

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Ravikuur daratumumabiga kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1282
Kuupäev	29.12.2017

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

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse näidustused on õiged, Eesti oludes põhjendatud ja asjakohased.

Euroopa Raviamet andis heakskiidu teenuses toodud näidustusele 23.02.2017 (1). Euroopa Komisjon kinnitas näidustuse 28.04.2017 (2). Euroopa Raviameti hinnangu kohaselt ületab müeloomi ravis daratumumabi, bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsioonravist saadav kasu raviga kaasnevad riskid. Kokkuvõtvalt leiavad Euroopa Raviamet ja Euroopa Komisjon, et hinnatava teenuse näidustus annab müeloomihaigetele kliinilise kasu. Eesti olud ei erine Euroopa Liidu oludest.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses on esitatud põhjalik ülevaade müeloomtõve definitsioonist, olemusest, klassifikatsioonist, sümptomitest, esinemissagedusest Eestis ja maailmas. Esitatud müeloomtõve esmasjuhtude statistika – Eestis diagnoositakse ligikaudu 75 müeloomtõve esmasjuhtu aastas – on asjakohane, tõene ja eraldi veel rõhutades haigestub Eestis müeloomtõvesse tõepoolest naisi rohkem kui mehi (3). Vastandina Eestile, esineb avaldatud andmete kohaselt maailmas müeloomõbe meestel rohkem, kui naistel (4). Samuti on tõene taotluses esitatud keskmine vanus müeloomtõvesse haigestumisel ~70 aastat. Taotluses on detailselt välja toodud hetkel Eesti Haigekassa poolt rahastatud müeloomtõve raviskeemid ja raviliinide järjekord.

Ekspertdina rõhutan, et müeloomihaigete elumus Eestis ei vasta avaldatud andmete kohaselt kaasaegse ravi võimalustele. Taotluses on välja toodud, et Eestis on müeloomihaigete elumus 3-5 aastat haiguse diagnoosimisest. Vastavalt Tervise Arengu Instituudi andmetele oli müeloomihaigete keskmine 5. aasta elumuse määr aastatel 2010-2014 33-34% (3,5). See tähendab, et müeloomihaigete keskmine elumus oli alla 5 aasta. Alates diagnoosimisest oli 5. aasta möödudes elus 33%-34% müeloomihaigetest. Samas aastatel 2008-2010 oli müeloomihaigete 5. aasta elumuse määr Saksamaal 53,8% ja Ameerika Ühendriikides 53,2% (6). Seega on Eestis müeloomihaigete elumus 20% väiksem, kui Ameerika Ühendriikides ja Euroopas. Ekspertdina saan nimetada selle vahe põhjuseks olulisi piiranguid müeloomihaigete ravi rahastamisel.

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

Taotlus põhineb III faasi kliinilisele uuringule CASTOR (7), kus müeloomtõve patsiendid, kes olid saanud vähemalt ühe raviliini, randomiseeriti uuringuharudesse bortesomiib-deksametasoon (kontrollgrupp) ja daratumumab-bortesomiib-deksametasoon (eksperimentaalgrupp). Mõlemas uuringugrupis oli uuritavaid eelnevalt ravitud keskmiselt 2 raviliiniga. Hetkel võib Eestis bortesomiib-deksametasoon raviskeemi kasutada müeloomihaigetel nii esmasliini ravis kui ka hilisemates raviliinides.

CASTOR uuringu esmased tulemused publitseeriti keskmise 7,4 kuu jälgimisperioodi põhjal (7). Taotluses välja toodud põhilised ravi efektiivsustulemused põhinevad Ameerika Hematoloogide Assotsiatsiooni 2017.a Aastakongressi (ASH 2017) abstraktide andmete põhjal, mis põhinesid keskmise 19,4 kuu jälgimisperioodi tulemustel (8,9).

CASTOR uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressiooni-vaba elumus (PFS). Kontrollgrupis oli PFS 7,2 kuud. Eksperimentaalses grupis jälgimisaja jooksul mediaanini – 50% PFS elumumäärani ei jõutud ehk uuritavad elasid kauem. 12 kuul olid progressioonivabad 60,7% uuritavatest eksperimentaalgrupis ja 26,9% kontrollgrupist (vahe 33,8%). Statistilistelt näitajatelt oli HR 0,39 (95% konfidentsiaalsuse intervalliga 0,28-0,53) ja p väärtus $<0,001$. Ekspertdina kinnitan, et nii HR, 95% konfidentsiaalsuse intervall ja p väärtused on CASTOR uuringus kliiniliselt olulised ning väga olulise kaaluga.

