

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	<i>Eesti Hematoloogide Selts</i>
1.2 Taotleja postiaadress	<i>Puusepa 8, 51014 Tartu</i>
1.3 Taotleja telefoninumber	<i>Tel: 7319569 Faks: 7319667</i>
1.4 Taotleja e-posti aadress	<i>ain.kaare@kliinikum.ee</i>
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	<i>Ain Kaare</i>
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	<i>Tel: 7319569</i>
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	<i>ain.kaare@kliinikum.ee</i>

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>	Hetkel puudub.
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Ravikuur daratumumabiga kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.
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 checked="" 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 type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

metoodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Vaatamata olemasolevate ravivõimaluste edenemisele on hulгимüeloom (MM) siiani ravimatu haigus ja kõigil patsientidel tekivad olemasolevate raviviiside rakendamisel lõpuks vältimatud retsidiivid. Daratumumab on uudne bioloogiline ravim MM raviks retsidiiveerunud/refraktaarse hulгимüeloomiga (RRMM) patsientidel, kes on saanud ≥ 1 eelnevat ravi. DRd parandab üldist elulemust (OS), progressioonivaba elulemust (PFS) ja ravivastust MM patsientidel, kes on varem saanud vähemalt ühte eelnevat. Veelgi enam, enamikul patsientidest säilib DRd-ravi ajal nende tervisega seotud elukvaliteet (HRQoL) ning esineb suundumus HRQoL paranemisele aja jooksul.

Taotluse eesmärk on lisada daratumumab juba olemasolevale kombinatsioonravile lenalidomiidi ja deksametasooniga hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri (II, III ja järgnevad raviliinid).

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 lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.

Ravikuur daratumumaabiga kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.

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

C90: Hulginine müeloom e hulгимüeloom 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.

Hulгимüeloom (müeloomtõbi) on B-rakuline lümfoproliferatiivne haigus, mis tekib plasmarakkude kлонаalse paljunemise tagajärjel. Haigusele on iseloomulik monoklonaalse paraproteiini või kergete ahelate esinemine veres ja/või uriinis, hüperkaltseemia, normaalsete immunoglobuliinide puudulik tootmine, neerupuudulikkus, lüütilised luukolded. Hulгимüeloomi esinemissagedus maailmas on 3–4 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas, moodustades selliselt ligikaudu 1% kõikidest pahaloomulistest kasvajatest. Sealjuures on tegemist teise sagedasima hematoloogilise kasvajaga, mis moodustab 10% aastas diagnoositud pahaloomulistest vere- ja lümfisüsteemi maliigsetest haigustest Iga-aastaselt diagnoositakse Eestis ca 75 hulгимüeloomi esmasjuhtu. Näiteks ulatus Eesti Vähiregistri andmetel 2014. aastal RHK-10 alusel C90 koodiga esmasdiagnoositute arv 86 juhuni, kaasates muuhulgas hulгимüeloomi, ekstramedullaarse plasmotsütoomi ja plasmarakkleukeemia diagnoosiga patsiendid.

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

PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi

			Vanuserühmad kokku
2000	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	49
2001	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	49
2002	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	54
2003	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	63
2004	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	48
2005	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	74
2006	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	58
2007	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	63
2008	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	63
2009	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	74
2010	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	75
2011	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	73
2012	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	75
2013	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	90
2014	Hulgimüeloom (C90)	Mehed ja naised	86

Suhteliselt harvaesineva haigusena on MM nii Ameerika Ühendriikides kui ka Euroopas loetud harvikaiguseks. Hulgimüeloomi 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 on sarnane meeste ja naiste vahel või esines suurem hulk esmasjuhtusid naiste hulgas. Hulgimüeloomi kulg võib olla varieeruv. Haiguse staadiumi määramisel on kasutusel rahvusvaheline klassifikatsioon 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 piknemisele ja elukvaliteedi paranemisele, jääb hulgimüeloom tänaseni ravimatuks haiguseks. Müeloomipatsientide keskmiseks elulemuseks on varasematel aastatel olnud 3-5 aastat.

Hulgimüeloomiga 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, mis näitab, et RRMM patsientide HRQoL on halvem kui MM varasemates staadiumites olevatel patsientidel.

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 kлонаalne proliferatsioon lüüdis. Ligikaudu 62%-l patsientidest esineb aneemia juba haiguse diagnoosimise ajal.

