüloidoosi ravi on suunatud kahjustatud organite funktsiooni taastamisele, võttes sihikule ebanormaalsete plasmarakkude kloonide ja aeglustades kahjulike amüloidfibrillide ladestumist.</p> <p>AL amüloidoos on kõige levinum süsteemse amüloidoosi vorm, moodustades ligikaudu 70% kõigist juhtudest. Haiguse sümptomid varieeruvad suuresti sõltuvalt sellest, milliseid organeid ladestumine mõjutab ja kui palju neisse akumulereerub. <b>AL amüloidoos on eluohtlik ja aja jooksul invaliidistav seisund, sest see kahjustab elundeid, eriti südant ja neerusid.</b> (Kumar, 2023; EU/3/18/2020; Milani, 2018)</p> <p>Amüloidogeneenne kloon ei ole tavaliselt mitte ainult väiksema suurusega kui hulгимüeloomi põhjustav, vaid seda iseloomustab ka märkimisväärne kromosoomianomaaliade sagedus, mis võib mõjutada ravitulemust. Eelkõige ei ole hulгимüeloomi juhtgeenid korduvalt muteerunud ja kõige sagedamini esineb t(11;14) translokatsiooni, mis on seotud subkloonide väiksema sagedusega ja mida täheldatakse peaaegu 50% patsientidest. (Milani, 2018; Palladini ja Milani, 2023)</p> <p>AL amüloidoosi epidemioloogia pole eriti hästi iseloomustatud. <b>Tegemist on harvaesineva haigusega</b>, esinemissagedus on ligikaudu 3–12 juhtu miljoni inimese kohta aastas ning hinnanguliselt on Euroopa Liidus ja Ameerika Ühendriikides 30 000 kuni 45 000 AL amüloidoosiga patsienti, ligi 60% neist on mehed. Mediaanvanus diagnoosimisel on 64 aastat, enamik patsientidest on üle 65-aastased ja vähem kui 5% AL-ga patsientidest on nooremad kui 40-aastased. <b>AL amüloidoosi prognoos on halb – elulemuse mediaanaeg ilma ravita on 13 kuud alates diagnoosimisest.</b> (Assessment report, 2021). WHO andmetel esineb AL amüloidoosi Euroopa Liidus ligikaudu ühel inimesel 10 000-st.</p> <p><b>Eestis on hematoloogide hinnangul 3-5 esmaselt diagnoositud AL amüloidoosipatsienti aastas.</b></p> <p>Sarnaselt hulгимüeloomiga seostatakse ka amüloidoosi puhul olulist kliinilist, HRQoL (<i>Health Related Quality of Life</i>) ja majanduslikku koormust, mis sõltub haiguse staadiumist ja kasutatavatest ravidest. AL amüloidoosi kliinilist koormust mõjutavad nii haiguse progressiooni sümptomid kui ka raviga seotud komplikatsioonid. <b>Patsientide HRQoL koormus väheneb, kui</b></p>	

**haiguse kestus ja aeg haiguse progressioonini pikeneb, mistõttu tuleks patsientidele võimaldada parimat tõendus põhise ravi võimalikult varases staadiumis.** Daratumumabi kombinatsioonravi oli seotud mõningase eelisega HRQoL osas, võrreldes aktiivse võrdlusrühmaga (Blair, 2022).

Daratumumab on uudne bioloogiline ravim, mis aktiveerib mitmed rakkude efektorfunktsioonid erinevate toimemehhanismide kaudu. **Daratumumab on oma ravimiklassi esimene inimese monoklonaalne antikeha, mille sihtmärgiks on CD38, pinnaglükoproteiin, mida ekspresseeritakse AL amüloidoosi klonaalsetel plasmarakkudel.** Uuringud näitavad, et CD38-t ekspresseerivate pahaloomuliste kasvujate korral indutseerib daratumumab kasvujarakkude lüüsumist komplemendist sõltuva tsütotoksilisuse, antikehadest sõltuva rakulise tsütotoksilisuse ja antikehadest sõltuva rakulise fagotsütoosi mehhanismide kaudu.

Daratumumabi efektiivsust ning ohutust on uuritud mitmetes kliinilistes uuringutes:

I/II faasi uuringu NCT02841033 eesmärk oli hinnata daratumumabi infusiooni ohutust ja talutavust.

Avatud randomiseeritud aktiivkontrolliga III faasi kliinilises uuringus AMY3001 (ANDROMEDA; NCT03201965) hinnati daratumumabi subkutaanse ravimvormi (1800 mg) efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis bortesomiibi, deksametasooni ja tsüklofosfamiidiga (D+VCd) võrreldes VCd-ga esmaselt diagnoositud süsteemse AL amüloidoosiga patsientidel.

Randomiseerimine stratifitseeriti AL amüloidoosi Südame Staadiumide Süsteemi (*Cardiac Staging System*) alusel, riikide alusel, mis tüüpiliselt pakuvad autoloogseid tüvirakke (ASCT) AL amüloidoosiga patsientidele, ning neerufunktsiooni alusel.