Jätkuuuringus (8) oli uuritavaid jälgitud keskmiselt 19,4 kuud. PFS oli eksperimentaalgrupis 16,7 kuud ja kontrollgrupis 7,1 kuud, HR 0,31 (95% konfidentsiaalsuse intervalliga 0,24-0,39), $p <0,0001$. Kui analüüsiti ainult neid uuritavaid, kes olid eelnevalt saanud ühe raviliini, siis eksperimentaalgrupis 50% PFS määrani ei jõutud, uuritavad elasid kauem. Kontrollgrupis oli PFS 7,9 kuud, HR 0,19 (95% konfidentsiaalsuse intervalliga 0,12-0,29), $p <0,0001$. Statistiline analüüs näitab olulist vahet eksperimentaalgrupi kasuks, mis on ka kliiniliselt oluline (8). Jätkuuuringus esitati veel kaks kliiniliselt olulist efektiivsusnäitajat. Esiteks vaadeldi PFS2, kuhu arvatati ka progressiooni tõttu järgneva raviliini efektiivsus. See analüüs näitas, et eksperimentaalgrupis säilib PFS eelis ehk nendel patsientidel kellel ravi alustati daratumumab-bortesomiib-deksametasoon kombinatsiooniga, säilis PFS eelis sõltumata järgnevast ravist, HR 0,56 (95% konfidentsiaalsuse intervalliga 0,40-0,78) ja p väärtus $=0,0005$. Teiseks vaadeldi minimaalset residulaaset haigust (MRD, ingl k. minimal residual disease). Eksperimentaalses grupis saavutati 4 korda enam MRD negatiivne seisund. Eksperimentaalses grupis saavutati MRD negatiivsus 19%-l ja kontrollgrupis 4%-l uuritavatest, $p <0,0001$. MRD tasemel 10^{-5} saavutati eksperimentaalgrupis 12%-l ja kontrollgrupis 2%-l, $p <0,0001$. MRD taseme 10^{-5} saavutamine pikendas PFS-i. Seega MRD negatiivsus tagab pikema PFS-i, ehk annab suurema kliinilise kasu. Kontrollgrupis vajasid uuritavad järgmist raviliini keskmiselt 9,7 kuu möödudes, kusjuures keskmise määrani eksperimentaalses grupis ei jõutud. Statistiliselt HR 0,30 (95% konfidentsiaalsuse intervalliga 0,23-0,39) ja p väärtus $<0,0001$. Teisiti väljenduna kestab eksperimentaalses grupis ravivastus kauem, mis on statistiliselt väga oluline ning mis omakorda kinnitab PFS ja MRD efektiivsusnäitajate tulemusi. Jätkuuuringus hinnati veel üldist elumust (9). Jälgimisaja 19,4 kuu jooksul ei ületanud surmlõpped nii eksperimentaal-, kui kontrollgrupis 50% määra, mis näitab, et uuritavaid on vaja jälgida pikemalt. Eksperimentaalses grupis suri 59 uuritavat 251-st (23,5%) ja kontrollgrupis 75 uuritavat 247-st (30,4%). Kui analüüsiti 24 kuu üldist elumust uuritavatel, kes olid saanud eelnevalt vaid ühe raviliini, siis eksperimentaalses grupis oli üldine elumus oluliselt parem (82%) kontrollgrupi uuritavate elumusest (65%). Vahe on 17%, mis oli ka statistilises analüüsis oluline, HR 0,46 (95% konfidentsiaalsuse intervalliga 0,24-0,89).

Uuringu teised tulemusnäitajad VGPR, CR, ORR ja OS põhinevad CASTOR jätkuuuringu publikatsioonidel (8,9). Kõik teised tulemusnäitajad olid eksperimentaalgrupis paremad. Eksperimentaalgrupis oli statistiliselt oluliselt parem üldine ravivastus, mis saavutati 84% - l uuritavatest. Kontrollgrupis saavutati üldine ravivastus 63%-l uuritavatest, $p <0,0001$.

Uuringu ohutusest võib välja tuua, et ravi katkestati ravi kõrvaltoimete tõttu praktiliselt võrdselt - 10%-l eksperimentaalses grupis ja 9%-l kontrollgrupis (8). Seetõttu võib järeldada, et daratumumabi lisamine bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsioonravile on ohutu. Ohulisemad kõrvaltoimed esinesid vastavalt eksperimentaalgrupis ja kontrollgrupis järgnevalt – trombotsütopeeniat (46% vs 33%), aneemia (15% vs 16%) ja neutropeeniat (14% vs 5%). Uusi ootamatuid kõrvaltoimeid uuringus ei leitud (8).