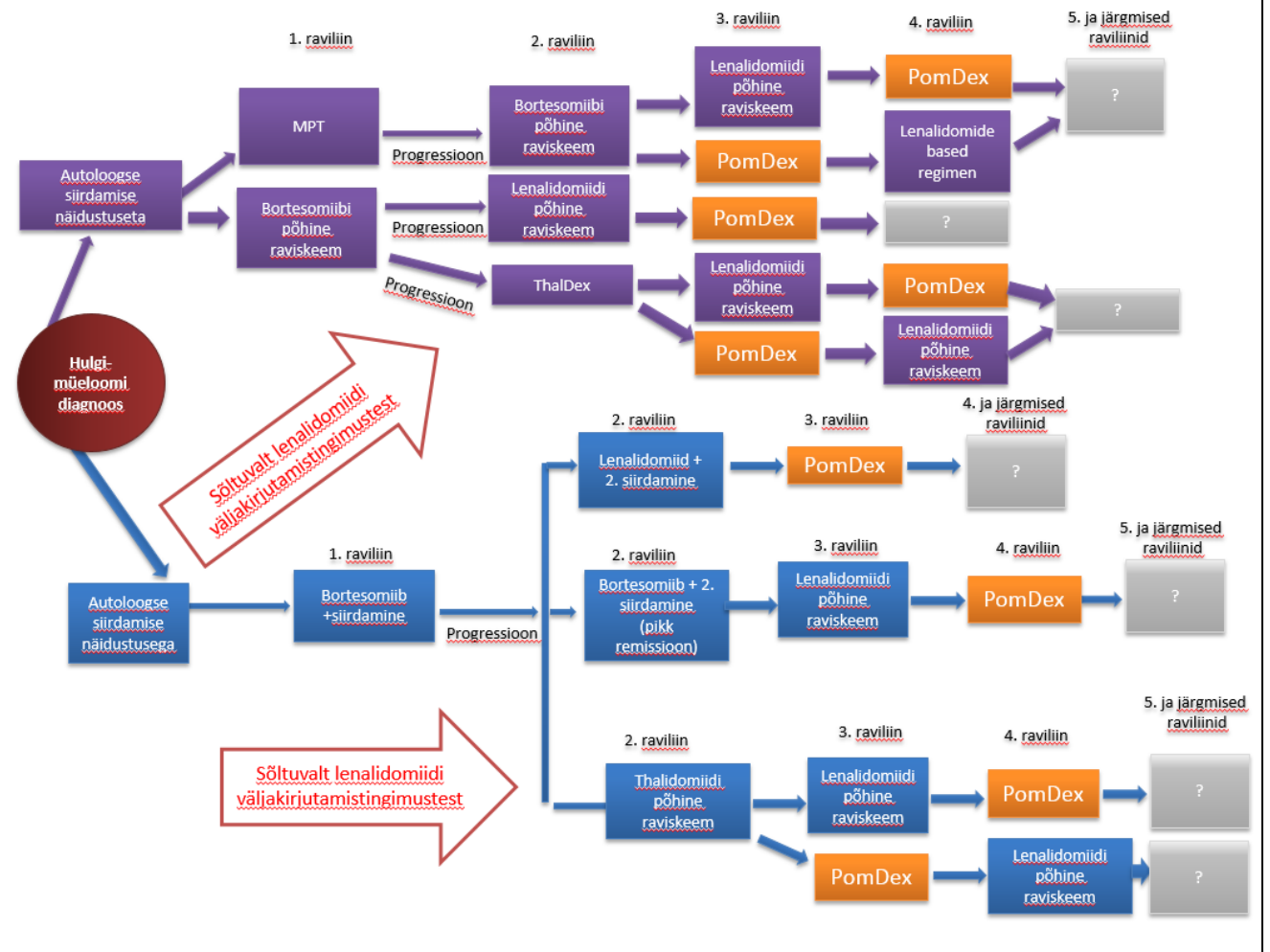
B: Luuhaigus on kõige sagedasem MM komplikatsioon, mis mõjutab ligikaudu 80% kuni 90% patsientidest. Kлонаalsete plasmarakkude invasioon ja ekspansioon lüüdist nõrgestab ja kahjustab luid, mis viib osteolüütiliste luukahjustusteni koos luumurdude, lülisamba kompressiooni, hüperkaltsemia ja osteoporoosiga.

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 lüüdi, pehmetes kudedes või elundites. Seda komplikatsiooni esineb ligikaudu 1% kuni 2% patsientidest algse diagnoosi saamise ajal. Hiljem tõuseb selle esinemissagedus haiguse käigus 8%-ni.

Lisaks eespool toodud komplikatsioonidele esineb RRMM patsientidel ka kerge ahela ja IgA isotüübi haigust ning hüposekreeteerivat müeloomi.

RRMM patsiendid saavad tüüpiliselt ravi immunomoduleeriva ainega (IMiD; st talidomiid, lenalidomiid või pomalidomiid) kombinatsioonis proteasoomi inhibiitoriga (PI; st bortesomiib või karfilsomiib) ja/või deksametasooniga.^{29,30}

Eesti Haigekassa poolt on 2018. aastal rahastatud järgmised raviskeemid:



RRMM patsientide ravis on oluliseks probleemiks suurenev resistentsus varem kasutatud ravide suhtes. Seetõttu on püsiv vajadus uue toimemehhanismiga, uudsete ravide järele, mis on efektiivsed RRMM patsientide ravis. Vajalik on olemasolevate ja uute raviviiside uute kombinatsioonide leidmine, et patsientidel oleks võimalus saada ravi preparaatidega, mille ravitoime on tugevam tekkinud refraktaarsusest.

Eesti Haigekassa ei rahasta viimastel aastatel kasutusele tulnud olulisi ning olemasolevate ravivalikutega võrreldes parema efektiivsusega retsidiveerunud/refraktaarse hulgemüeloomi raviks kasutatavaid ravimeid, karfilsomiibi, panobinostaati või käesoleva taotluse objektiks olevat daratumumabi.

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 tsütogeneetilise 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 multifaktoriaalne toimemehhanism on sõltumatu teiste ravidega seotutest, sh PI-d ja IMiD-d; oletatavasti on ravil laiem terapeutiline potentsiaal võrreldes praegu saadavalolevate müeloomivastaste ainetega

III faasi uuringute MMY3003 ja MMY3004 põhieesmärgiks oli uurida daratumumabi ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis standardraviskeemidega RRMM patsientidel, kes on varem saanud ≥ 1 eelnevat ravi

- MMY3003: DRd võrreldes ainult Rd-ga (POLLUX)
- MMY3004: DVd võrreldes ainult Vd-ga (CASTOR)

Ehkki MMY3003 ja MMY3004 olid sarnased, erinesid patsientide demograafilised ja ravieelsed omadused mitmete põhiomaduste puhul, sh ravieelsed omadused, eelneva ravi staatus ja refraktaarne staatus, seega tuleb neid kahte uuringut hinnata eraldi.

DRd-ravi võimaldab kliiniliselt olulist ja märkimisväärset PFS, TTP, ORR, DoR ja OS paranemist RRMM patsientidel, kes on varem saanud ≥ 1 eelnevat ravi

DRd-ravi pakub püsivat ja pretsedenditult PFS, ravivastuse määrade ja ravivastuse kindluse paranemist võrreldes Rd-ga:

- Vähendab haiguse progressiooni või surma riski 59% võrra
- Tagab parima üldise ravivastuse määra - 93%
- Tagab kõige kindlama ravivastuse: 51% patsientidest saavutab CR või parema ravivastuse
- Tagab märkimisväärselt suurema minimaalse residuaalse haiguse (MRD) suhtes negatiivsete määra võrreldes Rd-ravi saanutega kõigi lävendite puhul
- OS määr oli DRd-ravi saanud patsientide kasuks võrreldes Rd-ravi saanutega (HR 0,70; 95% CI 0,50 kuni 0,97)

Enamusel patsientidest säilis DRd-ravi ajal nende HRQoL, aja jooksul esineb suundumus HRQoL paranemisele DRd-ravi puhul võrreldes Rd-ga; olulisi erinevusi ravirühmade vahel täheldati 40. ja 48. nädalal.