#### 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 2019-2023) tulemused märksõnadega “daratumumab systemic AL amyloidosis” – 48 artiklit. Taotluses kajastame daratumumabiga seotud kliinilise uuringu ANDROMERDA 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 AL amüloidoosiga 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*

ANDROMEDA on käimasolev randomiseeritud aktiivkontrolliga avatud III faasi kliiniline uuring, kuhu randomiseeriti suhtes 1:1 388 esmase AL amüloidoosi diagnoosiga patsienti, kellel oli vähemalt üks mõjutatud elund, mõõdetav hematoloogiline haigus, Südame Staadium I–IIIA (Euroopa Mayo Modifikatsiooni 2004 Südame Staadiumi alusel) ja NYHA klass I–IIIA. Uuringust arvati välja NYHA klass IIIB ja IV patsiendid.

ning nende  
lühiseloostus, nt.  
vanus, sugu, eelnev  
ravi jm.

**Tabel 3. Ravikavatsusliku populatsiooni kirjeldus uuringus ANDROMEDA.**

	Daratumumabi grupp (n=195)	Kontrollgrupp (n=193)
<b>Vanus, aastates</b>		
mediaan (vahemik)	62 (34-87)	64 (35-69)
<b>Vanuseline jaotus, n (%)</b>		
< 65	108 (55,4)	97 (50,3)
≥65	87 (44,6)	96 (49,7)
<b>ECOG skoor, n (%)</b>		
0	90 (46,2)	71 (36,8)
1	86 (44,1)	106 (54,9)
2	19 (9,7)	16 (8,3)
<b>AL isotüüp, n (%)*</b>		
Lambda	158 (81,0)	149 (77,2)
Kappa	37 (19,0)	44 (22,8)
<b>dFLC</b>		
Mediaan (vahemik), mg/l	200 (2-4749)	186 (1-9983)
<50 mg/l, n(%)	23 (11,8)	13 (6,7)
<20 mg/l, n(%)	10 (5,1)	5 (2,6)
<b>Mediaanaeg amüloidoosi diagnoosist (vahemik), päeva</b>	48 (8-1611)	43 (5-1102)
<b>Mõjutatud elund</b>		
Mediaan (vahemik)	2 (1-5)	2 (1-6)
Jaotus, n (%)		
Süda	140 (71,8)	137 (71,0)
Neer	115 (59,0)	114 (59,1)
Maks	15 (7,7)	16 (8,3)
Muu	127 (65,1)	124 (64,2)
<b>Südame Staadium, n (%)</b>		
I	47 (24,1)	43 (22,3)
II	76 (39,0)	80 (41,5)
IIIA	70 (35,9)	64 (33,2)
IIIB	2 (1,0)	6 (3,1)

Daratumumabi grupp (D-VCd, daratumumab+bortesomiib+tsüklofosfamiid+deksametasoon),  
Kontrollgrupp (VCd, bortesomiib+tsüklofosfamiid+deksametasoon)

\*Andmed põhinevad immunofiksatsioonil või kerge ahela mõõtmisel; dFLC, erinevus osalevate ja mitteosalevate vabade kergete ahelate vahel (*difference between involved and uninvolved free light chains*).  
Allikas: kohandatud Kastritis *et al*, 2021.

4.2.2 Uuringu  
aluseks oleva ravi/  
teenuse kirjeldus

D-VCd: daratumumabi 1800 mg subkutaanset süstelahust manustatakse ligikaudu  
3–5 minuti jooksul järgmise annustamiskeemi alusel:

Nädalad	Raviskeem
1. kuni 8. nädal	üks kord nädalas (kokku 8 annust)
9. kuni 24. nädal	iga kahe nädala järel (kokku 8 annust)
Alates 25. nädalast kuni progresseerumiseni*	iga nelja nädala järel

