

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	„Esmaselt diagnoositud kerge ahelaga amüloidoosi ravikuur daratumumabiga, üks manustamiskord”
Taotluse number	1615
Kuupäev	mai 2024

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Johnson & Johnson Eesti filiaal taotleb uue ravimteenuse „Esmaselt diagnoositud kerge ahelaga amüloidoosi ravikuur daratumumabiga, üks manustamiskord” lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu. Süsteemne immunoglobuliini kerge ahela (AL) amüloidoos (diagnoosikood C96.7) on haruldane ja ravimatu pahaloomuline haigus, mida iseloomustab CD38+ plasmarakkude klooniline laienemine ja immunoglobuliinide kergete ahelate ületootmine, mis muutuvad lahustumatuks amüloidiks, ning klonaalsete CD38+ plasmarakkude poolt toodetud kergete ahelate amüloidfibrillide ladestumine.¹ AL amüloidoos on kõige levinum süsteemse amüloidoosi vorm, moodustades ligikaudu 70% kõigist juhtudest. Haiguse sümptomid varieeruvad suuresti sõltuvalt sellest, milliseid organeid ladestumine mõjutab ja kui palju neisse akumuleerub. AL amüloidoos on eluohtlik ja aja jooksul invaliidistav seisund, sest see kahjustab elundeid, eriti südant ja neerusid.² Haiguse epidemioloogia pole eriti hästi iseloomustatud. Tegemist on harvaesineva haigusega, esinemissagedus on ligikaudu 3–12 juhtu miljoni inimese kohta aastas ning WHO andmetel esineb AL amüloidoosi Euroopa Liidus ligikaudu ühel inimesel 10 000-st. Elulemuse prognoos on halb - elulemuse mediaanaeg ilma ravita on 13 kuud alates diagnoosimisest.¹ Samuti pole täpseid andmeid iseloomustamiseks hetkel kehtiva ravipraktikaga elulemusest, sest iga patsiendi prognoos sõltub otseselt hetkest, mil ta ravile saab ning millisel tasemel organkahjustus on juba tekkinud.

1.2. Taotletav teenus

Ravimiomaduste kokkuvõtte järgi on taotletava teenuse „Esmaselt diagnoositud kerge ahelaga amüloidoosi ravikuur daratumumabiga, üks manustamiskord” toimeaine daratumumab uudne bioloogiline ravim, inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mida kasutatakse süsteemse kerge ahelaga amüloidoosi raviks kombinatsioonis bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga esmaselt diagnoositud täiskasvanud patsientidel.³

Daratumumabi kliinilist efektiivsust on kirjeldatud ANDROMEDA randomiseeritud aktiivkontrolliga avatud III faasi kliinilises uuringus, kuhu randomiseeriti suhtes 1:1 388 esmase AL amüloidoosi diagnoosiga patsienti, kellel oli vähemalt üks mõjutatud elund, mõõdetav hematoloogiline haigus, Südame Staadium I–IIIA (Euroopa Mayo Modifikatsiooni 2004) ja NYHA klass I–IIIA. Uuringust arvati välja NYHA klass IIIB ja IV patsiendid. Uuritava ravimina manustati D-VCD (daratumumab + bortesomiib + tsüklofosfamiid + deksametasoon) kas kuni progresseerumiseni või maksimaalselt 24 nädalat. Võrdlusrühmas manustati VCD (bortesomiib+tsüklofosfamiid+deksametasoon). Meditsiinilise eksperdi hinnangul on see ka