Võrgustik-metaanalüüsis oli DRd-l suurim tõenäosus osutada parimaks raviks kõigi kliinilise efektiivsuse tulemuste puhul võrreldes teiste IMiD sisaldavate raviskeemidega.

DRd on hästi talutav, ravi katkestamiste ja kõrvaltoimete esinemissagedus on madal ning ohutusprofiil on kooskõlas teiste standardravide puhul täheldatuga

- DRd ohutusprofiil on kooskõlas Rd raviskeemide ja daratumumabi monoterapia teadaoleva toksilisusega
- DRd on hästi talutav, ravi katkestamise määrad on väikesed (9%)
- Võrgustik-metaanalüüsis ei kerkinud ükski ravi esile ohutusprofiili paremuse poolest

DRd on efektiivsem kui teised IMiD sisaldavad raviskeemid, kuid sellega kaasnevad suuremad ravikulud, mis on tingitud asjaolust, et DRd-ravi saanud patsientidel kestab PFS periood kauem kui teiste raviskeemide alusel ravi saanud patsientidel

- Elukaare aspektist on DRd pretsedenditult suure efektiivsusega võrreldes praeguste IMiD sisaldavate raviskeemidega, mis viib ravimikulude suurenemiseni ravikestuse pikendamise tõttu

Käesolev taotlus põhineb POLLUX uuringu publitseeritud andmetel ning *American Association of Hematology Annual Meeting 2017* konverentsil lisandunud jätkuandmetel (esitatud posteritena).

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

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

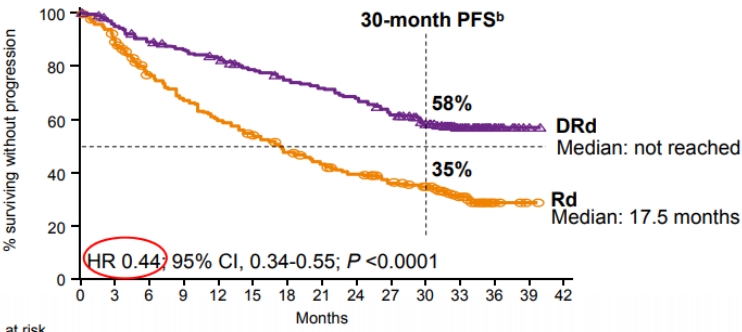
1. Pubmedi otsing: Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma
2. *59th American Society of Hematology Annual meeting, 2017 (ASH2017)* konverentsi kokkuvõtted daratumumaabi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooniravi kohta

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhisisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel (**POLLUX**)

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Analüüsi valim: ravikavatsuslik	Rd (n=283)	DRd (n=286)	Kokku (n=569)
Vanus, aastates			
Mediaan	65,0	65,0	65,0
Vahemik	(42; 87)	(34; 89)	(34; 89)
Sugu, n (%)			
Mehed	164 (58,0)	173 (60,5)	337 (59,2)
Ravieelne ECOG skoor, n (%)			
0	150 (53,0)	139 (48,6)	289 (50,8)
1	118 (41,7)	136 (47,6)	254 (44,6)
2	15 (5,3)	11 (3,8)	26 (4,6)
ISS staadium^a, n (%)			
I	140 (49,5)	137 (47,9)	277 (48,7)
II	86 (30,4)	93 (32,5)	179 (31,5)
III	57 (20,1)	56 (19,6)	113 (19,9)
Aeg MM diagnoosimisest randomiseerimiseni, aastad			
Keskmine (SD)	4,82 (3,607)	4,56 (3,607)	4,66 (3,606)
Mediaan	3,95	3,48	3,64
Vahemik	(0,40; 21,7)	(0,4; 27,0)	(0,4; 27,0)
Eelnevalt mis tahes MM ravi saanud isikute koguarv			
Eelnev süsteemne ravi	283 (100,0)	286 (100,0)	569 (100,0)

	Eelnev ASCT	180 (63,6)	180 (62,9)	360 (63,3)
	Eelnev kiiritusravi	57 (20,1)	65 (22,7)	122 (21,4)
	Eelnev vähiga seotud kirurgiline ravi	42 (14,8)	43 (15,0)	85 (14,9)
	Eelnevate raviridade arv^b			
	1	146 (51,6)	149 (52,1)	295 (51,8)
	2	80 (28,3)	85 (29,7)	165 (29,0)
	3	38 (13,4)	38 (13,3)	76 (13,4)
	>3	19 (6,7)	14 (4,9)	33 (5,8)
	Keskmine (SD)	1,8 (1,14)	1,8 (1,17)	1,8 (1,15)
	Mediaan	1	1	1
	Vahemik	(1; 8)	(1; 11)	(1; 11)
	Eelneva ravi liik, n (%)			
	Eelnev PI	242 (85,5)	245 (85,7)	487 (85,6)
	Bortesomiib	238 (84,1)	241 (84,3)	479 (84,2)
	Karfilsomiib	6 (2,1)	6 (2,1)	12 (2,1)
	Iksasomiib	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (0,7)
	Eelnev IMiD	156 (55,1)	158 (55,2)	314 (55,2)
	Lenalidomiid	50 (17,7)	50 (17,5)	100 (17,6)
	Pomalidomiid	0 (0)	2 (0,7)	2 (0,4)
	Talidomiid	125 (44,2)	122 (42,7)	247 (43,4)
	Eelnevad kortikosteroidid	281 (99,3)	280 (97,9)	561 (98,6)
	Deksametason	240 (84,8)	249 (87,1)	489 (85,9)
	Prednisoon	83 (29,3)	81 (28,3)	164 (28,8)
	Eelnev alküüliv aine	270 (95,4)	268 (93,7)	538 (94,6)
	Eelnev antratsükliin	79 (27,9)	77 (26,9)	156 (27,4)
	Eelnev PI+IMiD	125 (44,2)	125 (43,7)	250 (43,9)
	Eelnev PI+IMiD+ALKY	121 (42,8)	118 (41,3)	239 (42,0)
	Eelnev bortesomiib+lenalidomiid	43 (15,2)	44 (15,4)	87 (15,3)
	Refraktaarne staatus			
	Ainult PI	46 (16,3)	57 (19,9)	103 (18,1)
	Ainult IMiD	11 (3,9)	10 (3,5)	21 (3,7)
	Nii PI kui ka IMiD	14 (4,9)	7 (2,4)	21 (3,7)
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	DRd rühma määratud patsiendid said intravenoosse infusioonina daratumumabi annuses 16 mg/kg üks kord nädalas 8 nädalat, seejärel iga 2 nädala järel 16 nädalat ja siis iga 4 nädala järel kuni haiguse progressioonini või mittevastuvõetava toksilisuse tasemeni jõudmiseni. Lenalidomiidi manustati suukaudselt 25 mg (kreatiniini kliirens > 60 ml/min) või suukaudselt 10 mg (kreatiniini kliirens vahemikus 30 kuni 60 ml/min) iga 28-päevase tsükli 1. kuni 21. päeval ning deksametasooni manustati koguannuses 40 mg nädalas kuni haiguse progressioonini või mittevastuvõetava toksilisuse tasemeni jõudmiseni.			

