

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
1.2 Taotleja postiaadress	Lõõtsa 2a, Tallinn; Sütiste tee 19, Tallinn
1.3 Taotleja telefoninumber	██████████
1.4 Taotleja e-posti aadress	██████████
1.5 Kaastaotleja	Eesti Hematoloogide Selts
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	████████████████████
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Diana Loigom
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>	238R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Hulgimüeloomi ravikuur daratumumabiga, üks manustamiskord
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hääreklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input checked="" type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ³	

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

- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmise⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmise⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmise vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

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

Daratumumabi lisamine olemasolevatele raviskeemidele on näidanud, et kõikides kombinatsioonides on paranenud patsientide üldine elulemus (OS, *overall survival*), progressioonivaba elulemus (PFS, *progression free survival*) ja ravivastused (ORR, *overall response rate*, CR, *complete response* jt) MM patsientidel, ja seda nii varem ravimata kui ühte või rohkem eelnevaid raviridasid saanud patsientide hulgas ning hoolimata patsiendi siirdamisstaatuses.

Veelgi enam, enamikul patsientidest säilib daratumumabi-ravi ajal nende tervisega seotud elukvaliteet (HRQoL, *health related quality of life*) ning esineb suundumus HRQoL paranemisele aja jooksul.

Taotluse eesmärk on lisada daratumumab juba olemasolevatele, Eestis kättesaadavatele kombinatsioonravidele hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidele, **kombinatsioonibortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga esmaselt diagnoositud hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidele, kellele sobib autoloogne tüvirakkude siirdamine.**

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

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

NB! *Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste*

Ravikuur daratumumabiga (D) **esmasdiagnoositud hulгимüeloomiga** (NDMM, *newly diagnosed multiple myeloma*) patsiendile, kes on **siirdamiseks sobilik** kombinatsioonibortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (DVRd)

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

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.

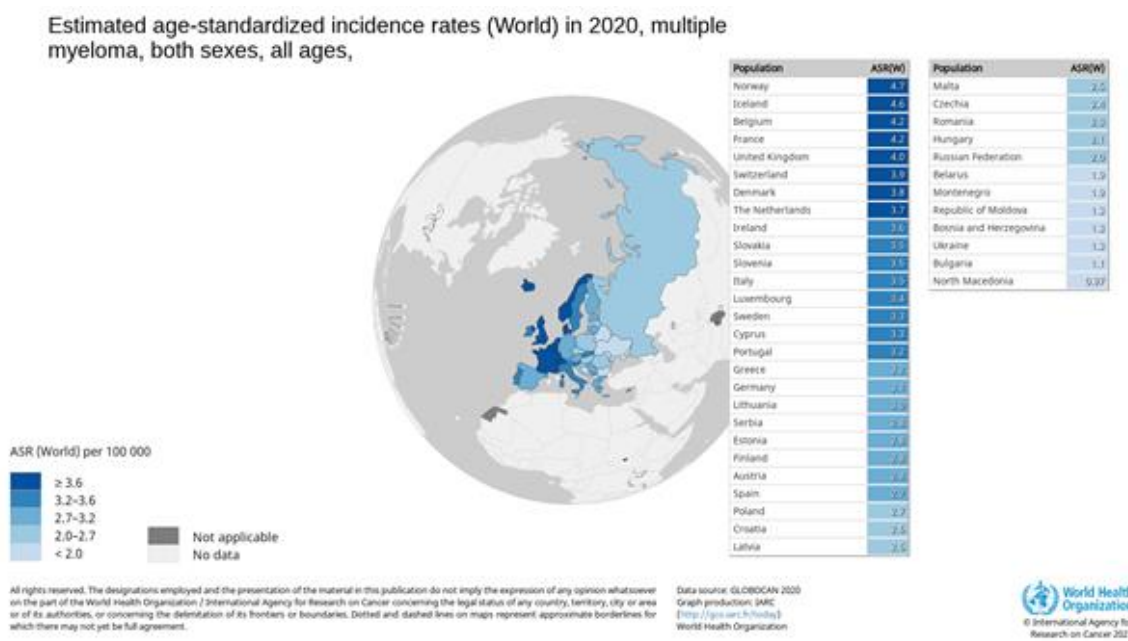
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

C90: Hulgine müeloom e hulgimüeloom ja plasmarakulised pahaloomulised kasvaja

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

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

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



Joonis 1. Hulgimüeloomi esinemissagedus aastal 2020. GLOBOCAN 2020.

Sealjuures on tegemist teise sagedaseima hematoloogilise kasvajaga, mis moodustab 10-15% aastas diagnoositud pahaloomulistest vere- ja lümfisüsteemi maliigsetest haigustest. Iga-aastaselt diagnoositakse Eestis keskmiselt 110 hulgimüeloomi esmasjuhtu (perioodil 2016-2018 keskmiselt 109 juhtu/a).

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

Aasta	C90, esmasjuhud (mehed ja naised)
2017	121
2018	112
2019	126
2020	100
2021	86

Suhteliselt harvaesineva haigusena on MM nii Ameerika Ühendriikides kui ka Euroopas loetud harvikaiguseks. Hulгимüeloomi peetakse vanemaealiste haiguseks. Mediaanvanuseks diagnoosimise hetkel on 68–73 eluaastat. Vaid 1% juhtudest diagnoositakse vanuses alla 40 eluaastat. Kui mujal riikides on haigestumus mõnevõrra sagedasem meessool, siis Eestis on sooline jaotuvus esmasjuhtude puhul olnud kõrgem naiste hulgas (perioodil 2017-2021 registreeritud C90 esmasjuhud naiste hulgas: keskmiselt 54%, Vähiregister)

Hulгимüeloomi kulg võib olla varieeruv. Haiguse staadiumi määramisel on kasutusel rahvusvaheline, nn ISS (*International Staging System*) klassifikatsioon, võttes arvesse β 2-mikroglobuliini ja albumiini väärtuseid diagnoosimise hetkel. Vaatamata viimaste aastate jooksul maailmas toimunud edusammudele efektiivsemate ravimeetodite kasutuselevõtus ning patsientide elu pikenemisele ja elukvaliteedi paranemisele, jääb hulгимüeloom tänaseni ravimatuks haiguseks. **Müeloomipatsientide keskmine elulemus on aasta aastalt tõusnud tänu haiguse varasemale diagnoosimisele, patsientide paremale profiilile ja uute ravimite lisandumisele, nt 52,3% Ühendkuningriigi patsientidest, kellel diagnoositi MM aastatel 2013-2017 olid elus 5 aastat pärast esmasdiagnoosi** (<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/survival#heading-Zero>).

Hulгимüeloomiga seostatakse olulist kliinilist, HRQoL ja majanduslikku koormust, mis sõltub haiguse staadiumist ja kasutatavatest ravidest. MM kliinilist koormust mõjutavad nii haiguse progressiooni sümptomid kui ka raviga seotud komplikatsioonid. MM patsientide HRQoL koormus väheneb oluliselt, kui haiguse kestus ja aeg haiguse progressioonini pikeneb, mistõttu tuleks MM-patsientidele võimaldada parimat tõendus põhise ravi võimalikult varases staadiumis.

MM-st tingitud oluline majanduslik koormus on samuti erinev sõltuvalt haiguse staadiumist, aga ka ravist. Hilisstaadiumis haigusega patsiendid vajavad üldiselt suuremaid ressursse ja kulutused on suuremad kui varases staadiumis haigetel, mis on tingitud MM ravi komplikatsioonidest. Sümptomaatilise MM eristamisel asümptomaatilistest MGUS ja SMM staadiumitest on tingimuseks lõpporgani kahjustuse olemasolu, millele on iseloomulik eristuv komplikatsioonide grupp. Neid komplikatsioone, mis on MM patsientidel ühised, tuntakse akronüümi “CRAB” all: hüperkaltsemia, neerukahjustus, aneemia ja luuhaigus (*hypercalcemia, renal impairment, anaemia, bone disease*), mida on lähemalt käsitletud alljärgnevalt:

- C: hüperkaltsemia (st veres kaltsiumi taseme tõus) on peamiselt kasvajast indutseeritud luuhaiguse tagajärg: laialdased luukoe kahjustused ja luude resorbeerumine põhjustavad kaltsiumi väljavoolu. Neerukahjustusel võib siin olla oma osa, sest kahjustunud neerud ei suuda efektiivselt liigset kaltsiumi seerumist välja filtreerida. Kuni 30%-l MM patsientidest esineb hüperkaltsemia. Patsientidel võib avalduda segasus, desorienteeritus, lihasnõrkus, polüuuria ja südamearütmia. Hüperkaltsemia on tihti hilise MM silmapaistvaks tunnuseks.
- R: neerukahjustus on sage ja potentsiaalselt tõsine MM komplikatsioon, mis tekib liigse M-valgu kogunemisel neerutuubulites. Neerukahjustust on täheldatud ligikaudu 31%-l patsientidest MM avastamisel ja kuni 55%-l patsientidest mingil ajal haiguse jooksul.
- A: aneemia (st punaste vereliblede väike arv) on samuti sage MM komplikatsioon. See seisund tekib punaste vereliblede tootmise katkemisel, mille põhjuseks on plasmarakkude liigne klooniline proliferatsioon luuüdis. Ligikaudu 62%-l patsientidest esineb aneemia juba haiguse diagnoosimise ajal.
- B: luuhaigus on kõige sagedasem MM komplikatsioon, mis mõjutab ligikaudu 80% kuni 90% patsientidest. Klooniliste plasmarakkude invasioon ja ekspansioon luuüdist nõrgestab ja

kahjustab luid, mis viib osteolüütiliste luukahjustusteni koos luumurdude, lülisamba kompressiooni, hüperkaltseemia ja osteoporoosiga.

