

Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 11/2016

DARATUMUMABI UUSIUTUNEEN MULTIPPELIN MYELOOMAN HOIDOSSA

Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi

fimea

DARATUMUMABI UUSIUTUNEEN MULTIPPELIN MYELOOMAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 11/2016

Julkaisuajankohta elokuu 2016

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2016

Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-68-7

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Piia Rannanheimo

Proviisori, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Ulla Härkönen

LL, TtM, tutkijalääkäri
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Vesa Kiviniemi

FL, tilastotieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Tuomas Oravilahti

FM, proviisori, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

KLIININEN ASiantuntija

Karri Penttilä

LT, sisätautien ja hematologian erikoislääkäri
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	4
RESUMÉ	5
ABSTRACT	6
1 JOHDANTO	7
2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KUVAUS	8
2.1 Arvioitava lääke ja sen käyttöaiheet	8
2.2 Daratumumabin hoitovaihtoehdot	8
2.3 Miten daratumumabi eroaa nykykäytössä olevista hoitovaihtoehdoista?	9
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS	10
3.1 Daratumumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset	10
3.1.1 GEN501-tutkimus	11
3.1.2 SIRIUS -tutkimus (MMY2002)	11
3.1.3 Pomalidomidi ja karfiltsomibi -tutkimukset	12
3.2 Daratumumabi-monoterapian vaikutus hoidon loputuloksiin	13
3.2.1 Kokonaiselossaoloaika	13
3.2.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä	14
3.2.3 Hoitovaste	14
3.2.4 Elämänlaatu	15
3.3 Alaryhmäanalyysit	16
3.4 Daratumumabi-monoterapian turvallisuus	17
3.5 Ehdollisen myyntiluvan lisänäyttö	17
3.6 Meneillään olevat tutkimukset	18
3.7 Pohdinta	19
4 KUSTANNUKSET	20
4.1 Daratumumabin ja sen hoitovaihtoehtojen hinta	20
4.2 Daratumumabi-hoidon kokonaiskustannus hoitovaihtoehtoihin verrattuna	20
4.3 Kustannusten arviointiin liittyvät epävarmuustekijät	22
4.4 Budjettivaikutusanalyysi	22
4.5 Pohdinta	23
LÄHTEET	24
LIITTEET	26

TIIVISTELMÄ

Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Daratumumabi uusiutuneen multipplein myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 11/2016. 29 s. ISBN 978-952-5624-68-7.

Daratumumabi on uusi syöpälääke. Se on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multipplein myelooman hoitoon aikuispotilaille, joiden aiempi hoito on sisältänyt proteasomin estäjää ja immunomodulaatiivista ainetta ja joiden tauti on edennyt viimeisimmän hoidon aikana. Tässä arvioinnissa selvitettiin daratumumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia multipplein myelooman hoidossa pomalidomidia ja deksametasonia sisältävään hoitoon verrattuna tässä rajatussa potilasryhmässä.

Näyttö daratumumabi-hoidon tehosta ja turvallisuudesta sen nykyisessä käyttöaiheessa perustuu pääosin kahteen tutkimukseen: faasin I/II GEN501-tutkimukseen ja faasin II SIRIUS-tutkimukseen sekä niistä tehtyyn yhdistettyyn analyysiin (n = 148). SIRIUS- ja GEN501-tutkimuksissa ei ole vertailtavaa tutkimushaaraa, mikä hankaloittaa tutkimusten tulosten tulkintaa. Käytännössä daratumumabin vaikutuksia ei nykyisen tutkimusnäytön perusteella täsmällisesti tunneta. Tiedossa on ainoastaan, mitä daratumumabia saaneille potilaille on tapahtunut SIRIUS- ja GEN501-tutkimusten kohorteissa.

Yhdistetyn analyysin perusteella daratumumabia (16 mg/kg) saaneilla potilailla kokonaiselossaoloajan (OS) ja elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) mediaanit olivat 20,1 ja 4,0 kuukautta. Kokonaishoitoaste (ORR) oli 31,1 %, ja osa potilaista saavutti täydellisen vasteen (sCR tai CR, 4,7 % potilaista). Daratumumabin yleisimmät haittavaikutukset ovat väsymys, kuume, pahoinvointi, selkäkipu, ylähengitysteiden infektiot (kuten flunssat), anemia, neutropenia sekä trombosytopenia. Lisäksi daratumumabin annosteluun liittyy infuusioreaktioita.

Tässä arvioinnissa daratumumabi-hoidon lopputuloksia on yritetty asemoida vertaamalla daratumumabi-tutkimusten tuloksia aiemmin julkaistuihin muihin lääkkeitä koskeviin tutkimuksiin samankaltaisessa tutkimusväestössä. Vertailun perusteella daratumumabi-hoidon lopputulokset vaikuttavat lupaavilta verrattuna esimerkiksi pomalidomidia sisältävään hoitoon. Valideja johtopäätöksiä daratumumabin vaikutuksesta elossaoloaikaan ei kuitenkaan voida vertailevan tutkimusnäytön puuttuessa tehdä.

Daratumumabi-hoito maksaa noin 71 000–96 000 euroa potilasta kohti lääkkeen listahinnoin lasketuna, kun hoidon kesto on 3,4–5,3 hoitajaksoa (3,1–4,9 kk). Lisäkustannukset pomalidomidia ja deksametasonia sisältävään hoitoon verrattuna ovat noin 30 000–65 000 euroa potilasta kohden. Fimean arvion mukaan daratumumabi-hoitoa tässä käyttöaiheessa voisi saada Suomessa vuosittain 20–50 potilasta.

Daratumumabi-hoito on kallista. Sen lisäksi daratumumabin vaikutuksia ei ole verrattu suoraan muihin hoitoihin tässä potilaspopulaatiossa. Käytettävissä olevaan tutkimusnäyttöön ja siihen liittyviin rajoitteisiin nähden lääkkeen hinta on erittäin korkea. Daratumumabin käyttö ilman merkittäviä hinnaanlennuksia ei vaikuta toistaiseksi perustellulta.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Fimea tuottaa nopeita arviointeja uusista sairaalaympäristössä käytettävistä lääkkeistä. Arvioinnin tavoitteena on koota ja tuottaa tietoa lääkkeen hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista. Tässä arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

RESUMÉ

Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Daratumumab i behandling av relapsande multipelt myelom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 11/2016. 29 s. ISBN 978-952-5624-68-7.

Daratumumab är ett nytt cancerläkemedel som i form av monoterapi är avsett för behandling av relapsande multipelt myelom som inte reagerar på behandling hos vuxenpatienter vars tidigare behandling har inkluderat proteasom-inhibitor och en immunomodulator och vars sjukdom bevisligen har framskridit under den senaste behandlingen. I den aktuella utvärderingen utreddes de terapeutiska och ekonomiska effekterna av daratumumab i behandlingen av multipelt myelom jämfört med en behandling som inkluderar pomalidomid och dexametason i denna begränsade patientgrupp.

Bevisen på effekten av och säkerheten hos behandling med daratumumab i dess nuvarande indikation baserar sig i första hand på två studier: fas I/II studien GEN501 och fas II studien SIRIUS samt en kombinerad analys av dem (n = 148). Studierna SIRIUS och GEN501 saknar en jämförande forskningsgren vilket gör det svårare att tolka resultatet av studierna. I praktiken känner man utifrån de nuvarande forskningsbevisen inte exakt till effekterna av daratumumab. Det enda som är känt är vad som skett med patienterna som fått daratumumab i kohorterna i SIRIUS- och GEN501-studierna.

På basis av den kombinerade analysen var medianen för den totala överlevnadstiden (OS) 20,1 månader och progressionsfria överlevnaden (PFS) 4,0 månader för patienter som fått daratumumab (16 mg/kg). Total responsfrekvens (ORR) var 31,1 % och en del av patienterna uppnådde en fullständig responsfrekvens (sCR eller CR, 4,7 % av patienterna). De vanligaste biverkningarna av daratumumab är trötthet, feber, illamående, ryggont, infektioner i de övre andningsorganen (t.ex. förkylningar), anemi, neutropeni och trombocytopeni. Vidare är doseringen av daratumumab förenad med infusionsreaktioner.

I den aktuella utvärderingen man försökt placera resultaten av daratumumabbehandlingen genom att jämföra resultatet av daratumumabstudierna med tidigare publicerade studier av andra läkemedel i en liknande population som ingår i studien. Utifrån jämförelsen ser slutresultatet av daratumumabbehandlingen lovande ut jämfört till exempel med behandling som inkluderar pomalidomid. Det är dock inte möjligt att dra några valida slutledningar om effekten av daratumumab på överlevnadstiden eftersom jämförande forskningsbevis saknas.

Behandling med daratumumab kostar omkring 71 000–96 000 euro per patient beräknat enligt listpriset för läkemedlet när längden på behandlingen är 3,4–5,3 behandlingsperioder (3,1–4,9 mån.). Tilläggskostnaderna jämfört med behandling som inkluderar pomalidomid och dexametason är cirka 30 000–65 000 euro per patient. Fimea uppskattar att 20–50 patienter om året kan få daratumumabbehandling för denna indikation i Finland.

Behandling med daratumumab är dyr. Dessutom har effekterna av daratumumab inte jämförts direkt med övriga behandlingar i denna patientpopulation. Priset på läkemedlet är mycket högt med beaktande av de tillgängliga forskningsbevisen och begränsningarna i samband med dem. Användning av daratumumab utan avsevärda prissänkningar verkar tills vidare inte motiverad.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. Fimea producerar snabba utvärderingar av nya läkemedel som används i sjukhusmiljö. Syftet med utvärderingen är att samla och producera information om läkemedlets behandlingsmässiga och ekonomiska effekter. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

ABSTRACT

Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Daratumumab in the treatment of relapsed multiple myeloma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication “Fimea Develops, Assesses and Informs” 11/2016. 29 p. ISBN 978-952-5624-68-7.

Daratumumab is a new cancer medicine intended as monotherapy for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in adults previously treated with a proteasome inhibitor and with an immunomodulatory agent and who have experienced disease progression on their last therapy. The aim of this assessment was to compare the therapeutic and economic effects of daratumumab with pomalidomide (in combination with dexamethasone) in the specified patient population.

Evidence of the safety and efficacy of daratumumab therapy for its current therapeutic indication is based primarily on two trials: Phase I/II GEN501 trial and Phase II SIRIUS trial, and the pooled analysis of the two (n = 148). The lack of a comparator arm in the SIRIUS and GEN501 trials complicates the interpretation of the trial results. The only evidence available is the observed outcomes of patients treated with daratumumab in the SIRIUS and GEN501 cohorts.

The combined analysis shows that the median overall survival (OS) in patients treated with daratumumab (16 mg/kg) was 20.1 months and the median progression-free survival (PFS) was 4.0 months. Overall response rate (ORR) was 31.1%, with 4.7% of the patients achieving complete response (sCR or CR). The most common adverse events were fatigue, fever, nausea, back pain, upper respiratory tract infections (such as common colds), anaemia, neutropenia and thrombocytopenia. Patients also experienced infusion-related reactions.

In this assessment, the outcomes of daratumumab treatment were evaluated by comparing the results of daratumumab trials with previously published studies of other multiple myeloma trials with similar study populations. Based on this comparison, the outcomes of daratumumab treatment appear promising in contrast to other treatments, such as pomalidomide therapy. However, the absence of comparative research evidence prevents any valid conclusions of the effect of daratumumab on survival.