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Lenalidomiidi manustati suukaudselt 25 mg (kreatiniini kliirens > 60 ml/min) või suukaudselt 10 mg (kreatiniini kliirens vahemikus 30 kuni 60 ml/min) iga 28-päevase tsükli 1. kuni 21. päeval ning deksametasooni manustati koguannuses 40 mg nädalas kuni haiguse progressioonini või mittevastuvõetava toksilisuse tasemeni jõudmiseni.																																								
4.2.4 Uuringu pikkus	Publikatsiooni jälgimisperiod 13,5 kuud ASH2017 abstrakt 729 - jälgimisperiod 32,9 kuud.																																								
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Progressioonivaba elulemus (PFS)																																								
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>PFS (jälgimisperiodi mediaan 30 kuud)</p> <table border="1" data-bbox="507 719 1487 857"> <tr> <td>DRd</td> <td>Rd</td> </tr> <tr> <td>Mediaani pole saavutatud (NR)</td> <td>17,5 kuud</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">HR=0,44</td> </tr> </table>  <p>No. at risk</p> <table border="1" data-bbox="550 1249 1114 1294"> <tr> <td></td> <td>Rd</td> <td>283</td> <td>249</td> <td>206</td> <td>181</td> <td>160</td> <td>143</td> <td>126</td> <td>111</td> <td>100</td> <td>89</td> <td>80</td> <td>36</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>DRd</td> <td>286</td> <td>266</td> <td>249</td> <td>238</td> <td>229</td> <td>214</td> <td>203</td> <td>194</td> <td>183</td> <td>167</td> <td>145</td> <td>67</td> <td>16</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </table>	DRd	Rd	Mediaani pole saavutatud (NR)	17,5 kuud	HR=0,44			Rd	283	249	206	181	160	143	126	111	100	89	80	36	5	1	0		DRd	286	266	249	238	229	214	203	194	183	167	145	67	16	2	0
DRd	Rd																																								
Mediaani pole saavutatud (NR)	17,5 kuud																																								
HR=0,44																																									
	Rd	283	249	206	181	160	143	126	111	100	89	80	36	5	1	0																									
	DRd	286	266	249	238	229	214	203	194	183	167	145	67	16	2	0																									
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aeg haiguse progressioonini (TTP) ▪ Väga hea osaline ravivastus (VGPR) või parem ▪ Täielik ravivastus (CR) või parem ▪ Üldine ravivastuse määr (ORR) ▪ Üldine elulemus (OS) ▪ Aeg ja kestvus ravivastuseni ▪ Minimaalne residuaalne haigus (MRD) ▪ Ohutusprofiil 																																								
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Põhilised efektiivsustulemused (jälgimisperiod 13,5 kuud)</p> <p>TTP</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DRd vs. Rd: TTP mediaan NE vs. 18,43 (HR: 0,34; 95% CI: 0,23; 0,48; p<0,0001) <p>Ravivastuse määr VGPR või parem</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DRd vs. Rd: 75,8% vs. 44,2% (OR: 3,90; 95% CI: 2,72; 5,59; p<0,0001) <p>Ravivastuse määr CR või parem</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DRd vs. Rd: 43% vs. 19% (OR: 3,17; 95% CI: 2,16; 4,66; p<0,0001) <p>ORR</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DRd vs. Rd: 92,9% vs. 76,4% (OR: 4,62; 95% CI: 2,62; 8,15; p<0,0001) <p>OS</p>																																								

	<p>DRd vs. Rd: OS mediaan NE vs. 20,27 (HR: 0,64; 95% CI: 0,40; 1,01; p=0,0534)</p> <p><u>Põhilised ohutustulemused</u></p> <p>TEAE-d</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DRd vs. Rd: 98,2% vs. 97,5% <p>3. või 4. astme TEAE-d</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DRd vs. Rd: 80,9% vs. 73,3% <p>Tõsised TEAE-d</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DRd vs. Rd: 48,8% vs. 42,0% <p>TEAE-d, mis viisid ravi katkestamiseni</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DRd vs. Rd: 6,7% vs. 7,8% <p>Surmad</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DRd vs. Rd: 10,5% vs. 15,9%
--	--

