



Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 2/2016

KARFILTSOMIBI UUSIUTUNEEN
MULTIPPELIN MYELOOMAN
HOIDOSSA

fimea

KARFILTSOMIBI UUSIUTUNEEN MULTIPPELIN MYELOOMAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2016

© 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/tietoa_fimeasta/julkaisut

ISBN 978-952-5624-59-5

ISSN-L 1799-7135

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.

KLIINiset ASIANTUNTIJAT

Taru Kuittinen

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

Karri Penttilä

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

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	4	3.6	Pohdinta	15
RESUMÉ	5	4	TURVALLISUUS	16
ABSTRACT	6	4.1	Millaisia haittavaikutuksia karfilsomibin käyttö voi aiheuttaa potilaalle?	16
1 JOHDANTO	7	4.2	Ovatko tietyt potilasryhmät muita alttiimpia karfilsomibin haittavaikutuksille?	16
2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KUVAUS	8	4.3	Millainen on karfilsomibin turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?	16
2.1 Mikä arvioitava lääke on ja mihin sitä käytetään?	8	4.4	Onko karfilsomibilla todettu haitallisia yhteisvaikutuksia?	17
2.2 Mitä hoitovaihtoehtoja karfilsomibille on jo käytössä?	8	5	KUSTANNUKSET	18
2.3 Miten karfilsomibi eroaa nykykäytössä olevista hoitovaihtoehtoista?	10	5.1	Mikä on karfilsomibin ja sen hoitovaihtoehtojen hinta?	18
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS	11	5.2	Millainen on KRd-hoidon kokonaiskustannus potilasta kohti hoitovaihtoehtoihin verrattuna? ..	19
3.1 Missä tutkimuksissa KRd-hoidon vaikutuksia on arvioitu?	11	5.2.1	Karfilsomibin myyntiluvan haltijan toimittamat tulokset	19
3.1.1 Faasin I/II -tutkimukset	11	5.2.2	Fimean kommentit	20
3.1.2 Faasin III ASPIRE-tutkimus	11	5.3	Mikä on KRd-hoidon budjettivaikutus?	21
3.2 Mitä tutkimuksia karfilsomibin vaikutuksista on vielä meneillään tai julkaisematta?	12	5.3.1	Karfilsomibin myyntiluvan haltijan toimittamat tulokset	21
3.3 Mikä on KRd-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin?	12	5.3.2	Fimean kommentit	22
3.4 Onko hoidon vaikutus erilainen eri potilasryhmissä?	13	5.4	Yhteenvedo	22
3.5 Millainen on tutkimustulosten sovellettavuus olemassa oleviin hoitokäytäntöihin?	14	LÄHTEET		23
		LIITTEET		25

TIIVISTELMÄ

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

Karfiltsomibi on uusi syöpälääke, joka yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa on tarkoitettu multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa. Myelooma on nykyhoidoin parantumaton sairaus, jossa mahdollista remissiovaihetta seuraa taudin uusiutuminen. Taudin uusiutuessa on ennusteen kannalta tärkeää saavuttaa hyvä hoitovaste ja elämänlaatu mahdollisimman vähin haitoin.

Näyttö karfiltsomibia sisältävän yhdistelmähoiton tehosta ja turvallisuudesta sen nykyisessä käyttöaiheessa perustuu pääosin yhteen faasin III tutkimukseen (ASPIRE). Tutkimuksessa verrattiin karfiltsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoitoa (KRd) lenalidomidia ja deksametasonia sisältävään hoitoon (Rd) potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin yhdestä kolmeen hoitoa.

ASPIRE-tutkimuksen perusteella KRd-hoito on teholtaan parempi kuin Rd-hoito. KRd-hoito saaneilla elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS, mediaani) oli 8,7 kuukautta pidempi kuin Rd-hoitoa saaneilla potilailla. Täydellisen hoitovasteen (CR tai sCR) saavutti 31,8 prosenttia potilaista KRd-haarassa ja 9,3 prosenttia potilaista Rd-haarassa. ASPIRE-tutkimus on vielä keskeneräinen, eikä kokonaiselossaoloajan mediaania ole toistaiseksi saavutettu.

Karfiltsomibin lisääminen lenalidomidia ja deksametasonia sisältävään hoitoon lisää haittojen ilmaantumista jonkin verran. Vakavista haittavaikutuksista esimerkiksi hypokalemiaa, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa esiintyi useammin karfiltsomibia sisältävää hoitoa kuin vertailuhoitoa saaneilla myeloomapotilailla.