	<i>*kliinilises uuringus manustati daratumumabi kas kuni progresseerumiseni või maksimaalselt 24 nädalat.</i>																																				
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	VCd: kuus 28-päevast tsükli (6 x 28 päeva), kus iganädalaselt manustati subkutaanselt bortesomiibi 1,3 mg/m <sup>2</sup> kehapindala kohta, suukaudselt või veenisiseselt tsüklofosfamiidi 300 mg/m <sup>2</sup> kehapindala kohta (maksimaalne annus 500 mg) ja suukaudselt või veenisiseselt deksametasooni 40 mg (või vähendatud annuses 20 mg >70-aastastele patsientidele või patsientidele kehamassiindeksiga <18,5, või neile, kellel oli hüpovoleemia, halvasti ravile alluv suhkurtõbi või eelnev talumatus steroidravi suhtes) korduvate 28-päevaste tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval.																																				
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuring on käimasolev, ning hetkel kättesaadavate ja taotluses kajastatavate andmete jälgimisperioodi mediaanaeg on 25,8 kuud.																																				
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja	Hematoloogiline täielik ravivastus (HemCR)																																				
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>ANDROMEDA uuringus tõestati HemCR paranemist D-VCd haruga – D-VCd näitas olulist HemCR paremust vs VCd nii 11,4 kuu kui ka 25,8 kuu jälgimisperioodil.</p> <p>Mediaanaeg HemCR-ini oli 60 päeva D-VCd rühmas vs 85 päeva VCd rühmas. Hematoloogilise täieliku ravivastuse määr 6 kuu pärast oli daratumumabi kombinatsioonravi puhul 50%, võrreldes 14% aktiivse võrdlusravi puhul (suhtelise riski suhe 3,5, 95% CI: 2,4–5,2).</p> <p><i>Tabel 4. Efektiivsustulemused kliinilises uuringus ANDROMEDA.</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>D-VCd (n=195)</th> <th>VCd (n=193)</th> <th>P väärtus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Hematoloogiline ravivastus, % (mediaanaeg 11,4 kuud)</b></td> <td><b>92</b></td> <td><b>77</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Täielik hematoloogiline ravivastus (HemCR), %</td> <td>53,3</td> <td>18,1</td> <td>&lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td>Väga hea osaline ravivastus (VGPR), %</td> <td>25,1</td> <td>31,1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Osaline ravivastus (PR), %</td> <td>13,1</td> <td>27,5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hematoloogiliselt VGPR või parem (HemCR + VGPR), %</td> <td>78,5</td> <td>49,2</td> <td>&lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td><b>Hematoloogiline ravivastus, (mediaanaeg 25,8 kuud)</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Täielik hematoloogiline ravivastus (HemCR), %</td> <td>60</td> <td>19</td> <td>&lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Hematoloogiliselt VGPR või parem (HemCR+VGPR), %</td> <td>79</td> <td>50</td> <td>&lt; 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>D-VCd=daratumumab-bortesomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon;  VCd=bortesomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon.  CI=usaldusintervall  Allikas: kohandatud daratumumabi ravimi omaduste kokkuvõtte ja Blair H., 2022 alusel.</p> <p>25,8 kuu jälgimisperioodil olid nii täielik hematoloogiline ravivastus (HemCR) kui ka väga hea osaline ravivastus (VGPR) D-VCd rühmas oluliselt paremad võrreldes VCd rühmaga – vastavalt <b>59,5%</b> vs 19,2% ja <b>79%</b> vs 50,3%. (Blair, 2022; Wechalekar, 2022)</p>		D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	P väärtus	<b>Hematoloogiline ravivastus, % (mediaanaeg 11,4 kuud)</b>	<b>92</b>	<b>77</b>		Täielik hematoloogiline ravivastus (HemCR), %	53,3	18,1	< 0,001	Väga hea osaline ravivastus (VGPR), %	25,1	31,1		Osaline ravivastus (PR), %	13,1	27,5		Hematoloogiliselt VGPR või parem (HemCR + VGPR), %	78,5	49,2	< 0,0001	<b>Hematoloogiline ravivastus, (mediaanaeg 25,8 kuud)</b>				Täielik hematoloogiline ravivastus (HemCR), %	60	19	< 0,0001	Hematoloogiliselt VGPR või parem (HemCR+VGPR), %	79	50	< 0,0001
	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	P väärtus																																		
<b>Hematoloogiline ravivastus, % (mediaanaeg 11,4 kuud)</b>	<b>92</b>	<b>77</b>																																			
Täielik hematoloogiline ravivastus (HemCR), %	53,3	18,1	< 0,001																																		
Väga hea osaline ravivastus (VGPR), %	25,1	31,1																																			
Osaline ravivastus (PR), %	13,1	27,5																																			
Hematoloogiliselt VGPR või parem (HemCR + VGPR), %	78,5	49,2	< 0,0001																																		
<b>Hematoloogiline ravivastus, (mediaanaeg 25,8 kuud)</b>																																					
Täielik hematoloogiline ravivastus (HemCR), %	60	19	< 0,0001																																		
Hematoloogiliselt VGPR või parem (HemCR+VGPR), %	79	50	< 0,0001																																		