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8. Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Kõige sagedasemad kõrvaltoimed ($> 20\%$) individuaalsetes randomiseeritud kontrolliga uuringutes olid infusioonireaktsioonid, kurnatus, iiveldus, kõhulahtisus, lihasspasmid, püreksia, köha, düspnoe, neutropeenia, trombotsütopeenia ja ülemiste hingamisteede infektsioon. Lisaks teatati kombinatsiooni korral bortesomiibiga tihti ka perifeersetest tursetest ja perifeersest sensoorsest neuropaatiast.
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Sagedate kõrvaltoimetena võib esineda grippi, kodade virvendust.
Rasked kõrvaltoimed	Tõsisteks kõrvaltoimeteks olid pneumoonia, ülemiste hingamisteede infektsioon, gripp, püreksia, kõhulahtisus ja kodade virvendus.
Võimalikud tüsistused	Infusioonireaktsioonid Kliinilistes uuringutes (monoteraapia ja kombinatsioonravid; N = 820) oli mis tahes astme infusioonireaktsioonide esinemissagedus esimese DARZALEX'i infusiooni järel 46%, teise infusiooni järel 2% ja järgnevate infusioonide järel 3%. Pärast teist või järgmisi infusioone esines 3. astme infusioonireaktsioone vähem kui 1% patsientidest. Mediaanaeg reaktsiooni alguseni oli 1,4 tundi (vahemikus 0,02 kuni 72,8 tundi). Reaktsiooni tõttu infusiooni katkestamise sagedus oli 42%. Infusioonide mediaankestused pärast 1., 2. ja järgnevaid infusioone olid vastavalt 7 h, 4,3 h ja 3,5 h. Raskete (3. astme) infusioonireaktsioonide hulka kuulusid bronhospasm, düspnoe, kõriturse, kopsuturse, hüpoksia ja hüpertensioon. Teised infusiooniga seotud kõrvaltoimed (mis tahes raskusastmega, $\geq 5\%$) olid ninakinnisus, köha, külmavärinad, kurguärritus, oksendamine ja iiveldus
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i>	
<i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>	
Eesti hematoloogid on NPP raames koolitatud daratumumabi riski minimeerimise lisameetmete osas. Et vähendada riski infusioonireaktsioonide (IR) tekkeks, peavad patsiendid enne daratumumabi infusiooni	

saama premedikatsiooni antihistamiinide, antipüreetikumide ja kortikosteroididega. Mis tahes raskusastme IR tekkimisel tuleb daratumumabi infusioon otsekohe katkestada. Vastavalt vajadusele tuleb rakendada medikamentoosset/toetavat IR ravi. Infusiooni taasalustamisel tuleb infusioonikiirust vähendada.

Et vähendada riski hilist tüüpi IR tekkeks, tuleb kõigile patsientidele pärast DARZALEX'i infusioone manustada suukaudseid kortikosteroide. Patsientide puhul, kellel on anamneesis krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, tuleb lisaks sellele kaaluda täiendavate infusioonijärgsete ravimite manustamist (nt inhaleeritavad kortikosteroidid, lühi- ja pikatoimelised bronhodilataatorid), et kupeerida hingamisteede komplikatsioone, kui need peaks tekkima.

Neutropeeniat/trombotsütopeeniat. 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 infusiooni edasi lükata, et anda aega vererakkude arvu taastumiseks ja kaaluda toetavat ravi vereülekannete või kasvufaktoritega.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenus ed, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Soodusravim	Revlimid (lenalidomiid) ja deksametasoon	Randomiseeritud kliinilise uuringu (POLLUX) võrdlevad andmed DRd versus Rd on esitatud punktis 4.
2.		
3.		

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes
Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	

Praegu järgitakse MM patsientide ravis laialdaselt nelja mõjuka institutsiooni soovitusi:
USA riiklik vähivõrgustik (US National Comprehensive Cancer Network, NCCN) (versioon 1.2018)
Rahvusvaheline müeloomi töögrupp (International Myeloma Working Group, IMWG)

Euroopa meditsiinilise onkoloogia selts (European Society of Medical Oncology, ESMO)
Suurbritannia hematoloogiasstandardite komitee (British Committee for Standards in Haematology, BCSH) ja Ühendkuningriigi müeloomifoorum (UK Myeloma Forum)

Need neli ravijuhist toetuvad võrreldavatele raviparadigmadele, pakkudes sarnaseid soovitusi ravivõimaluste ja nende kasutamise kohta haiguse edasiarenemise käigus.

Ravi algab tüüpiliselt sellega, et hinnatakse patsiendi sobivust autoloogseks tüvirakkude siirdamiseks (ASCT)). ASCT sobivad patsiendid võivad läbida induktsioonravi vähi kasvu pidurdamiseks ja tüvirakkude mobiliseerimiseks. Patsiendid, kes ei ole ASCT jaoks sobivad, saavad esmast ravi, mis tüüpiliselt tähendab PI või IMiD sisaldavat raviskeemi. Pärast ASCT ravivastuse saamist või pärast esmast ravi ASCT jaoks mitesobivatel patsientidel võidakse jätkata säilitusraviga. Patsiendid, kellel tekib retsidiiv või refraktaarsus esmase või säilitusravi ajal, saavad reservravi. Patsientidel võib esineda mitmeid järjestikuseid retsidiive ja nad võivad saada mitmeid reservravisid.

On oluline märkida, et NCCN ravijuhend sisaldab kõige arvukamalt soovitatavaid raviviise, sest uused toimeained nagu pomalidomiid ja karfilsomiib on USA-s registreeritud varem kui Euroopas. Vastupidiselt on IMWG ravijuhend palju kitsama ulatusega, keskendudes ravivõimalustele, mis on mõeldud standardse ASCT jaoks mitesobivatele patsientidele. MM patsientide ravis on tähtsad ka pidev järeljälgimine ja toetav ravi, sest need tagavad kontrolli ja leevenduse mitmesuguste haigusega seotud komplikatsioonide (nagu hüperkaltseemia, neerufunktsiooni häire, aneemia, luuhaigus ja vere hüperviskoossus) ja raviga seotud kõrvaltoimete (nagu koagulatsioon ja tromboos) puhul. Järeljälgimise ja toetava ravi soovitus ei ole käesoleva dokumendi prioriteediks, nende kohta leiab täpsemat teavet vastavatest ravijuhenditest.