Kuigi taotlus ei käsitle diagnostilist uuringut, eksperdina ei näinud olulisi puudujääke uuringu ohutuse, täpsuse, spetsiifilisuse ja sensitiivsuse osas. Eksperimentaalgruppi randomiseeriti 251 uuritavat, ravi vastavalt protokollile sai 243 uuritavat, ükski uuritav ei kadunud jälgimise käigus ja statistilisse analüüsi kaasati kõik 251 uuritavat, kes randomiseeriti. Kontrollgruppi randomiseeriti 247 uuritavat, ravi vastavalt protokollile sai 237 uuritavat, ükski uuritav ei kadunud jälgimise käigus ja statistilisse analüüsi kaasati kõik 247 uuritavat, kes randomiseeriti.

Daratumumabi võib vastavalt Euroopa Ravimiameti näidustusele kombineerida peale 1. raviliini ka lenalidomiidi ja deksametasooniga (POLLUX uuring) (10), kuid kuna uuritavate populatsioon erines CASTOR ja POLLUX uuringus, siis siinkohal eraldi POLLUX uuringut analüüsida ei ole asjakohane. Näiteks oli POLLUX uuringus keskmine eelnev ravikuuride arv 1, kuid CASTOR uuringus oli 42% uuritavatest saanud eelnevalt ravi lenalidomiidiga ja keskmiselt oli teostatud eelnevalt 2 ravikuuri. POLLUX uuringu tulemusi käsitletakse detailselt Eesti Hematoloogide Seltsi taotluses nr 1283 "Ravikuur daratumumabiga kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga hulgemüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri" (11).

Daratumumabi efektiivsuse hindamiseks on teostatud võrgustik-metaanalüüs, mis näitas, et daratumumabi kombinatsioon kas bortesomiibi ja deksametasooniga või lenalidomiidi ja deksametasooniga annab peale 1. raviliini müeloomihaigetele kõige pikema PFS-i väikseima tõenäosusega müeloomitõve progressiooniks või suremisriskiks (12).

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

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	
---	--

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed ravi võimalike tüsistuste ja kõrvaltoimete ning nende ravi kohta on asjakohased ja tõesed. Peamised hematoloogilised kõrvaltoimed on trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia ja lümfopeenia, mille ravimine kuulub hematoloogia kompetentsi juurde. Peamised mitte-hematoloogilised kõrvaltoimed on perifeerne sensoorne neuropaatia, kõhulahtisus, ülemiste hingamisteede infektsioonid, väsimus, kõha, kõhukinnisus, düspnoe, unetus, perifeersed tursed, asteenia, palavik, kopsupõletik ja hüpertensioon (7). Daratumumab põhjustab monoklonaalse antikehana infusioonireaktsioone, mille esinesmissagedus ja ravi on detailselt ja asjakohaselt taotluses esitatud.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed on detailselt välja tootud hinnangu punktis nr 3. Ameerika Ühendriikides on daratumumabi ravikombinatsioonid retsidiveeruva ja refraktaarse müeloomi ravis väga olulisel kohal (personaalne kommunikatsioon). Lisaks on Ameerika Ühendriikide Ravimiamet (FDA, ingl k. Food and Drug Administration) andnud loa 2018.a mais daratumumabi esmasliini raviks kombinatsioonis bortezomüib-melfalaan-prednisooniga müeloomihaigetele, kellele ei sobi ravis autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine (13). Saksamaal on Daratumumab heaks kiidetud ja ravil kasutuses alates 2016.a maist, s.o. kaks aastat tagasi (14).

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotlus põhineb otsesel III faasi randomiseeritud uuringul (7,8,9). Taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on taotluses adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega on korrektne.