4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<p>Elutähtsate elundite halvenemise progressioonivaba elulemus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elutähtsate elundite halvenemise progressioonivaba elulemus (<i>Major organ deterioration progression-free survival, MOD-PFS</i>),</li> <li>• Üldine elulemus (OS, <i>overall survival</i>)</li> <li>• Ohutus</li> </ul>																				
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Daratumumabi lisamine VCd kombinatsioonravile parandas ravitulemusi daratumumabi rühmas võrreldes kontrollrühmaga. Jälgimise mediaanaja jooksul ei saavutatud MOD-PF mediaani kummagi ravirühma patsientidel. Üldise elulemuse andmed ei olnud valmis.</p> <p>Kokku täheldati 56 surma (n=27 D-VCd rühmas vs n=29 VCd ravirühmas).</p> <p><i>Tabel 5. Teisesed efektiivsustulemused uuringus ANDROMEDA.</i></p> <table border="1" data-bbox="448 629 1506 909"> <thead> <tr> <th>Jälgimise mediaanaeg 11,4 kuud</th> <th>D-VCd (n=195)</th> <th>VCd (n=193)</th> <th>P väärtus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Elutähtsate elundite halvenemise progressioonivaba elulemus (<i>Major organ deterioration progression-free survival, MOD-PFS</i>), riskitiheduste suhe 95% CI</b></td> <td colspan="2">0,58 (0,36; 0,93)</td> <td>0,0211*</td> </tr> <tr> <td>Hematoloogiline progresseerumine, %</td> <td>4</td> <td>13</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Elutähtsate elundite halvenemine, %</td> <td>1</td> <td>4</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>MOD-PFS on defineeritud kui hematoloogiline progressioon, elutähtsate elundite (süda või neerud) seisundi halvenemine või surm.</p> <p>*Nominaalne p-väärtus kaalutud logaritmilise astaktesti pöördvõrdelise tõenäosuse tsenseerimise põhjal.</p> <p>Allikas: kohandatud daratumumabi ravimi omaduste kokkuvõtte ja Blair, 2022 alusel.</p> <p>Uuringu esimese analüüsi neli kõige sagedamat 3. või 4. raskusastme kõrvaltoimet daratumumabi ravirühmas vs kontrollrühmas olid lümfoopeenia (13,0% ja 10,1%), pneumoonia (7,8% ja 4,3%), südamepuudulikkus (6,2% ja 4,8%), kõhulahtisus (5,7% ja 3,7%).</p> <p>DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga kombinatsioonravi saavatel AL amüloidoosiga patsientidel teatati ravimi omaduste kokkuvõtte põhjal järgnevalt: 3. või 4. astme infektsioonid: D-VCd: 17%, VCd: 10% 5. astme infektsioonid: D-VCd: 1%, VCd: 1%</p> <p>D=daratumumab; VCd=bortesomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon</p> <p>Südame häired ja AL amüloidoosiga seotud kardiomiopaatia uuringus ANDROMEDA: Enamikul patsientidesT oli AL amüloidoosiga seotud kardiomiopaatia alghetkel (D-VCd 72% vs. VCd 71%). 3. või 4. astme südamehäired esinesid 11% D-VCd patsientidest võrreldes 10%-ga VCd patsientidest, samas kui tõsised südamehäired esinesid vastavalt 16% vs. 13% D-VCd ja VCd patsientidest. Tõsiste südamehäirete, mis esinesid ≥ 2% patsientidest, hulka kuulusid südamepuudulikkus (D-VCd 6,2% vs. VCd 4,3%), südameseiskus (D-VCd 3,6% vs. VCd 1,6%) ja kodade virvendus (D-VCd 2,1% vs. VCd 1,1%). Kõigil D-VCd patsientidel, kellel esinesid tõsised või letaalsed südamehäired, oli alghetkel AL amüloidoosiga seotud kardiomiopaatia.</p> <p>Võrreldes südamehäirete esinemissagedust kahes ravirühmas, tuleb arvesse võtta pikemat mediaanset ravi kestust D-VCd ravirühmas võrreldes VCd ravirühmaga (vastavalt 9,6 kuud vs. 5,3 kuud). Üldiste 3. või 4. astme südamehäirete (vastavalt 1,2 vs. 2,3), südamepuudulikkuse (0,5 vs. 0,6), südameseiskuse (0,1 vs. 0,0) ja</p>	Jälgimise mediaanaeg 11,4 kuud	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	P väärtus	<b>Elutähtsate elundite halvenemise progressioonivaba elulemus (<i>Major organ deterioration progression-free survival, MOD-PFS</i>), riskitiheduste suhe 95% CI</b>	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211*	Hematoloogiline progresseerumine, %	4	13		Elutähtsate elundite halvenemine, %	1	4					
Jälgimise mediaanaeg 11,4 kuud	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	P väärtus																		
<b>Elutähtsate elundite halvenemise progressioonivaba elulemus (<i>Major organ deterioration progression-free survival, MOD-PFS</i>), riskitiheduste suhe 95% CI</b>	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211*																		
Hematoloogiline progresseerumine, %	4	13																			
Elutähtsate elundite halvenemine, %	1	4																			

kodade virvenduse (0,2 vs. 0,1) ekspositsioonile kohandatud esinemissageduse määrad (patsientide arv, kellel on juht 100 riskiga patsiendi-kuu kohta) olid D-VCd harus võrreldavad VCd haruga.

Üldiselt olid surmad uuringu AMY3001 mõlemas rühmas (D-VCd 14% vs. VCd 15%) mediaanse jälgimisperioodiga 11,4 kuud peamiselt põhjustatud AL amüloidoosiga seotud kardiomiopatiast.