	2018 NCCN ravijuhend versioon 1	IMWG ravijuhend	ESMO ravijuhend	BCSH/UK müeloomi foorumi ravijuhend
Induktsioon-ravi siirdamise kandidaati-dele	<p>Eelistatud raviskeemid:</p> <p>Bortesomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Teised raviskeemid:</p> <p>Bortesomiib-doksorubitsiin-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-deksametasoon</p> <p>Karfilsomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Iksasomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p>	Ei kuulu ravijuhendisse.	<p>ASCT eelne standardravi sisaldab praegu kolme ravimi kombinatsiooni, sh vähemalt bortesomiib ja deksametasoon:</p> <p>Bortesomiib-doksorubitsiin-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-talidomiid-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Traditsiooniline raviskeem vinkristiin-adriamütsiin-deksametasoon raviskeem ei ole enam standardravi.</p>	<p>Induktsiooniks ei tohi enam rutiinselt kasutada vinkristiin-doksorubitsiin-deksametasooni kombinatsiooni või deksametasooni ainsa toimeainena.</p> <p>Induktsiooni raviskeemid peavad sisaldama vähemalt ühte järgmistest ainetest: bortesomiib, talidomiid ja lenalidomiid. Näiteks:</p> <p>Tsüklofosfamiid-talidomiid-deksametasoon</p> <p>Talidomiid-doksorubitsiin-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-doksorubitsiin-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-deksametasoon</p>

	2018 NCCN ravijuhend versioon 1	IMWG ravijuhend	ESMO ravijuhend	BCSH/UK müeloomi foorumi ravijuhend
Esmane ravi siirdamiseks mitte-sobivatele patsientidele	<p>Eelistatud raviskeemid:</p> <p>Bortesomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Lenalidomiid-deksametasooni väikesed annused</p> <p>Teised raviskeemid:</p> <p>Iksasomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Karfilsomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Karfilsomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon</p>	<p>Põhjustatud ravivalikud heas toonuses patsientidele:</p> <p>Melfalaan-prednisoon-talidomiid</p> <p>Lenalidomiid-deksametasooni väikesed annused</p> <p>Bortesomiib-melfalaan-prednisoon</p> <p>Melfalaan-prednisoon-lenalidomiid, seejärel lenalidomiid</p> <p>Bortesomiib-melfalaan-prednisoon-talidomiid, seejärel bortesomiib-talidomiid</p> <p>Põhjustatud ravivalikud halvemas seisundis patsientidele:</p> <p>Vähendatud annustega MPT või VMP või kahe ravimi kombinatsioonid: bortesomiib või lenalidomiid koos deksametasooni väikeste annustega.</p>	<p>Esimene valik:</p> <p>Bortesomiib-melfalaan-prednisoon</p> <p>Lenalidomiid-deksametasooni väikesed annused</p> <p>Lenalidomiid-deksametasooni väikesed annused-bortesomiib</p> <p>Teine valik:</p> <p>Melfalaan-prednisoon-talidomiid</p> <p>Bortesomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon</p> <p>Muud võimalused:</p> <p>Tsüklofosfamiid-talidomiid-deksametasoon</p> <p>Bendamustiin-prednisoon</p> <p>Melfalaan-prednisoon</p>	<p>Spetsiifilised ravisoovitused eakamatele ja/või halvemas toonuses patsientidele, kellel ei plaanita HDT algse ravina:</p> <ul style="list-style-type: none"> Talidomiidi sisaldav raviskeem kombinatsioon isialkülliva aine ja steroidiga, näiteks melfalaan-prednisoon-talidomiid või tsüklofosfamiid-talidomiid-deksametasoon Bortesomiib-melfalaan-prednisoon
Tüvirakkude siirdamine	<p>ASCT on standardraviks sobivatele patsientidele pärast induktsioonravi</p> <p>Kõigil siirdamiseks sobivatel patsientidel ja patsientidel, kes pärast esimest ASCT ei saavuta vähemalt VGPR, saab kaaluda tandemsiirdamist 6 kuu jooksul pärast esimest siirdamist.</p> <p>Hea sooritusvõimega patsientidel tuleb võtta piisavalt tüvirakke, et oleks võimalik läbi viia kaks suureannuselise protseduuri.</p> <p>Kliinilise uuringu raames tuleb allogeensete tüvirakkude siirdamine läbi viia järgmistel patsientidel:</p> <ul style="list-style-type: none"> patsiendid, kelle haigus allub esimesele ravile patsiendid, kellel on esmane haiguse progressioon või patsiendid, kellel on pärast algset ASCT tekkinud haiguse progressioon. 	<p>IMWG ravijuhend ei sisalda soovitusi standardse ASCT jaoks sobivate patsientide kohta.</p> <p>65- kuni 70-aastastel, väga heas kliinilises seisundis patsientidel või kaasnevate haigustega noorematel patsientidel võib ohutult kasutada vähendatud annuseintensiivsusega ASCT-d melfalaaniga 100 mg/m².</p> <p>Valitud patsientidel, kellel on ülihea toonus, on ASCT läbiviidav ka pärast 65 aasta vanusepiiri. Nagu on soovitatav alla 65-aastastele patsientidele, tuleb ASCT ravi saavatel patsientidel kaaluda bortesomiibil põhinevat induktsioonravi ja lenalidomiidi säilitusravi.</p>	<p>Melfalaan (200 mg/m²) on standardne ettevalmistav raviskeem enne ASCT-d.</p> <p>Tüvirakkude allikana on luuüdi asemel eelistatav kasutada perifeersete vererakkude eellasrakkusid (PBPC).</p> <p>Tandem-ASCT-st saadav kasu võrreldes ühekordse ASCT-ga vajab uudsete ravimite ajastul ümberhindamist.</p> <p>Allogeenne SCT ei ole näidustatud esimese rea ravi osana ja seda tohib läbi viia üksnes kliinilise uuringu raames.</p>	<p>ASCT ettevalmistamiseks on soovitatav melfalaani monoterapiat; tavaline annus on 200 mg/m², kuid seda tuleb vähendada vanematel patsientidel (üle 65- kuni 70-aastased) ja neerupuudulikkuse korral.</p> <p>Olemasolevate tõendite baasil ei saa tandem-ASCT-d soovitada; hea sooritusvõime staatusega patsientidelt on soovitatav koguda piisavalt tüvirakkusid, millest jätkub kahe suureannuselise protseduuri tegemiseks.</p> <p>Allogeensete tüvirakkude siirdamine tuleb läbi viia kliinilise uuringu raames või kooskõlastatult rahvusvaheliste siirdamisregistriga.</p> <p>Tungivalt soovitatav on kaaluda teistkordse ASCT tegemist patsientidele, kelle ravivastus esimesele</p>

2018 NCCN ravijuhend versioon 1	IMWG ravijuhend	ESMO ravijuhend	BCSH/UK müeloomi foorumi ravijuhend
Säilitusravi	<p>Eelistatud raviskeemid: Lenalidomiid</p> <p>Teised raviskeemid: Bortesomiib</p>	<p>Puuduvad piisavad tõendid, mis toetaksid säilitusravi kasutamist siirdamise jaoks mittesobivatel patsientidel.</p> <p>Standardsetel riskipatsientidel on üheks võimaluseks talidomiid, kuid selle pikaajaline kasutamine on piiratud perifeerse neuropaatia riski tõttu.</p> <p>Lenalidomiid on hästi talutav, kuid sellega seostub suurem SPM-de risk.</p> <p>Bortesomiib võib olla efektiivseks alternatiiviks, mille kasutamisel on väiksem risk perifeerse neuropaatia tekkeks kui talidomiidi puhul.</p>	<p>Eakatele patsientidele ei ole süstemaatiline säilitusravi soovitatav. Noorematel patsientidel on pärast ASCT soovitatav säilitusravi lenalidomiidiga.</p> <p>Patsientidel, kes ei saavuta VGPR pärast HDT-d, tuleb kaaluda talidomiidi monoteraapiat.</p>
Reservravi retsidi-veerunud/refrak-taarsetele patsientidele	<p>Eelistatud raviskeemid: Korrata esmast induktsioonravi (kui retsidiiv on tekkinud >6 kuu pärast)</p> <p>Bortesomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Daratumumab-bortesomiib-deksametasoon</p> <p>Daratumumab-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Pomalidomiid-bortesomiib-deksametasoon</p> <p>Iksasomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Elotuzumab-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Karfilsomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-deksametasoon</p> <p>Karfilsomiib-deksametasoon</p> <p>Daratumumab</p>	<p>Patsientidel, kellel on tekkinud retsidiiv pärast kestva ravivastust (20 kuni 24 kuud), tuleb korrata sama ravi; patsientidel, kellel on tekkinud retsidiiv pärast lühiajalist ravivastust (9 kuni 12 kuud), on soovitatav kasutada alternatiivseid raviskeeme.</p> <p>Soovitatavad raviskeemid on järgmised:</p> <p>Bortesomiib-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-pegüleeritud liposomaalne doksorubiin</p> <p>Lenalidomiid-deksametasoon</p>	<p>Esimene retsidiiv pärast IMiD-põhist induktsiooni:</p> <p>Daratumumab-bortesomiib-deksametasoon</p> <p>Panobinostaat-bortesomiib-deksametasoon</p> <p>Elotuzumab-bortesomiib-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon</p> <p>Karfilsomiib-deksametasoon</p> <p>Bortesomiib-deksametasoon</p> <p>Esimene retsidiiv pärast bortesomiibipõhist induktsiooni:</p> <p>Lenalidomiid-deksametasooni väikesed annused</p> <p>Daratumumab-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Karfilsomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Iksasomiib-lenalidomiid-deksametasoon</p> <p>Elotuzumab-lenalidomiid-</p> <p>Esimese ja järgnevate retsidiivide puhul on soovitatavad talidomiidi-, bortesomiibi- ja lenalidomiidipõhised raviskeemid.</p> <p>Ravi talidomiidi, bortesomiibi või lenalidomiidiga tuleb manustada koos deksametasooni ± keemiaraviga, et parandada ravivastuse määra.</p> <p>Teistkordset ASCT võib kaaluda patsientidel, kellel saavutati hea ravivastus esmakordsel siirdamisel (≥18 kuud haiguse progressioonini).</p>

2018 NCCN ravijuhend versioon 1	IMWG ravijuhend	ESMO ravijuhend	BCSH/UK müeloomi foorumi ravijuhend
Teised raviskeemid		deksametasoon	
Bortesomiib- tsüklofosfamiid- deksametasoon		Teine või järgnevad retsidiivid:	
Lenalidomiid- deksametasoon		Daratumumab (ainsa ravimina või kombinatsioonis)	
Pomalidomiid- deksametasoon		Pomalidomiid- deksametasoon (põhiravina) + tsüklofosfamiid või iksasomiib või bortesomiib või daratumumab või elotuzumab	
Pomalidomiid- karfilsomiib- deksametasoon		Teistkordset ASCT võib kaaluda noorematel patsientidel, kui patsiendi ravivastus eelmisele ASCT- le oli hea ja PFS püsis üle 24 kuu.	
Karfilsomiib- deksametasoon (üks kord nädalas)		Allogeensete tüvirakkude siirdamist tohib teha üksnes kliinilise uuringu raames.	
Iksasomiib-pomalidomiid- deksametasoon			
Panobinostaat- bortesomiib- deksametasoon			
Bortesomiib-liposomaalne doksorubitsiin- deksametasoon			
Elotuzumab-bortesomiib- deksametasoon			
Bendamustiin- lenalidomiid- deksametasoon			
Tsüklofosfamiid- lenalidomiid- deksametasoon			
Pomalidomiid- tsüklofosfamiid- deksametasoon			
Bendamustiin- bortesomiib- deksametasoon			
Iksasomiib- deksametasoon			
Panobinostaat- karfilsomiib			

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega
Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.
Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

	DRd	Rd
Põhilised efektiivsustulemused		
PFS	Pole saavutatud (NE)	17,5 kuud (jälgimisperiod 30 kuud)
TTP	NE	18,43
Ravivastuse määr VPR või parem	75,8%	44,2%