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

Taotluses on detailselt ja asjakohaselt kajastatud Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Seltsi (European Society of Medical Oncology, ESMO), Suurbritannia Hematoloogiastandardite Komitee (British Committee for Standards in Haematology, BCSH) ja Ühendkuningriigi Müeloomifoorumi (UK Myeloma Forum) ravijuhiseid. Lisaks on käsitletud Ameerika Ühendriikide Riikliku Vähivõrgustiku (US National Comprehensive Cancer Network, NCCN) ja Rahvusvahelise Müeloomi Töörühmi (International Myeloma Working Group, IMWG) ravijuhiseid. Eksperdina kinnitan, et müeloomi ravi on viimasel 5 aastal väga palju muutunud ja on veel muutumas. Seetõttu ei jõua ravijuhised alati käsitleda kaasaegset müeloomiravi adekvaatselt. Kõige paremini kajastub kaasaegne müeloomiravi Ameerika Ühendriikide NCCN ravijuhises, mis vaadatakse üle vähemalt 1 kord aastas. NCCN ravijuhises välja toodud raviskeemid annavad ravijuhise koostajate-ekspertide hinnangul müeloomihaigetele kliinilise kasu. NCCN ravijuhise eesmärgiks on tagada müeloomihaigetele juurdepääs kaasaegsetele ravimitele, mille kliiniline kasu on tõestatud (personaalne kommunikatsioon). NCCN ravijuhises on daratumumabi raviskeemid eelistatud raviskeemide loetelus refraktaarse ja retsidiveeruva müeloomi ravis (15). Oluline on veel taotluse hindamisel, et Eesti Haigekassa on teatanud nii suuliselt kui kirjalikult Eesti Müeloomiliidule, et Eestis saavad müeloomihaiged ravi kooskõlas NCCN ravijuhisega.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

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

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

- 9.1. Tervishoiuteenuse osutaja – taotluses on nimetatud tervishoiuteenuse osutajaks regionaalsed haiglad. Tulenevalt ülaltoodust, hinnangu punktist 8, on patsiendi jaoks kvaliteetsem ja asjakohasem, kui teenust saab osutada elukohale lähemal ning tervishoiu teenuse osutajaks kvalifitseervad ka Ida-Tallinna Keskhaigla, Pärnu Haigla ja Ida-Viru Keskhaigla. Teenust on võimalik osutada ka Kuressaare Haiglas, eriti arvestades väga suurt ajakulu regionaalsetesse haiglatesse jõudmiseks. Bussisõit Kuressaare bussijaamast Tallinna bussijaama võtab aega 4 tundi ja Tartusse bussijaama 6 tundi, sisuliselt kogu päeva. Müeloomihaigetel on väga tihti selja- ja luuvalud, mis raskendavad pikka transpordiaega ja see omakorda võib mõjutada haiguse kulgu negatiivselt.
- 9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp – taotluses on märgitud, et teenust saab osutada nii statsionaarselt kui päevaravis ambulatoorselt, mis on tõene.
- 9.3. Raviarve eriala – taotluses on nimetatud erialaks hematoloogia, mis on asjakohane.
- 9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks – Ei ole asjakohane, daratumumabi annustamine kestab haiguse progresseerumiseni. CASTOR uuringus said 79,8% uuritavatest ravi bortezomiibiga maksimaalse 8 tsüklit (7) ja keskmiselt peale bortezomiibi ravitsükli lõppemist kestis daratumumab ravi monoteerapiana 11,9 kuud (8,9).
- 9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus – regionaalsete haiglate personal sai väljaõppe patsientide põhise programmi (ingl. k., patient named program, NPP) raames. Riskiminimeerimise programmi materjalid on edastatud arstidele, õdedele ja verepankadele. Keskhaiglate ja Kuressaare Haigla personal vajab spetsiifilist väljaõpet. Müügiloa hoidja on traditsiooniliselt katnud väljaõppe maksumuse.
- 9.6. Teenuseosutaja valmisolek – regionaalsed haiglad on valmis teenust osutama, sest on saanud väljaõppe daratumumabi manustamiseks. Keskhaiglad ja Kuressaare Haigla on valmis teenust osutama peale spetsiifilise väljaõppe läbimist.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

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

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

Taotluses on prognoosi aluseks võetud patsientide arv aastas, kes alustavad ravi II raviliinis ja III ning hilisemates raviliinides. Enamasti on need patsiendid, kes on seni saanud ravi melfalaan-prednisoloon-talidomiid raviskeemiga või on progresseerunud lenalidomiidi ravi foonilt. Taotletav teenus lisaks bortesomiib-deksametasoon ravisse daratumumabi. Prognoos 15-20 infusiooni ühe patsiendi kohta aastas on usutav. Samuti on usutav prognoos, et 4. aastaks tõuseb daratumumabi infusioonide koguhulk 1500-1600 infusioonini aastas. Taotluses on korrektselt märgitud, et teenuse vajaduse prognoosimisel on arvestatud daratumumabi ravi kestvusega, mis põhineb CASTOR uuringu andmetel.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule.

Taotluses on märgitud tervishoiuteenuste kood 317R – bortesomiibi süste kood tervishoiuteenuste loetelus, mis on tõene. Arvel kajastuvad teenuse osutamise kordade arv võib erinevatel põhjustel varieeruda, kuid senise praktika põhjal võib väita, et teenust kajastakse igal arvel 1 kord.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule.