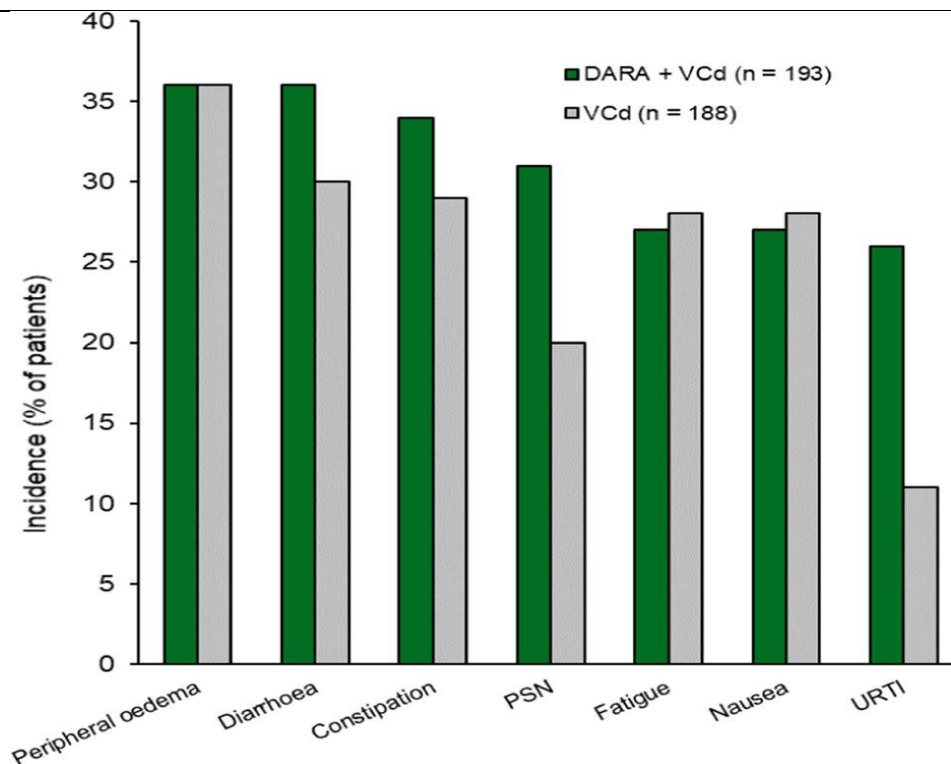
Kliinilise uuringu ANDROMEDA seni viimase, 28,5 kuu andmete jälgimisaja mediaani põhjal oli ravimite daratumumab, bortesomiib, tsüklofosfamiid ja deksametasoon ohutusprofiil kooskõlas seni teadaoleva profiiliga. Ohutuspopulatsioonis (n=381) oli ekspositsioonile kohandatud üldiste kõrvaltoimete esinemissageduse määr ning 3. ja 4. astme kõrvaltoimete esinemissagedus daratumumabi rühmas madalam, võrreldes kontrollrühmaga (vastavalt 154,23 vs 217,92 ja 10,55 vs 18,96 100 riskialuse patsiendikuu kohta).

Kõige sagedamad ( $\geq 10\%$  patsientidest) 3. ja 4. astme kõrvaltoimed daratumumabi rühmas võrreldes kontrollrühmaga olid infektsioonid (17% vs 10%) ja lümfopeenia (13% vs 10%). Tõsised kõrvaltoimed ilmnisid 43% daratumumabi kombinatsioonravi saavatel patsientidel ja 36% kontrollrühma patsientidel, kõige sagedasem oli pneumoonia (7% vs 5%).

7%-l daratumumabi patsientidest esines süsteemne manustamisega seotud reaktsioon. Enamik (86%) neist esines esimese manustamiskorra ajal ja mediaanaeg reaktsiooni tekkimiseni oli 1,3 tundi (0,2–7,3). Lokaalseid süstekoha reaktsioone esines daratumumabi puhul 11% patsientidel. Kõik süsteemsed ja lokaalsed reaktsioonid olid kas raskusastmega 1 või 2.

Kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamist esines mõlemas ravirühmas 4% patsientidel. Surmaga lõppenud kõrvaltoimed (ilma haiguse progresseerumiseta) esines 12% daratumumabi rühmas ja 7% aktiivset ravi saavas kontrollrühmas.

(Blair, 2022)



Joonis 1. Kõige sagedamad mis tahes raskusastme kõrvaltoimed ( $\geq 20\%$  patsientidest) ANDROMEDA uuringus 28,5 kuu jälgimisandmete põhjal.

PSN perifeerne sensoorne neuropaatia; URTI ülemiste hingamisteede infektsioon, *upper respiratory tract infection*

DARA daratumumab, VCd bortesomiib + tsüklofosfamiid + deksametasoon

Allikas: Blair, 2022.

#### 4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

##### 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Kõige sagedamini esinevad $\geq 1/20$ kõrvaltoimed	Ülemiste hingamisteede infektsioon, perifeerne sensoorne neuropaatia, seedetrakti häired (kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus), kurnatus, perifeersed tursed.
Kõige sagedamini esinevad $\geq 1/10$ 3. või 4. astme kõrvaltoimed	Infektsioonid ja lümfopeenia
Rasked kõrvaltoimed	Pneumoonia, kardioloogilised häired, neutropeenia, trombotsütopeenia.

Võimalikud tüsistused	Süstekohareaktsioonid
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 pürektsia, 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

Meile teadaolevalt seisuga november 2023 on daratumumab soodustatud ja kättesaadav amüloidoosi näidustusel järgmistes riikides Euroopas:

- UK, Soome, Rootsi, Prantsusmaa, Hispaania, Itaalia, Saksamaa, Kreeka, Belgia, Austria, Rumeenia jt

Lisaks on daratumumab kättesaadav ja soodustatud teistes kombinatsioonides MM ravis:

- 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, Horvaatia, Küpros, Taani, Soome, Kreeka, Holland, Portugal, Rumeenia, Sloveenia, Šveits, Venemaa, Hispaania, Ungari 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
- DVMP FL NT - Läti, Leedu, Soome, Rootsi, Taani, Austria, Hispaania, Rumeenia, Slovakkia, Sloveenia jt.