Ravivastuse määr CR või parem	43%	19%
ORR	92,9%	76,4%
OS	NE	20,27
Põhilised ohutustulemused		
TEAEd	98,2%	97,5%
3. või 4. astme TEAE-d	80,9%	73,3%
Tõsised TEAE-d	48,4%	42,0%
TEAE-d, mis viisid ravi katkestamiseni	6,7%	7,8%
Surmad	10,5%	15,9%

DRd-ravi pakub püsivat ja pretsedenditult PFS, ravivastuse määrade ja ravivastuse kindluse paranemist võrreldes Rd-ga:

- Vähendab haiguse progressiooni või surma riski 59% võrra
- Tagab parima üldise ravivastuse määra - 93%
- Tagab kõige kindlama ravivastuse: 51% patsientidest saavutab CR või parema ravivastuse
- Tagab märkimisväärselt suurema minimaalse residuaalse haiguse (MRD) suhtes negatiivsete määra võrreldes Rd-ravi saanutega kõigi lävendite puhul
- OS määr oli DRd-ravi saanud patsientide kasuks võrreldes Rd-ravi saanutega (HR 0,70; 95% CI 0,50 kuni 0,97)

DRd on hästi talutav, ravi katkestamiste ja kõrvaltoimete esinemissagedus on madal ning ohutusprofiil on kooskõlas teiste standardravide puhul täheldatuga

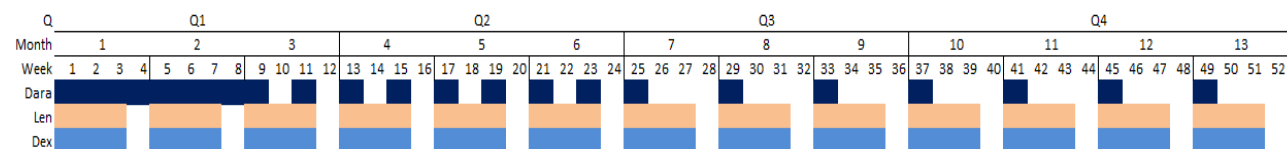
- DRd ohutusprofiil on kooskõlas Rd raviskeemide ja daratumumabi monoterapia teadaoleva toksilisusega
- DRd on hästi talutav, ravi katkestamise määrad on väikesed (9%)

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Daratumumab+lenalidomiid+deksametasoon annustamine esimesel aastal:



Daratumumabi annustamine iga nelja nädala järel jätkub kuni haiguse progresseerumiseni.

Infusioonide arv kokku esimesel aastal: 23

Infusioonide arv kokku järgmistel aastatel: 12

Et vähendada riski infusioonireaktsioonide tekkeks manustatakse patsiendile infusiooni eel:

20 mg deksametasooni;

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 <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	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 <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	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. POLLUX uuringus oli DRd grupi ravi kestvuse mediaan 16,8 kuud.
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>	
Personali väljaõpe on toimunud NPP raames. Arstidele, õdedele ja verepankadele on edastatud riskiminimeerimise materjalid.	
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>	
Mõlemad raviasutused on valmis teenust osutama.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	jah
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2015
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	NPP raames sai ravi daratumumabiga 10 patsienti.
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	
8.6 Ravi tulemused Eestis	

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

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Infusioonide arv aastate lõikes on erinev: 1. aastal – 23 infusiooni/teenust 2. ja järgnevatel aastatel – 12 infusiooni/teenust <i>Punkt 9.2.3 keskmise arvutamisel on arvesse võetud infusioonide erinevat arvu aastate lõikes ning asjaolu, et kõik pt ei alusta ravi aasta algusest.</i>	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	68	16,861	1146,558
2. aasta	97 (sh 68 uut pt)	19,831	1923,586
3. aasta	144 (sh 68 uut pt)	17,643	2540,592
4. aasta	185 (sh 68 uut pt)	16,627	3076,059
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>Kalkulatsiooni aluseks on võetud seni lenalidomiidiga ravi alustavate patsientide arv - 68 patsienti/aastas. Eeldame, et järgmise nelja aasta jooksul jääb ravi alustavate haigete arv samaks.</p> <p>Patsientide ravi kestvuse aluseks on võetud uuringutes toodud ravi lõpetamise määr. Uued patsiendid on jaotatud aasta lõikes võrdselt (igas kvartalis alustab ravi 25% patsientidest).</p>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Hematoloogia</i>	1. aastal 764,372 2. aastal 1 282,391 3. aastal 1 693,728 4. aastal 2 050,706	
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Hematoloogia</i>	1. aastal 382,186 2. aastal 641,195 3. aastal 846,864 4. aastal 1 025,353	

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel 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>	Ei ole
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Uus teenus ei asenda ütegi olemasolevat tervishoiuteenust, ei osaliselt ega täielikult.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Teenuse kasutuselevõtmine 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> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	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>	Hulgimüeloom on vanemaealiste haigus. 2/3 patsiente on diagnoosimise hetkel üle 65.a.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	

11. Kulud ja kulutõhusus

<p>11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus <i>Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“</i></p>		
<p>Vt. taotluse lisa.</p>		
<p>11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte <i>Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügihooldajaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁷, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.</i></p>		
<p>Vt. taotluse lisa.</p>		
<p>11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i></p>		
<p>11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi</p>	<p>11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta</p>	<p>11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i></p>
<p>CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)</p>	<p>2017</p>	<p>Not cost-effective at list price. Regions recommended to engage in confidential arrangements to improve cost-effectiveness and budget impact. Assessment recommends innovative pricing agreements due to dosing schedule. Outcomes measured in QALYs, but not published.</p>
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i> <i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 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; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;</i></p>		

⁷ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.
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). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</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 <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Ravi lõppeb haiguse progresseerumisel.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ravitulemusele avaldab enim mõju varem saadud raviliinide arv.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paber kandjal koopiad.

Dimopoulos MA et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine. 2016; 375:1319-31

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607751#t=article>

Dimopoulos MA et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Pollux. ASH2017 (Abstract 739)

<https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper102915.html>

Taotluse esitamise kuupäev	29.12.2017
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst</i>	Ain Kaare, <i>allkirjastatud digitaalselt</i>

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