senine esmaliini standardravi. Uuring on käimasolev ning hetkel kättesaadavate ja taotluses kajastatavate andmete jälgimisperioodi mediaanaeg on 25,8 kuud. Esmane tulemusnäitaja oli hematoloogiline täielik ravivastus ning seda defineeriti kui normaliseerunud vaba kerge ahela (FLC) astmed ja määrad ning negatiivne seerum ja uriini immuunofikseerimine. HemCR tulemused 11,4 ja 25,8 kuul olid vastavalt D-VDD rühmas 53,3%; 60% ja VCD rühmas 18,1%; 19% ($p < 0,001$; $p < 0,0001$). Daratumumabi grupis oli kõrgem väga hea osalise ravivastuse määr (79,0% vs 50,3%, $p < 0,0001$) 11,4 kuul ning sama efekt püsis 25,8 kuulise jälgimise järel. Samuti oli daratumumabi grupis kõrgem kardiaalse ravivastuse määr (53% vs 24%), ja renaalse ravivastuse määr (58% vs 26%). Hematoloogilise ravivastuse kadumise ning organkahjustuse süvenemise määr oli kõrgem VCD grupis võrreldes D-VCD-ga. Daratumumabi lisamine VCD kombinatsioonravile parandas ravitulemusi daratumumabi rühmas võrreldes kontrollrühmaga. Jälgimise mediaanaja jooksul ei saavutatud elutähtsate elundite halvenemise progressioonivaba elulemuse (MOD-PF) mediaani kummagi ravirühma patsientidel (HR=0,58 (0,36;0,93) $p=0,0211$). Seniste uuringutulemustega ei ole avaldatud täpsemaid üldise elulemuse (OS) andmeid ning kuna üldelulemust pole analüüsitud, siis pole kindel, et suremuse risk paraneks, kokku täheldati 56 surma (n=27 D-VCD rühmas vs n=29 VCD ravirühmas).⁴

Kastritis et al. metaanalüüsis on uuritud prognostilist kasulikkust täieliku hematoloogilise ravivastuse ja üldise elulemuse vahel äsja diagnoositud AL amüloidoosiga patsientidel. Kirjeldati 9 vaatlusuuringu hematoloogilise CR, osalise CR ja OS-i riskisuhete (HR) andmeid, milles leiti, et HemCR ja OS vahel on otsene seos ehk efektiivsemate HemCR tulemustega saavutatakse väiksem organkahjustus, sellest tulenevalt parem elulemus ning järeldati, et HemCR võiks kasutada kliinilise uuringu lõpptulemusnäitajana. Uuringus on mitmed kitsaskohad – esiteks pole kasutatud randomiseeritud kontrollgrupiga uuringuid, lisaks kasutati uuringutes erinevaid raviskeeme ja pole informatsiooni pakutud päästeravi või elundi siirdamise osas. Samuti polnud kõikides uuringutes välja toodud täpseid HR andmeid ning mõned olid eeldatud digitaliseeritud elulemuse kõveratelt.⁵

D-VCD kombinatsiooni on soovitatud esmaselt diagnoositud AL amüloidoosiga patsientidele esimese rea raviskeemina EHA-ISA (2023) ning samuti ka NCCN (2023) ravijuhises.⁶

1.3. Alternatiiv

Hetkel kasutatakse AL amüloidoosi patsientide raviks esmavalikuna bortesomiib, tsüklofosfamiid ja deksametasoon (VCD) raviskeemi. Kui patsientidel on halvenenud neerufunktsioon, siis kasutatakse bortesomiibi ainult deksametasooniga. Vanematel patsientidel ja siirdamiseks mittesobivatel kasutatakse ka bortesomiibi, melfalaani ja deksametasooni kombinatsiooni. Meditsiinilise eksperdi hinnangul on müeloomiravi esmaliinis olev lenalidomiidi, bortesomiibi ja deksametasooni (RVD) kombinatsioon efektiivne ka amüloidoosi korral, kuid eksperdi hinnangul on RVD toksilisus suurem kui müeloomi korral ning seetõttu on amüloidoosi ravijuhistes soovitatud immuunmodulaatoritel põhinevat ravi kasutada amüloidoosi korral II raviliinis, progresseeruva haiguse korral või kui esmaliini raviga pole soovitud tulemust saavutatud. Meditsiinilise eksperdi sõnul on AL amüloidoosi ravi eesmärkideks saavutada täielik hematoloogiline ravivastus, organkahjustuste vähenemine ja organkahjustuste süvenemise pidurdamine

Autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine on amüloidoosi esmaliini ravi osa, kui patsient on selleks sobiv. Üks peamisi sobivuskriteeriume on kardiomarkerite tase, amüloidoosiga seotud organkahjustuste arv, hüpotensiooni esinemine, lisaks ka vanus ja neerufunktsioon. Sobivus tuleb uuesti hinnata peale esmaravi – patsient, kes amüloidoosi diagnoosimisel polnud sobiv siirdamiseks, võib seda olla hea raviefekti korral peale induktsioonravi.

Daratumumab on Eestis hetkel soodustatud hulгимüeloomi raviks teenuskoodi 238R koosseisus - „Hulгимüeloomi ravikuur daratumumabiga, üks manustamiskord”. Teenust kasutatakse kombinatsioonis bortesomiibiga hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsiendil, keda on eelnevalt ravitud bortesomiibil põhineva raviskeemiga ja immunomodulaatoril põhineva raviskeemiga. Meditsiinilise eksperdi hinnangul esineb harva amüloidoosi müeloomtõveks transformeerumist ega pole esmaliini ravi valikut mõjutavaks teguriks. Seega pole varasemalt daratumumabi amüloidoosiga patsientidel kasutatud.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Taotleja on pakkunud daratumumabi (Darzalex) s.c. 1800mg süste viaali konfidentsiaalset hinda [redacted]. VCD kombinatsiooni hinnad on järgmised:

Ravim	Ravivorm	Kogus pakendis	Hind
Bortesomiib 3,5mg	viaal	4	170,91 €
Tsüklofosfamiid 50mg	tabletid	50	25,82 €
Deksametasoon 8mg	tabletid	20	11,51 €
VCD kombinatsioon kokku			203,08 €

Kliinilises uuringus kasutatud raviskeemi kohaselt kasutasid patsiendid 6 tsükli daratumumabi + VCD (1-2 daratumumab 4 korda tsükli, 3-6 2 korda tsükli) ning pärast seda 18 tsükli daratumumabi monoterapiana. Bortesomiibi ja tsüklofosfamiidi kulud on arvestatud keskmise kehapindala järgi (1,84 m²). Kokku kestab ravi 24 tsükli või haiguse progresseerumiseni. Raviskeemi maksumus (ainult ravimi kulu) on nähtaval järgmises tabelis:

Ravim	DVCd (Tsükli 1-2)	DVCd (Tsükli 3-6)	D (Tsükli 7+)
Maksumus tsükli kohta	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kokku (24 tsükli)	[redacted]		

Taotleja on arvesse võtnud ka manustamiskulusid, mille puhul lisanduksid need järgmiselt:

Ravim ja TTL kood (2024 aprill)	Kulu tsükli kohta
DVCd (Tsükli 1-2) → TTL kood 3075	170,16 €
DVCd (Tsükli 3-6) → TTL kood 3075	127,62 €
D (Tsükli 7+) → TTL kood 3035	21,27 €
VCd → TTL kood 3075	85,08 €

Koos manustamiskuludega oleks terve raviskeemi maksumus ühele patsiendile maksimaalselt (24 tsükli) [redacted]

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

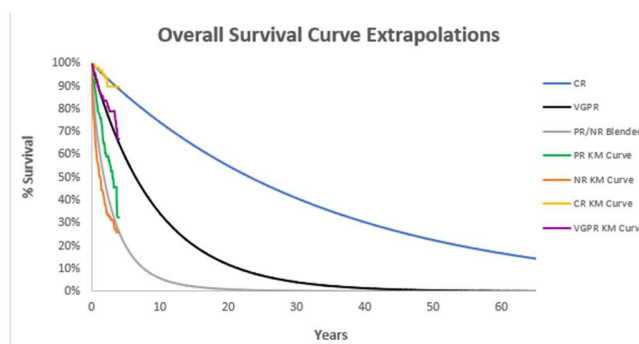
NICE (Inglismaa)⁷: NICE on soovitanud daratumumab + VCD kasutada AL amüloidoosi patsientidel fikseeritud kestvusega 24 ravitsükli või kuni haiguse progresseerumiseni (hinnakokkuleppe alusel). Hindajad tõid välja ravimi kliinilise uuringu, milles uuringurühmast eemaldati raske südame – ja neerukahjustusega patsiendid ning arutleti, kas raskemate tüsistustega patsientidele võiks olla kombinatsioonravi vähemefektiivne kui standardravi. Kliiniliste ekspertide hinnangul peab nendel patsientidel kasutama väiksemaid annuseid, kuid efektiivsuse saavutamiseks on kõige olulisem ravi alustada võimalikult vara. Üldjoontes aktsepteeriti kombinatsiooni kasutamist kõikidel AL amüloidoosi patsientidel sõltumata raskusastmest. Lisaks tõdeti, et kuigi ravim näitab head efektiivsust hematoloogilise ravivastuse määras ja organkahjustuse vähenemises, on üldise elulemuse andmed ebaselged. Hindajad tõid välja ka ebakindluse farmakoökonomilises mudelis, mille puhul olid elulemus ja elukvaliteet otseselt modelleeritud kasutades hematoloogilise ravivastuse täielikku ning väga head osalist määra. Samuti kaheldi elukvaliteedi ja mudelis kasutatud teise rea ravi ja organpuudulikkuse elukvaliteedi languse andmetes. NICE hinnangul võiks ICER/QALY väärtus jääda 20 000£ - 30 000£ vahemikku, sest esitatud informatsioon oli liialt ebakindel.

CADTH (Kanada)⁸: CADTH soovib kasutada daratumumabi amüloidoosiga patsientidel samadel tingimustel võrreldes NICE-ga. Baasstsenaariumis väljatoodud ICER/QALY väärtus oli 67 484£ (kulutõhusaks lävendiks peeti 50 000£). Hindajad tõid välja samuti ebakindluse OS ja PFS andmetes, kuid sellegipoolest pidasid kliinilises uuringus saavutatud HemCR ja organkahjustuse vähenemise tulemusi kliiniliselt oluliseks. Taotleja poolt edastatud farmakoökonomilises analüüsis viidati ebakindlusele lõppstaadiumi organpuudulikkuse käsitluse ja kestvuse andmetes, mistõttu sooviti ka tootja poolt suuremat hinnalangust taotletud ravimile.

PBAC (Austraalia)⁹: PBAC ei soovitanud daratumumabi kasutada esmaselt diagnoositud AL amüloidoosiga patsientidel seetõttu, et kulukasulikkuse analüüs ja finantsprognos olid liiga ebakindlad. Austraaliale edastatud analüüsi baasstsenaariumi (25-aastase ajahorisondiga) saavutatud QALY võit oli 1,69 aastat (20a - 1,65 aastat). Hindajad tõid välja, et kohane oleks kasutada 15-20-aastast ajahorisonti.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja on edastanud Tervisekassale kulukasulikkuse analüüsi, mis tugineb eelnevalt mainitud kliiniliste uuringute andmetel. Mudelis on kasutatud Markov simulatsiooni kombinatsioonis otsustuspuuga. Ühe ravitsükli pikkus on 28 päeva ning võrdlusravina kasutati VCD kombinatsiooni. Mudel jaotab AL amüloidoosi patsiendid kolme hematoloogilise ravivastuse (täielik - CR, väga hea osaline - VGPR, osaline ravivastus - PR ja ei saavutatud ravivastust - NP) gruppide, milles patsient liigub edasi ravifaasidesse - 1 rea ravi, ravivaba, 2 rea ravi või surma faasi. Patsientide jaotus erinevate hematoloogiliste ravivastuste gruppides kujunes ANDROMEDA 18-kuu vaheanalüüsi tulemustel. Patsiendid liikusid ravivastuse gruppidesse pärast 6 tsükli. Protsentuaalsed osakaalud võeti retrospektiivsest Palladini et al (2022) uuringust, milles uuriti AL amüloidoosi patsientide ravivastust I rea ravis.¹⁰ Lõppstaadiumi organpuudulikkuse faasi mudel ei kajasta, kuna ANDROMEDA uuring ei andnud selleks piisavalt andmeid. Kuna ANDROMEDA uuring ei võimaldanud OS Kaplan-Meieri kõveraid ekstrapoleerida, kasutati selleks lisaks andmeid Palladini et al. ja Kastritis et al. (2021) uuringutest.^{10,11} Selline üldistus on suuresti ebakindel, kuid kuna täpsemad ja pikemad andmed üldise elulemuse osas puuduvad, aktsepteerib Tervisekassa kasutatud modelleerimist. Mudelis kasutatud OS ekstrapoleeriti järgmiselt: CR ja VGPR *Exponential* ja PR/NR *Weibull* jaotusega.



Mudelis kasutatud mediaan eluaastad olid CR puhul on 19,09 aastat, VGPR - 6,44 aastat ja PR/NR - 1,69 aastat.

Mudelisse on arvestatud lisaks DVCD ja VCD kombinatsioonide ravimi hindadele veel lisanduvad ravimid, manustamiskulu ja patsientide jälgimiskulud. Lisaks sellele on arvestatud ka kõrvaltoimete puhul nende kulude ja patsientide elukvaliteedi vähenemisega. Mudelis pole arvesse võetud autoloogset tüvirakkude siirdamist ja mõningatel juhtudel vajalikku organi siirdamist.

Taotleja poolt esitatud baasstsenaariumi tulemused 3,5% diskonteerimismäära ja 30-aastase ajahorisondiga on järgmised: võidetud QALY võrreldes VCD kombinatsiooniga on ■ aastat, LY ■ aastat ja ICER/QALY väärtus ■■■■■€.

Tervisekassa muutis mudelis järgmisi sisendeid: diskonteerimismäär 5%-le, teise rea ravis võeti maha daratumumabiga kombinatsioon, kasutatud tervishoiuteenuste hinnad vastavalt 2024. a aprilli määrusele, ajahorisont 25 aastat ja kasulikkuse määr teise rea ravis ■■■■■. Taotleja eeldas UK andmetel, et daratumumabi saab kasutada ka teise rea ravis. Eesti tingimustes ei ole see kohane, meditsiinilise eksperdi hinnangul on kasutusel RVD raviskeem. Sarnaselt PBAC hinnangule on Tervisekassa hinnangul kohane kasutada maksimaalselt 20-25-aastast ajahorisonti, kuna elulemuse andmed on otseselt modelleeritud HemCR ja VGPR andmetest, mis on vägagi ebakindel. Mudelis kasutatud II rea ravi kasulikkuse määras oli eeldatud haiguse progressiooni, kuid Tervisekassa hinnangul ei saa see olla ■ korda madalam lõppstaadiumi organpuudulikkuse kasulikkuse määra, seega muudeti määr samasuguseks.

Tervisekassa muudetud mudelist tuleneb, et võidetud QALY võrreldes VCD kombinatsiooniga on ■■■■■ aastat, LY võit ■■■■■ aastat ning ICER/QALY väärtus ■■■■■€.

Tervisekassa toob välja ka tulemused 20-aastase ajahorisondiga: QALY võit ■■■■■ aastat, LY võit ■■■■■ aastat ning ICER/QALY väärtus ■■■■■€.

30-aastase (baasstsenaarium) ajahorisondiga: QALY võit ■■■■■ aastat, LY võit ■■■■■ aastat ning ICER/QALY väärtus ■■■■■€.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja poolt esitatud patsientide prognoos on kooskõlastatud erialaspetsialistidega novembris 2023.

Aasta	Isikute arv	Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku	Kulu Tervisekassale koos manustamiskuludega

DVCd skeem siirdamiseks sobilikud patsiendid esmaselt diagnoositud AL amüloidoosiga				
1.aasta	2	22 (50%) ja 16 (50%)	38	████████
2. aasta	1	22	22	████████
3. aasta	3	22 (50%), 16 (33%) ja 8 (33%)	46	████████
4. aasta	2	16 (50%) ja 8 (50%)	24	████████
DVCd skeem siirdamiseks mittesobilikud patsiendid esmaselt diagnoositud AL amüloidoosiga				
1. aasta	7	22 (50%), 16 (25%) ja 8 (25%)	136	████████
2. aasta	5	22 (40%), 16 (20%) ja 8 (40%)	76	████████
3. aasta	8	22 (50%), 16 (25%) ja 8 (25%)	136	████████
4. aasta	8	22 (50%), 16 (15%) ja 8 (35%)	128	████████

Võttes arvesse eelmist oleks 4 aasta kulu AL amüloidoosi raviks koos daratumumabiga nii siirdamiseks sobilikele kui mittesobilikele patsientidele kokku ██████████

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Patsiendid ei oma omaosalust.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väär – ja liigkasutamine on ebatõenäoline, kui tagatud on uuele teenusele rakendustingimused ja teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogia valdkonna personal.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Välja kirjutada esmadiagnoositud AL amüloidoosiga patsientidele kombinatsioonis bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga. Teenuse kasutamine piirata 24 ravitsükliga või kuni haiguse progressioonini. Täpsemad rakendustingimused kooskõlastatakse hematoloogidega.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus
Teenuse nimetus	„Esmaselt diagnoositud kerge ahelaga amüloidoosi ravikuur daratumumabiga, üks manustamiskord”
Ettepaneku esitaja	Johnson & Johnson Eesti filiaal
Teenuse alternatiivid	VCD kombinatsioon - bortesomiib, tsüklofosfamiid ja deksametasoon
Kulutõhusus	DVCD vs VCD QALY – 1,94 aastat LY – 2,67 aastat ICER/QALY – 68 212€
Omaosalus	Patsiendid ei oma omaosalust.

Vajadus	Siirdamiseks sobilikud patsiendid: 1.aasta – 2; 2.aasta – 1; 3.aasta – 3; 4.aasta - 2
	Siirdamiseks mittesobilikud patsiendid: 1.aasta – 7; 2.aasta – 5; 3.aasta – 8; 4.aasta - 8
Teenuse piirhind	€ (esimesed 6 tsükli) € (tsükliid 6-24)
Kohaldamise tingimused	Välja kirjutada esmadiagnostitud AL amüloidoosiga patsientidele kombinatsioonis bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga. Teenuse kasutamine piirata 24 ravitsükliga või kuni haiguse progressioonini. Teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogia valdkonna personal. Täpsemad rakendustingimused kooskõlastatakse hematoloogidega.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	1. aasta - € 2. aasta - € 3. aasta - € 4. aasta - €
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Johnson & Johnson Eesti filiaal taotleb uue ravimteenuse „Esmaselt diagnoositud kerge ahelaga amüloidoosi ravikuur daratumumabiga, üks manustamiskord” lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu. Süsteemne immunoglobuliini kerge ahela (AL) amüloidoos on haruldane ja ravimatu pahaloomuline haigus, mida iseloomustab CD38+ plasmarakkude klooniline laienemine ja immunoglobuliinide kergete ahelate ületootmine, mis muutuvad lahustumatuks amüloidiks. Daratumumabi efektiivsust koos VCD kombinatsiooniga on tõestatud ANDROMEDA uuringus. Taotleja on esitanud Tervisekassale kulukasulikkuse analüüsi, milles on kasutatud erinevate kliiniliste uuringute andmeid ning OS on otseselt modelleeritud uuringute andmetel. Analüüs sisaldas mitmeid ebakindlusi, kuid Tervisekassa parameetrite muutmisel tuli ICER/QALY väärtuseks €.

6. Kasutatud kirjandus

¹ Assessment report: Darzalex. European Medicines Agency. 20 May 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0043-eparassessment-report-variation_en.pdf

² Kumar, S. K. et al. (2023). Systemic Light Chain Amyloidosis, Version 2.2023. J Natl Compr Canc Netw; 21(1): 67–81.

³ Ravimi omaduste kokkuvõte: daratumumab. https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/darzalex-epar-product-information_et.pdf

⁴ Comenso, R. et al. (2021). Subcutaneous Daratumumab with Nortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: 18-Month Analysis of the Phase 3 ANDROMEDA Study. Blood; 138(1): 159–162.

⁵ Kastritis, E., Misra, A., Gurskyte, L., Kroi, F., Verhoek, A., Vermeulen, J., ... Wechalekar, A. D. (2023). Assessing the prognostic utility of hematologic response for overall survival in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: results of a meta-analysis. *Hematology*, 28(1). <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2157581>

⁶ Wechalekar, A. D. et al. (2023). Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid*; 30(1): 3–17.

⁷ NICE: Daratumumab in combination for treating newly diagnosed systemic amyloid light-chain amyloidosis Technology appraisal guidance (2024); <https://www.nice.org.uk/guidance/ta959>

⁸ CADTH Reimbursement Recommendation Daratumumab (Darzalex SC) (2022)

⁹ PBAC Public Summary Document – November 2021 PBAC Meeting with May 2022 Addendum; DARATUMUMAB, Solution for subcutaneous injection 1,800 mg in 15 mL vial, Darzalex SC®, Janssen-Cilag Pty Ltd.

¹⁰ Palladini, G. ja Merlini, G. (2022). How I treat AL amyloidosis. *Blood*; 139(19): 2918–2930

¹¹ Kastritis, E., et al. (2021). Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*; 385: 46–58