The cost of daratumumab therapy per patient, excluding discounts awarded to hospitals, is approximately EUR 71,000–96,000 if the duration of treatment is 3.4–5.3 cycles (3.1–4.9 months). Additional costs, compared to pomalidomide and dexamethasone therapies, amount to approximately EUR 30,000–65,000 per patient. Fimea estimates that the number of patients in Finland who are eligible for daratumumab therapy for this indication totals 20–50 per year.

Daratumumab treatment is expensive, and no direct comparisons with other treatments in this patient population are available. Considering the limitations related to available evidence, the cost of the medicine is extremely high. Without significant discounts, the use of daratumumab does not seem justified for the time being.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. Fimea produces rapid assessments of new medicines used in hospital environment. The purpose of such an assessment is to review and assess the therapeutic effects and costs of the pharmacotherapy. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

1 JOHDANTO

Myelooma on luuytimen syöpä, jossa monoklonaalinen, yhdestä kantasolusta polveutuva, plasmajoukko lisääntyy luuytimessä. Multippelille myeloomalle on ominaista plasmajoukkojen ylimäärä luuytimessä sekä hyperkalsemia, munuaisten vajaatoiminta, anemia tai osteolyttiset luustomuutokset.

Vuoden 2014 lopussa Suomessa on raportoitu elävän 1 548 myeloomaa¹ sairastavaa potilasta (Suomen syöpärekisteri 2016). Samana vuonna raportoitiin 418 uutta myeloomatapausta ja 272 myeloomakuolemaa. Myelooman hoitojen kehittyessä, ennusteen parantuu ja väestön ikääntymässä elossaolevien myeloomapotilaiden määrä on kasvussa.

Myelooman suhteellinen elossaololuku viiden vuoden kuluttua syövän toteamisesta on miehillä 44 prosenttia ja naisilla 41 prosenttia (Suomen syöpärekisteri 2016). Uusiutuneeseen ja hoitoon huonosti reagoivaan (refraktoriseen) tautiin liittyy huonompi ennuste: kliinisissä kokeissa potilaiden, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa (mediaani: viisi aiempaa hoitoa), elossaoloajan mediaani on vaihdellut 8–17 kuukauden välillä (Siegel ym. 2012, San Miguel ym. 2013, Richardson ym. 2014, Ludwig ym. 2014).

Myelooman ainoa mahdollisesti parantava hoito on allogeeninen kantasolusiirto, mutta siihen soveltuu vain pieni osa potilaista. Käytännössä myelooma on nykyhoidoin parantumaton sairaus, jossa mahdollisia remissiovaiheita seuraa taudin uusiutuminen. Myelooman hoidot ovat kehittyneet, ja nykyisin tautia voidaan hoitaa useita kertoja potilaskohtaisesti räätälöidyllä hoidolla. Taudin muuttuessa hoitoon reagoimattomaksi yhdelle lääkkeelle, se voi hyvinkin vastata hoidollisesti toiselle valmis-teelle. Mitä useammin tauti kuitenkin etenee, sitä heikompi on potilaiden ennuste ja sitä vähemmän hoitovaihtoehtoja on tarjolla.

Daratumumabi on uusi syöpälääke, joka monoterapiana on tarkoitettu multippelein myelooman hoitoon aikuispotilaille, joiden aiempi hoito on sisältänyt proteasomin estäjää² ja immunomodulaatiivista ainetta³ ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana (valmisteyhteenvedo). Tämän arvioinnin tavoite on selvittää daratumumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia multippelein myelooman hoidossa valmisteyhteenvedon mukaisessa potilasryhmässä. Arviointiaiheen määrittelyn yksityiskohdat on esitetty **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Multippelellä myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, joiden syöpää on hoidettu aiemmin proteasomin estäjällä (bortetsomibi tai karfiltsomibi) ja immunomodulaattorilla (talidomidi, lenalidomidi tai pomalidomidi) ja joiden tauti on edennyt viimeisimmän hoidon aikana. Alaryhmät: <ul style="list-style-type: none">• Ikä• Aiempi hoito• Hoitolinja (toisen / myöhemmän vaiheen hoito)
Arvioitava lääkehoito	Daratumumabi
Vertailuhoito	Pomalidomidi yhdessä deksametasonin kanssa
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Vasteosuus (response rate) Hoidon haittavaikutukset Elämänlaatu (QOL) Kustannukset

¹ ICD-10 -koodi: C90; myelooma ja muut plasmajoukkoautaudit

² bortetsomibi ja karfiltsomibi ovat proteasomin estäjiä

³ talidomidi, lenalidomidi ja pomalidomidi ovat immunomodulaattoreita

2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KUVAUS

2.1 Arvioitava lääke ja sen käyttöaiheet

Daratumumabi on monoklonaalinen G1 kappa (IgG1κ) vasta-aine, joka sitoutuu CD38-proteiiniin (valmisteyhteenveto). Tätä CD38-proteiinia on muun muassa pahanlaatuisten kasvainsolujen pinnalla multipelissa myeloomassa. Daratumumabin on osoitettu vähentävän CD38-proteiinia ilmentävien kasvainsolujen kasvua ja siten tuhoavan myeloomasoluja luuytimessä.

Daratumabi on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multipelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, joiden aiempi hoito on sisältänyt proteasomin estäjää ja immunomodulatiivista ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana (valmisteyhteenveto).

Daratumumabi annostellaan infuusiona laskimoon seuraavasti:

- viikot 1–8 (hoitajaksot 1–2): 16 mg/kg kerran viikossa,
- viikot 9–24 (hoitajaksot 3–6) : 16 mg/kg joka toinen viikko,
- viikon 25 jälkeen (hoitajaksot ≥ 7): 16 mg /kg joka neljäs viikko.

Hoitoa voidaan jatkaa taudin etenemiseen saakka. Kaikille potilaille pitää antaa esilääkitys noin tunti ennen daratumumabi-infuusion aloitusta. Esilääkitys sisältää kortikosteroidia (iv), parasetamolia (po) sekä antihistamiinia (iv tai po).

Daratumumabi sai myyntiluvan Euroopassa 20.5.2016. Sille myönnettiin ehdollinen myyntilupa nopeutetussa myyntilupaprosessissa. Ehdollinen myyntilupa (EMA 2016a) tarkoittaa, että myyntiluvan haltija on velvollinen toimittamaan lisätietoja kahdesta satunnaistetusta faasin III tutkimuksesta, jossa daratumumabia käytetään yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa (MM3003-tutkimus) tai bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (MM3004-tutkimus). Ehdollinen myyntilupa on voimassa vuoden ja se tarkistetaan vuosittain. Nopeutettu myyntilupaprosessi (EMA 2016b) on tarkoitettu valmisteille, joilta odotetaan huomattavaa kansanterveydellistä merkitystä tai hoidollista innovaatiota. Lisäksi daratumumabi on hyväksytty harvinaissairauksiin käytettäväksi lääkkeeksi.

2.2 Daratumumabin hoitovaihtoehdot

Uusiutuneen tai hoitoon huonosti reagoivan (refraktorisen) multipelin myelooman hoitoon potilaille, joiden aiempi hoito on sisältänyt proteasomin estäjää ja immunomodulatiivista ainetta, on daratumumabin lisäksi virallinen käyttöaihe kahdella muulla lääkkeellä:

- **Pomalidomidi** deksametasoniin yhdistettynä on tarkoitettu sellaisten uusiutunutta tai hoitoon huonosti reagoivaa multipelisiä myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, mukaan lukien sekä lenalidomidi- että bortetsomibi-hoito, ja joiden sairaus on edennyt viimeisimmän hoidon aikana (valmisteyhteenveto).
- **Panobinostaatti** yhdistettynä bortetsomibiin ja deksametasoniin on tarkoitettu aikuisille, joiden sairaus on uusiutunut tai pahentunut vähintään kahden aiemman hoidon jälkeen, bortetsomibilla ja immunomodulatorisella lääkkeellä annettu hoito mukaan luettuina (valmisteyhteenveto).

Pomalidomidi on Suomessa käytössä, ja sen tukkumyynnin arvo oli noin 1,5 miljoona vuonna 2015 (IMS Health -myyntitilastot kaudelta 1/2015–12/2015). Pomalidomidille ei ole myönnetty Kela-korvausta, ja sen tukkumyynti onkin kohdistunut sairaaloille eikä avoapteekkeihin. Panobinostaattia taas ei ole tuotu Suomessa kauppaan (elokuussa 2016), vaikka sillä on voimassa oleva myyntilupa. Sen takia panobinostaattia ei käsitellä tässä arvioinnissa.

Multippelin myelooman ensilinjan hoitona valtaosa suomalaisista potilaista saa bortetsomibia sisältävää hoitoa, riippumatta siitä tehdäänkö heille kantasolusiirto vai ei. Bortetsomibi on proteasomin estäjä. Uusiutuneen tai hoitoon huonosti reagoivan multippelin myelooman hoidossa käytetään useita lääkkeitä ja niiden yhdistelmiä (Nooka ym. 2015). Käytössä on muun muassa immunomodulaattoreita (talidomidi, lenalidomi, pomalidomidi) ja toinen proteasomin estäjä karfiltsomibi. Uusi hoitovaihtoehto on monoklonaalinen vasta-aine elotutsumabi, joka kohde on SLAMF7-glykoproteiini.

2.3 Miten daratumumabi eroaa nykykäytössä olevista hoitovaihtoehtoisista?

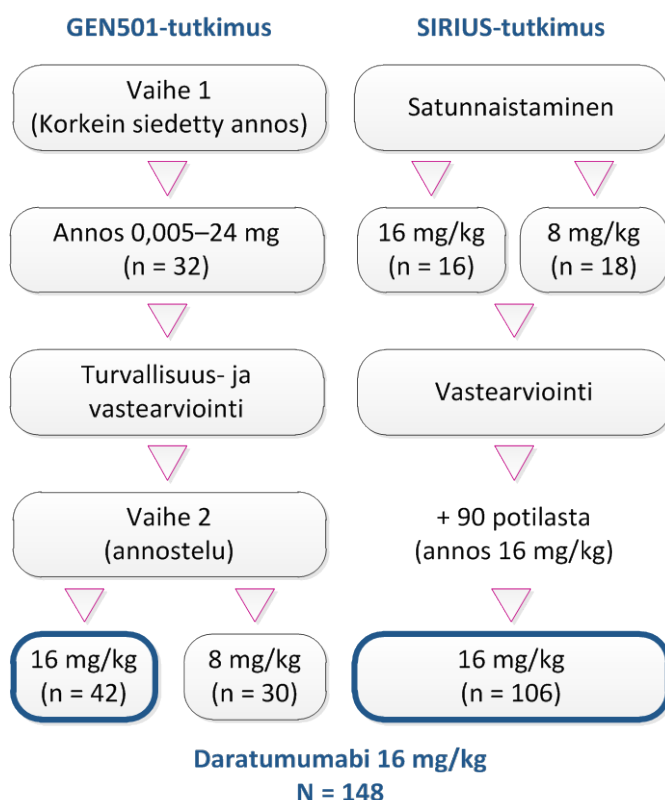
Daratumumabi annostellaan infuusiona sairaalassa. Pomalidomidin lääkekuoto on tabletti, jonka potilas voi ottaa itse kotona.