Harvem esinevad sellised MM komplikatsioonid, nagu hüperviskoossuse sündroom (st vere viskoossuse suurenemine), infektsioon, tromboos ja ekstramedullaarne haigus. Ekstramedullaarne haigus on eriti raskesti ravitav, ilmnedes siis, kui pahaloomulised plasmarakud moodustavad kasvajaid väljaspool luuüdi, pehmetes kudedes või elundites. Seda komplikatsiooni esineb ligikaudu 1 - 2% patsientidest algse diagnoosi saamise ajal. Hiljem tõuseb selle esinemissagedus haiguse käigus 8%-ni. Lisaks eespool toodud komplikatsioonidele esineb MM patsientidel ka kerge ahela ja IgA isotüübi haigust ning hüposekreeteerivat müeloomi. RRMM patsiendid saavad tüüpiliselt ravi immunomoduleeriva ainega (IMiD; st talidomiid (T), lenalidomiid (R) või pomalidomiid (P)) kombinatsioonis proteasoomi inhibiitoriga (PI; st bortesomiib (V) või karfilsomiib (K)) ja/või deksametasooniga.

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

EHK raviskeemid alates 1. jaanuar 2025:

Hulgemüeloomi esmasdiagnoosi (NDMM) korral on Eesti Haigekassa poolt rahastatud *siirdamise näidustusega* patsientidele järgnevad kombinatsioonid:

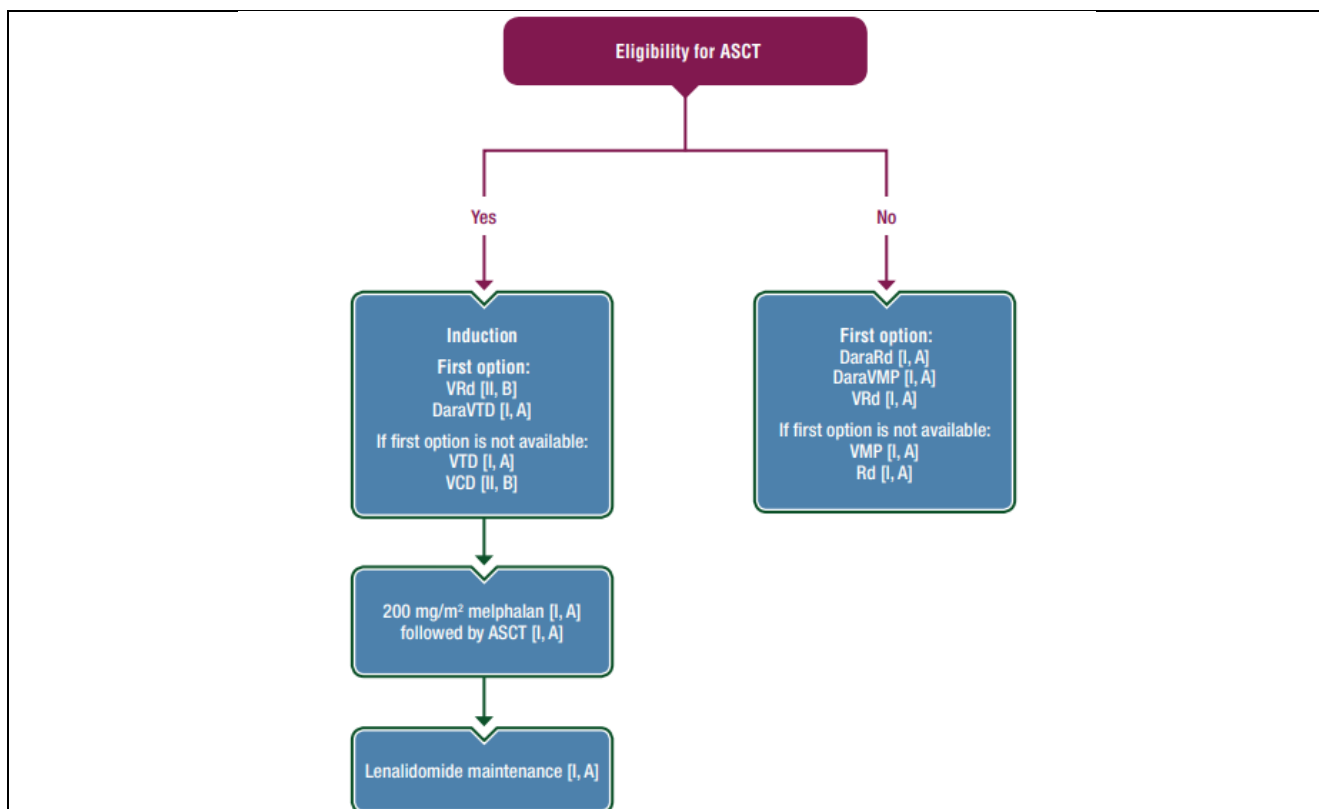
lenalidomiid+bortesomiib+deksametasoon (VRd),
bortesomiib+tsüklofosfamiid+deksametasoon (VCd),
bortesomiib+deksametasoon (Vd),
lenalidomiid+deksametasoon (Rd).

Valdavat osa patsientidest (95%) ravitakse VRd skeemiga.

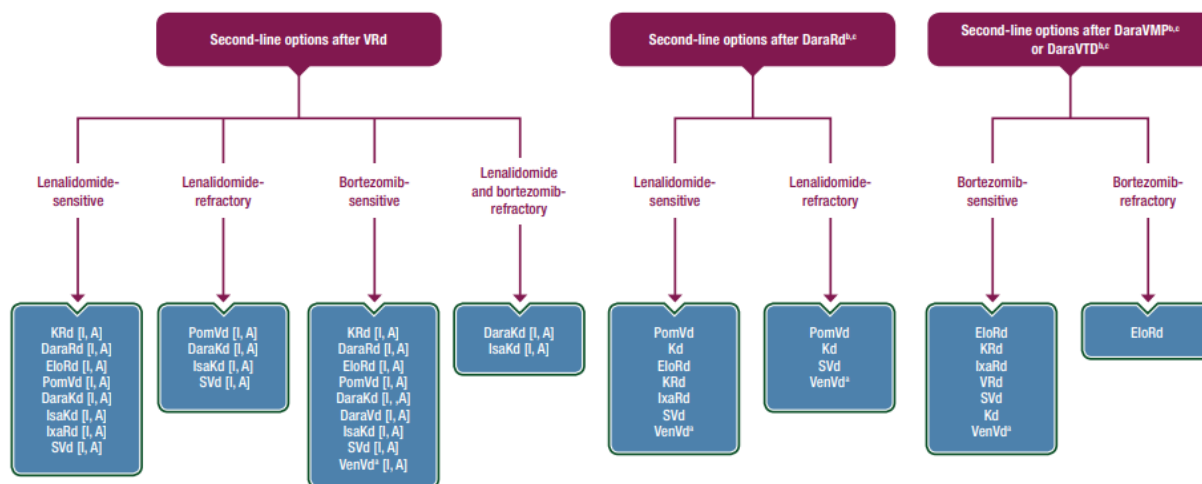
NDMM ravi eesmärk on pikendada aega haiguse progressioonini ja hoida haigus kontrolli all ning võimaldada patsiendile hea elukvaliteet.

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

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



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



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

Daratumumab on uudne bioloogiline ravim, mis aktiveerib mitmed rakkude efektorfunktsioonid erinevate toimemehhanismide kaudu, mille tulemusena immuunsüsteem tapab müeloomirakud. **Daratumumab on oma ravimiklassi esimene inimese monoklonaalne antikeha, mille sihtmärgiks on CD38, pinnaglükoproteiin, mida müeloomirakud universaalselt ekspresseerivad sõltumata tsütogeneetilisest staatusest.** Võttes sihtmärgiks CD38+ müeloomirakud, avaldub daratumumabi toime uude toimemehhanismi kaudu, mille efektiivsus CD38+ rakusurma indutseerimisel mitmesuguste erinevate immuunvahendatud mehhanismide ja apoptoosi kaudu on tõestatud in vitro. Daratumumabi multifactoriaalne toimemehhanism on sõltumatu teiste ravidega

seotutest, sh PI-d ja IMiD-d. Uuringud näitavad, et CD38-t ekspresseerivate pahaloomuliste kasvajate korral indutseerib daratumumab kasvajarakkude lüüsumist komplemendist sõltuva tsütotoksilisuse, antikehadest sõltuva rakulise tsütotoksilisuse ja antikehadest sõltuva rakulise fagotsütoosi mehhanismide kaudu.

Daratumumabi efektiivust ning ohutust on uuritud mitmetes kliinilistes uuringutes:

Randomiseeritud II faasi GRIFFIN uuring hindas intravenoosse daratumumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis VRd induktsiooni- ja konsolideerimisraviga ning lenalidomidi säilitusraviga siirdamiseks sobivate hiljuti diagnoositud hulgimüeloomi patsientide raviks. Ettenähtud lõppanalüüsi ajal (keskmine jälgimise aeg 49,6 kuud) viis daratumumabi baasil põhinev ravi suurema vastuse süvenemiseni ja pikema progresseerumisvaba elulemuse saavutamiseni võrreldes ainult VRd induktsiooni- ja konsolideerimisravi ning lenalidomidi säilitusraviga. Lisaks ei täheldatud pikendatud jälgimise ajal uusi ohutuse probleeme.