FL – front line (esimene ravirida)

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

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

TE – transplant eligible (siirdamiseks sobilikud patsiendid)

### 5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

#### 5.1 AL amüloidoosi raviks ei ole Eestis ravikindlustuse poolt rahastatavat alternatiivset tõenduspõhist raviviisi tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu.

*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused

#### 5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmu-	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>			

	mise aasta																	
1. EHA-ISA soovitusel siirdamiseta AL amüloidoosi raviks esmaselt diagnoositud patsiendile	2023	<u>Ravisoovitus esmase diagnoosiga patsiendile</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>Esmavalik</th> <th>Alternatiiv</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Ilma olulise neuropaatiata</td> <td>Südame faas I-IIIa</td> <td>Daratumumab + VCd</td> <td>VCd VMd</td> </tr> <tr> <td>Südame faas IIIb</td> <td>Modifitseeritud annusega Daratumumab + VCd, Daratumumab monoravi</td> <td>Modifitseeritud annusega VCd või VMd</td> </tr> <tr> <td>Olulise neuropaatiaga</td> <td>Kõik faasid</td> <td>Daratumumabi monoravi Rd</td> <td>Md Kd Venetoklaks</td> </tr> </tbody> </table>			Esmavalik	Alternatiiv	Ilma olulise neuropaatiata	Südame faas I-IIIa	Daratumumab + VCd	VCd VMd	Südame faas IIIb	Modifitseeritud annusega Daratumumab + VCd, Daratumumab monoravi	Modifitseeritud annusega VCd või VMd	Olulise neuropaatiaga	Kõik faasid	Daratumumabi monoravi Rd	Md Kd Venetoklaks	1. kategooria
			Esmavalik	Alternatiiv														
Ilma olulise neuropaatiata	Südame faas I-IIIa	Daratumumab + VCd	VCd VMd															
	Südame faas IIIb	Modifitseeritud annusega Daratumumab + VCd, Daratumumab monoravi	Modifitseeritud annusega VCd või VMd															
Olulise neuropaatiaga	Kõik faasid	Daratumumabi monoravi Rd	Md Kd Venetoklaks															
NCCN ravijuhis 2.2023	2023	<u>Ravisoovitused esmaseks raviks AL amüloidoosi diagnoosiga patsiendile</u> <p>Esmane ravi vereloome rakkude siirdamiseks (HCT, <i>Hematopoietic Cell Transplant</i>) sobivate ja mittesobivate patsientide puhul (Ravimite järjekord on tähestikuline ja ei näita eelistust) (Märkus: Kui patsient ei ole esmasel diagnoosimisel HCT-sobiv, hinnatakse pärast süsteemse ravi alustamist funktsionaalse seisundi ja/või elundite ravivastuse alusel uuesti)</p> <p><b>Eelistatud raviskeem:</b> - Daratumumab ja hüaluronidaas/bortesomiib/tsüklofosfamiid/deksametasoon (1. kategooria)</p> <p><b>Teised soovitatavad raviskeemid:</b> - Bortesomiib ± deksametasoon - Bortesomiib/tsüklofosfamiid/deksametasoon - Bortesomiib/lenalidomiid/deksametasoon - Bortesomiib/melfalaan/deksametasoon (kui patsient on HCT-le mittesobiv)</p> <p><b>Kasutatav teatud olukordades:</b> - Melfalaan/deksametasoon (kui patsient on HCT-le mittesobiv)</p>																
mSMART, Mayo konsensus	2023	<u>Ravisoovitused esmaseks raviks AL amüloidoosiga siirdamiseks mittesobivale patsiendile</u>																

		<p align="center"><b>Esmaselt diagnoositud AL amüloidoos - siirdamiseks mittesobilik patsient</b></p> <p align="center">Daratumumab+VCd*</p> <p align="center">↓</p> <p align="center">2 kuu jooksul vähemalt hematoloogiline PR &amp; hematoloogiline VGPR 4 kuu jooksul</p> <p align="center">↓</p> <p align="center">Jah ↔ Ei</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> Lõpetada 6 tsüklit induktioonravi, millele järgneb kuni 18 tsüklit säilitusravi </td> <td style="width: 50%;"> Järgida retsidi veerumud/refraktaarse haigusvormi ravijuhist </td> </tr> </table> <p>*6 tsüklit (6x28 päeva) D-VCd, millele järgneb daratumumabi monoravi, kokku kuni 24 tsüklit või haiguse progresseerumiseni.</p>	Lõpetada 6 tsüklit induktioonravi, millele järgneb kuni 18 tsüklit säilitusravi	Järgida retsidi veerumud/refraktaarse haigusvormi ravijuhist	
Lõpetada 6 tsüklit induktioonravi, millele järgneb kuni 18 tsüklit säilitusravi	Järgida retsidi veerumud/refraktaarse haigusvormi ravijuhist				

### 5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

**Daratumumabi sisaldava raviskeemi lisamine ETK raviteenuste hulka pikendaks ANDROMEDA kliinilise uuringu andmete põhjal AL amüloidoosipatsientide elutähtsate elundite halvenemise progressioonivaba elulemust. Kõige värskemates, NCCN, ISA-EHA ja mSMART ravisuunistes on daratumumabi kombinatsioonis bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga soovitatav kui eelistatud raviskeem esmaselt diagnoositud AL-amüloidoosi raviks. Daratumumabi kombinatsioonravi paremus oli ilmne ka hematoloogilise täieliku ravivastuse puhul, mis on määratletud Rahvusvahelise Amüloidoosi Seltsi (ISA) kriteeriumide alusel. See on oluline, arvestades, et ISA ravivastuse kriteeriumid on valideeritud ja kasutatakse laialdaselt asendusnäitajana teistes AL amüloidoosi uuringutes. Käimasolev III faasi uuringu ANDROMEDA andmetel suurendas daratumumabi lisamine bortesomiibile, tsüklofosfamiidile ja deksametasoonile märkimisväärselt hematoloogilise täieliku ravivastuse saavutanud patsientide osakaalu võrreldes bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooni kombinatsioonraviga (esmane tulemusnäitaja). Daratumumabi kombinatsioonravi andis kiire ja sügava hematoloogilise ravivastuse, mis oli seotud parema elutähtsate elundite halvenemise progressioonivaba elulemusega. Daratumumabi lisamine tõi kaasa ka parema südame- ja neerudega seotud ravivastuse 6 ja 12 kuu jooksul. Daratumumabi talutusprofiil oli kombinatsioonravi kasutamisel vastuvõetav.**

**Taotluse eesmärk on parandada tõendus põhiste ravivõimaluste kättesaadavust AL amüloidoosiga patsientide parimaks võimalikus raviks Eestis läbi daratumumabi sisaldava ravikombinatsiooni D-VCd lisamise ETK poolt rahastatavate haiglateenuste hulka. AL amüloidoos on keeruline multisüsteemne haigus, mida iseloomustab vaikne algus, sihtmärgiks on mitmed organid ning haiguse kulgu võib olla kiire ja laastav. Asjakohase ravi põhielemendid on õigeaegne diagnoos ja varajane ravi alustamine, amüloidoosiga seotud kergete ahelate kiire kontrollimine ning amüloidi ladestumisest kahjustatud lõpporganite funktsiooni parandamine. Daratumumabi kombinatsioonravi kättesaadavus AL amüloidoosi diagnoosiga patsientidele parandab ravi efektiivsust ja seeläbi pikendab aega haiguse progressioonini.**

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Daratumumabi subkutaanse süstelahuse soovitatav annus on 1800 mg, mis manustatakse ligikaudu 3–5 minuti jooksul järgmise annustamisskeemi alusel:

Skeem	Annustamiskava		Annuseid kokku
	Nädalad	Sagedus	
DVCd	1. kuni 8. nädal	1 kord nädalas	8
	9. kuni 24. nädal	iga 2 nädala järel	8
	Alates 25. nädalast kuni progresseerumiseni	iga 4 nädala järel	Kuni progressioonini või kokku maksimaalselt 24 annust

Et vähendada riski infusioonireaktsioonide tekkeks, tuleks kõigile patsientidele 1–3 tundi enne igakordset daratumumabi subkutaanse süstelahuse süstimist manustada:

- 20 mg deksametasooni (või ekvivalenti); see raviannus on ühtlasi ka DARZALEX'i süstepäevade süste-eelseks ravimpreparaadiks.
- 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 kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Daratumumabi annustamine kestab kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt 24 tsükli.  Ravi mediaankestused daratumumabi AL amüloidoosi uuringus: <table border="1" data-bbox="676 1458 1501 1749"> <thead> <tr> <th>Uuring</th> <th>Skeem</th> <th>Populatsioon</th> <th>Ravi kestus* (kuud)</th> <th>Allikas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ANDROMEDA</td> <td>DVCd</td> <td>Esmaselt diagnoositud AL amüloidoos</td> <td>mediaan 9,6 21,3</td> <td>Kastritis <i>et al</i>, 2021  Comenso <i>et al</i>, 2021</td> </tr> </tbody> </table>  *võrdsustatud mPFS-iga	Uuring	Skeem	Populatsioon	Ravi kestus* (kuud)	Allikas	ANDROMEDA	DVCd	Esmaselt diagnoositud AL amüloidoos	mediaan 9,6 21,3	Kastritis <i>et al</i> , 2021  Comenso <i>et al</i> , 2021
Uuring	Skeem	Populatsioon	Ravi kestus* (kuud)	Allikas							
ANDROMEDA	DVCd	Esmaselt diagnoositud AL amüloidoos	mediaan 9,6 21,3	Kastritis <i>et al</i> , 2021  Comenso <i>et al</i> , 2021							
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</i>											



tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).