Daratumumabilla on uudentyyppinen vaikutusmekanismi, joka on erilainen kuin pomalidomidilla tai muilla myelooman hoidossa käytetyillä lääkkeillä. Pomalidomidi luokitellaan immunomodulaattoriksi. Sillä on useita erilaisia vaikutuksia muun muassa immuunijärjestelmään.

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

3.1 Daratumumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Näyttö daratumumabin tehosta ja turvallisuudesta tässä käyttöaiheessa⁴ perustuu kahteen faasin II tutkimukseen (**kuvio 1**, SIRIUS, Lonial ym. 2016 ja GEN501, Lokhorst ym. 2015) ja niistä tehtyyn yhdistettyyn analyysiin (Usmani ym. 2016). SIRIUS ja GEN501-tutkimusten menetelmät on kuvailtu yksityiskohtaisemmin **kappaleissa 3.1.1 ja 3.1.2** ja tulokset **kappaleessa 3.2**. Arvioinnissa tehty kirjallisuushaku on kuvattu **liitteessä 1**.



Kuvio 1. Vuokaavio GEN501- ja SIRIUS-tutkimuksissa mukana olleista potilaista (muokattu lähteestä Usmani ym. 2016).

SIRIUS- ja GEN501 -tutkimuksissa ei ole vertailevaa tutkimushaaraa, mikä hankaloittaa tutkimusten tulosten tulkintaa. Toistaiseksi vertailevaa tutkimusnäyttöä tässä käyttöaiheessa on saatavilla vain daratumumabin annosvasteesta (8 mg/kg vs. 16 mg/kg). Näiden tulosten perusteella daratumumabin isommalla annoksella on saavutettu enemmän hoitovasteita. Muun muassa tämän vuoksi hoitoannokseksi on hyväksytty 16 mg/kg. Tässä arvioinnissa käsitellään vain myyntiluvan mukaiseen annosteluun (16 mg/kg) liittyviä tutkimustuloksia.

⁴ monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multipplein myelooman hoitoon aikuispotilaille, joiden aiempi hoito on sisältänyt proteasomin estäjäjä ja immunomodulaatiivista ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana (valmisteyhteenveto).

Myyntilupa-arvioinnissa (EMA 2016c) SIRIUS ja GEN501-tutkimuksia on verrattu aiemmin julkaistuihin pomalidomidi- (MM-003, MM-002) ja karfiltsomibi-tutkimuksiin⁵ (PX171-003-A1 ja FOCUS). Myös tässä arvioinnissa daratumumabi-hoidon lopputuloksia on yritetty asemoida vertaamalla SIRIUS ja GEN501-tutkimusten tuloksia näihin neljään tutkimukseen. Niiden menetelmät on kuvattu **kappaleissa 3.1.3** ja tulokset **kappaleissa 3.2.1–3.2.3**.

3.1.1 GEN501-tutkimus

GEN501 on faasin I/II avoin ei-satunnaistettu monikeskustutkimus, joka toteutettiin kahdessa vaiheessa. Tutkimuksen ensimmäinen vaihe oli faasin I annosmääritystutkimus (**kuvio 1**). Tutkimuksen toisen vaiheessa potilaat saivat daratumumabia annoksella 8 mg/kg (n = 30) tai 16 mg/kg (n = 42) kunnes tauti eteni.

Tutkimukseen otettiin mukaan multipplia myeloomaa sairastavia potilaita, joiden tauti oli edennyt tai reagoi huonosti vähintään kahteen aiempaan hoitoon mukaan lukien immunomodulaattori, proteasomin estäjä, kemoterapia tai autologinen kantasolujen siirto. Lisäksi potilaiden ECOG-toimintakykyluokka tuli olla 0–2 ja elinajanodote vähintään 3 kuukautta.

Tutkimuksesta poissuljettiin muun muassa sellaiset potilaat, joille oli aiemmin tehty allogeeninen kantasolusiirto, jotka olivat aiemmin sairastaneet muuta syöpää tai joille oli todettu vaikea krooninen keuhkohtaumatauti tai astma.

Tutkimuksessa daratumumabin ensimmäistä annosta (16 mg/kg, viikko 0) seurasi kolmen viikon tauko. Sen jälkeen daratumumabi annosteltiin kerran viikossa (viikot 3–9), joka toinen viikko (viikot 11, 13, 15, 17, 19, 21 ja 23) ja kolmen viikon välein (viikosta 27 eteenpäin). Annostelu vastaa pääpiirteittäin valmisteyhteenvedossa määriteltyä annostusta.

Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli osoittaa daratumumabin turvallisuus. Tutkimuksessa ensisijainen hoidon vaikutusta kuvaava lopputulosmuuttuja oli kokonaishoitovaste (ORR).

GEN501-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteet on kuvattu **liitteessä 2**. Potilaiden (16 mg/kg, n=42) iän mediaani oli 64 vuotta ja miehiä oli 64 % potilaista. Tutkimuksen potilaat olivat saaneet neljä (mediaani) aiempaa hoitolinjaa ja 74 % potilaista oli saanut aiemmin autologisen kantasolusiirron. Potilaat olivat saaneet aiempina hoitoina bortetsomibia (100 %), lenalidomidia (95 %), pomalidomidia (36 %) ja karfiltsomibia (19 %). Lähtötilanteessa 76 %:lla potilaista tauti ei reagoanut viimeisimpään hoitoon ja 64 %:lla tauti ei reagoanut proteasomin estäjähoitoon eikä immunomodulaatiiviseen lääkehoitoon.

3.1.2 SIRIUS -tutkimus (MMY2002)

SIRIUS on faasin II avoin monikeskustutkimus, johon otettiin mukaan multipplia myeloomaa sairastavia potilaita. Potilaat olivat saaneet (i) vähintään kolmea aiempaa hoitoa mukaan lukien immunomodulaattoria sisältävä ja proteasomin estäjä sisältävä hoito tai (ii) heidän tautinsa reagoi huonosti sekä immunomodulaattoria että proteasomin estäjä sisältävään hoitoon (tuplarefraktorinen tauti).

Tutkimuksesta pois suljettiin muun muassa non-sekretorista myeloomaa sairastavat tai aiemmin (< 5 vuotta) muuta syöpää sairastaneet potilaat. Lisäksi pois suljettiin ne potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet allogeenisen kantasolusiirron tai joilla oli kliinisesti merkittävä sydän- ja verisuoni- tai hengityselinsairaus.

Tutkimuksessa 34 potilasta satunnaistettiin saamaan daratumumabia annoksella 16 mg/kg tai 8 mg/kg. Välianalyysien (vastearviointi) jälkeen tutkimukseen otettiin mukaan 90 uutta potilasta, jotka saivat daratumumabia annoksella 16 mg/kg (**kuvio 1**). Myyntiluvan mukaisella annoksella (16 mg/kg) daratumumabia sai siis 106 potilasta.

Tutkimuksessa daratumumabi annosteltiin valmisteyhteenvedon mukaisesti (kts. **kappale 2.1**). Hoitoa voitiin jatkaa taudin etenemiseen tai sietämättömien haittojen ilmaantumiseen saakka. Tutkimuksessa daratumumabi-hoidon keston mediaani oli 4,0 hoitajaksoa (vaihteluväli: 1–16) ja keskiarvo 5,3 hoitajaksoa (keskihajonta: 3,7). Yhden hoitajakson pituus on 28 päivää. Potilaista 38 prosent-

⁵ Karfiltsomibia sisältävä hoito ei ole vertailuhoitona tässä arvioinnissa (kts. taulukko 1). PX171-003-A1 ja FOCUS-tutkimuksia kuitenkin tarkastellaan tässä arvioinnissa, koska niiden tutkimusväestöt ovat samankaltaiset kuin SIRIUS- ja GEN501-tutkimusten väestöt.

tia sai vähintään kuusi hoitojaksoa daratumumabia. Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaishoitovaste (ORR).

Potilaiden (16 mg/kg, n = 106) mediaani-ikä oli 64 vuotta ja 45 prosenttia heistä oli yli 65-vuotiaita (**liite 2**). Suurin osa potilaista oli hyväkuntoisia (92 prosentilla ECOG-aste oli 0 tai 1). Potilaista 82 prosenttia oli saanut vähintään kolme aikaisempaa hoitolinjaa (mediaani 5). Potilaat olivat saaneet aiempina hoitoina bortetsomibia (99 %), lenalidomidia (99 %), pomalidomidia (63 %) ja karfiltsomibia (50 %). Lähtötilanteessa 97 %:lla potilaista tauti ei reagoanut viimeisimpään hoitoon. Suurin osa potilaista (82 %) oli refraktaareja sekä bortetsomibilille että lenalidomidille. Lähes kolmannes (31 %) oli refraktaareja bortetsomibilille, lenalidomidille, karfiltsomibilille ja pomalidomidille.

3.1.3 Pomalidomidi ja karfiltsomibi-tutkimukset

Tässä arvioinnissa SIRIUS- ja GEN501-tutkimusten tuloksia verrataan kahteen pomalidomidi-tutkimukseen (MM03 ja MM02). Näiden tutkimusväestöjen ominaispiirteet on kuvattu **liitteessä 2**.

MM03-tutkimus (San Miguel ym. 2013) on faasin III avoin satunnaistettu monikeskustutkimus. Tutkimukseen on otettu mukaan uusiutunutta tai hoitoon huonosti reagoivaa multippleliä myeloomaa (RRMM) sairastavia potilaita (n = 455), jotka olivat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa (mediaani 5), mukaan lukien sekä lenalidomidia että bortetsomibia sisältävät hoidot, ja joiden sairaus oli edennyt viimeisimmän hoidon aikana. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pomalidomidia yhdessä pieniannoksisen deksametasoni-hoidon kanssa (Pom-Dex, n = 302) tai suuriannoksista deksametasoni-hoitoa (Dex, n = 153). Tutkimuksessa tehon ensisijainen tulosmuuttuja oli PFS.

MM02-tutkimus (Richardson ym. 2014) on faasin II avoin satunnaistettu monikeskustutkimus. Tutkimukseen otettiin mukaan 221 RRMM-potilasta, jotka olivat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa (mediaani 5), mukaan lukien sekä lenalidomidia että bortetsomibia sisältävät hoidot, ja joiden sairaus oli edennyt viimeisimmän hoidon aikana. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko Pom-Dex-hoitoa (n = 113) tai pomalidomidia monoterapiana. Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli PFS.

Lisäksi SIRIUS- ja GEN501 -tutkimusten tuloksia yritetään asemoida vertaamalla niitä myös kahteen karfiltsomibi-tutkimukseen⁶. Näiden tutkimusväestöt vastaavat pääpiirteittäin SIRIUS- ja GEN501 -tutkimusten potilaita (**liite 2**):

FOCUS-tutkimus (NCT01302392, Ludwig ym. 2014) on faasin III satunnaistettu monikeskustutkimus. Siinä 315 potilasta, jotka olivat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa (mediaani 5), satunnaistettiin saamaan joko karfiltsomibi-monoterapiaa tai vertailuhoitoa (kortikosteroideja ja syklofosfamidia). Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS).