Fimean arvion mukaan KRd-hoidon kustannukset ovat vähintään 140 000 euroa potilasta kohti (hoidon kesto 10 kk) ilman sairaaloille myönnettäviä alennuksia. Lisäkustannukset Rd-hoitoon (kesto 7,6 kk) verrattuna ovat noin 100 000 euroa, bortetsomibia ja deksametasonia sisältävään hoitoon (kesto 10 kk) verrattuna noin 80 000 euroa ja bortetsomibia sekä lenalidomidia sisältävään hoitoon (kesto 9 kk) verrattuna noin 25 000 euroa potilasta kohti. Arviolta KRd-hoitoa saa mahdollisesti 50–100 potilasta vuodessa, mikä tarkoittaa 5–10 miljoonan euron vuosittaista lisäkustannusta. Arvio kokonaiskustannuksista ja budjettivaikutuksista riippuu erityisesti hoidon kestosta, karfiltsomibia saavien potilaiden lukumäärästä sekä lääkkeiden keskinäisistä markkinaosuuksista.

Karfiltsomibin käyttö vaikuttaa hoidollisesti järkevältä. Hoidon tämänhetkinen listahinta ilman alennuksia johtaa kuitenkin erittäin korkeisiin potilaskohtaisiin kustannuksiin. Päätöksenteossa on syytä arvioida, ovatko hoidon aiheuttamat kustannukset kohtuuttomat saavutettavissa olevaan terveyshyötyyn nähden. Tällä hetkellä Suomessa ei ole yksiselitteisiä päätöksenteon kriteereitä tilanteisiin, joissa uuden lääkkeen hoidolliset vaikutukset ovat suotuisat mutta hoidon kustannukset ovat hyvin korkeat.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Tähän tehtävään liittyen 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. Carfilzomib i behandlingen av relapserande multipelt myelom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 2/2016. 27 s. ISBN 978-952-5624-59-5.

Carfilzomib är ett nytt cancermedel som tillsammans med lenalidomid och dexametason är avsett för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare genomgått minst en behandling. Myelom är med nuvarande behandlingar en obotlig sjukdom där patienten efter en eventuell remissionsfas får återfall. När sjukdomen förnyas är det med tanke på prognosen viktigt att uppnå en bra respons och en god livskvalitet med så få biverkningar som möjligt.

Forskningsunderlaget på effekten och säkerheten hos kombinationsbehandlingen som innehåller carfilzomib i dess nuvarande indikation baserar sig till största delen på en fas III studie (ASPIRE). I studien jämfördes kombinationsbehandling med carfilzomib, lenalidomid och dexametason (CRd) med behandling som innehåller lenalidomid och dexametason (Rd) hos patienter som tidigare fått en till tre behandlingar.

ASPIRE-studien pekar på att CRd-behandlingen har en bättre effekt än Rd-behandlingen. Hos dem som fick CRd-behandling var den progressionsfria överlevnaden (PFS, median) 8,7 månader längre än hos dem som fick Rd-behandling. Fullständig respons uppnåddes av 31,8 procent av patienterna i CRd-grenen och 9,3 procent av patienterna i Rd-grenen. ASPIRE-studien är ännu på hälft och tills vidare har medianen för den totala överlevnadstiden inte uppnåtts.

Efter ett tillägg av carfilzomib ökar biverkningarna en aning. Av allvarliga biverkningar förekom till exempel hypokalemi, hypertension och hjärtinsufficiens oftare hos myelompatienter som fått behandling med CRd-behandling jämfört med referensbehandling.

Enligt Fimeas uppskattning uppgår kostnaderna för CRd-behandling till minst 140 000 euro per patient (behandlingstid 10 mån.) utan eventuella sjukhusrabatter. De extra kostnaderna jämfört med Rd-behandling (behandlingstid 7,6 mån.) är ca 100 000 euro, med behandling som innehåller bortezomib och dexametason (behandlingstid 10 mån.) ca 80 000 euro och med behandling som innehåller bortezomib och lenalidomid (behandlingstid 9 mån.) ca 25 000 euro per patient. Uppskattningsvist kommer cirka 50–100 patienter att få CRd-behandling per år, vilket innebär en årlig extrakostnad på 5–10 miljoner euro. Uppskattningen av de totala kostnaderna och budgeteffekterna beror särskilt på längden av behandlingen, antalet patienter som behandlas med carfilzomib och läkemedlets inbördes marknadsandelar.

Användning av carfilzomib verkar rationell ur medicinsk synvinkel betraktat. Behandlingens nuvarande listpris utan rabatter leder dock till mycket höga kostnader per patient. När beslut fattas är det skäl att överväga, om kostnaderna för behandlingen är oskäliga i förhållande till hälsoyttnan. För närvarande saknas det i Finland entydiga kriterier för beslut i situationer där effekterna av behandling med ett nytt läkemedel är gynnsamma, men kostnaderna för behandlingen är mycket höga.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. I anslutning till denna uppgift producerar Fimea 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. Carfilzomib in the treatment of relapsed multiple myeloma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 2/2016. 27 p. ISBN 978-952-5624-59-5.

Carfilzomib is a new cancer medicine which, in combination with lenalidomide and dexamethasone, is a treatment for multiple myeloma in adults who have received at least one prior treatment. Multiple myeloma is an incurable disease with a treatment course characterized by remission or stable disease followed by a relapse. The main aims of therapy in relapsed disease are to achieve a good treatment response with minimal adverse events.

The evidence of the safety and efficacy of a combination treatment with carfilzomib for its current therapeutic indication is based primarily on one Phase III trial (ASPIRE). In the trial, carfilzomib taken in combination with lenalidomide and dexamethasone (CRd) was compared with lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients who had received one to three prior treatments.

The results of the ASPIRE study suggest that CRd treatment is more effective than Rd treatment. The median progression-free survival (PFS) in patients who received CRd treatment was 8.7 months longer than in patients who received Rd treatment. A complete response or better was achieved by 31.8 per cent of the patients in the CRd group versus 9.3 per cent in the Rd group. The ASPIRE study is still ongoing, and the median overall survival has not, so far, been reported.

Adverse events are more frequent in patients treated with CRd compared to those treated with Rd. Serious adverse events such as hypokalemia, hypertension and cardiac failure occurred more frequently in myeloma patients on carfilzomib than in the control group.

Fimea estimates that the costs of CRd treatment are at least EUR 140,000 per patient (duration of treatment 10 months) excluding the discounts awarded to hospitals. Additional costs compared to Rd treatment (duration 7.6 months) are approximately EUR 100,000, compared to bortezomib and dexamethasone treatment (duration 10 months) EUR 80,000, and compared to bortezomib and lenalidomide treatment (duration 9 months) EUR 25,000 per patient. According to estimates, some 50-100 patients per year could receive CRd treatment in Finland, which amounts to additional costs of EUR 5-10 million per year. The estimates of total cost and budget impact depend on the duration of treatment, the number of patients treated with carfilzomib and the market shares of the medicines.

Based on data currently available, the use of carfilzomib seems justified. However, the current price of the treatment without any discounts will incur extremely high costs per patient. Decision-making and recommendations on the use of medicines should be based on a careful assessment of the costs of therapy against the expected health benefits. At the moment the decision-making criteria are not explicit in Finland.

The duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include assessing the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. These activities include producing 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. Kyseessä on nykyhoidoin parantumaton sairaus, jossa mahdollista remissiovaihetta seuraa taudin uusiutuminen. Suomessa diagnosoidaan vuosittain noin 370 uutta myeloomatapausta (ICD-10 -koodi: C90), ja vuoden 2013 lopussa maassamme on arvioitu elävän noin 1450 myeloomaa sairastavaa potilasta (Engholm ym. 2015, Suomen syöpärekisteri 2016).

Myelooman ainoa mahdollisesti parantava hoito on allogeeninen kantasolusiirto, mutta siihen soveltuu vain pieni osa potilaista. Taudin ennusteen kannalta on tärkeä saavuttaa mahdollisimman hyvä hoitovaste, ja usein hoidon tavoite onkin täydellisen hoitovasteen saavuttaminen (CR, complete response) (Rajkumar ym. 2014). Saavutettu hoitovaste vaikuttaa sekä potilaan ennusteeseen, että aikaan joka kuluu seuraavaan hoitotarpeeseen (Durie ym. 2012, Laubach ym. 2015). Uusiutuneen taudin tehokkaalla hoidolla voidaan vaikuttaa potilaan elinaikaan.

Myeloomasta on tullut kroonisen sairauden kaltainen tila, jossa tautia voidaan hoitaa useita kertoja kevennetyllä hoidolla ja kuitenkin pitää tautia kontrollissa. Myelooman hoitojen kehittyessä, ennusteen parantuessa ja väestön ikääntyessä elossaolevien myeloomapotilaiden määrä on kasvussa.