Alternatiivne teenus oleks traditsiooniline keemiaravi või senine ravi bortesomiibi ja deksametasooniga, mis kodeeridakse tervishoiuteenuste loetelus koodiga 317R. Müeloomtõve progresseerumisel peale bortesomiibi ravi, rahastatakse müeloomihaigetele Eestis hetkel ravi lenalidomiidiga

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

Taotluses on märgitud, et taotletav, teenus lisandub 317R teenusele alates II raviliinist, mis on tõene. Uus teenus annab võimaluse müeloomihaigetele elada koos haigusega kauem ja kvaliteetsemalt.

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

Taotluses on välja toodud, et teenuse kasutuselevõtmine ei tähenda uute ravijuhtude lisandumist. Hinnang on tõene, kuid teenusega kaasneb ravijuhule kallinemine daratumumabi hinna ja infusiooniga seotud kulude tõttu.

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

Taotluses on märgitud, et samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ja on individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad. Väide on asjakohane ning tõene. Väga raske on anda ka hinnangut, et missuguseid täiendavaid

tervishoiuteenuseid on vaja, kui taotletav teenus ei rakendu, näiteks suurem vajadus haiguse progressiooni tõttu alternatiivse keemiaravi ja/või kiiritusravi järel, töölt puudumise sagenemine või töökohalt lahkumine, valuravi jms.

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

Taotluses on välja toodud, et alternatiivse raviviisiga kaasnevad samaaegsed, järgnevad või eelnevad tervishoiuteenused sõltuvad patsiendi seisundist ning haiguse kulust ning on individuaalsed ega ei ole seetõttu siin äratoodavad. Väide on tõene ja asjakohane. Hinnangu andmise hetkel on bortesomiibi ja deksametasooni ravile järgnev Euroopa Ravimiameti poolt heakskiidetud ja Eesti Haigekassa poolt rahastatud raviliiniks lenalidomiid.

- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Taotluses on välja toodud, et müeloomtõbi on vanemaeliste haigus. Diagnoosimise hetkel on 2/3 patsientidest üle 65.a. vanad. Esitatud väide on tõene (3,4). Ravivastuse paranemisel ja pikemal kestmisel on oodata töövõime paranemist.

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

Taotlus sätestab, et ei oma omaosalust.

Täiendavad selgitused punktidele:

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

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

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

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

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

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

- 3) Kaire Innos, Tiit Aareleid. Vähielulemuse suurenemine Eestis aastatel 2010–2014 jätkus. *Eesti Arst* 2016; 95(6):366–372.
- 4) Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011 Mar 17;364(11):1046-60. doi: 10.1056/NEJMra1011442. Review.
- 5) http://www.tai.ee/images/Vähielulemus_Eestis_2010-14.pdf
- 6) Pulte D, Jansen L, Castro FA, Emrich K, Katalinic A, Holleczek B, Brenner H; GEKID Cancer Survival Working Group. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. *Br J Haematol*. 2015 Oct;171(2):189-96. doi: 10.1111/bjh.13537. Epub 2015 Jun 30.
- 7) Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schecter J, Amin H, Qin X, Deraedt W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P; CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038.
- 8) Andrew Spencer, Vania T M Hungria, Maria-Victoria Mateos, Ajay Nooka, Jane Estell, Wolney G Barreto, Paolo Corradini, Chang-Ki Min, Eva Medvedova, Piruntha Thiyagarajah, William Deraedt, Christopher Chiu, Jordan Schecter and Katja C. Weisel Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Castor. *Blood* 2017 130:3145.
http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/3145?sso-checked=true
- 9) Suzanne Lentzsch, Hang Quach, Asher A. Chanan-Khan, Noemi Horvath, Marcelo Capra, Roberto Ovilla, Jae-Cheol Jo, Ho-Jin Shin, Piruntha Thiyagarajah, Himal Amin, Tineke Casneuf, Pieter Sonneveld, Jordan Schecter and Vania T M Hungria. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: An Update of Overall Survival in Castor. *Blood* 2017 130:1852;
http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/1852
- 10) Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orłowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon SS, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, Lisby S, Khokhar NZ, O'Rourke L, Chiu C, Qin X, Guckert M, Ahmadi T, Moreau P; POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Oct 6;375(14):1319-1331.
- 11) https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2018/avalikustamiseks_1282_tautlus.pdf
- 12) Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2018 Mar;40(3):480-494.e23. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.01.014. Epub 2018 Feb 28. Review.
- 13) <http://www.oncnursingnews.com/web-exclusives/fda-approves-daratumumabvmp-for-firstline-treatment-of-multiple-myeloma>
- 14) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK469743/>
- 15) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf