

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Hulgimüeloomi ravikuur daratumumabiga, üks manustamiskord
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>	1495
Kuupäev	19.04.2022

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

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Hinnatakse, kas teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes. Vajadusel esitatakse omapoolsed täiendused/parandused koos selgituste ja põhjendustega ning viidetega vastavatele allikatele, mille põhjal on soovitud tehtud.

Taotletakse daratumumabi saavate haigete sihtgrupi muutust eesmärgiga lisada daratumumab juba olemasolevatele, Eestis kättesaadavatele kombinatsioonravidele (Rd, VTd ja Pd) hulgimüeloomi raviks nii esmase diagnoosi saanud patsientidele (alates I raviliinist) kui ka neile, kel haigus on progresseerunud ja patsient on saanud vähemalt ühe ravikuuri (II, III ja järgnevad raviliinid), et parandada hulgimüeloomiga patsientide ravitulemusi läbi uute tõenduspõhiste ravivõimaluste kasutamise. Praegu on võimalik daratumumabi kasutada ainult neil patsientidel, keda on eelnevalt ravitud bortesomiibil põhineva ja immuunmodulaatoril põhineva raviskeemiga ning ainult kombinatsioonis bortesomiibi ja deskametasooniga.

Teenuse osutamise näidustus on õige ning asjakohane, taotluses on refereeritud olulisemad maailmas teostatud daratumumabiga seotud kliinilised uuringud. Hulgimüeloomi ravi on kompleksne, ravitaktikal ja valikul tuleb arvestada patsiendi vanuse ja tervisliku seisundiga, kaasuvate haigustega, patsiendi sobivusega autoloogseks vereloome tüvirakkude siirdamiseks, haiguse geneetilise profiiliga. Kliiniliste uuringute põhjal on daratumumabi lisamine Rd, Vd, Pd, VTd skeemidele on parandanud oluliselt üldise ravivastuse määra, ravivastuse sügavust ja progressioonivaba elulemuse kestvust.

Daratumumab on inimese IgG1k tüüpi monoklonaalne antikeha, mis seondub CD38 valguga, mida ekspresseeritakse suures koguses müeloomirakkude pinnal. Seondudes CD38 valguga daratumumab inhibeerib kasvajakarude kasvu ning kutsub esile nende lüüsumise komplemendist sõltuva tsütotoksilisuse, antikehadest sõltuva rakulise tsütotoksilisuse ja antikehadest sõltuva rakulise fagotsütoosi mehhanismide kaudu.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Hinnatakse, kas esitatud haiguse või tervises seisundi iseloomustus (sh. etioloogia, levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane.

Hulgimüeloomi iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane nii haiguse olemuse, kulu, prognoosi, levimuse kui käsitluse poolest.

Tähtis on mõista, et haigus kulgeb korduvate progressioonidega ning kasvajarakkude kлонаalse evolutsiooni tõttu iga järgmise raviliiniga saavutatud progressioonivaba elulemus jääb eelmisest lühemaks. Hulgimüeloomi ravi on kompleksne, ravitaktikal ja valikul tuleb arvestada patsiendi vanuse ja tervisliku seisundiga, kaasuvate haigustega, patsiendi sobivusega autoloogseks vereloome tüvirakkude siirdamiseks, haiguse geneetilise profiiliga, lisaks haiguse progressiooni korral sõltub ravi valik sellest, milliseid ravimeid kasutati eelnevalt ravietapil. Ravitaktika oluline põhimõte on püüda esimese raviliiniga saavutada võimalikult sügavam ravivastus, mis tähendab pikemat progressioonivaba elulemust, elukvaliteedi paranemist, organkahjustuste süvenemise edasilükkamist ja pikemat üldist elulemust.

Taotluses on toodud ära hulgimüeloomi ravis kasutatavad EHK raviskeemid seisuga 01.10.2021. Alates 01.04.2022 on lisaks võimalik kasutada retsidiveerunud/ refraktaarse müeloomi ravis karfilsomiibi ja iksasomiibi.

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

Hinnatakse taotluses esitatud kliiniliste uuringute ja/või metaanalüüside asjakohasust ning tulemuste usaldusväärsust taotluses esitatud näidustusel. Analüüsitakse, esitatud on andmed asjakohaste tulemusnäitajate kohta ning kas tulemused (nii tulemusnäitaja numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed kui ka olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Diagnostilise uuringu korral hinnatakse uuringu karakteristikuid: ohutus¹, täpsus², spetsiifilisus³, tundlikkus⁴ ning selgitatakse, millist mõju avaldab uuringu tulemus haiguse edasisele ravile ning patsiendi tervisele pikema perioodi jooksul.

Vajadusel esitatakse lisaandmed ja täpsustused tulemuste osas ning lisatakse põhjendused ja kasutatud kirjanduse viited. Kui hindajale on teada muud asjakohased uuringud, mille kohta taotluses ei ole esitatud viiteid, esitab hindaja need hinnangus alljärgneva tabeli kuju koos viidetega allikatele:

Taotluses on refereeritud olulisemad uuringud, kus on kasutatud daratumumabi kombinatsioonravi otseses võrdluses erinevate hulgimüeloomi standardravi hulka kuuluva raviskeemidega. Kõigis neis uuringutes on uuritavate hulk on olnud piisavalt suur statistilise kaalu omamiseks, uuringute sisesi olid uuritavate grupid üldiselt võrreldavad ja tasakaalustatud. Andmed on esitatud asjakohaste

¹ Uuringu ohutus (safety) näitab uuringu teostamisest tekkivate kõrvaltoimete esinemist.

² Uuringu täpsus (accuracy) näitab uuringu võimet eristada uuritava haigusega patsiendid nendest, kellele uuritavat haigust ei ole

³ Uuringu spetsiifilisus (specificity) näitab negatiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud.

⁴ Uuringu tundlikkus (sensitivity) näitab tegelikult positiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud

tulemusnäitajate kohta. CASSIOPEIA uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks range täieliku ravivastuse saavutamine, teistes kirjeldatud uuringutes progressioonivaba elulemus. Teisesteks tulemusnäitajateks olid üldine ravivastuse määr (ORR, overall response rate), täieliku ravivastuse, range täieliku ravivastuse, väga hea osalise ravivastuse osakaal, minimaalse jääkhaiguse (MRD) staatus, üldine elulemus, aeg progressioonini, aeg ravivastuseni, ravivastuse kestvus, raviefektiivsus kõrge tsütogeneetilise riskiga patsientidel, ohutus. Tulemusnäitajate väärtused, usaldusintervalli andmed ning p-väärtus on korrektsed, esitatud tulemused on kliiniliselt ja statistiliselt olulised.

CASSIOPEIA: randomiseeritud avatud mitmekeskuseline III faasi uuring, kus uuritavateks olid 1085 esmadiagnoositud autoloogseks vereloome tüvirakkude (ASCT) siirdamiseks sobivat patsienti. Uuringu I faasis said uuritavad 6 ravikuuri kas D-VTd või VTd skeemi järgi. Esmane tulemusnäit oli range täielik ravivastus (sCR), mis peale konsolidatsiooni oli kõrgem DVTd grupis võrreldes VTd grupiga (29 vs 20%; $P=0.0010$). See tulemus oli jälgitav kõigis patsientide alarühmades va. kõrgriski tsütogeneetika ja ja ISS 3 staadiumi haigetel. Teised tulemusnäitajad: D-VTd rühmas võrreldes VTd rühmaga oli kõrgem täieliku või parema remissiooni saavutamise määr (39 vs 26% $p<0,0001$), samuti polnud rohkemal arvul patsientidel määratav minimaalne jääkhaigus (läbivoolutsütomeetrilisel uuringul (64 vs 44%; $p<0.0001$), see tulemus oli jälgitav ka kõrgriski tsütogeneetika ja ja ISS 3 staadiumi haigetel. Progressioonivaba elulemuse andmed on 18 jälgimiskuu kohta, mis on liiga lühike hinnangu andmiseks, siiski oli parem tulemus D-VTd grupis - 93% vs 85% VTd grupis (HR = 0.47; $p < 0.0001$). D- VTd grupis esines rohkem 3-4 astme neutropeeniat, kuid mitte sagedamini 3-4 astme infektsioone. Uuringu II faas (säilitusravi daratumumabiga vs jälgimine) jätkub ja seda ei käsitleta antud taotluses.

MAIA: randomiseeritud avatud mitmekeskuseline III faasi uuring, kus uuritavateks olid 737 esmadiagnoositud autoloogseks vereloome tüvirakkude (ASCT) siirdamiseks mittesobivat patsienti. Uuritavad said ravi kas D-Rd või Rd skeemi järgi. Ravi jätkus kuni haiguse progressioonini või katkestuseni toksilisuse tõttu. Esmane tulemusnäit oli progressioonivaba elulemus (PFS), mis oli kõrgem D-Rd grupis – keskmise jälgimisajaga 36,4 kuud polnud DRd grupis PFS mediaani veel saavutatud, kuid Rd grupis oli see 33,8 kuud (HR = 0.56; $p < 0.0001$). 36 kuu PFS oli 68% D-Rd grupis vs 46% Rd grupiga, 48 kuulisel jälgimisperiodil vastavalt 60,2% vs 38,2%. Oluline on, et PFS paremus oli jälgitav ka tsütogeneetilisel kõrgriski haigetel. Teiste tulemusnäitajate hindamisel oli D-Rd raviga sügavam ravivastus: väga hea osaline ravivastus (VGPR) ja kõrgem saavutati suuremal hulgal patientidel D-Rd rühmas vrd. Rd. MRD-negatiivsus saavutati D-Rd grupis 31% patsientidel vs 10% Rd grupis, $p<0,0001$). Tsütogeneetilisel kõrgriski profiiliga patsientidel saavutati MRD-negatiivsus D-Rd rühmas.

POLLUX: randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline III faasi kliiniline uuring, kuhu kaasati 569 refraktaarse/retsidiiveerunud müeloomiga patsienti, kes olid varasemalt saanud vähemalt ühe ravirea. Uuritavad said ravi kas D-Rd või Rd skeemi järgi. Patsientide grupid olid võrreldavad kõigi parameetrite poolest sh. varasem ravi, kuid tsütogeneetilisel kõrgriski patsiente oli Rd rühmas rohkem

(24,7% vs 17,4%). Esmane tulemusnäitaja on PFS. Tuleb arvestada, et uuring alles käib, Uuring on käimasolev, ja taotluses kajastatavate andmete jälgimisperiood on mediaaniga 44,3 (0-50,9) kuud. D-Rd grupis oli mPFS 44,5 kuud vs 17,5 kuud Rd grupis, HR 0,44 (95% CI, 0,35-0,55, $p < 0,0001$). D-Rd raviga saavutati sügavam ravivastus: VGPR ja kõrgem saavutati suuremal hulgal patientidel D-Rd rühmas vrd. Rd (80,4% vs 49,3%), samuti MRD-negatiivsust saavutati enam D-Rd rühmas (30,4% vs 5,3% Rd grupis, $p < 0,0001$).

CASTOR: randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline III faasi kliiniline uuring, kuhu kaasati 498 refraktaarse/retsidiveerunud müeloomiga patsienti, kes olid varasemalt saanud vähemalt ühe ravirea. (uuringusse ei kaasatud neid, kelle haigus oli refraktaarne proteasoomi inhibiitorile). Uuritavad said ravi kas D-Vd või Vd skeemi järgi. Esmane tulemusnäitaja oli PFS. 40-kuulise jälgimisperioodi mediaani andmed näitasid PFS-i olulist pikenedust patsientidel D-Vd grupis võrreldes Vd-ravi saavate patsientide grupiga (mPFS 16,7 kuud vs 7,1 kuud; HR 0,31; 95% CI, 0,25-0,40; $p < 0,0001$), samuti oli jälgitav D-Vd grupis paremus nii ORR (85% D-Vd grupis vs 63% Vd grupis, $p < 0,0001$), samuti VGPR ja parema ning CR või parema ravivastuse saanute osas (\geq VGPR 63% vs 29% ja \geq CR 30% vs 10%, $p < 0,0001$).

APOLLO: randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline 3.faaasi kliiniline uuring, kuhu kaasati 304 refraktaarse/retsidiveerunud müeloomiga ning mõõdetava haigusega patsienti, kes olid varasemalt saanud vähemalt ühe ravirea, mis sisaldas lenalidomiidi ja proteasoomi inhibiitorit (PI) ning nad oli saavutanud osalise või parema ravivastuse ühele või mitmele eelnevalt saadud ravireale, samuti olid nad refraktaarsed lenalidomiidile kui ainult üks eelnev ravirida oli saadud. Uuritavad said ravi kas D-Pd või Pd skeemi järgi. Esmane tulemusnäitaja oli PFS. DPd grupis saavutati oluliselt parem PFS vs Pd-ravigrupiga 12,4 kuud vs 6,9 kuud uuringu mediaanjälgimisperioodil 16,9 kuud. (HR 0,63 (95% CI 0,47-0,85; kahepoolne $p = 0,0018$). Üldise ravivastuse osakaal oli suurem DPd rühmas (69%) võrreldes Pd rühmaga (46%), samuti oli enam MRD-negatiivseid patsiente DPd rühmas võrreldes Pd-ravigrupiga (9% vs 2%).

Kõigis neis uuringutes on sarnased tulemused selles osas, et daratumabi lisamisel on paranenud ravivastuse kvaliteet – suurema hulgal patsientidel saavutatakse täielik remissioon ja sellest parem või siis väga hea osaline remissioon ja parem, MRD-negatiivsus ja pikem progressioonivaba elulemus. Retsidiveerunud/refraktaarse müeloomiga või esmadiagnoositud autoloogseks transplantatsiooniks mittesobivaid müeloomipatsiente hõlmavate uuringute POLLUX (DRd vs Rd), CASTOR (Dvd vs Vd), ALCYONE (D-VMP vs VMP, ei ole kirjeldatud käesolevas taotluses) ja MAIA (DRd vs Rd) uuringute metaanalüüs näitas, et sõltumata kasutatud raviskeemidest kõigis uuringutes saavutati daratumumab grupis MRD negatiivsus suuremal hulgal patsientidel. (POLLUX, D-Rd 30.4% vs Rd 5.3%, $P < .0001$; CASTOR, D-Vd 14.0% vs Vd 1.6%, $P < .0001$; ALCYONE D-VMP 28% vs VMP 7%, $P < .0001$; MAIA D-Rd 24.2% vs Rd 7.3%, $P < .001$). CASTOR ja POLLUX uuringutes ilmnes, et retsidiveerunud/refraktaarse müeloomiga patsientidel, kel püsis MRD negatiivsus üle 6 ja üle 12 kuu, saavutati oluliselt pikem PFS. Sama ilmnes ALCYONE ja MAIA uuringutes esmadiagnoositud autoloogseks

siirdamiseks mittesobivatel patsientidel, kus MRD negatiivsus oli seotud pikema PFS-ga.

Vaadates metaanalüüsis (Cavo et al, 2022) kõigi nende nelja uuringu patsiente koos (2510 patsienti) leiti, et MRD negatiivsus saavutati 16,7% patsientidest (N=418) ja täielik või range täielik ravivastus (CR, sCR) saavutati 34% patsientidest (N=854). Daratumumabi sisaldavat ravi saanute kogurühmas saavutati MRD negatiivsus 26,8% vrd 6,5% ($P < .0001$) daratumumabi mittesaanute kogurühmaga, CR+sCR saavutamise määr oli vastavalt 45,9% vs 22,2%. Neist, kes olid saavutatud CR või sCR, olid MRD negatiivsed 57,5% daratumumabi sisaldavat ravi saanutest vs. 29,5% daratumumabi mittesaanutega.

48 kuu PFS määr oli 70,4% neil, kes olid saavutanud daratumumabi sisaldava ravi tulemusena CR või sCR ja MRD negatiivsuse võrreldes 23,9% neil, kes polnud saavutanud väga head osalist ravivastust või olid MRD positiivsed. Kliinilises kontekstis tähendas CR või sCR ja MRD negatiivsuse saavutamine haiguse progressiooni või surma riski 80 % vähenemist (HR, 0.20; 95% CI, 0.16-0.24; $P < .0001$). Tasub märkimist, et selle metaanalüüsi andmetel oli kontrollgrupis (daratumumabi mittesaanutel) CR/sCR ja MRD negatiivsuse saavutamisel 48 kuu PFS määr oluliselt väiksem võrreldes daratumumabi saanutega (vt järgnevad joonised).

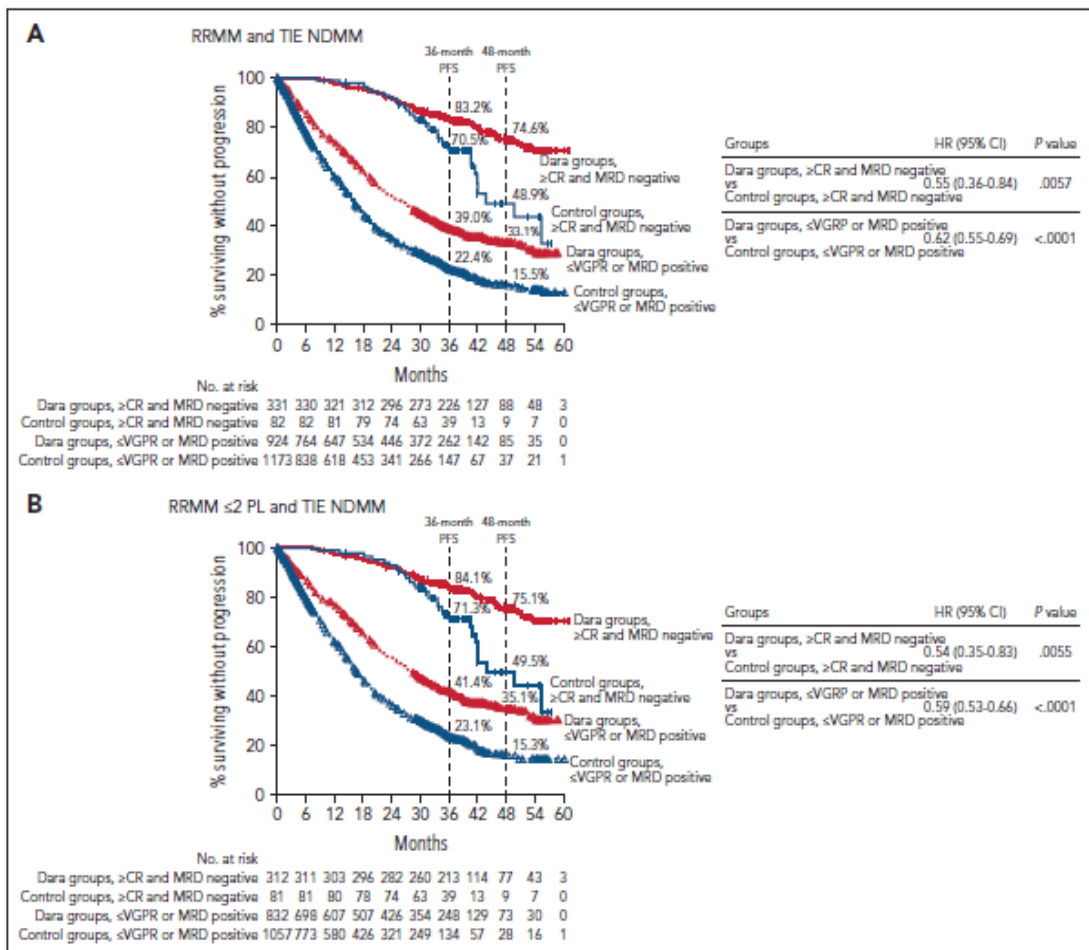
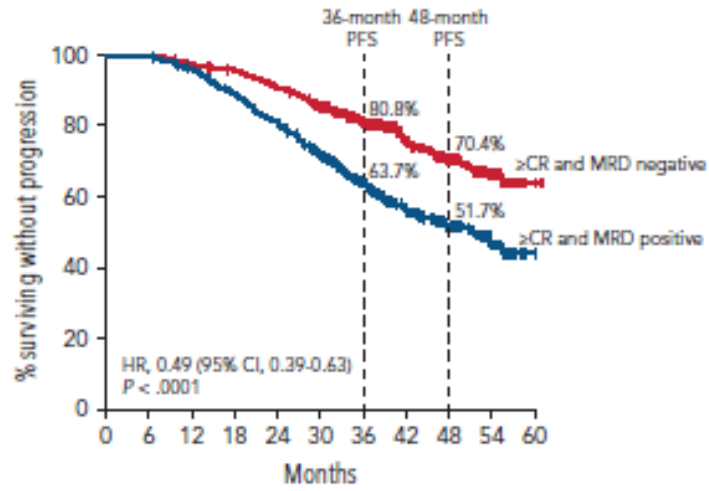


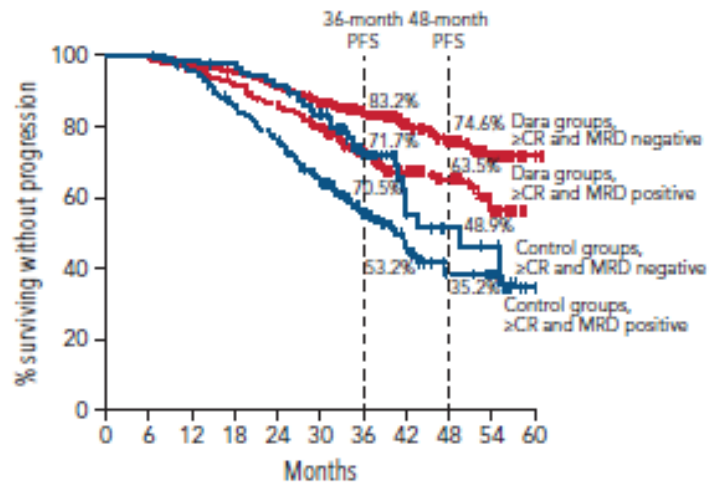
Figure 2. PFS by response and MRD status among patients who received daratumumab-based regimens vs control regimens. PFS by response and MRD status (10^{-5}) among patients in the pooled daratumumab-combination groups vs the pooled control groups from POLLUX, CASTOR, ALCYONE, and MAIA who achieved CR or better and were MRD negative (\geq CR and MRD negative) or who achieved a response less than CR or were MRD positive (\leq VGPR or MRD positive) for all patients combined (A) and patients in POLLUX and CASTOR with \leq 2 PL pooled with all patients from ALCYONE and MAIA (B). Shown are Kaplan-Meier estimates of PFS among patients in the ITT population based on the absence of MRD as measured using the threshold of 1 tumor cell per 10^5 white cells and response categories according to IMWG criteria. In CASTOR and ALCYONE, standard of care was given for a fixed number of cycles and daratumumab was given until disease progression. In POLLUX and MAIA, patients who received standard of care or daratumumab-based regimens received study treatment until disease progression or unacceptable toxicity. Dara, daratumumab.

A



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
>CR and MRD negative	413	412	402	391	370	336	265	140	97	55	3
>CR and MRD positive	441	441	421	387	351	292	211	121	74	41	1

B



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Dara groups, >CR and MRD negative	331	330	321	312	296	273	226	127	88	48	3
Control groups, >CR and MRD negative	82	82	81	79	74	63	39	13	9	7	0
Dara groups, >CR and MRD positive	245	245	235	223	208	184	142	85	54	27	0
Control groups, >CR and MRD positive	196	196	186	164	143	108	69	36	20	14	1

>CR groups	HR (95% CI)	P value
Dara groups, >CR and MRD negative vs Control groups, >CR and MRD negative	0.51 (0.33-0.78)	.0019
Dara groups, >CR and MRD positive vs Control groups, >CR and MRD positive	0.53 (0.40-0.71)	<.0001

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Taotluses esitatud andmed teenuse võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning seotud tegevuste kohta on asjakohased. Kliinilistes uuringutes kirjeldatud sagedasemad kõrvaltoimed (esines $\geq 20\%$) olid infusioonireaktsioonid, neutropeenia, trombotsütopeenia, nõrkus, iiveldus, kõhulahtisus või -kinnisus, isutus, lihasspasmid, seljavalu, palavik, unetus, ülemiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik.

Olulisimaks kõrvaltoimeks on infusioonireaktsioonid, mida kliinilistes uuringutes esines ca 9%-l s.c. manustamisel, ja 48% veeniinfusioonil. Enamus infusioonireaktsioonidest esines pärast esimest süstet, järgnevate süstetega seoses tekkinud infusioonireaktsioone täheldati 1%-l patsientidest. Enamus reaktsioone oli 1.-2. astme reaktsioonid, kuid tuleb arvestada ka raske/eluohtliku reaktsiooni sh. anafülaksia võimalusega. Infusioonireaktsioonide ärahoidmiseks tuleb rakendada alati premedikatsiooni antihistamiinikumi, antipüreetikumiga ja kortikosteroidiga, vajadusel ka bronhodilataatoriga. Anafülaktilise reaktsiooni või eluohtliku (4. astme) reaktsioonide tekkimisel tuleb kohe alustada erakorralist ravi ning ravi daratumumabiga tuleb peatada kohe ja jäädavalt.

Ravi läbiviiv arst peab olema teadlik daratumumabi riski minimeerimise lisameetmetest.

Neutropeenia ja trombotsütopeenia osas nagu kirjeldatud on vajalik regulaarne hemogrammi jälgimine, vajadusel daratumumabi manustamine edasi lükata, vajadusel rakendada toetavat ravi või neutropeenia foonil tekkinud infektsiooni korral antibakteriaalselt ravi.

Oluline ka enne ravi alustamist daratumumabiga määrata patsiendi erütrotsütaarsete antigeenide paneel, sest daratumumab kinnitub punaliblede CD38 retseptoritele, põhjustades kaudse Coombsi testi muutumist positiivseks ning takistades immuunhematoloogiliste sobivustestide teostamist. Veresobitamine tuleb sel juhul teha antigeenide paneeli põhised. Vereülekanne vajadusel tuleb Verekeskust teavitada, et patsient saab ravi daratumumabiga.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside aluse, hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Daratumumabi tõendus põhise andmed on kirjeldatud taotluses refereeritud uuringutes. Euroopa Ravimamet andis loa daratumumabi kliiniliseks kasutamiseks mais 2016 esmalt monoteraapiana retsidiveerunud või refraktaarse haiguse korral, laiendades järgnevatel aastatel järkjärgult daratumumabi kasutusnäidustusi erinevates kombinatsioonraviskeemides nagu D-Rd, D-Vd, D-Pd retsidiveerunud või refraktaarse haiguse korral, samuti D-Rd või D-MPV esmadiagnoosiga siirdamiseks mittesobivale patsiendile ja D-VTd esmadiagnoosiga siirdamiseks sobivale patsiendile.

6. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Hinnatakse, kas taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavad antud tervise seisundi hindamiseks või raviks tavapraktikana / standardravina. Hinnatakse, kas taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne. Vajadusel esitatakse omapoolsed ettepanekud koos põhjendustega.

Nagu eespool kirjeldatud, siis hulgemüeloomi ravitaktikal ja valikul tuleb arvestada mitme erineva teguriga vt p.2., haiguse kulust lähtudes on ravi kompleksne, iga patsient läbib mitu raviliini. Väga oluline probleem on suurenev resistentsus varem kasutatud ravide suhtes, mistõttu on vajalik kombineerida erinevaid olemasolevaid ja uusi ravivõimalusi võimalikult optimaalselt, et tagada patsientidele parima tulemusega kaasaegne ravi ja pikendada aega haiguse progressioonini.

Kliiniliste uuringute põhjal Daratumumabi lisamine hulgemüeloomi ravikombinatsioonidele parandab ravi efektiivsust ja seeläbi pikendab aega haiguse progressioonini (vt andmed taotluses p 5.3 ning hinnagu p.3).

Kõigis taotluse aluseks olevates refereeritud uuringutes on võrdlusgrupiks praegune standardravi vastaval patsientide rühmal/vastavas ravireas, mis on ühtlasi ka üheks alternatiiviks taotletavale teenusele. Võrdluse tulemused on taotluses põhjalikult kirjeldatud ja võrdlus korrektne.

EHA-ESMO juhise järgi on ravisoovitused järgmised:

- Esmadiagnoosiga siirdamiseks sobiv patsient: VRd või D-VTd, kui need pole kättesaadavad, siis VCd või VTd. Tripleksraviskeemidest on kliiniliste uuringute põhjal VRd kõige parema tulemusega ravivastuse sügavuse (\geq VGPR ja MRD negatiivsus) ning PFS osas. VTd kasutamisel on ravivastus parem kui VCd, kuid seda suurema (neuro)toksilisuse hinnaga. D-VTd tulemused vs VTd on kirjeldatud CASSIOPEIA uuringus (taotluse p 4.2).
- Esmadiagnoosiga siirdamiseks mittesobiv patsient: D-Rd või D-VMP või VRd
 - D-Rd vs Rd - keskmise jälgimisajaga 36,4 kuud polnud D-Rd grupis PFS mediaani veel saavutatud, Rd grupis oli see 33,8 (MAIA uuring)
 - VRd vs Rd - keskmise jälgimisajaga 55 kuud oli mPFS vastavalt 41 kuud vs 29 kuud
 - D-VMP vs VMP - keskmise jälgimisajaga 40 kuud oli mPFS vastavalt 36,4 kuud vs 19,3 kuud (ALCYONE uuring, ei ole käesoleva taotluse objekt)

- Retsidiveerunud/refraktaarse müeloomi korral on ravivalikuid mitmeid. II ja järgneva raviliini valik sõltub, sellest, mida kasutati eelneva(te)s raviliinis ning kas esineb refraktaarsus bortesomiibile või lenalidomiidile või mõlemale ning kas on juba kasutatud daratumumabi (vt. EHA-ESMO juhise II raviliini valiku skeemi taotluses p.3 lk. 7).

Eestis kättesaadavad raviskeemid II ja järgnevates raviliinides on KCd/KRd, IxaR, D-Vd, PVd, PCD. Nende skeemide otsene omavaheline võrdlus ei ole taotluse raames asjakohane. D-Pd võrdlus Pd skeemiga on esitatud APOLLO uuringus (taotluse p 4.2). Nimetatud skeemide kasutamise stsenaariumid nii hetkeseisuga kui D-VTd, D-Rd, D-Pd raviskeemide kasutamise võimaluse lisandumisel on hästi kirjeldatud taotluse punktides 5.1, 5.3 ja 9.3.

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

Hinnatakse, kas taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid ning kas taotluses viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel. Vajadusel esitatakse omapoolsed viited ravijuhistele.

Euroopa uusim hulgimüeloomi diagnostikat, ravi ja jälgimist käsitlev ravijuhis on EHA-ESMO (European Hematology Association –European Society for Medical Oncology) ühine 2021 aastal avaldatud juhise (vt taotluse p3 joonis 2 ja 3), mis on aluseks nii Euroopa riikide ravijuhistele kui müeloomihaige kliinilisele käsitlusele Eestis. EHA- ESMO juhise annab tugevaima soovitus (IA) daratumumabi sisaldavatele ravikombinatsioonidele nii esmaselt diagnoositud kui retsidiveerunud MM patsientidele igas ravireas.

Taotluses on esitatud ravimitootja andmed daratumumabi kättesaadavuse e. kasutamise kohta erinevates Euroopa maades.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta: vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused ja ravimiteenuste korral raviskeem), kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Lisaks analüüsitakse taotleja poolt esitatud kuluandmeid: kas esitatud ressursid, nende mahud ja optimaalne kasutusaeg on usutavad.

Esitatud andmed teenuse osutamiseks on asjakohased ja õiged. Daratumumab manustatakse kas veeniinfusiooni teel annuses 16 mg/kg või nahaaluse süstena annuses 1800 mg. Eestis on 2021. aasta teisest poolest kasutusel ainult subkutaanne ravimvorm. Annustamissagedus raviskeemides on mõlemal juhul sama. Daratumumabi manustamise/infusioonireaktsioonide tekke riski vähendamiseks manustatakse premedikatsiooniks deksametasooni, paratsetamooli, antihistamiinikumi ning lisaks võib kasutada bronhodilataatorit.

Esimene daratumumabi manustamine teostatakse reeglina statsionaari tingimustes haiglapalatis, ravimi manustamisega seotud reaktsioonide puudumisel toimub edasine ravi juba päevaravipalatis.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Vajadusel täpsustatakse informatsiooni alapunktides 9.1-9.6 koos põhjendustega.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Tervishoiuteenust osutavad SA Tartu Ülikooli Kliinikum ja SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Tervishoiuteenust saab osutada nii statsionaaris, päevaravis kui ambulatoorselt

9.3. Raviarve eriala

Hematoloogia

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Ei ole asjakohane, sest tehnilisest aspektist lähtudes on tegemist monoklonaalse antikeha manustamisega, mille läbiviimise reeglid ja premedikatsioon on analoogsed teiste monoklonaalsete antikehade manustamisele

Daratumumabi annustamine kestab kuni haiguse progresseerumiseni, väljaarvatud ravikombinatsiooni DVTd kasutamisel, mil manustatakse 12 annust induktsiooni jooksul ja 4 annust konsolidatsiooni jooksul. Ravi mediaankestused daratumumabi uuringutes on toodud taotluses.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Personalil on olemas väljaõpe ja kogemus bioloogilise ravi (s.h. monoklonaalsed antikehad) läbiviimiseks erinevate vereloomehaiguste korral. Antud juhul on personali väljaõpe toimunud nimelise patsiendiprogrammi (NPP) raames ja alates 2019. aasta jaanuarist on kasutatud daratumumabi koos bortesomiibi ja deksametasooniga hulgimüeloomi põdevatel patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe hulgimüeloomi ravikombinatsiooni bortesomiibi ja lenalidomiidiga.