III faasi randomiseeritud PERSEUS uuringu eesmärgiks oli hinnata subkutaanse daratumumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis VRd induktsiooni- ja konsolideerimisraviga ning lenalidomidi säilitusraviga (D-VRd rühm) võrreldes ainult VRd induktsiooni- ja konsolideerimisravi ning lenalidomidi säilitusraviga (VRd rühm) siirdamiseks sobivate hiljuti diagnoositud hulgimüeloomi patsientide raviks.

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 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).

Uuringute otsimise (pubmed, kriteeriumid “full text”, periood 2019-2024) tulemused märksõnadega “daratumumab transplant eligible” - 108 artiklit, otsinguga „daratumumab, lenalidomide, bortezomib and dexamethasone“ – 174 artiklit. Taotluses kajastame daratumumabiga seotud kliinilise uuringu PERSEUS tulemusi.

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 lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

PERSEUS (D-VRd) on avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga mitmekeskuseline 3. faasi kliiniline uuring, kuhu kaasati 709 esmase MM-diagnoosiga siirdamiseks sobilikku patsienti.

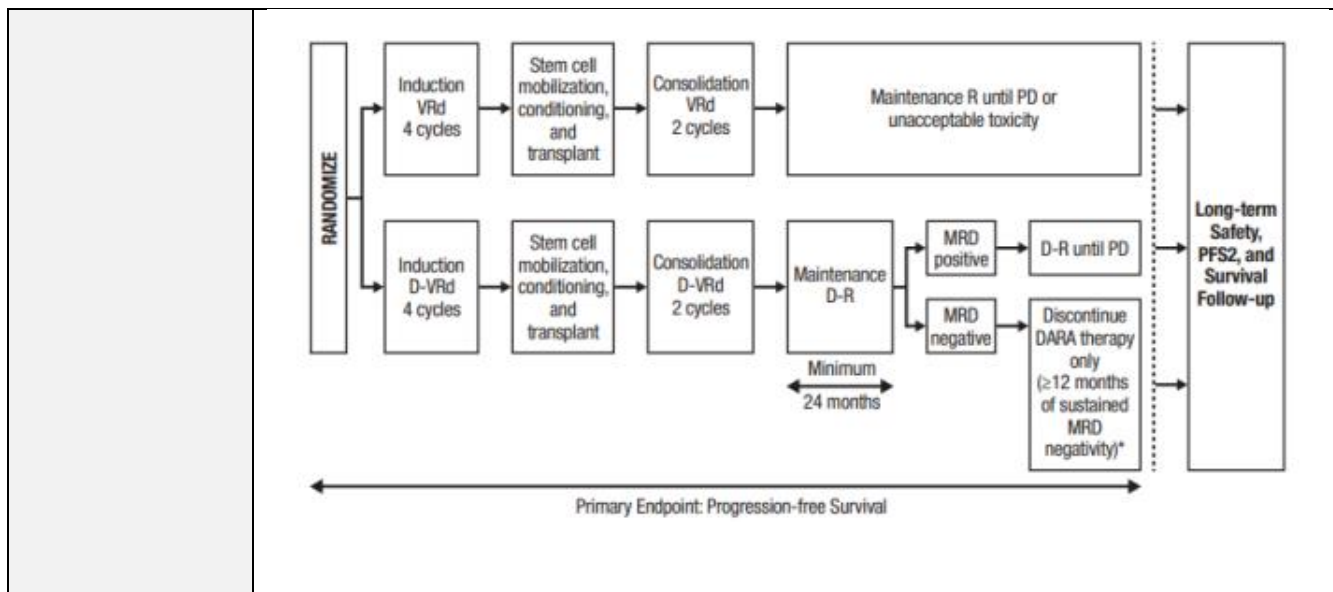
Patsiendid randomiseeriti uuringuharudesse:

- subkutaanne daratumumabi kombinatsioon VRd induktsiooni- ja konsolidatsioonraviga ning säilitusravi kombinatsioonis daratumumab ja lenalidomiid (D-VRd rühm), 355 patsienti
- ainult VRd induktsiooni- ja konsolidatsioonravi ning lenalidomiidi säilitusravi (VRd rühm), 354 patsienti.

Uuringus osalenud patsientide vanuse mediaan oli 60 aastat, 59,2% osalejatest olid vanuses ≥ 50 ja < 65 aastat ning 25,5% osalejatest ≥ 65 aastat vanad. Keskmine aeg diagnoosimisest oli veidi üle kuu (1,15 kuud).

Characteristic	D-VRd → D-R (n=355)	VRd → R (n=354)
Sex (male), n (%)	211 (59.4)	205 (57.9)
Age, years		
Median (range), years	61.0 (32-70)	58.0 (31-70)
<50, n (%)	54 (15.2)	54 (15.3)
50-65, n (%)	207 (58.3)	213 (60.2)
≥ 65 , n (%)	94 (26.5)	87 (24.6)
ECOG performance status, n (%)		
0	221 (62.3)	230 (65.0)
1	114 (32.1)	108 (30.5)
2	19 (5.4)	16 (4.5)
3	1 (0.3)	0
Type of measurable disease, n (%)		
IgG	204 (57.5)	185 (52.3)
IgA	65 (18.3)	85 (24.0)
Other*	13 (3.7)	11 (3.1)
Detected in urine only	43 (12.1)	46 (13.0)
Detected in serum free light chains only	29 (8.2)	27 (7.6)
Unknown	1 (0.3)	0
ISS disease stage, n (%) [†]		
I	186 (52.4)	178/353 (50.4)
II	114 (32.1)	125/353 (35.4)
III	55 (15.5)	50/353 (14.2)
Cytogenetic profile ^{††} , n/total (%)		
Standard risk	264 (74.4)	266 (75.1)
High risk [¶]	76 (21.4)	78 (22.0)
Indeterminate	15 (4.2)	10 (2.8)
Time since initial MM diagnosis to randomisation, months		
(median [range])	1.2 (0.0–46.5)	1.1 (0.1–184.6)

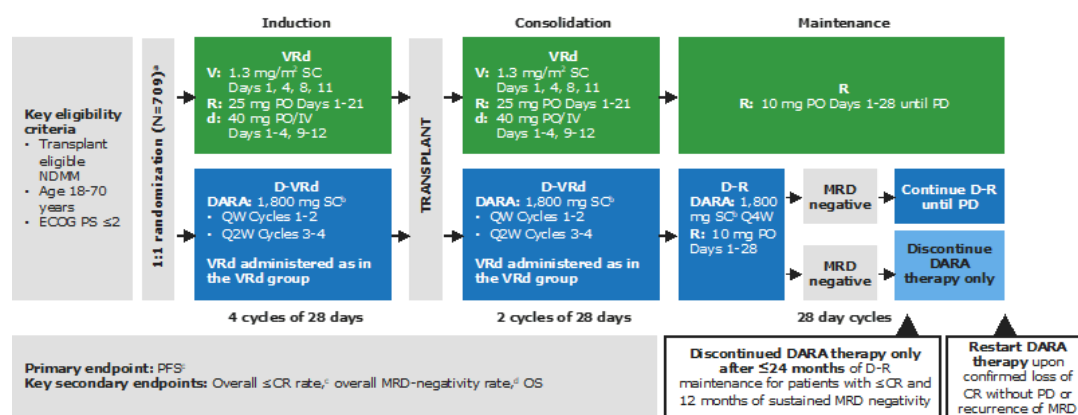
Uuringu ülesehitus:



4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

Uuring koosneb kolmest faasist: Screening, Ravi faas ja Jälgimine.

- Screening: ≤ 28 päeva enne ravi 1. tsükli
- Ravi faas: Induktsioon, ASCT, konsolideerimine ja säilitamine
- Jälgimisfaas: Alates ravist keeldumisest või kui osalist vastust (PR) või paremat ei saavutata 7. tsükli 1. päeval kuni surmani, kadumiseni jälgimisest, nõusoleku tagasivõtmiseni või uuringu lõpetamiseni, sõltumata sellest, kumb toimub esimesena.



CR = complete response; d = dexamethasone; DARA = daratumumab; D-R = daratumumab and lenalidomide; D-VRd = daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IMWG = International Myeloma Working Group; ISS = International Staging System; IV = intravenous; NDMM = newly diagnosed multiple myeloma; MRD = minimal residual disease; OS = overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PO = oral; PS = performance status; QW = weekly; Q2W = fortnightly; Q4W = every four weeks; R = lenalidomide; rHuPH20 = recombinant human hyaluronidase PH20; SC = subcutaneous; V = Bortezomib; VGPR = very good partial response; VRd = bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone

Ravi faas:

Patsiendid jagati juhuslikult (1:1) Arm A või Arm B, et määrata, kas daratumumabi lisamine viivitab haiguse progresseerumist või surma, võrreldes ainult VRd-ga. Arm A-s said patsiendid induktsiooniks ja konsolideerimiseks VRd-d, millele järgnes R säilitusravi. Arm B-s said patsiendid induktsiooniks ja konsolideerimiseks D-VRd-d, millele järgnes D-R säilitusravi. Patsiendid liigitati randomiseerimise eel ISS etapi I, II või III haiguse (β -2 mikroglobuliin ja albumiin) ja tsütogeneetilise riski staatuse (del17p või t[4;14] olemasolu) alusel.