PX-171-003-tutkimus (Siegel ym. 2012) on faasin II yksihaarainen monikeskustutkimus. Tutkimukseen otettiin mukaan 266 RRMM-potilasta, jotka olivat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa (mediaani 5) edenneeseen tautiin, ja jotka olivat saaneet vasteen vähintään yhteen aiempaan hoitoon ja joiden sairaus oli refraktaari viimeisimmälle hoidolle. Potilaat saivat karfiltsomibi-monoterapiaa. Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttaja oli kokonaishoitovaste (ORR).

⁶ Karfiltsomibia sisältävä hoito ei ole vertailuhoitona tässä arvioinnissa (kts. taulukko 1). FOCUS- ja PX-171-003-tutkimuksissa käytettiin karfiltsomibi-monoterapiaa. Myyntiluvan mukaisesti karfiltsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin tai yhdessä deksametasonin kanssa on tarkoitettu multippleliä myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa.

3.2 Daratumumabi-monoterapian vaikutus hoidon lopputuloksiin

Yhteenveto SIRIUS ja GEN501 -tutkimusten tuloksista on raportoitu **taulukossa 2**. Koska SIRIUS- ja GEN501-tutkimuksissa ei ole varsinaista vertailevaa tutkimusharjaa, daratumumabi-monoterapian vaikutuksia ei nykyisen tutkimusnäytön perusteella tunneta. **Taulukossa 2** raportoidut tulokset kuvaavat ainoastaan sitä, mitä daratumumabia saaneille potilaille on tapahtunut näissä kahdessa tutkimuskohortissa.

Taulukko 2. Yhteenveto SIRIUS ja GEN501 -tutkimusten tuloksista (analyysin tulokset 31.12.2015). Tulokset on raportoitu potilaskohorteista, jotka saivat daratumumabia annoksella 16 mg/kg. (Lähteet: Usmani ym. 2016 ja EMA 2016c).

	SIRIUS	GEN501	Yhdistetty tulos
N	106	42	148
Elossaoloaika (OS), mediaani, kk (95 % LV)	18,6 (13,7–NE)	NE (18,7–NE)	20,1 (16,6–NE)
Elossaolo-osuus, % (95 % LV)			
6 kuukautta	81,8 (73,0–88,0)	88,1 (73,7–94,9)	83,6 (76,5–88,7)
12 kuukautta	64,7 (54,5–73,1)	78,6 (62,9–88,2)	68,7 (60,5–75,6)
18 kuukautta	51,3 (41,1–60,6)	69,0 (52,7–80,7)	56,5 (47,9–64,2)
24 kuukautta	41,3 (31,0–51,2)	57,4 (38,7–72,3)	45,0 (35,5–54,1)
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) mediaani, kk (95 % LV)	3,7 (2,8–4,6)	6,2 (4,2–11,6)	4,0 (2,8–5,6)
Kokonaishoitovaste (ORR) **, %	29,2 (20,8–38,9)	35,7 (21,6–52,0)	31,1 (23,7–39,2)

ORR = sCR + CR + VGPR + PR; LV: luottamusväli; NE: ei arvioitavissa.

3.2.1 Kokonaiselossaoloaika

Daratumumabia (16 mg/kg) saaneilla potilailla kokonaiselossaoloajan mediaani oli 20,1 kuukautta (SIRIUS- ja GEN501 -tutkimusten yhdistetty tulos). Vertailuhoidon puuttuessa daratumumabin vaikutusta elossaoloaikaan ei tunneta.

Elossaoloaikaa koskevaa tulosta voidaan jossain määrin asemoida vertaamalla sitä esimerkiksi pomalidomidi- (MM02 ja MM03) ja karfiltsomibi-tutkimuksissa (FOCUS ja PX-171-003-A1) saavutettuihin kokonaiselossaoloajan mediaaneihin (**taulukko 3**). Vaikka daratumumabia saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika vaikuttaa lupaavalta, valideja johtopäätöksiä daratumumabin vaikutuksesta elossaoloaikaan ei voida satunnaistetun vertailevan tutkimusnäytön puuttuessa tehdä.

Taulukko 3. Yhteenveto daratumumabi-, pomalidomidi- ja karfiltsomibi -tutkimusten tuloksista (elossaoloaika, OS).

	Tutkimus (lähde)	N	OS mediaani, kk	95 % LV
Daratumumabi 16 mg/kg	SIRIUS ja GEN501 (Usmani ym. 2016)	148	20,1	16,6 - NE
Pom-Dex	MM03 (San Miguel ym. 2013)	302	12,7	10,4–15,5
Dex	MM03 (San Miguel ym. 2013)	153	8,1	6,9–10,8
Pom-Dex	MM02 (Richardson ym. 2014)	113	16,5*	NR
Pom	MM02 (Richardson ym. 2014)	108	13,6*	NR
Karfiltsomibi	FOCUS (Ludwig ym. 2014)	157	10,2	8,4–14,4
Tukihoido **	FOCUS (Ludwig ym. 2014)	158	10,0	7,7–12,0
Karfiltsomibi	PX-171-003-A1 (Siegel ym. 2012)	266	15,6	13,0–19,2

*päivitetyn analyysin tulokset; **kortikosteroidi ja syklofosfamidi; **Dex**: deksametasoni; **NR**: ei raportoitu; **Pom**: pomalidomidi monoterapia; **Pom-dex**: pomalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito.

3.2.2 Eloassaoloaika ennen taudin etenemistä

Daratumumabia saaneiden potilaiden mediaani elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli 4,0 kuukautta (SIRIUS- ja GEN501 -tutkimusten yhdistetty tulos, **taulukko 2**). SIRIUS- ja GEN501 -tutkimusten tuloksia on verrattu pomalidomidi- ja karfiltsomibi-tutkimusten tuloksiin **taulukossa 4**. Erot elossaoloajassa ennen taudin etenemistä ovat tutkimusten välillä pieniä.

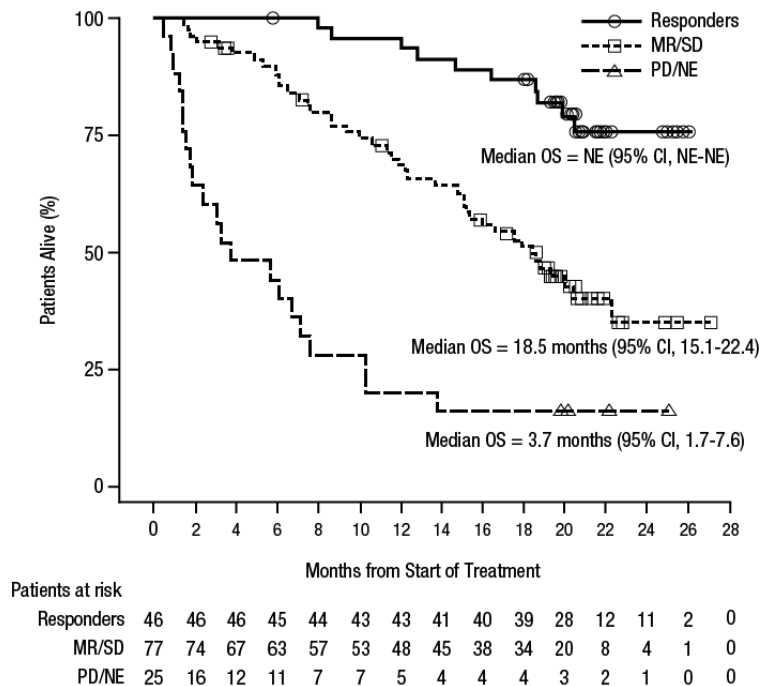
Taulukko 4. Yhteenveto daratumumabi-, pomalidomidi- ja karfiltsomibi -tutkimusten tuloksista (elossaoloaika ennen taudin etenemistä, PFS).

	Tutkimus (lähde)	N	PFS mediaani, kk	95 % LV
Daratumumabi 16 mg/kg	SIRIUS ja GEN501 (Usmani ym. 2016)	106	4,0	2,8–5,6
Pom-Dex	MM03 (San Miguel ym. 2013)	302	4,0*	3,6–4,7
Dex	MM03 (San Miguel ym. 2013)	153	1,9*	1,9–2,2
Pom-Dex	MM02 (Richardson ym. 2014)	113	4,2*	NR
Pom	MM02 (Richardson ym. 2014)	108	2,7*	NR
Karfiltsomibi	FOCUS (Ludwig ym. 2014)	157	3,7	2,8–4,2
Tukihoido **	FOCUS (Ludwig ym. 2014)	158	3,3	2,2–5,2
Karfiltsomibi	PX-171-003-A1 (Siegel ym. 2012)	257	3,7	2,8–4,6

*päivitetyn analyysin tulokset; **kortikosteroidi ja syklofosfamidi; **Dex:** deksametasoni; **NR:** ei raportoitu; **Pom:** pomalidomidi monoterapia; **Pom-dex:** pomalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito.

3.2.3 Hoitovaste

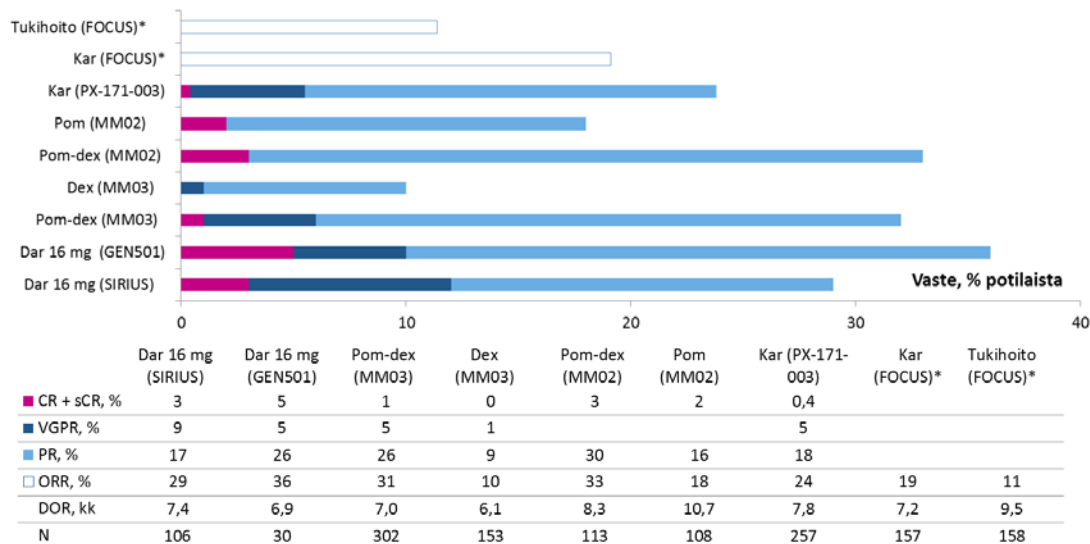
Kokonaishoitovaste (ORR) daratumumabia saaneilla potilailla oli 31,1 % (SIRIUS- ja GEN501 -tutkimusten yhdistetty tulos, **taulukko 2**). Osa potilaista saavutti jopa täydellisen vasteen (sCR tai CR, 4,7 % potilaista). Saavutettu hoitovaste on yhteydessä kokonaiselossaoloaikaan (**kuvio 2**). SIRIUS- ja GEN501 -tutkimuksen potilailla, joiden tauti eteni (PD tai NE), kokonaiselossaoloajan mediaani oli vain 3,7 kuukautta.



Kuvio 2. SIRIUS ja GEN501 -tutkimuspotilaiden elossaoloaika (OS) vasteen mukaan määriteltynä (Usmani ym. 2016). **Responders:** potilaat, jotka saivat vähintään osittaisen hoitovasteen (PR); **MR:** minimaalinen vaste; **SD:** stabiili tauti; **PD:** progressiivinen tauti **NE:** ei arvioitavissa; **CI:** luottamusväli.

Potilailla, jotka saavuttivat vähintään osittaisen vasteen (PR: partial response) daratumumabi-hoitoon, mediaani aika hoitovasteeseen oli 0,95 kuukautta (vaihteluväli 0,5–5,6 kk). Hoitovasteen keston mediaani oli 7,6 kuukautta (95 % luottamusväli 5,6–ei arvioitavissa). (Usmani ym. 2016, väli-analyysin tulokset 31.12.2015).

SIRIUS- ja GEN501 -tutkimusten tuloksia on verrattu pomalidomidi- ja karfiltsomibi-tutkimusten vasteosuksiin **kuviossa 3**. Esimerkiksi Pom-Dex -hoitoon verrattuna vasteosuudet ja vasteen kestot näyttävät olevan samaa suuruusluokkaa, mutta daratumumabi-kohorteissa potilaat ovat saavuttaneet syvemmän vasteen.



Kuvio 3. Yhteenveto daratumumabi-, pomalidomidi- ja karfiltsomibi-tutkimusten tuloksista (vasteosuus, % potilaista). **CR:** täydellinen vaste; **DOR:** vasteen kesto (mediaani); **ORR:** kokonaishoitovaste; **PR:** osittainen vaste; **sCR:** täydellinen vaste lisäehdoin; **VGPR:** erittäin hyvä osittainen vaste. * FOCUS-tutkimuksesta on raportoitu vain ORR-tulokset. **Lähteet:** SIRIUS-tutkimus (analyysi 30.6.2015): EMA:n julkinen arviointilausunto (EMA 2016c); GEN501-tutkimus (analyysi 9.1.2015): EMA:n julkinen arviointilausunto (EMA 2016c), ja Lokhorst ym. 2016; MM03-tutkimus: San Miguel ym. 2013; MM02: Richardson ym. 2014; PX-171-003: Siegel ym. 2012; FOCUS: Ludwig ym. 2014.

3.2.4 Elämänlaatu

SIRIUS- ja GEN501 tutkimuksissa ei ole arvioitu daratumumabin vaikutusta terveyteen liittyvään elämänlaatuun.

3.3 Alaryhmäanalyysit

GEN501- ja SIRIUS-tutkimuksissa kokonaishoitovaste on samansuuntainen ikäryhmän, hoitolinjan ja aiemman hoidon mukaisissa alaryhmissä (**taulukko 5**). Vaikkakin vasteosuuksien piste-estimaateissa näkyy joitakin eroja eri alaryhmien välillä, pienet havaintomäärät eivät mahdollista näyttöön perustuvien, hoidon kohdentamiseen liittyvien johtopäätösten tekoa.

Taulukko 5. Alaryhmäanalyysin tuloksia daratumumabi-hoidon vaikutuksista hoitovasteeseen (kokonaishoitovaste (ORR), % potilaista). Tulokset perustuvat julkaisuun, jossa SIRIUS ja GEN501 -tutkimusten tulokset on yhdistetty (Usmani ym. 2016).

	N	ORR, %	95 % LV
Ikä			
<65 vuotta	80	30,0	(20,3–41,3)
65 - 74 vuotta	52	34,6	(22,0–49,1)
≥75 vuotta	16	25,0	(7,3–52,4)
Aiempien hoitolinjojen määrä			
< 3	35	40,0	23,9–57,9
≥ 3	113	28,3	20,2–37,6
Refraktaari			
proteasomin estäjä (PI)	134	30,6	22,9–39,1
immunomodulaattori (IMiD)	133	30,8	23,1–39,4
PI + IMiD	128	30,5	22,9–39,1
PI + IMiD + alkyloiva aine	100	25,0	16,9–34,7
edellinen hoito	135	28,9	21,4–37,3
bortetsomibi (bort)	125	29,6	21,8–38,4
karfiltsomibi (karf)	58	29,3	18,1–42,7
talidomidi (tal)	41	31,7	18,1–48,1
lenalidomidi (len)	124	29,8	22,0–38,7
pomalidomidi (pom)	82	29,3	19,7–40,4
bort + len	114	28,1	20,1–37,3
karf + pom	44	29,5	16,8–45,2
bort + len + karf	49	22,4	11,8–36,6
bort + len + pom	70	27,1	17,2–39,1
bort + len + karf + pom	38	23,7	11,4–40,2
bort + len + karf + pom + tal	15	20,0	4,3–48,1

LV: luottamusväli; ORR: kokonaishoitovaste.

3.4 Daratumumabi-monoterapian turvallisuus

Daratumumabin yleisimmät haittavaikutukset (joita esiintyy yli 20 prosentilla tutkittavista) ovat väsymys, kuume, pahoinvointi, selkäkipu, ylähengitysteiden infektiot (kuten flunssat), anemia, neutropenia sekä trombosytopenia. Lisäksi daratumumabin annosteluun liittyy infuusioreaktioita kuten hengitysvaikeuksia, yskää, nenän tukkoisuutta ja valumista sekä vilunväristyksiä.

Yleisimmät pomalidomidin haittavaikutukset (useammalla kuin yhdellä kymmenestä), joista jotkin ovat vakavia, ovat anemia, neutropenia, väsymys, trombosytopenia, kuume, perifeerinen edeema, perifeerinen neuropatia sekä keuhkokuume.

Vertailevaa tutkimusnäyttöä daratumumabia ja pomalidomidia sisältävien hoitojen turvallisuudesta ei ole.

3.5 Ehdollisen myyntiluvan lisänäyttö

Daratumumabille on myönnetty ehdollinen myyntilupa. Se tarkoittaa, että myyntiluvan haltijan tulee toimittaa Euroopan lääkevirastolle tulokset kahdesta faasin III -tutkimuksesta (MM3003 ja MM3004). Näissä tutkimuksissa daratumumabia käytetään yhdistelmähoitona aikaisemmassa hoitolinjassa (toinen tai myöhempi hoitolinja). Koska tutkimukset eivät vastaa tämän arvioinnin käyttöaihetta⁷, niiden välianalyysien tuloksia ei hyödynnetä tässä arvioinnissa. Alla on lyhyesti esitelty kyseisten tutkimusten asetelmat.

MM3003-tutkimus (POLLUX; NCT02076009, Dimopoulos ym. 2016) on faasin III avoin satunnaisesti monikeskustutkimus. Tutkimukseen on otettu mukaan uusiutunutta tai hoitoon huonosti reagoivaa multippelia myeloomaa sairastavia potilaita (n = 569), jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa (mediaani 1). Potilaat on satunnaistettu saamaan joko DRd⁸ tai Rd⁹ -hoitoa. Tutkimuksen ensisijaisia lopputulosmuuttujia on PFS. Tutkimus on alkanut vuonna 2014.

MM3004-tutkimus (CASTOR, NCT02136134, Palumbo ym. 2016) on faasin III avoin satunnaistettu monikeskustutkimus. Tutkimukseen on otettu mukaan uusiutunutta tai hoitoon huonosti reagoivaa multippelia myeloomaa sairastavia potilaita (n = 498), jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa (mediaani 2). Potilaat on satunnaistettu saamaan joko DVd¹⁰ tai Vd¹¹ -hoitoa. Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja on PFS. Tutkimus on alkanut vuonna 2014.

Molemmat tutkimukset on keskeytetty välianalyysin suotuisilta vaikuttavien tulosten perusteella. Tutkimusväestöjen turvallisuus- ja elinaikaseuranta jatkuu edelleen (myyntiluvan haltijan toimittama tieto).

⁷ monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, joiden aiempi hoito on sisältänyt proteasomin estäjää ja immunomodulatiivista ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana (valmisteyhteenveto)

⁸ daratumumabia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito.

⁹ lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito.

¹⁰ daratumumabia, bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito.

¹¹ bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito.

3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen ja kirjallisuuskatsauksen (**liite 1**) perusteella tunnistettiin yksi tutkimus, jossa daratumumabin tehoa ja turvallisuutta tutkitaan myeloomapotilailla, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa:

IFM 2014-04 (NCT02626481) on faasin II avoin monikeskustutkimus. Tutkimukseen on otettu mukaan 64 multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta, joiden tauti on resistentti tai reagoi huonosti aiempaan bortetsomibi-, lenalidomidi- ja pomalidomidi-hoitoon. Potilaat saavat daratumumabia ja deksametasonia sisältävää hoitoa. Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja on kokonaisvaste (number of best overall response). Tutkimus on alkanut vuonna 2015, ja aineiston keruun ennustetaan päättyvän ensisijaisten tulostulosten osalta tammikuussa 2021.

Lisäksi käynnissä on niin sanottu Early Access -ohjelma, jonka avulla myyntiluvan haltija kerää lisänäyttöä daratumumabi-monoterapian turvallisuudesta multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa (NCT02477891).

Lisäksi meneillään on seuraavat tutkimukset:

Daratumumabia sisältävä ylläpitohoito

MM3006-tutkimus (NCT02541383) on faasin III avoin satunnaistettu monikeskustutkimus, johon parhaillaan rekrytoidaan potilaita (toukokuu 2016). Tutkimukseen otetaan mukaan vasta diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavia potilaita (n ~ 1080), jotka soveltuvat autologiseen kantasolujen siirtoon. Tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa potilaat satunnaistetaan saamaan D-VTD¹² tai VTD¹³ -hoitoa sekä kantasolusiirtoa edeltävänä induktiohoitona että siirron jälkeen annettavana konsolidaatiohoitona. Tutkimuksen toisessa vaiheessa kaikki vasteen saaneet potilaat satunnaistetaan saamaan joko ylläpitohoitona daratumumabia (monoterapia) tai pelkkään seurantaan (ei hoitoa). Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja on täydellinen vaste lisäehdoin (sCR) tai PFS ylläpito-hoidon jälkeen. Tutkimus on alkanut vuonna 2015, ja aineiston keruun ennustetaan päättyvän ensisijaisten tulostulosten osalta elokuussa 2022.

Daratumumabi vasta diagnosoidun taudin hoidossa

MMY3007 (NCT02195479) -tutkimus on faasin III avoin satunnaistettu monikeskustutkimus, johon parhaillaan rekrytoidaan potilaita (kesäkuu 2016). Tutkimukseen otetaan mukaan vasta diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavia potilaita (n ~ 700), jotka eivät sovellu autologiseen kantasolujen siirtoon. Potilaat satunnaistetaan saamaan joko D-VMP¹⁴ tai VMP¹⁵ -hoitoa. Tutkimuksen ensisijaisia lopputulosmuuttujia on PFS. Tutkimus on alkanut vuonna 2014, ja aineiston keruun ennustetaan päättyvän ensisijaisten tulostulosten osalta toukokuussa 2018.

MMY3008 (NCT02252172) -tutkimus on faasin III avoin satunnaistettu monikeskustutkimus, johon parhaillaan rekrytoidaan potilaita (heinäkuu 2016). Tutkimukseen otetaan mukaan vasta diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavia potilaita (n ~ 730), jotka eivät sovellu autologiseen kantasolujen siirtoon. Potilaat satunnaistetaan saamaan joko DRd- tai Rd- hoitoa. Tutkimuksen ensisijaisia lopputulosmuuttujia on PFS. Tutkimus on alkanut vuonna 2015, ja aineiston keruun ennustetaan päättyvän ensisijaisten tulostulosten osalta joulukuussa 2019.

Daratumumabi uusiutuneen tai hoitoon huonosti reagoivan taudin hoidossa

Kappaleessa 3.5 nimettyjen tutkimusten (POLLUX ja CASTOR) lisäksi käynnissä on **CC-4047-MM-014**-tutkimus (NCT01946477). Se on faasin II avoin ei-satunnaistettu monikeskustutkimus. Tutkimukseen on otettu mukaan uusiutunutta tai hoitoon huonosti reagoivaa multippelia myeloomaa sairastavia potilaita (n = 155), jotka ovat saaneet lenalidomidia sisältävää hoitoa ensimmäisessä tai toisessa hoitolinjassa. Tutkimuksessa potilaat saavat joko pomalidomidia ja deksametasonia sisältävää hoitoa tai pomalidomidia, deksametasonia ja daratumumabia sisältävää hoitoa. Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja on kokonaishoitovaste (ORR). Tutkimus on alkanut vuonna 2014, ja aineiston keruun ennustetaan päättyvän ensisijaisten tulostulosten osalta helmikuussa 2017.

¹² daratumumabia, bortetsomibia, talidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito

¹³ bortetsomibia, talidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito

¹⁴ daratumumabi, bortetsomibia, melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito

¹⁵ bortetsomibia, melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito

3.7 Pohdinta

Daratumumabi on tullut markkinoille hyvin kapealla indikaatiolla ja toistaiseksi erittäin vähäisellä tutkimusnäytöllä. Sen myyntilupa perustuu kahteen faasin II tutkimukseen. Niihin liittyy merkittäviä rajoituksia, kuten vertailuryhmän puute ja pieni potilasmäärä. Tästä johtuen daratumumabin vaikutusta elossaoloaikaan ei tiedetä.

Vaikka daratumumabia saaneessa potilaskohortissa elossaoloaika vaikuttaa lupaavalta, valideja johtopäätöksiä daratumumabin vaikutuksesta elossaoloaikaan ei voida satunnaistetun vertailuvan tutkimusnäytön puuttuessa tehdä. Erot elossaoloajassa, esimerkiksi pomalidomidia sisältävään hoitoon verrattuna, voivat johtua pienistäkin eroista tutkimusväestöjen välillä.

Myyntiluvan haltija on toimittanut Fimealle myös vertailuvan analyysin historialliseen kohorttiin (Diels ym 2016a ja 2016b). Analyysissä verrattiin SIRIUS- ja GEN501 -tutkimusten potilaita, jotka olivat saaneet daratumumabia (n = 148) historialliseen kohorttiin (n = 658) vuosilta 2007-2014. Historiallisen kohortin potilaat oli poimittu kahdesta Pohjois-Amerikkalaisesta rekisteristä. Vertailut tehtiin vakioiden useilla ennusteeseen vaikuttavilla tekijöillä. Sekä vakioitujen että vakioimattomien tulosten mukaan daratumumabin vaikutus elossaoloaikaan on merkittävä historialliseen kohorttiin verrattuna. Kyseinen vertailu voi kuitenkin olla harhainen useista syistä. Esimerkiksi daratumumabia saaneiden potilaiden ja historiallisen kohorttiin väestöissä on merkittäviä eroja, joita ei voida täysimääräisesti vakioinnin avulla huomioida. Julkaistujen tietojen perusteella harhan suuruutta ei voida arvioida, minkä takia tuloksiin tulee suhtautua varauksin. Kyseisen analyysin tuloksia ei myöskään voida rinnastaa satunnaistettuihin tutkimuksiin vaan niitä voi arvioida havaintotutkimuksen periaattein.

Potilasryhmä

SIRIUS- ja GEN501 tutkimuksen potilaat olivat saaneet lukuisia aiempia hoitolinjoja (mediaani 4–5) ja esimerkiksi SIRIUS-tutkimuksessa yli puolet potilaista (54 %) oli refraktaareja sekä lenalidomidille, bortetsomibille että pomalidomidille. Multippleläämyeloomaa sairastaville potilaille, joiden aiempi hoito on sisältänyt proteasomin estäjää ja immunomodulatiivista ainetta, on vain vähän hoitovaihtoehtoja. Daratumumabi on uusi hoitovaihtoehto, jolla on erilainen vaikutusmekanismi kuin muilla käytössä olevilla hoitovaihtoehtoilla.

GEN501- ja SIRIUS -tutkimusten potilaat eivät täysin vastaa daratumumabi-hoidon mahdollista kohderyhmää Suomessa. Esimerkiksi 11 prosenttia tutkimuspotilaista oli 75-vuotiaita tai sitä vanhempia. Vastaavasti uusista myeloomatapauksista (ICD-10 -koodi: C90) 44 prosenttia diagnosoidaan 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla suomalaisilla (Suomen syöpärekisteri 2016).

GEN501- ja SIRIUS-tutkimuksiin ei ole otettu mukaan potilaita, joilla oli todettu merkittävä hengityselinsairaus (keuhkohtaumatauti tai astma). Nämä potilaat voivat olla erityisen alttiita hengitysvaikeuksille, joka on daratumumabin annosteluun liittyvä infuusioreaktio.

Lopputulospotilaat

Tutkimuksissa (SIRIUS ja GEN501) ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaishoitovaste (ORR). Hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnissa vaste määritellään korvikemuuttujaksi, jonka painoarvo päätöksenteossa tulisi olla kokonaiselossaoloaika ja elämänlaatua vähäisempi. Sinänsä myelooman hoidon alkuvaiheessa näytön saaminen kokonaiselossaoloajasta on haastavaa johtuen pitkästä elossaoloajan odotteesta ja lukuisista myöhemmistä hoitolinjoista. Potilaille, joiden elinajanodote on kohtuullisen lyhyt ja mahdollisten jatkohoitojen lukumäärä on rajallinen, kokonaiselossaoloaika tulisi priorisoida päätöksenteossa kliinisten havaintojen (esim. ORR) sijaan.

Vaikka kokonaiselossaoloaikaan liittyvä kuvaileva tulos näyttää lupaavalta, niin hoidon vaikutusta kokonaiselossaoloaikaan ei ole satunnaistetussa tutkimuksessa näytetty. Daratumumabille onkin myönnetty ehdollinen myyntilupa ja myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tulokset kahdesta satunnaistetusta faasin III tutkimuksesta, joissa daratumumabia käytetään yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa (MM3003-tutkimus) tai bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (MM3002-tutkimus). Lisänäyttö ei tule koskemaan daratumumabi-monoterapiaa, eikä siis vähennä tähän käyttöaiheeseen liittyvää kliinistä epävarmuutta.

4 KUSTANNUKSET

Kustannusten arviointi on tehty Fimean toimesta. Lääkekustannukset on laskettu potilaalle, jonka paino on 78,3 kg¹⁶. Analyysissä huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset sairaalan näkökulmasta. Lisäksi analyysissä huomioitiin avohuollossa käytettävän vertailuhoidon kustannukset. Haittavaikutusten hoidon kustannukset oletettiin lääkekustannuksiin verrattuna pieneksi, minkä takia niitä ei huomioitu analyysissä. Budjettivaikutusanalyysissä kustannuksia tarkasteltiin yhden vuoden ajanjaksolta.

4.1 Daratumumabin ja sen hoitovaihtoehtojen hinta

Vertailtavien lääkkeiden hinnat on esitetty **taulukossa 6**. Daratumumabia annostellaan 16 mg painokiloa kohden. Esimerkkipotilaan (78,3 kg) yhteen hoitokertaan on oletettu käytettävän kolme 20 millilitran ja yksi 5 millilitran injektioampulli (1 300 mg) daratumumabia. Lääkekustannuksia laskettaessa on oletettu, että ylijäävää osuutta injektioampullista ei voida hyödyntää.

Taulukko 6. Lääkkeiden hinnat (Lähde: IMS Health myyntitilastot 8.6.2016) ja lääkekustannukset hoitajaksoissa (28 päivää). Daratumumabin hinta on tukkuhinta. Pomalidomidin ja deksametasonin hinta on veroton vähittäismyyntihinta.

Lääke (vahvuus)	Myyntipakkaus	Hinta (€/pakkaus)	Lääkekustannus (€/28 päivää)	
Daratumumabi (20 mg/ml)	20 ml	1 947,24	25 314	(jakso 1–2)*
	5 ml	486,81	12 657	(jaksot 3–6)**
			6 329	(jaksot ≥ 7)†
Pomalidomidi (4 mg)	21 kaps	9826,65	9 827	(Pom-Dex -hoidossa)‡
Deksametasoni (4 mg)	100 tabl	163,98	66	(Pom-Dex -hoidossa)

* annos kerran viikossa (4 x 16 mg/kg); ** annos joka toinen viikko (2 x 16 mg/kg);

† annos joka neljäs viikko (1 x 16 mg/kg); ‡ annos (4 mg) hoitajakson päivinä 1–21

†† annos (40 mg) hoitajakson päivinä 1, 8, 15 ja 22.

4.2 Daratumumabi-hoidon kokonaiskustannus hoitovaihtoehtoihin verrattuna

Daratumumabi-hoito maksaa noin 68 000–92 000 euroa potilasta kohti, kun hoidon kesto on 3,4–5,3 hoitajaksoa (**taulukko 7**). Lisäkustannukset pomalidomidia ja deksametasonia sisältävään hoitoon (Pom-Dex) verrattuna ovat noin 30 000–65 000 euroa potilasta kohden. Arvioinnissa on huomioitu ainoastaan lääke- ja annostelukustannukset. Mahdollisia sairaaloille myönnettäviä alennuksia ei ole huomioitu.

¹⁶ Paino (78,3 kg) laskettiin suomalaisten miesten ja naisten keskipainoista (Finriski 2012), painottaen niitä multipplein myelooman vallitsevuuden (ICD-10: C90, prevalenssi vuonna 2014) sukupuolijakaumalla (Suomen Syöpärekisteri 2016).

Taulukko 7. Hoito-ohjelmien kokonaiskustannukset potilasta kohden. Kustannukset on laskettu kolmelle eri pituiselle daratumabi-monoterapialle (Dar) (3,4–5,3 hoitajaksoa) ja kahdelle eri pituiselle pomalidomidia ja deksametasonia (Pom-Dex) sisältävälle hoidolle (3,1–4,1 hoitajaksoa).

Lääke	Dar	Dar	Dar	Pom-Dex	Pom-Dex
Hoidon kesto (jaksoa)	3,4	4,0	5,3	3,1	4,1
Lääkekustannus (€) *	68 000	76 000	92 000	31 000	41 000
Annostelukustannukset (€)**	3 000	3 000	4 000	0	0
Yhteensä (€kk)	71 000	79 000	96 000	31 000	41 000
Daratumumabi-hoidon lisäkustannus (€kk)	30 000 -	38 000 -	55 000 -	-	-
	40 000	48 000	65 000		

* daratumumabi-hoidon kustannus on 25 314 €/hoitajakso (jaksot 1–2) tai 12 657 €/jakso (jaksot 3–6); Pom-dex-hoidon kustannus on 9 893 €/hoitajakso; ** daratumumabi-hoidon annostelukustannus on 425 €/annostelu (1. annos) tai 255 €/annostelu (muut annokset).

Hoidon kesto

Hoidon kokonaiskustannukset riippuvat oleellisesti hoidon pituudesta. **Daratumumabi-hoidon** kustannukset arvioitiin sekä 3,4¹⁷, 4,0¹⁸ että 5,3¹⁹ hoitajakson pituisille hoidoille.

Pom-Dex -hoidon kestoksi oletettiin 12,4 viikkoa (~3,1 hoitajaksoa). Se vastaa hoidon keston mediaania MM003-tutkimuksen Pom-Dex -hoitohaarassa (Dimopolous ym. 2012). Hoidon keston keskiarvoa MM03-tutkimuksessa ei ole Fimean tietojen mukaan raportoitu, minkä takia keskiarvon oletettiin olevan 1,325-kertaa suurempi kuin hoidon mediaanin (= daratumumabi-hoidon keston keskiarvon ja mediaanin suhde SIRIUS-tutkimuksessa).

Annostelukustannukset

Daratumumabi annetaan laskimoon infuusionopeudella 50–200 ml/h. Ensimmäinen infuusion on laimennustilavuudeltaan kaksi kertaa niin suuri kuin sitä seuraavat infuusiot. Sen takia ensimmäisen infuusion kesto on muita pidempi. Lisäksi infuusionopeuden lisäämistä voidaan harkita vain, jos potilas on sietänyt aiemman daratumumabi-infuusion hyvin.

Ensimmäisen daratumumabi-infuusion annostelukustannuksena käytettiin 425 €/annostelu. Se on hintaindeksikorjatun DRG-ryhmän 9160 (hematologia, lyhyt hoito ilman merkittävää toimenpidettä) keskikustannuksen ja hajonnan summa (Kansallinen DRG-keskus 2016). Seuraavien infuusioiden kustannuksena käytettiin 255 €/annostelu. Se on saman DRG-koodin hintaindeksikorjattu keskikustannus.

Pomalidomidi on tabletti, jonka potilas voi ottaa kotona. Sille ei laskettu annostelukustannuksia.

Muut hoidon aikana annettavat lääkkeet

Ennen daratumumabi-infuusiota potilaille annetaan esilääkitys, jonka tarkoitus on vähentää riskiä infuusion liittyviin reaktioihin. Esilääkitys sisältää antihistamiinia, parasetamolia ja kortikosteroidia. Niiden potilaskohtaiset kustannukset ovat vähäiset, korkeintaan muutamia euroja infuusiokertaa kohti, minkä takia niitä ei ole huomioitu tässä arvioinnissa.

Haittavaikutusten hoidon kustannukset

Haittavaikutusten hoidon kustannuksia ei huomioitu tässä analyysissä, koska ne ovat vähäiset suhteessa daratumumabi- ja pomalidomidi-hoidon kokonaiskustannuksiin. Mikäli esimerkiksi 10 prosenttia potilaista saa haittavaikutuksen, jonka hoidon kustannus potilasta kohti on 1 000 euroa, niin tällöin vaikutus keskimääräiseen potilaskohtaiseen kokonaiskustannukseen on 100 euroa.

¹⁷ Hoidon keston mediaani SIRIUS ja GEN501 -tutkimusten yhdistetyssä analyysissä (Usmani ym. 2016).

¹⁸ Hoidon keston mediaani, SIRIUS-tutkimus, 16 mg/kg (Lonial ym. 2016).

¹⁹ Hoidon keston keskiarvo, SIRIUS-tutkimus, 16 mg/kg.

4.3 Kustannusten arviointiin liittyvät epävarmuustekijät

Daratumumabi-monoterapian kustannuksiin voivat vaikuttaa esimerkiksi mahdollisesti sairaaloille myönnettävät alennukset, hoidon kesto ja potilaan paino. Hoidon keston ja sairaaloille mahdollisesti myönnettävien alennusten vaikutusta daratumumabi-hoidon potilaskohtaisiin kustannuksiin on havainnollistettu **kuviossa 4**. Fimean tiedossa ei ole mahdollisten alennusten suuruutta.

	0	53 000	66 000	79 000	92 000	106 000	112 000	119 000	125 000
	10	48 000	60 000	72 000	83 000	95 000	101 000	107 000	113 000
	20	43 000	53 000	64 000	75 000	85 000	91 000	96 000	101 000
	30	38 000	47 000	56 000	66 000	75 000	80 000	84 000	89 000
	40	33 000	41 000	49 000	57 000	65 000	69 000	73 000	77 000
	50	28 000	34 000	41 000	48 000	55 000	58 000	62 000	65 000
	60	22 000	28 000	34 000	39 000	45 000	48 000	50 000	53 000
	70	17 000	22 000	26 000	30 000	35 000	37 000	39 000	41 000
	80	12 000	15 000	18 000	21 000	24 000	26 000	28 000	29 000
	90	7 000	9 000	11 000	13 000	14 000	15 000	16 000	17 000
		2	3	4	5	6	7	8	9
		Kesto (28 pv:n hoitajaksoa)							

Kuvio 4. Daratumumabi-hoidon keston ja mahdollisten alennusten vaikutus kustannuksiin (€/potilas). Laskelmissa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset. Kustannukset on laskettu 78 kg painavalle potilaalle. Väriasteikon tarkoitus on havainnollistaa samaa suuruusluokkaa olevien kustannusten syntymistä erilaisilla hoidon keston ja alennusprosenttien yhdistelmillä.

Potilaan painon vaikutusta daratumumabi-annokseen ja hoidon kustannuksiin on havainnollistettu **taulukossa 8**.

Taulukko 8. Potilaan painon vaikutus hoidon kustannuksiin (€/potilas). Laskelmissa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset. Kustannukset on arvioitu 3,4–5,3 hoitajakson pituiselle hoidolle. Daratumumabin hinta on tukkuhinta (1 947,24 € / 20 ml (400 mg) ja 486,81 € / 5 ml (100 mg))

Paino (kg)	Annos (mg)	Kulutus/annostelukerta	Kustannus (€/potilas)
55	880	2 x 20ml + 5 ml	50 000–68 000
60	960	2 x 20ml + 2 x 5 ml	55 000–75 000
65	1040	2 x 20ml + 3 x 5 ml	61 000–82 000
70	1120	3 x 20 ml	66 000–89 000
75	1200	3 x 20 ml	66 000–89 000
80	1280	3 x 20 ml + 5 ml	71 000–96 000
85	1360	3 x 20 ml + 2 x 5 ml	77 000–103 000
90	1440	3 x 20 ml + 3 x 5 ml	82 000–111 000

4.4 Budjettivaikutusanalyysi

Budjettivaikutus riippuu muun muassa hoidettujen potilaiden lukumäärästä ja yksittäisten potilaiden hoidon kehosta. Myyntiluvan haltija on arvioinut, että Suomessa daratumumabi-hoitoa voisi saada 40–50 potilasta vuosittain myyntiluvan mukaisessa indikaatiossa (kolmas ja myöhemmät hoitolinjat). Myyntiluvan haltija on päätenyt tähän arvioon suomalaisten myelooma-asiantuntijoiden kanssa käytien keskustelujen perusteella.

Fimean arvion mukaan daratumumabi-hoitoa voisi saada 20–50 potilasta vuodessa. Mikäli daratumumabin käyttöaihe laajenee, hoidon kohderyhmän koko voi olla merkittävästi suurempi tulevaisuu-

dessa²⁰. Daratumumabi-hoidon kohderyhmän koon ennustamiseen liittyy merkittävää epävarmuutta. Fimean oletus (20–50 potilasta) perustuu asiantuntija-arvioon ja seuraaviin tietoihin:

- daratumumabi-hoito voi olla vaihtoehto pomalidomidi-hoidolle. Vuonna 2015 pomalidomidin tukkumyynnin arvo oli 1,5 miljoonaa euroa²¹ (IMS Health -myyntitilastot kaudelta 1/2015–12/2015). Se voisi vastata noin 50 potilaan lääkehoitoa (31 000 € per potilas).
- Muissa Fimean arvioinneissa on oletettu, että karfilsomibia tai elotutsumabia sisältävää hoitoa voisi saada Suomessa noin 50–100 myeloomapotilasta vuodessa (Rannanheimo ym. 2016). Karfilsomibi ja elotutsumabi on tarkoitettu multipplein myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa. Asiantuntija arvioin mukaan noin kolmannes näistä potilaista voisi soveltua daratumumabi-hoitoon.

Potilaiden lukumäärän ja hoidon keston lisäksi budjettivaikutus riippuu siitä, käytetäänkö daratumumabia pomalidomidin hoitovaihtoehtona (lisäkustannus 30 000–65 000 euroa per potilas) vai sellaisille potilaille, jotka ovat jo saaneet pomalidomidia sisältävää hoitoa²² (kustannus 71 000–96 000). Se tarkoittaa, että budjettivaikutus voisi olla esimerkiksi noin 1,2–3,9 miljoonaa euroa, jos hoidetaan 40 potilasta vuodessa (**taulukko 9**).

Taulukko 9. *Daratumumabihoidon budjettivaikutus Pom-Dex -hoitoa korvaavana hoitona (lisäkustannukset Pom-Dex -hoitoon verrattuna) tai uutena hoitolinjana (daratumumabihoidon kustannukset). Kustannusten vaihteluväli on laskettu hoidon keston mukaan (kts. taulukko 7).*

Potilasmäärä	Lisäkustannukset Pom-Dex-hoitoon verrattuna (milj.€)	Daratumumabi-hoidon kustannukset (milj.€)
1	0,030–0,065	0,071–0,096
20	0,6–1,3	1,4–1,9
30	0,9–2,0	2,1–2,9
40	1,2–2,6	2,9–3,9
50	1,5–3,3	3,6–4,8

4.5 Pohdinta

Daratumumabihoito on kallista. Sen lisäksi daratumumabin hoidollisia vaikutuksia ei ole osoitettu satunnaistetussa vertailevassa tutkimuksessa. Käytettävissä olevaan tutkimusnäyttöön ja siihen liittyviin rajoitteisiin nähden lääkkeen hinta on erittäin korkea. Daratumumabin käyttö ilman merkittäviä hinnanalennuksia ei vaikuta toistaiseksi perustellulta. Vaikkakin daratumumabin hoidolliset vaikutukset vaikuttavat lupaavilta, niin tällä hetkellä hoidon hinnoittelu vaikuttaisi perustuvan odotuksiin näytön sijaan.

Monissa maissa on käytössä erilaisia sopimusmenettelyjä, joilla pyritään parantamaan uusien kalliiden lääkkeiden saatavuutta (Ferrario ja Kanavos 2013). Käytännössä hoidon käytön ehdoksi asetetaan esimerkiksi merkittävä hinnan alennus. Tarkoitus on jakaa yhteiskunnan ja lääketeollisuuden kesken riskiä, joka liittyy epävarmuuteen uuden hoidon vaikutuksista, kustannusvaikuttavuudesta tai budjettivaikutuksista. Tällaisista sopimuksista on käytetty lukuisia nimityksiä kuten riskinjakomallit²³.

²⁰ Meneillään on faasin III tutkimuksia seuraavissa tutkimusväestöissä: vasta diagnosoidun taudin hoito, ylläpito-hoito tai RRMM:n hoito potilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa.

²¹ Pomalidomidilla on käyttöaihe vain multipplein myelooman hoitoon.

²² Esimerkiksi SIRIUS-tutkimuksessa 63 % potilaista (n = 106) oli aiemmin saanut pomalidomidia sisältävää hoitoa.

²³ managed entry agreements, risk-sharing agreements, patient access schemes.

Diels J, Lam A, Ito T, ym. Indirect Comparison of Daratumumab Monotherapy Versus Real-world Historical Control Data in Patients With Multiple Myeloma Who Are Heavily Pretreated and Highly Refractory (poster). Annual meeting of the International Society For Pharmacoeconomics And Outcomes Research; 21 – 25.6.2016a.

Diels, Lam A, Ito T, ym. Indirect Comparison of Daratumumab Monotherapy Versus Real-world Historical Control Data in Patients With Multiple Myeloma Who Are Heavily Pretreated and Highly Refractory (poster). European Hematology Association congress; 9–12.6 .2016b.

Dimopoulos MA, Lacy MQ, Moreau P, ym. Pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone: demonstrates a significant progression free survival and overall survival advantage, in relapsed/refractory mm: a phase 3, multicenter, randomized, open-label study (abstrakti). Annual Meeting of the American Society of Hematology; 8–11.12, 2012.

Dimopoulos ym. An open-label randomized phase 3 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRD) versus lenalidomide and dexamethasone (RD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Pollux. Presedential symposium, European Hematology Association congress; 9–12.6 .2016.

European Medicines Agency (EMA). Conditional marketing authorisation [viitattu 20.6.2016a]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000925.jsp&mid=WC0b01ac05809f843b

European Medicines Agency (EMA). Accelerated assessment [viitattu 20.6.2016b]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000955.jsp&mid=WC0b01ac05809f843a

European Medicines Agency (EMA). Public assessment report, daratumumab (Darzalex®) [julkaistu 27.5.2016c]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004077/WC500207295.pdf

Ferrario A ja Kanavos P. Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience. EMiNet, Brussels, Belgium 2013. <http://eprints.lse.ac.uk/50513/>

Kansallinen DRG-keskus. Painokerroin-tilasto 2014 [viitattu 21.6.2016] <http://www.soteluokitustuohteet.fi/Kehittäminen/kansallinen-drg-keskus/Tiedostot>

Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, ym. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;373(13):1207-19.

Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, ym. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRI-US): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016;387(10027):1551-60.

Ludwig H, Masszi T, Pertucci MT, et al: Carfilzomib vs low-dose corticosteroids and optional cyclophosphamide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: A phase 3 study (FOCUS) (abstrakti LBA28). ESMO Congress; 29.9.2014.

Nooka AK, Kastritis E, Dimopoulos MA, Lonial S. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. Blood. 2015;125:3085-99.

Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, ym. Phase III randomized controlled study of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR study. Plenary session, ASCO 2016.

Suomen Syöpärekisteri, www.syoparekisteri.fi, päivitetty 05.03.2016.

Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Karfilzomibi uusiutuneen multipelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2016. 27 s. ISBN 978-952-5624-59-5.

Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. Blood 2014; 123: 1826–32.

San Miguel J, Weisel K, Moreau P, ym. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(11):1055-66.

Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Blood 2012; 120: 2817–25.

Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, ym. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2016 May 23. pii: blood-2016-03-705210.

Valmisteyhteenveto, daratumumabi (Darzalex®) [päivitetty 27.5.2016].
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160714135164/anx_135164_fi.pdf

Valmisteyhteenveto, panobinostaatti (Farydak ®) [päivitetty 13.04.2016].
www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003725/WC500193298.pdf

Valmisteyhteenveto, pomalidomidi (Imnovid ®) [päivitetty 22.08.2016].
www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002682/WC500147717.pdf

LIITTEET

LIITE 1. Kirjallisuushaku 1

Kirjallisuushaun tavoite: tunnistaa tutkimukset, joissa daratumumabi tehoa tai turvallisuutta on tutkittu multipplein myelooman hoidossa.

Mukaanottokriteerit:

- 1) daratumumabi-monoterapia,
- 2) kolmannen tai myöhemmän linjan hoito,
- 3) tutkimuksen lopputuloksena kokonaiselinaika (OS), elinaika ennen taudin etenemistä (PFS), vasteisuus, haitat tai elämälaatu,
- 4) faasin II tai III tutkimus

Poissulkukriteerit:

- 1) smoldering myelooma,
- 2) ensimmäisen tai toisen linjan hoito,
- 3) ylläpitohoito,

Meneillään olevien tutkimusten tunnistamisessa huomioitiin mukaanottokriteerit 3 ja 4 ja poissulkukriteeri 1. Tutkimuksia tunnistettiin kahdesta tietokannasta (Clinical Trials –tietokanta ja PubMed). Yksi arvioija (PR) kävi läpi tietokantahakujen tulokset ja tunnisti arvioinnissa huomioitavat tutkimukset. Eri tietokantahakujen strategiat ja tulokset on kuvattu alla

PubMed	
Päivä	6.6.2016
Hakusanat:	"daratumumab"[Supplementary Concept] OR "daratumumab"[All Fields]
Osumat	73
Hylätty otsikon perusteella:	66
Tarkempi tarkastelu	<p>1: Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, ym. Daratumumab depletes CD38+ immune-regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. <i>Blood</i>. 2016 May 24. pii: blood-2015-12-687749. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27222480.</p> <p>2: Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, ym. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Blood</i>. 2016 May 23. pii: blood-2016-03-705210. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27216216.</p> <p>3: Zagouri F, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Emerging antibodies for the treatment of multiple myeloma. <i>Expert Opin Emerg Drugs</i>. 2016 Jun;21(2):225-37.</p> <p>4: Moreau P, van de Donk NW, San Miguel J, ym. Practical Considerations for the Use of Daratumumab, a Novel CD38 Monoclonal Antibody, in Myeloma. <i>Drugs</i>. 2016 May;76(8):853-67.</p> <p>5: Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, ym. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. <i>Lancet</i>. 2016 Apr 9;387(10027):1551-60.</p> <p>6: Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, ym. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. <i>N Engl J Med</i>. 2015 Sep 24;373(13):1207-19.</p> <p>7: Nijhof IS, Groen RW, Lokhorst HM, ym. Upregulation of CD38 expression on multiple myeloma cells by all-trans retinoic acid improves the efficacy of daratumumab. <i>Leukemia</i>. 2015 Oct;29(10):2039-49.</p>
Hylätty vaiheessa 2	Krejci J ym. 2016 (katsaus) Zagouri F ym. 2016 (katsaus) Moreau P, ym. 2016 (katsaus) Nijhof IS, ym. (väärä lopputulos, ei faasin II tai III -tutkimus)
Hyväksytty	Usmani SZ, ym. 2016 (SIRIUS ja GEN501) Lonial S, y, 2016 (SIRIUS) Lokhorst HM, ym. 2016 (GEN501)

Clinicaltrials.cov	
Päivä	18.8.2016
Hakusanat:	"daratumumab"
Osumat	N = 25
Hylätty otsikon perusteella:	N = 20
Tarkempi tarkastelu	NCT00574288 NCT01985126 NCT02076009 NCT02136134 NCT02541383 NCT02626481 NCT02252172 NCT02477891 NCT02807454 NCT02195479 NCT02751255 NCT01946477
Hylätty vaiheessa 2	NCT02807454 (faasi I/II, duravlumab + daratumumab) NCT02751255 (faasi I/II, daratumumab + All-trans Retinoic Acid)
Hyväksytty	NCT00574288 (GEN501) NCT01985126 (SIRIUS) NCT02076009 (Ehdollisen myyntiluvan lisänäyttö) NCT02136134 (Ehdollisen myyntiluvan lisänäyttö) NCT02541383 (meneillään oleva tutkimus) NCT02626481 (meneillään oleva tutkimus) NCT02252172 (meneillään oleva tutkimus) NCT02477891 (meneillään oleva tutkimus) NCT02195479 (meneillään oleva tutkimus) NCT01946477(meneillään oleva tutkimus)

LIITE 2. Arvioinnissa huomioidut tutkimukset ja tutkimusväestöjen ominaispiirteet.

Tutkimus	SIRIUS	GEN-501	MM-003		MM-002		FOCUS		PX-171-003-A1
Tutkimuksen faasi	II	II	III		II		III		II
Ensisijainen tulostuottaja	ORR	Turvallisuus	PFS		PFS		OS		ORR
Hoito	Dar 16 mg/kg	Dar 16 mg/kg	Pom-Dex	Dex	Pom-Dex	Pom	Kar 20–27 mg/m ²	Tukihoito (BSC)	Kar 20–27 mg/m ²
N	106	42	302	153	113	108	157	158	266
Ikä, vuotta mediaani (vaihteluväli)	63,5 (31,0–84,0)	64 (44–76)	64 (35–84)	65 (35–87)	64 (34–88)	61 (37–88)	65,0 (32 – 85)		63 (37–87)
Aika diagnoosista, kk mediaani, vaihteluväli	4,8 (1,1–23,8)	5,8 (0,8–23,7)	5,3 (0,6–30,0)	6,1 (0,9–21,1)			6,0	5,4	5,4 (0,5–22,3)
Vaikeusaste (ISS), %									
I	25		65	61	7	7	78,4		29
II	38				26	27			38
III	38				31	35			67
ECOG luokka %									
0–1	92	29	82	80	88	88	20,3		26
2	8	67	17	18	12	10			61
3		5			0	0			13
Aiemmat hoidot, mediaani (vaihteluväli)	5 (2–14)	4 (2–12)	5 (2–14)	5 (2–17)	5 (2–13)	5 (1–12)	5		5 (1–20)
Aiempi hoito, %									
ACT	80	74	71	69	74	76	66,3		74
Bortetsomibi (B)	99	100	100	100	100	100	100		100
Karfiltsoomibi (K)	50	19			17	29			
Talidomidi (T)	44	45	57	61	67	67			75
Lenalidomidi (L)	99	95	100	100	100	100			94
Pomalidomidi (P)	63	36							3
Immunomod. (IMiD)	100	95					100		100
Refraktaari (B)	90	71	79	79	71	70	92		73
Refraktaari (K)	48	17							
Refraktaari (L)	88	74	95	92	78	80			
Refraktaari (P)	63	36							
Refraktaari (IMiD)							67		
Refraktaari (B+L)	82	64	75	74	62	61			80 *
Refraktaari (B+IMiD)							63		

ACT: autologinen kantasolusiirto; **BSC:** best supportive care; **ISS:** International Staging System; **ORR:** kokonaihoitovaste; **OS:** elossaoloaika; **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä. * refractory or intolerant (intolerance to previous therapy: having had the therapy discontinued because of toxicity)



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Helsinki, Mannerheimintie 103b | Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Microkatu 1, Kuopio