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

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

SA Tartu Ülikooli Kliinikumil ja SA Põhja-Eesti Regionaalhaiglal on olemas valmisolek teenuse osutamiseks.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Eestis on hulгимüeloomiga haigetel kasutatud daratumumabi alates 2016 aastast nimelise patsiendiprogrammi alusel ja alates 2019. aasta jaanuarist koos bortesomiibi ja deksametasooniga patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe hulгимüeloomi ravikombinatsiooni bortesomiibi ja lenalidomiidiga.

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

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed, arvestades teenuse osutajate arvu Eestis, olemasolevat infrastruktuuri jm. Hinnatakse, kas patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ning esitatud selgitused on õiged ja asjakohased. Hinnatakse, kas teenuse prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta, on õige ja asjakohane. Vajadusel esitatakse oma ettepanekud koos põhjendustega muudatuste kohta.

Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased nii hulгимüeloomi esmasjuhtude kohta aastas kui patsientide hulga kohta, kes liiguvad II, III ja IV raviritta (nii siirdamiseks sobivad kui mittesobivad) ja põhinevad TAI vähiregistri andmetel ja 2020 a. läbi viidud Eesti Haigekassa kliinilise auditi „Müeloomitõvega patsiendi käsitus Eesti haiglates“ andmetel, mis peegeldab reaalset kliinilise praktika kogemust. Nagu varem kirjeldatud, on müeloomihaige ravi kompleksne, ravitaktikal ja valikul tuleb arvestada mitmete erinevate ja ajas muutuvate teguritega nagu patsiendi vanus, üldseisund ja kaasuvad haigused, patsiendi sobivus autoloogseks vereloome tüvirakkude siirdamiseks, müeloomiga seotud organkahjustus ja haiguse geneetilisest profiilist tulenev riskihinnang, varasema(te)s raviliini(de)s kasutatud raviskeem(id), ravitaluvus, raviefekt ja selle kestvus. Kõike seda arvestades on eriala ekspertpaneeli poolt koostatud ravistsenaariumid ja erinevate raviskeemide osakaalud hinnatud adekvaatselt.

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

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusele, kas on esitatud kõik asjakohased teenused, mida uus teenus hakkab asendama ning kas on taotluses adekvaatselt esitatud andmed teenuste asendamise osakaalude ja uute ravijuhtude kohta. Vajadusel lisatakse omapoolsed täiendused alapunktides 12.1-12.7 ning ettepanekud koos põhjendustega.

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Võrreldes praegu kasutatava raviga ei lisanud uusi tervishoiuteenuseid. Samale raviarvele lisanduvad kas eriarsti korduv vastuvõtt (3004) või tervishoiuteenused päevaravis (3075) või sisehaiguste voodipäev (2065) ja tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine (7419).

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Alternatiiviks oleks praegu kasutatavad raviskeemid lenalidomiid-deksametasoon, bortesomiib-talidomiid-deksametasoon, pomalidomiid-deksametasoon ilma daratumumabita, seega lisanduvad tervishoiuteenused ei erine daratumumabi kasutamisel lisanduvatest.

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

Uus teenus asendab osaliselt olemasolevaid raviskeeme

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

Teenuse laiendamine ei tähenda uute ravijuhtude lisandumist.

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

Taotletav tervishoiuteenus ei too endaga kaasa muutust vajalike tervishoiuteenuste ja soodusravimite osas võrreldes praegusega

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

Ei esine muutust vajalike tervishoiuteenuste ja soodusravimite osas võrreldes praegusega.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Taotletav tervishoiuteenus ei too endaga kaasa muutust töövõimetuse osas võrreldes praegusega. Võimalik, et saavutatav pikem progressioonivaba elulemus ja elukvaliteedi paranemine kajastub töövõimetuse vähenemises.

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

Hinnatakse patsiendi omaosaluse vajalikkust, omaosaluse protsenti ja maksmise võimalusi arvestades Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut 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;

3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Patsiendi omaosalus ei ole põhjendatud. Kuigi müeloomtõvele tervistavat ravi ei ole, on teenus suunatud haiguse ravimisele ehk võimalikult pikema progressioonivaba ja üldise elulemuse saavutamisele. Teenus on liialt kulukas, et kindlustatud isikud suudaksid ise teenuse eest tasuda.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased. Vajadusel esitatakse täiendavad andmed.

Teenus on näidustatud hulgimüeloomiga haigete raviks. Daratumumabi kasutatakse kas kuni haiguse progressioonini (skeemides DVd, DRd ja DPd) või fikseeritud arvu doose (D-VTd skeemi korral). Teenuse väär- või liigkasutuse tõenäosus puudub.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Hinnatakse, kas patsiendi isikupära võib mõjutada ravi tulemusi; kui jah, siis lisatakse selgitused, kuidas võib see ravi tulemusi mõjutada.

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Hinnatakse, kas tulenevalt näidustusest, kasutusviisist, ravikvaliteedi tagamise vajadusest vms on põhjendatud lisada teenusele kohaldamise tingimusi. Põhjendatuse korral sõnastada kohaldamise tingimused.

Teenust rakendatakse:

- Esmadiagnoositud hulgimüeloomiga siirdamiseks sobilikul patsiendil kombinatsioonis bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga (DVTd)
- Esmadiagnoositud hulgimüeloomiga siirdamiseks mitte-sobilikul patsiendil kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (DRd),
- Retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga patsiendil kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (DRd), bortesomiibi ja deksametasooniga (DVd) või pomalidomiidi ja deksametasooniga (DPd)

Teenust osutavad piirkondlikud haiglad SA TÜK Kliinikum ja SA PERH, kus on olemas infrastruktuur, kompetents ja võimekus kasvajakavastase immunoloogilise ravi läbiviimiseks ja võimalike kõrvaltoimete raviks. Muid kohaldamise tingimusi ei ole.

17. Kokkuvõte

Esitatakse kokkuvõtte koostatud hinnangust, kus kajastatakse alljärgnev informatsioon. Millisel näidustusel teenuse hüvitamist taotletakse. Milline on teenuse tulemuslikkus ja ohutus võrreldes alternatiivsete raviviisidega. Kuidas on ravijuhendites teenust kajastatud? Millised kohaldamise tingimused tuleks sätestada, et oleks tagatud tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalne kasutus.

Taotletakse olemasoleva teenuse monoklonaalse CD38-vastase antikeha daratumumab sihtgrupi laiendamist, et parandada hulgimüeloomiga patsientide ravivõimalusi nii I kui II ja III raviliinis. Taotletakse daratumumabi (D) kasutamist vastavalt patsiendi haiguse diagnoosimise ajale, siirdamissobilikkusele ja ravireale järgnevates kombinatsioonides:

1. Esmadiagnoositud hulgimüeloomiga patsient:

- a) siirdamiseks mitte-sobilikul patsiendil lenalidomiidi ja deksametasooniga (DRd),
- b) siirdamiseks sobilikul patsiendil bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga (DVTd)

2. Retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga patsient: lenalidomiidi ja deksametasooniga (DRd), bortesomiibi ja deksametasooniga (DVd), pomalidomiidi ja deksametasooniga (DPd).

Kliiniliste uuringute põhjal Daratumumabi lisamine hulgmüeloomi ravikombinatsioonidele parandab ravi efektiivsust ja seeläbi pikendab aega haiguse progressioonini.

Taotlus põhineb rahvusvaheliste mitmekeskuseliste randomiseeritud III faasi uuringute CASSIOPEIA, MAIA, CASTOR, POLLUX ja APOLLO tulemustel, kus võrreldi daratumumabi kombinatsioonravi otseses võrdluses vastava hulgmüeloomi standardravi hulka kuuluva raviskeemiga (D-Rd vs Rd, D-VTD vs VTd, D-Pd vs Pd). Kõigis nendes uuringutes ilmnis, et daratumumabi lisamisega paranes ravivastuse kvaliteet – suurema hulgal patsientidel saavutati sügavam ravivastus (täielik remissioon ja sellest parem või siis väga hea osaline remissioon ja sellest parem ravitulemus), suurema hulgal patsientidel polnud minimaalne jääkhaigus enam määratav (MRD-negatiivsus) ja esines pikem progressioonivaba elulemus. Oluline on, et sama tulemus oli jälgitav ka tsütogeneetilisel kõrgriski rühma kuuluvatel patsientidel.

Taotletava teenuse sihtgrupi laiendamisega ei lisandu uusi ravijuhte, küll asendab see osaliselt olemasolevaid raviskeeme.

Teenust osutavad piirkondlikud haiglad SA PERH ja SA TÜK, kus on olemas infrastruktuur, kompetents ja võimekus kasvajakasvatuse immunoloogilise ravi läbiviimiseks ja võimalike kõrvaltoimete raviks.

18. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viited 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 viidatud materjalidest elektroonsed või paberandjal koopiad.

Dimopoulos et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2021, vol 32, issue 3, p309-322 [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43169-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext)

Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2016;128(1):37–44 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216216/>

Blair H. Daratumumab: A Review in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. Drugs (2017) 77:2013–2024 <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40265-017-0837-7.pdf>

Rajkumar VS Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management *Am J Hematol.*2020;95:548–567

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.25791>

Michaelas S et al. EMA Review of Daratumumab (Darzalex) for the Treatment of Adult Patients Newly Diagnosed with Multiple Myeloma. *Oncologist.* 2020 Dec; 25(12): 1067–1074.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7938407/pdf/ONCO-25-1067.pdf>

Offidani M. Daratumumab for the Management of Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Current and Emerging Treatments. *Front Oncol.* 2020; 10: 624661

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7928404/>

Cavo M et al. Prognostic value of minimal residual disease negativity in myeloma: combined analysis of POLLUX, CASTOR, ALCYONE, and MAIA. *Blood.* 2022 Feb 10; 139(6): 835–844.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8832474/>

Facon T et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2019;380:2104-15.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1817249>

Facon et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021, vol 22, issue 11, p1582-1596. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00466-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00466-6/fulltext)

Moreau et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 29-38.

[https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(19\)31240-1/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(19)31240-1/fulltext)

Moreau et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021, vol 22, issue 10, p1378-1390.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00428-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00428-9/fulltext)

Dimopoulos et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319-31.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1607751>

Dimopoulos et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica* 2018, vol 103(12):2088-2096.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237262/>

Bahlis et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* (2020) 34:1875–1884.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326710/>

Palumbo et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-66.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1606038>

Mateos et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2019 Vol. 20, No. 8, 509-18. [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(19\)32010-5/fulltext](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(19)32010-5/fulltext)

Dimopoulos et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 801-12.
[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00128-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00128-5/fulltext)