Jälgimise faas:

Patsiendid sisenesid jälgimise faasi, kui nad kogesid haiguse progresseerumist või talumatut toksilisust, mis viis kõigi uuringu ravimeetodite katkestamiseni, või kui nad ei saavutanud vastust PR või parem 7. tsükli 1. päeval. Patsiendid olid jälgimisel vähemalt iga nelja kuu järel kuni surmani või jälgimisest kadumiseni. Uuring on planeeritud lõpetada, kui on toimunud umbes 310 surmajuhtumit, või kui on möödunud üheksa aastat pärast viimase patsiendi randomiseerimist, sõltuvalt sellest, kumb toimub esimesena.

Arm B (DVR-d):

Ravim	Annustamine
Daratumumab	Induktsioon ja konsolidatsioon: Cycles 1-2 <ul style="list-style-type: none"> 1800 mg SC (once weekly) Cycles 3-6 (Pre-ASCT is scheduled within 2 weeks of completion) <ul style="list-style-type: none"> 1800 mg SC (fortnightly) Säilitusravi: Cycles 7+ <ul style="list-style-type: none"> 1800 mg SC once every 4 weeks until documented disease or unacceptable toxicity occurs
Bortezomib	Induktsioon ja konsolidatsioon: Cycles 1-6 <ul style="list-style-type: none"> 1.3 mg/m² SC on Days 1, 4, 8, 11 (twice weekly)
Lenalidomide	Induktsioon ja konsolidatsioon: Cycles 1-6 <ul style="list-style-type: none"> 25 mg PO on Days 1-21 Säilitusravi: Cycles 7+ <ul style="list-style-type: none"> 10 mg PO* daily
Dexamethasone	Induktsioon ja konsolidatsioon: Cycles 1-6 <ul style="list-style-type: none"> 40 mg PO on Days 1-4, 9-12 of each cycle

ASCT = autologous stem cell transplant; PO = oral; SC = subcutaneous

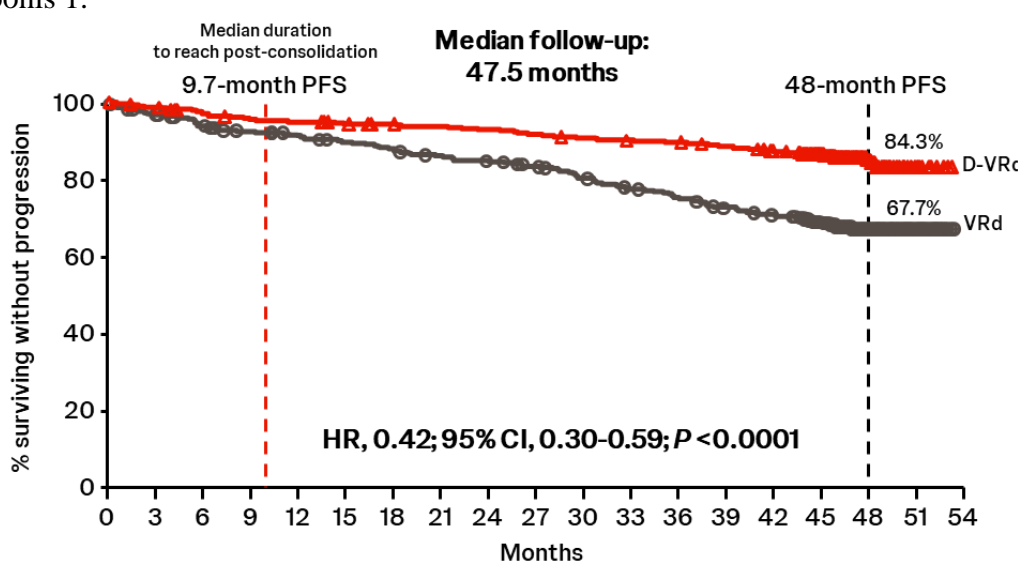
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

Arm A (VR-d):

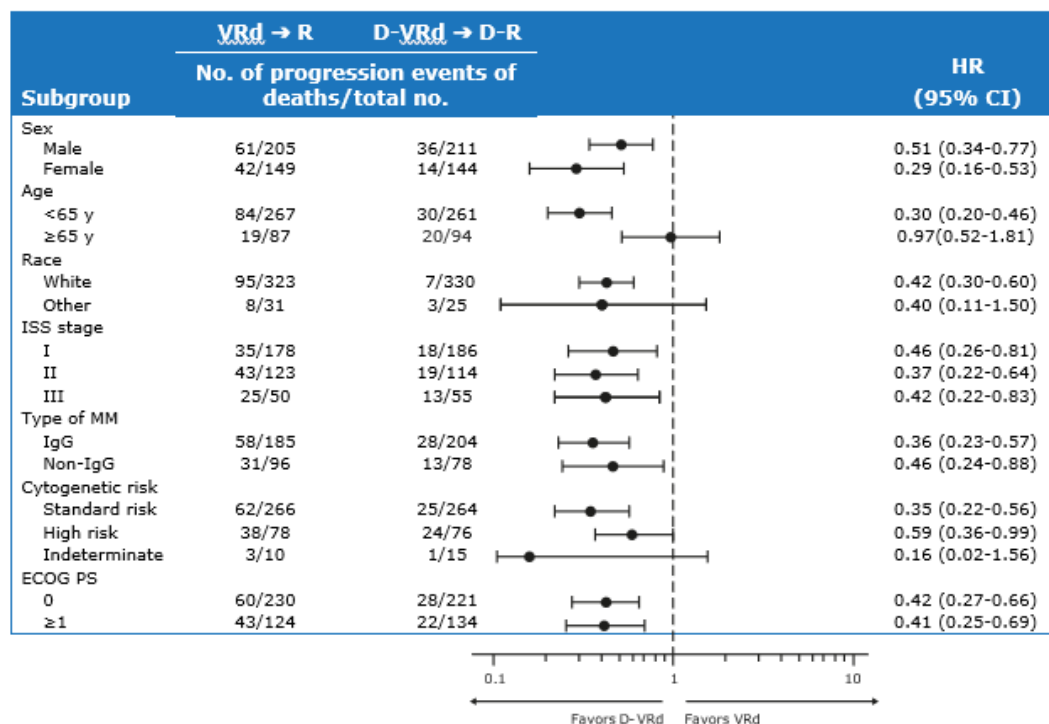
Ravim	Annustamine
Bortezomib	Induktsioon ja konsolidatsioon: <ul style="list-style-type: none"> 1.3 mg/m² SC on Days 1, 4, 8, 11 (twice weekly)
Lenalidomide	Induktsioon ja konsolidatsioon: <ul style="list-style-type: none"> 25 mg PO on Days 1-21 Säilitusravi: Cycles 7+ <ul style="list-style-type: none"> 10 mg PO Days 1-28 until PD (progressive disease)
Dexamethasone	Induktsioon ja konsolidatsioon: <ul style="list-style-type: none"> 40 mg PO on Days 1-4, 9-12

4.2.4 Uuringu pikkus

Uuring on käimasolev ning hetkel kättesaadavate (ja taotluses kajastatavate) andmete jälgimisperiood on mediaaniga 47,5 kuud (0-54,4).

4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	Progressioonivaba elulemus (PFS) - määratletud kui aeg randomiseerimise kuupäevast haiguse progresseerumise või surmani igasugustel põhjustel, sõltumata sellest, kumb toimub esimesena.																																																												
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<ul style="list-style-type: none"> • D-VRd → D-R vähendas haiguse progresseerumise või surma riski 58% võrreldes VRd → R-ga (HR: 0,42 [95% CI: 0,30–0,59]; kahepoolne p<0,0001) • 48 kuu pärast oli PFS-i määr kõrgem D-VRd rühmas (84,3% [95% CI: 79,5–88,1]) võrreldes VRd → R rühmaga (67,7% [95% CI: 62,2–72,6]). (Joonis 1) • PFS-i mediaanväärtust ei saavutatud kummaski ravirühmas <p>Joonis 1.</p>  <p>HR, 0.42; 95% CI, 0.30-0.59; P < 0.0001</p> <table border="1" data-bbox="446 1164 1500 1254"> <thead> <tr> <th>No. at risk</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> <th>39</th> <th>42</th> <th>45</th> <th>48</th> <th>51</th> <th>54</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VRd</td> <td>354</td> <td>335</td> <td>321</td> <td>311</td> <td>304</td> <td>297</td> <td>291</td> <td>283</td> <td>278</td> <td>270</td> <td>258</td> <td>247</td> <td>238</td> <td>228</td> <td>219</td> <td>175</td> <td>67</td> <td>13</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>D-VRd</td> <td>355</td> <td>345</td> <td>335</td> <td>329</td> <td>327</td> <td>322</td> <td>318</td> <td>316</td> <td>313</td> <td>309</td> <td>305</td> <td>302</td> <td>299</td> <td>295</td> <td>286</td> <td>226</td> <td>90</td> <td>11</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>D-VRd: daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone; VRd: bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone; D-R: daratumumab, lenalidomide; MRD: minimal residual disease; ASCT: autologous stem cell transplant; NDMM: newly diagnosed multiple myeloma; HR: hazard ratio, PFS: progression-free survival</p> <p>PFS-ist saadav kasu oli eelmääratletud alarühmades ühtlane, D-VRd → D-R rühmas suurem paranemine võrreldes VRd → R rühmaga, sealhulgas ISS staadium, tsütogeneetiline risk ja ECOG PS algväärtus (joonis 2)</p>	No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	VRd	354	335	321	311	304	297	291	283	278	270	258	247	238	228	219	175	67	13	0	D-VRd	355	345	335	329	327	322	318	316	313	309	305	302	299	295	286	226	90	11	0
No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54																																										
VRd	354	335	321	311	304	297	291	283	278	270	258	247	238	228	219	175	67	13	0																																										
D-VRd	355	345	335	329	327	322	318	316	313	309	305	302	299	295	286	226	90	11	0																																										

Joonis 2. PFS eelmääratud alarühmades



CI = confidence interval; D-R = daratumumab and lenalidomide; D-VRd = daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; IgG = immunoglobulin G; ISS = International Staging System; MM = multiple myeloma; PFS = progression-free survival; PS = performance score; R = lenalidomide; VRd = bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone

4.2.7 Teised tulemusnäitajad

- Üldine ravivastuse määr (ORR, *overall response rate*), väga hea osaline ravivastus (\geq VGPR, *very good partial response*), täielik ravivastus (\geq CR, *complete response*) määr ja sCR määr, mis on määratletud kui katsealuste osakaal, kes saavutasid \geq PR (või \geq VGPR või \geq CR või sCR) IMWG kriteeriumide kohaselt pärast induktsiooni, pärast siirdamist, pärast konsolideerimist ja üldiselt

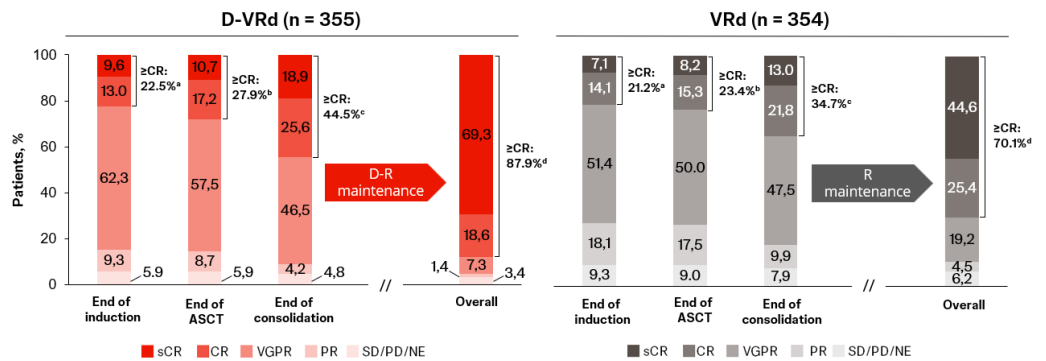
- Üldine negatiivne minimaalne jääkhaiguse (MRD, *minimal residual disease*; lävend: 1 kasvajarakk 10^5 leukotsüüdi kohta) määr, mis on määratletud kui nende isikute osakaal, kes saavutavad MRD-negatiivsuse mis tahes ajal uuringu jooksul
- PFS2, defineeritud kui aeg randomiseerimisest kuni progresseerumiseni järgmisel raviliinil või surmani, olenevalt sellest, kumb saabub varem
- Üldine elulemus (OS, *overall survival*), mõõdetuna randomiseerimise kuupäevast kuni katsealuse surma kuupäevani
- TTR (\geq PR), aeg CR/sCR-ni, defineeritud kui aeg randomiseerimisest esialgse vastuse kuupäevani (esialgne CR/sCR)
- DoR (\geq PR), CR kestus, sCR kestus ja MRD-negatiivse staatuse kestus arvutatakse vastuse esmase dokumenteerimise kuupäevast (\geq PR) või \geq CR, sCR või MRD-negatiivne staatus. kuupäevani, mil ilmnevad esimesed dokumenteeritud tõendid haiguse progresseerumise kohta, nagu on määratletud IMWG kriteeriumides, või PD põhjustatud surma kohta, olenevalt sellest, kumb saabub varem
- Muutused HRQoL-is, sümptomites ja toimimises, kasutades kahte küsimustikku: Euroopa Vähiuuringute ja Ravi Organisatsioon (EORTC) ja EuroQol Group Five Dimensions Five Levels (EQ-5D-5L)

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Üldine \geq CR (peamine teisene tulemusnäitaja)

• \geq CR oli D-VRd \rightarrow D-R rühmas oluliselt kõrgem kui VRd \rightarrow R rühmas (87,9% vs. 70,1%; $p < 0,001$; hinnati arvutialgoritmiga). Absoluutne kasv 17,8%, eelistades D-VRd induktsiooni ja konsolideerimist ning D-R säilitusravi

Joonis 3.

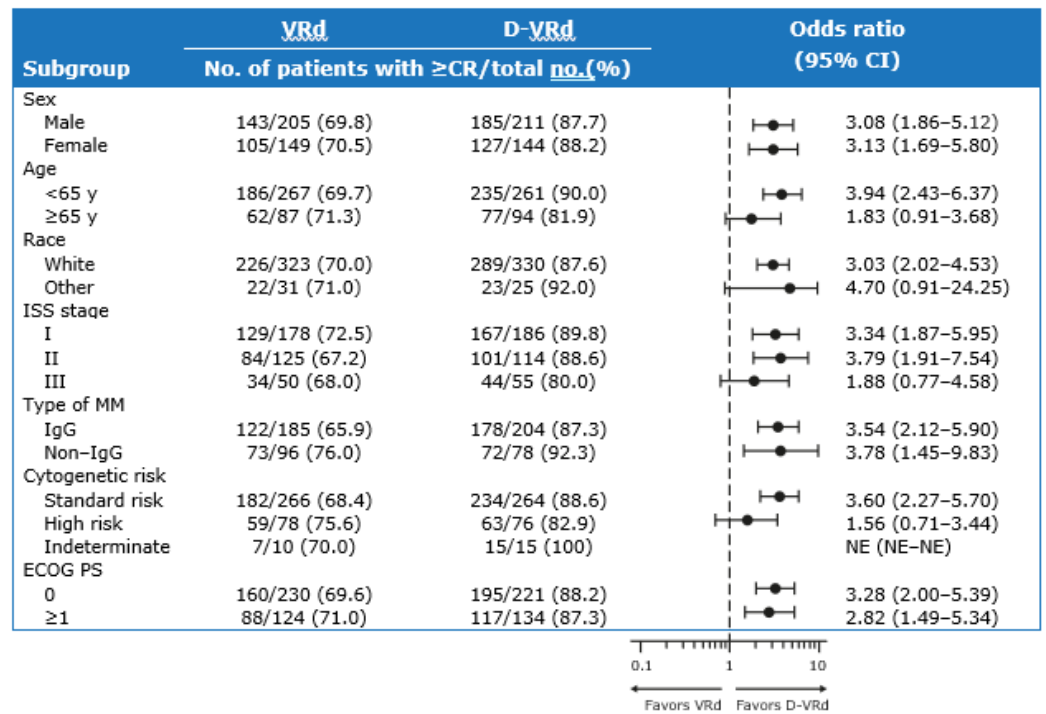


ASCT: autologous stem cell transplant; sCR: stringent complete response; PR: partial response; SD/PD/NE: stable disease/progressive disease/not evaluable. *P* values were calculated using the stratified Cochran–Mantel–Haenszel chi-square test. ^a*P* = 0.6680. ^b*P* = 0.1774. ^c*P* = 0.0078. ^d*P* < 0.0001.

* Responses Over Time (ITT)

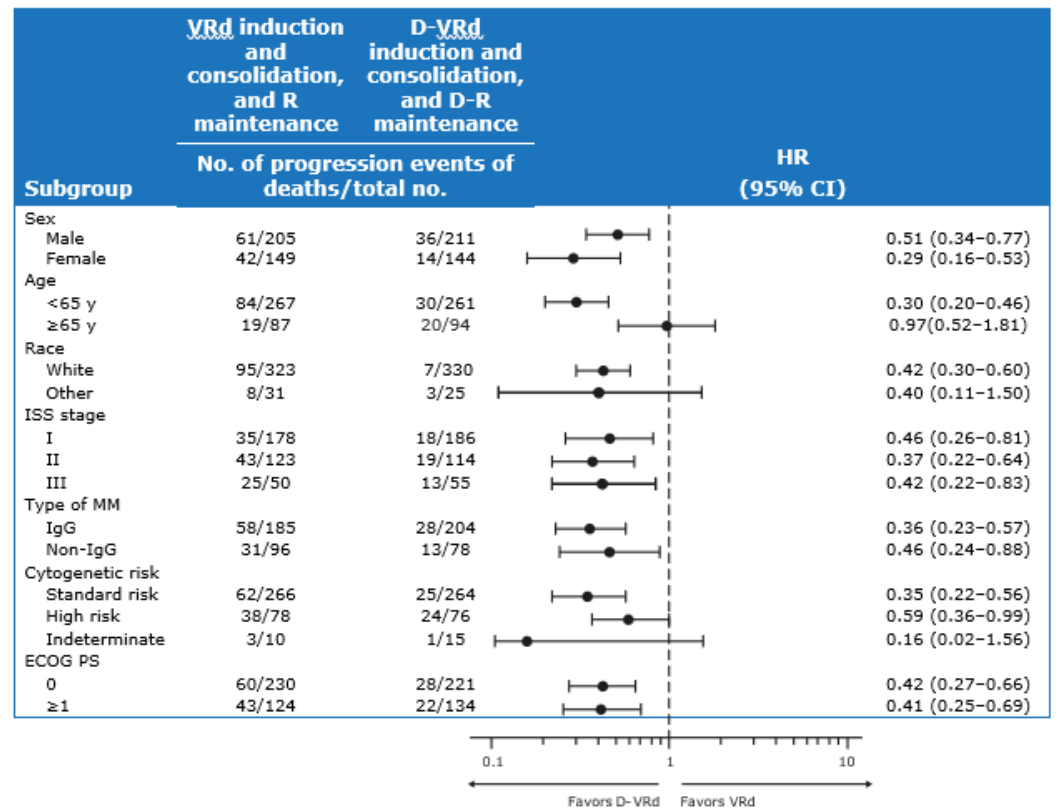
• Eelnevalt kindlaksmääratud alarühmade analüüsid eelistasid ravi D-VRd \rightarrow D-R vs VRd \rightarrow R, sealhulgas kliiniliselt olulised alarühmad vanuse, ISS staadiumi, tsütogeneetilise riski ja algtaase ECOG skoori alusel. (Joonis 4 ja 5)

Joonis 4: \geq CR (valideeritud arvutialgoritm) alarühmade analüüs



CI = confidence interval; CR = complete response; D-VRd = daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; IgG = immunoglobulin G; ISS = International Staging System; MM = multiple myeloma; NE = not estimable; PS = performance score; sCR = stringent complete response; VRd = bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone

Joonis 5. PFS eelmääratud alarühmade



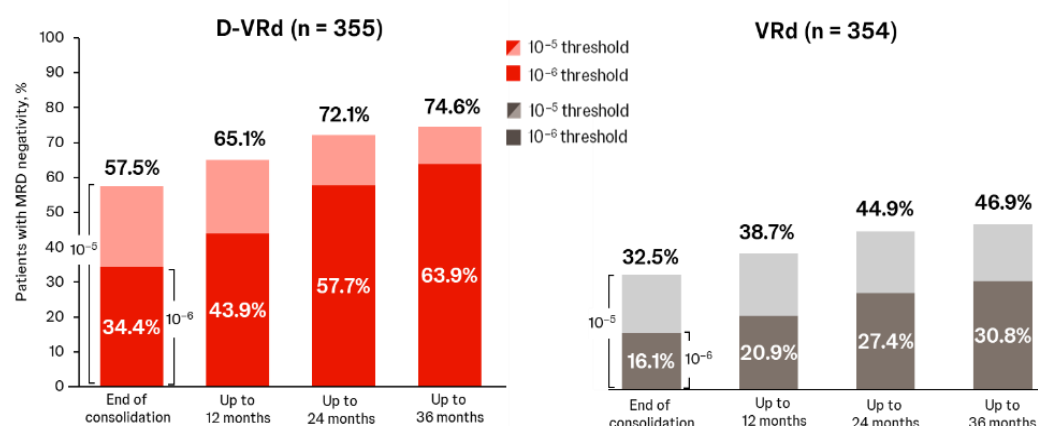
CI = confidence interval; D-R = daratumumab and lenalidomide; D-VRd = daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; IgG = immunoglobulin G; ISS =

International Staging System; MM = multiple myeloma; PFS = progression-free survival; PS = performance score; R = lenalidomide; VRd = bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone

Üldine MRD-negatiivsus (peamine teisene tulemusnäitaja)

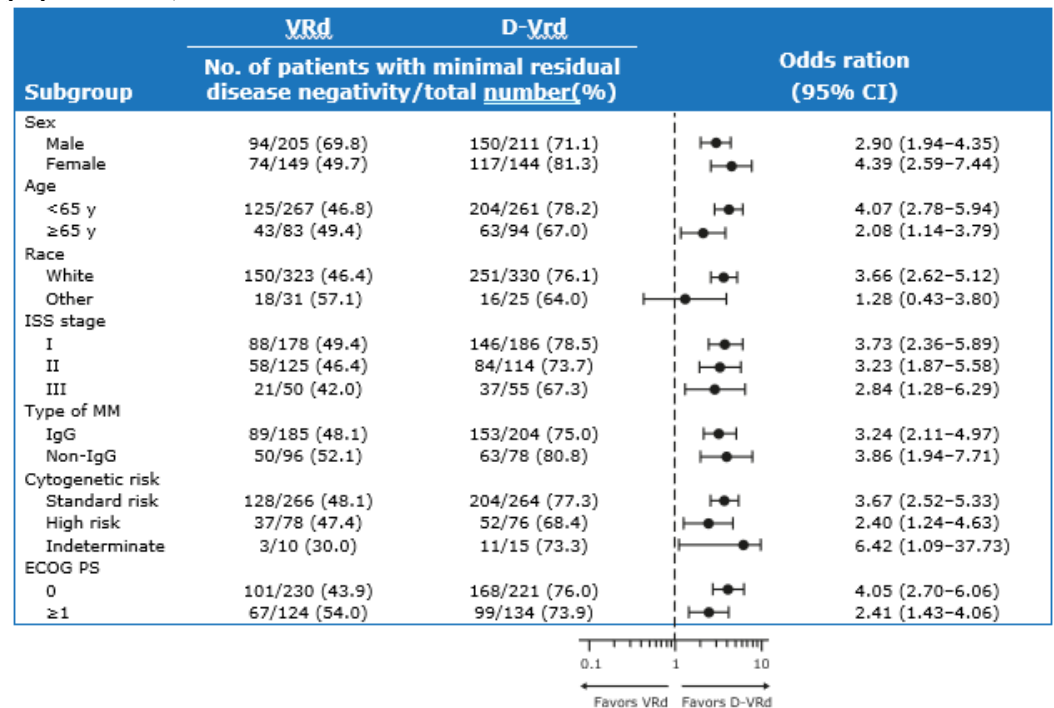
- Üldine MRD-negatiivsuse määr 10^{-5} oli oluliselt kõrgem D-VRd → D-R rühmas võrreldes VRd → R rühmaga (75,2% vs. 47,5%; OR: 3,4 [95% CI: 2,47–4,69]; kahepoolne $p < 0,0001$) (kolm neljandikku patsientidest vs vähem kui pool patsientidest)
- Enam kui kaks korda rohkem patsiente saavutas sügava MRD vastuse mis tahes ajahetkel 10^{-6} läve juures D-VRd induktsiooni ja konsolideerimise ning D-R säilitusravi, kui VRd induktsiooni ja konsolideerimise ning R säilitusravi rühmas (65,1) . % vs. 32,2% [OR]: 95% CI: 2,90–5,43

Joonis. 6



- Kõik eelnevalt määratletud alarühmade analüüsid eelistasid ravi D-VRd → D-R-ga võrreldes VRd → R-ga, sealhulgas kliiniliselt olulised alarühmad vanuse, ISS-i staadiumi, tsütogeneetilise riski ja algtaime ECOG skoori alusel.

Joonis 7: MRD-negatiivsuse määra alarühma analüüs (10^{-5} ; PERSEUS, ITT populatsioon)

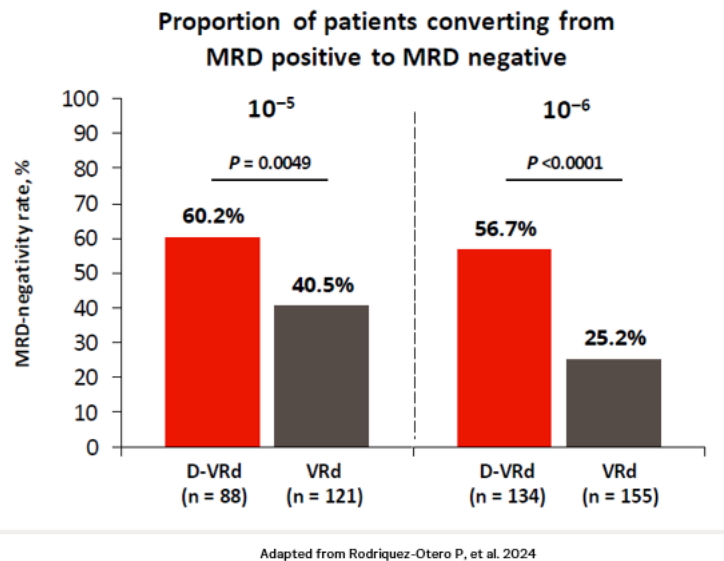


CI = confidence interval; CR = complete response; D-VRd = daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IgG = immunoglobulin G; ISS = Internation Staging System; ITT = intent-to-treat; MM = multiple myeloma; MRD = minimal residual disease; PS = performance score; VRd = bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone

Patsientidel, kes said D-VRd induktiooni ja konsolideerimist, millele järgnes D-R säilitusravi, jätkus ravivastus süvenemisega pärast konsolideerimist, mis näitab, et D-R säilitusravi mitte ainult ei säilitanud, vaid parandas ka patsientide ravitulemusi.

Patsientide seas, kes olid konsolideerimise lõpus MRD-positiivsed, kahekordistus säilitusravi ajal MRD-negatiivsuseks muundumine DVRd puhul, millele järgnes DR vs VRd, millele järgnes R (10^{-6} : 56.7% [n=134]; 10^{-5} : 60.2% [n=88]) compared to the VRd + R group (10^{-6} : 25.2% [n=155]; 10^{-5} : 40.5% [n=121]). Veelgi enam, 31,3% (n=134) MRD-positiivsetest patsientidest, kes said D-R säilitusravi, muutusid püsivaks MRD-negatiivsuseks lävel 10^{-6} versus 10,3% (n=155) MRD-positiivsetest patsientidest, keda raviti säilitusraviks R-ga.

Joonis 8.



Enamus patsiente, kes said D-VRd induktsiooni ja konsolideerimist, ning D-R säilitamist, saavutas püsiva MRD-negatiivsuse vähemalt 12 kuu jooksul ja suutsid vastavalt protokollile säilitusravi lõpetada.

Hoolimata kliinilisest vastusest oli MRD-negatiivsuse määr D-VRd induktsiooni ja konsolideerimise, ning D-R säilitamise korral märkimisväärselt kõrgem kui VRd induktsiooni ja konsolideerimise ning R säilitamise korral (10^{-5} [76,3% vs. 49,4%; OR: 3,35; 95% CI: 2,42–4,62; $p < 0,0001$]; 10^{-6} [65,1% vs. 32,2%; OR: 3,97; 95% CI: 2,90–5,43; $p < 0,0001$]); see kehtis kõikidel uuritud ajavahemikel (12, 18, 24, 30 ja 36 kuud). Nelja aasta pärast oli enam kui kaks korda rohkem patsiente, kes olid läbinud D-VRd induktsiooni ja konsolideerimise ning D-R säilitamise, säilitanud MRD-negatiivsuse vähemalt 12 kuu jooksul võrreldes patsientidega, kes said VRd induktsiooni ja konsolideerimist, ning R säilitamist (10^{-5} : 64,8% vs. 29,7%).

Rohkem kui pooled (59%) patsientidest, kes alustasid D-R säilitusravi, suutsid DARA teraapia lõpetada, saavutades püsiva \geq CR ja MRD-negatiivsuse \geq 12 kuu jooksul (vastavalt protokollile). Nendest patsientidest 94% säilitas piisavalt sügava vastuse, et DARA-d uuesti mitte alustada. Püsiva MRD-negatiivsuse tõttu oli 64% patsientidest, kes said D-VRd, millele järgnes D-R, paindlikkus DARA lõpetamiseks pärast \geq 24 kuud säilitamist. Vastavalt protokollile lubati patsientidel DARA uuesti alustada, kui MRD-negatiivsus kadus, kuid ainult 1% ($n=2$) pidi seda tegema

Üldine elulemus - OS (peamine teisene tulemusnäitaja)

- 47,51-kuulise jälgimisperioodi mediaaniga on üldise elulemuse andmed ebaküpsed, mediaan OS-i ei saavutatud kummaski ravirühmas (surmade koguarv uuringus: 78 [D-VRd induktsioon ja konsolideerimine ning D-R säilitusravi: 34 {9,6%} vs VRd induktsioon ja konsolideerimine ning R säilitusravi: 44 {12,4%}])
- Analüüs näitas suundumust kasuliku D-VRd \rightarrow D-R raviefekti poole võrreldes VRd \rightarrow R-ga, mille hinnanguline HR on 0,73 (95% CI: 0,47–1,14)

	<p>PFS2</p> <ul style="list-style-type: none"> • D-VRd → D-R seostati PFS2 olulise paranemisega võrreldes VRd → R-ga (HR: 0,68 [95% CI: 0,46–1,01]; nominaalne kahepoolne p=0,0529). Analüüsi ajal oli D-VRd → D-R rühmas 42 (11,8%) PFS2 sündmust, võrreldes VRd → R rühmas 58 (16,4%) sündmusega.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhisuse andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	Vere- ja lümfisüsteemi häired (neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, lümfopenia, leukopeenia), infektsioonid (ülemiste hingamisteede infektsioon, pneumoonia, bronhiit, COVID-19), vähenenud söögiisu, unetus, närvisüsteemi häired (perifeerne sensoorne neuropaatia, peavalu), köha, düspnoe, seedetrakti häired (kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine), nahalööve, seljavalu, liigesevalu, lihasspasmid, kurnatus, perifeersed tursed, pürektsia, asteenia
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Infektsioonid (kuseteede infektsioon, gripp, sepsis), hüpogammaglobulineemia, hüperglükeemia, hüpokaltseemia, dehüdratatsioon, paeringlus, paresteesia, sünkoop, kodade virvendus, hüpertensioon, kopsuturse, pankreatiit, kihelus, lihaste ja luustiku valu rindkere piirkonnas, külmavärinad, süstekoha reaktsioonid
Rasked kõrvaltoimed	Infektsioonid - kõikides uuringutes oli kõige sagedamini teatatud 3. või 4. astme infektsiooniks pneumoonia.
Võimalikud tüsistused	IR (infusioonireaktsioonid)
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
Eesti hematoloogidel on kogemus daratumumabi riski minimeerimise lisameetmete osas.	
<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, hüpoktsia, 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</p>	

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).

Daratumumab võib võimendada baasravi poolt indutseeritud neutropeeniat ja trombotsütopeeniat. Ravi ajal tuleb regulaarselt jälgida täisvere analüüsi vastavalt baasravide tootjapoolsetele juhiste. 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.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

DVRd kombinatsiooni Euroopa Ravimiameti müügiluba saadi 21. oktoober 2024. Antud kombinatsioon on soodustatud Saksamaal, Austrias ja Hollandis.

Daratumumab on 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.

Lisaks on daratumumab soodustatud ja kättesaadav amüloidoosi näidustusel järgmistes riikides Euroopas:

- UK, Soome, Rootsi, Prantsusmaa, Hispaania, Itaalia, Saksamaa, Kreeka, Belgia, Austria, Rumeenia 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. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu
Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaelgitus / märkused
VRd	Teenus 317R koos lenalidomiidiga	

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Ravijuhise nimi	Ravi-juhise	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soo-
		Soovitused taotletava teenuse osas	

	ilmu- mise aasta	<i>Soovitud alternatiivse raviviisi osas</i>	vituse aluseks oleva tõendus- põhisuse tase
1. EHA-ESMO kliinilised ravijuhendid	2021	<p>Ravisoovitud NDMM-iga patsientidele vastavalt nende sobilikkusele siirdamiseks:</p> <pre> graph TD A[Eligibility for ASCT] -- Yes --> B[Induction First option: VRd [I, B] DaraVTD [I, A] If first option is not available: VTD [I, A] VCD [I, B]] A -- No --> C[First option: DaraRd [I, A] DaraVMP [I, A] VRd [I, A] If first option is not available: VMP [I, A] Rd [I, A]] B --> D[200 mg/m² melphalan [I, A] followed by ASCT [I, A]] D --> E[Lenalidomide maintenance [I, A]] </pre>	Daratumumabi sisaldavate ravi- kombinatsioon ide tugevus ja soovituse tase: IA

5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Daratumumabi lisamine olemasolevatele raviskeemidele pikendab hulgemüeloomiga patsientide progressioonivaba elulemust ja enamatel patsientidel saavutatakse negatiivne mõõdetava jääkhaiguse määr (*minimal residual disease (MRD) negativity*) võrreldes kontrollgruppidega.

MM on haruldane hematoloogiline vähk, mis areneb luuüdis. 2022. aastal oli Euroopa juhtude arv 50 092, mis moodustas 10% kõigist hematoloogilistest pahaloomulistest kasvajatest. 40–47% NDMM (*newly diagnosed multiple myeloma*) patsientidest on siirdamiseks sobilikud (TE, *transplant eligible*).

Keskmine progresseerumisvaba elulemus (PFS) TE NDMM patsientidel on 50–67,5 kuud standardravi (SoC) VRd, millele järgneb R säilitusravi (VRd + R) korral. Vaatamata sellele jääb NDMM ravimatuks, mediaan eluiga on umbes kuus aastat. Kuigi 21% TE NDMM patsientidest vajab ainult ühte raviliini, vajavad enamik patsiente mitmeid raviliine, kuna peaaegu kõik patsiendid lõpuks progresseeruvad. Iga järgnev ravirida halvendab tervisega seotud elukvaliteeti (HRQoL) ja kulud suurenevad, rõhutades tõhusa esmase ravi vajadust, mis viib haiguse progresseerumise viibimise, vähendab rahalisi kulusid ja säilitab patsiendi heaolu.

Esmase ravi eesmärk TE NDMM patsientide jaoks on tagada sügav ja püsiv ravivastus ellujäämise pikendamiseks, maksimeerides samas patsiendi HRQoL. Siiski on praegused ravimeetodid TE NDMM patsientidele seotud raskete kõrvaltoimetega ning nad ei viivita haiguse progresseerumist lõppseisundini. PERSEUS juhuslikult jagatud, mitmekeskne, avatud faasi 3 uuringus võrreldi D-VRd induktsiooni ja konsolideerimise, millele järgnes D-R säilitusravi (D VRd + D-R) VRd + R-ga NDMM-iga TE patsientidel:

- D-VRd + D-R näitas TE NDMM-is enneolematut efektiivsust: 58% haiguse progresseerumise või surma riski vähenemine võrreldes VRd + R-iga ([HR]: 0,42; 95% usaldusvahemik [CI]: 0,30–0,59; $p < 0,001$). D-VRd + D-R-i jaoks oli positiivne üldine elulemuse (OS) trend võrreldes VRd + R-iga (HR: 0,73; 95% CI: 0,47–1,14).
- D-VRd + D-R põhjustas sügava ja püsiva ravivastuse: Kolm neljandikku patsientidest saavutasid minimaalset jääkhaigust (MRD) negatiivsuse (10^{-5}) D VRd + D-R-i kombinatsiooniga. Kaks kolmandikku D-VRd + D-R patsientidest suudsid vastavalt protokollile DARA säilitusravi lõpetada.
- D-VRd + D-R oli patsiendid hästi talutav: D-VRd + D-R-l oli sarnane ohutuse profiil VRd + R võrreldes. Uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud. Patsiendid kogesid HRQoL, füüsilise funktsioneerimise, valu ja väsimuse paranemist säilitusravi ajal.

Kaudsed ravivõrdlused (ITC-d) näitasid, et sügavaid vastuseid saavutanud patsientide osakaal oli D-VRd + D-R puhul kuni neli korda kõrgem (\geq CR D-VRd + D-R vs D-VTd + Obs: 4,27 [95% CI: 3,37–5,58]). Lisaks vähendas D-VRd + D-R progresseerumise või surma riski kuni 83% võrreldes teiste ravimeetoditega.

Taotluse eesmärk on parandada tõenduspõhiste ravivõimaluste kättesaadavust hulgimüeloomiga patsientide parimaks võimalikus raviks Eestis läbi DVRd ravikombinatsiooni lisamise EHK poolt rahastatavate haiglateenuste hulka (lisaks hetkel teatud rakendustingimustel rahastatud kombinatsioonile D-Vd ja D-Rd). MM ravi on kompleksne, arvestada tuleb mitmete muutujatega, mh haiguse iseloomuga, patsiendi vanuse ja tervisliku seisundiga, kaasuvate haigustega, patsiendi sobilikkusega siirdamiseks, samuti on võtmetähtsusega hulgimüeloomi riskitase vastavalt geenianalüüsile. Viimastel aastatel on hulgimüeloomiga patsientide ravivalikud arenenud kiiresti tänu lisandunud teadusandmetele uute ja tõhusate ravimite ja nende kombinatsioonide kohta. Daratumumabi lisamine hulgimüeloomi ravikombinatsioonidele parandab ravi efektiivsust ja seeläbi pikendab aega haiguse progressioonini.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Daratumumabi manustatakse süstelahusena annuses 1800 mg.

Skeem	Annustamiskava		Annuseid kokku
	Nädalad	Sagedus	
DVRd	Induktsioon:		
	1. kuni 8. nädal	1 kord nädalas	8
	9. kuni 16. nädal ^a	iga 2 nädala järel	4
	Ravipaus suure annusega kemoterapia ja ASCT jaoks		
	Konsolidatsioon:		
	17. kuni 24. nädal ^b	iga 2 nädala järel	4
	Säilitusravi:		

	Alates 25. nädalast ^c	iga 4 nädala järel	
<p>a Iga kahe nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 9. nädalal. b 17. nädal vastab ravi taasalustamise ajale pärast ASCT-st taastumist. c Ravi DARZALEX[®]iga võib lõpetada patsientidel, kes on saavutanud MRD-negatiivsuse, mis on püsinud 12 kuud, ja on saanud säilitusravi vähemalt 24 kuud.</p>			
<p>Induktsiooni ja konsolidatsiooni perioodidel peab manustama deksametasooni annuses 40 mg iga 28-päevase tsükli päevadel 1...4 ja 9...12 (tsüklid 1...6).</p>			
<p>7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks</p>			
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		
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>			
<p>Personali väljaõppe 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.</p>			
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>			
<p>Teenuse osutamise kogemus on olemas (vt 8.1 all), mõlemad raviastutused (vt 8.4 all) on valmis teenust osutama.</p>			

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis			
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah, teenuse 238R raames on olemas kogemus daratumumabi sisaldavat raviskeemidega. Uute raviskeemide puhul täiendavat erisust teenuse osutamises (va meditsiiniline väljund) ei eelda.		
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2019		
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes		2022	2023
	Isikute arv	65	82
	THT kordi	661	913
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	SA Tartu Ülikooli Kliinikum SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla		
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	238R		
8.6 Ravi tulemused Eestis	Senised ravitulemused daratumumabi sisaldava raviskeemiga on ootuspärased ning vastavuses ravijuhistes ning kliinilistes uuringutes avaldatud andmetega.		

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Manustamiste arv aastate lõikes:		
		1. aasta	≥2. aasta
	DVRd	18	12
1 patsiendi 1. aasta ravi - 16 doosi (induktsioon + konsolidatsioon) + tüvirakkude mobiliseerimine + siirdamine (kokku 4 kuud) + 2 doosi säilitusravi = kokku 18 doosi daratumumabi 1 patsiendi 1. aasta säilitusravi - 12 x 1 = 12 doosi daratumumabi			
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
DVRd skeem siirdamiseks sobilikud patsiendid NDMM			
1. aasta	35		453
2. aasta	68		836
3. aasta	99		1214
4. aasta	128		1570
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>			
Müeloomiauditi kohaselt said 2 aasta jooksul esmasiirdamise 65 patsienti (ca 32-33 patsienti aastas). Patsientide arvu on hinnatud mõlema kekuse (SA PERH ja SA TÜK) 2021-2024. aastate reaaleluliste			

andmete põhjal, nimelt Tartu Ülikooli kliinikumis on 34 esmasiirdatud hulgimüeloomi patsienti, Põhja-Eesti Regionaalhaiglas vastavalt 81 patsienti. Ekspertkolleegium hindas DVRd ravile sobilike patsientide arvuks 35 patsienti aastas.

Patsientide arvu muutuse tingivad aastate lõikes lisanduvate patsientide hulk ja ravi foonil progresseeruvate patsientide hulk; induktsioon ja konsolidatsioonravi ajal vajab patsient kokku 16 doosi daratumumabi, säilitusravi foonil manustatakse daratumumabi 1x kuus (kokku 12 korda aastas)

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

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

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või Tervishoiuteenused päevaravis 3075 või Sisehaigused 2065.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Eriarsti korduv vastuvõtt 3004 või Tervishoiuteenused päevaravis 3075 või Sisehaigused 2065.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	Uus teenus asendab osaliselt olemasolevaid raviskeeme.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	Teenuse laiendamine ei tähenda uute ravijuhtude lisandumist.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u>	Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal.</u>	Samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on väga individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad.

<i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju 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 töövõimetusetasemele taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetusetasemele alternatiivse raviviisi korral?	-

11. Kulud ja kulutõhusus		
11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus		
Esitab ravimitootja.		
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 DVRd kombinatsioon sai müügiloa 24. oktoober 2024, siis kulutõhuse hinnangud teistest riikidest puuduvad.		
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Ei oma omaosalust.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel).</i>	Teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev bioloogilise ravi ja ravitüsistuse kõikides üksikasjades, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus	Ei
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.

Koodiga 238R tähistatud teenus sisaldab daratumumabi, mida kasutatakse kombinatsioonis lenalidomiidi **ja**/või bortesomiibiga hulgimüeloomi esimese või teise valiku ravis.

13. Kasutatud kirjandus

Johnson & Johnson Innovative Medicine. MMY3014 (PERSEUS) Clinical Study Report (Data on File). 2024 Jan.

Johnson & Johnson Innovative Medicine. PERSEUS Protocol (Data on File).

Rodriguez-Otero P et al. Presented at ASCO Annual Meeting; May 31-June 4, 2024; Chicago, IL, USA

Rodriguez-Otero P, Moreau P, Dimopoulos MA, Beksac M, Perrot A, Broijl A, et al. S201 Daratumumab (DARA) + bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (VRd) in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): analysis of minimal residual disease (MRD) in the PERSEUS trial. In Chicago, USA; 2024

Sonneveld P et al. Presented at: the 65th ASH Annual Meeting and Exposition; December 9-12, 2023; San Diego, CA, USA.

Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Phase 3 Randomized Study of Daratumumab (DARA) + Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) Versus Vrd Alone in Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Who Are Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT): Primary Results of the Perseus Trial. Blood. 2023 Nov 21;142(Supplement 2):LBA-1-LBA-1.

Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2024 Jan 25;390(4):301–13.

Sonneveld P, Mateos MV, Alegre A, Facon T, Hulin C, Hashim M, et al. Impact of Modified Thalidomide Dosing in Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Transplant-Eligible: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. Blood. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):4739–4739.

Vähiregister:

https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/?tablelist=true (külastatud 11.11.2021)

Epidemioloogia, ravijuhised, MRD

Kazandjian, D. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. Semin Oncol. 2016 December ; 43(6): 676–681. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5283695/>

Dimopoulos et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2021, vol 32, issue 3, p309-322

[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43169-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext)

Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Hemasphere*. 2021 Feb;5(2):e528.

Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson LD, Baljevic M, Baz R, et al. Multiple Myeloma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023 Dec;21(12):1281–301.

Avet-Loiseau et al. Minimal Residual Disease Status as a Surrogate Endpoint for Progression-Free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Studies: A Meta-analysis, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020 Jan; 20 (1):e30-e37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31780415/>

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>	