Personali väljaõpe on toimunud nimelise patsiendiprogrammi (NPP) raames ja alates 2019. aasta jaanuarist kasutatakse daratumumabi koos bortesomiibi ja deksametasooniga hulgimüeloomi põdevatel patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe hulgimüeloomi ravikombinatsiooni bortesomiibi ja lenalidomiidiga.

Arstidele, õdedele ja verepankadele on edastatud riskide minimeerimise materjalid ja neid uuendatakse vastavalt lisanduvatele andmetele.

#### 7.6 Teenuseosutaja valmisolek

Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.

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?	Kogemus daratumumabi sisaldava raviskeemiga on olemas hulgimüeloomi, teenuse 238R, raames. Uue raviskeemi 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		<b>2019</b>	<b>2020</b>
	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 MM ravis 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:		
		<b>1. aasta</b>	<b>≥2. aasta</b>
	DVCd	174	98–182

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
DVCd skeem siirdamiseks sobilikud patsiendid esmaselt diagnoositud AL amüloidoosiga			
1. aasta	2	22 (50%) ja 16 (50%)	38
2. aasta	1	22	22
3. aasta	3	22 (33%), 16 (33%) ja 8 (33%)	46
4. aasta	2	16 (50%) ja 8 (50%)	24
DVCd skeem siirdamiseks mitte sobilikud patsiendid esmaselt diagnoositud AL amüloidoosiga			
1. aasta	7	22 (50%), 16 (25%) ja 8 (25%)	136
2. aasta	5	22 (40%), 16 (20%) ja 8 (40%)	76
3. aasta	8	22 (50%), 16 (25%) ja 8 (25%)	136
4. aasta	8	22 (50%), 16 (15%) ja 8 (35%)	128
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>			
Patsientide arvestuse aluseks on september – november 2023 toimunud kohtumised erialaekspertidega, mille käigus hinnati komplekselt AL amüloidoosi ravikäsitlust Eestis. AL amüloidoosi ravitakse Eestis praeguseni kui hulгимüeloomi, kuid vaja oleks selle diagnoosiga patsiente ravida vastavalt muutunud ravijuhenditele.			
<b>Tulemused:</b>			
Siirdamiseks sobilikud patsiendid:			
Müeloomiauditi kohaselt said viimase 2 aasta jooksul esmasiirdamise 65 patsienti (ca 32-33 patsienti aastas). Läbi aastate on näha, et esmasiirdamiste arv on kasvutrendis. Ekspertkolleegium hindas vastava grupi AL amüloidoosiga patsientide arvuks keskmiselt 3 patsienti aastas. Põhja-Eesti Regionaalhaiglas on amüloidoosipatsiendid saanud siirdamist järgmiselt: 2023. aastal 3 patsienti, 2022. aastal 1 patsient, 2021. aastal 3 patsienti. Uuringute andmetel on 20% AL amüloidoosipatsientidest siirdamiseks sobilikud (Hamed, 2021).			
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	70%	

Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Hematoloogia	30%
-------------------------------------	--------------	-----

<b>10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele</b>	
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 <u>alternatiivse tervishoiuteenuse 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.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Teenuse laiendamine ei tähenda uute ravijuhtude lisandumist.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.
10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei 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 <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse 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?	-

<b>11. Kulud ja kulutõhusus</b>		
11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus		
11.2. Tervishoiuökonomilise 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 skeeme 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.		

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>	
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	DVCd raviskeemi korral manustatakse daratumumabi kuni haiguse progressioonini.
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.	
Ravikuur daratumumabiga (D): Esmadiagnoositud AL amüloidoosiga patsient – bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga.	

<b>13. Kasutatud kirjandus</b>
Assessment report: Darzalex. European Medicines Agency. 20 May 2021. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a>

Blair, H. A. (2022). Daratumumab: A Review in Newly Diagnosed Systemic Light Chain Amyloidosis. *Drugs*; 82: 683–690.

Comenso, R. *et al.* (2021). Subcutaneous Daratumumab with Nortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: 18-Month Analysis of the Phase 3 ANDROMEDA Study. *Blood*; 138(1): 159–162.

Hamed, R. A. *et al.* (2021). Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations. *Blood Cancer Journal*; 11(97).

Kastritis, E., *et al.* (2021). Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*; 385: 46–58

Kumar, S. K. *et al.* (2023). Systemic Light Chain Amyloidosis, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw*; 21(1): 67–81.

EU/3/18/2020: Orphan designation for the treatment of AL amyloidosis. *European Medicines Agency*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182020>

Palladini, G. ja Merlini, G. (2022). How I treat AL amyloidosis. *Blood*; 139(19): 2918–2930.

Palladini, G. ja Milani, P. (2023). Diagnosis and Treatment of AL Amyloidosis. *Drugs*; 83: 203–216.

Ravimi omaduste kokkuvõtte: daratumumab. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daralex-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daralex-epar-product-information_et.pdf)

Milani, P. *et al.* (2018). Light Chain Amyloidosis. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*; 10(1): e2018022.

Wechalekar, A. D. *et al.* (2023). Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid*; 30(1): 3–17.

Wechalekar, A. D. *et al.* (2022). Daratumumab in AL amyloidosis. *Blood*; 140(22): 2317–2322.

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 erialaiühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	