Karfiltsomibi on uusi syöpälääke, joka yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa on tarkoitettu multippelellä myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa (valmisteyhteenveto). Tämän arvioinnin tavoitteena oli selvittää, mitä hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia on karfiltsomibin lisäämisellä lenalidomidia ja deksametasonia sisältävään hoitoon multippelellä myelooman hoidossa potilailla, joiden syöpää on hoidettu aiemmin vähintään yhden kerran. Arviointiaiheen määrittelyn yksityiskohdat on esitetty **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Multiplia myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, joiden syöpää on hoidettu aiemmin vähintään yhden kerran. Alaryhmät: Ikä Aiempi hoito Hoitolinja (toisen / myöhemmän vaiheen hoito)
Arvioitava lääkehoito	Karfiltsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa (KRd)
Vertailuhoito	Lenalidomidi yhdessä deksametasonin kanssa (Rd) Bortetsomibia sisältävä hoito ¹⁾
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Vasteisuus (Response rate) Aika uuteen hoitoon (Time to next treatment) Aika taudin etenemiseen (TTP) Hoidon haittavaikutukset Elämänlaatu (QoL) Kustannukset
Hoitoympäristö	Sairaala tai sairaalaa vastaavat olosuhteet

1) Käyttöaiheen mukaan bortetsomibi monoterapiana tai yhdistettynä doksorubisiinin tai deksametasoniin on tarkoitettu etenevää multiplia myeloomaa sairastaville aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa ja joille on jo tehty kantasolusiirto tai joille se ei sovellu (valmisteyhteenveto). **OS:** Overall Survival; **PFS:** Progression Free Survival; **QoL:** Quality of Life; **TTP:** time to progression.

2 ARVIOITAVAN LÄÄKE- HOIDON JA HOITO- VAIHTOEHTOJEN KUVAUS

2.1 Mikä arvioitava lääke on ja mihin sitä käytetään?

Karfiltsomibi on proteasomin estäjä. Proteasomit ovat suuria useiden proteolyyttisten entsyymien ja rakenneproteiinien muodostamia komplekseja, jotka hajottavat solunsisäisiä proteiineja ja säätelevät useita solunsisäisiä tapahtumia, muun muassa solusykliä ja apoptoosia (Putkonen ja Silvennoinen 2015). Karfiltsomibi salpaa proteasomit selektiivisesti ja pysyvästi, mikä johtaa proteiinien kertymiseen syöpäsoluihin. Tämä estää syöpäsolujen kasvua ja lisääntymistä.

Karfiltsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin (KRd) kanssa on tarkoitettu multipelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa. Karfiltsomibi annostellaan kymmenen minuutin infuusiona laskimoon neljän viikon pituisissa hoitajaksoissa. Infuusio annetaan kunkin jakson päivinä 1, 2, 8, 9, 15 ja 16, jonka jälkeen on 12 vuorokauden tauko. Aloitus annos on 20 mg/m² (enimmäisannos 44 mg) ensimmäisen hoitajakson 1. ja 2. päivänä. Annosta voidaan lisätä tasolle 27 mg/m² (enimmäisannos 60 mg) ensimmäisen jakson 8. päivänä, jos potilas sietää lääkettä hyvin.

KRd-hoitoa voidaan jatkaa taudin etenemiseen tai sietämättömien haittavaikutusten ilmaantumiseen asti tai enintään 18 hoitajakson ajan. Kahdeksaatoista jaksoa pidemmästä hoidon siedettävyydestä, tehosta ja toksisuudesta on vähän tutkimustietoa. Tästä syystä hoidon jatkaminen pidempään kuin 18 hoitajakson (72 viikon eli noin 17 kuukauden) ajan, voidaan tehdä vain yksilöllisen hyöty-riskiarvion perusteella.

Karfiltsomibi sai myyntiluvan tähän käyttöaiheeseen Euroopassa 19.11.2015. Se on hyväksytty harvinaissairauksiin käytettäväksi lääkkeeksi.

Myyntiluvan haltija on hakenut karfiltsomibille käyttöaiheen laajennusta tuoreen ENDEAVOR-tutkimuksen (Dimopoulos ym. 2016) perusteella. Tutkimuksessa uusiutunutta tai hoitoon huonosti reagoivaa multipeliiä myeloomaa sairastavat potilaat, jotka olivat saaneet yhdestä kolmeen aiempaa hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko karfiltsomibia ja deksametasonia (n = 464) tai bortetsomibia ja deksametasonia (n = 465). Karfiltsomibia annosteltiin neljän viikon pituisissa hoitajaksoissa päivinä 1, 2, 8, 9, 15 ja 16. Karfiltsomibin annos (56 mg/m²) oli kaksi kertaa niin suuri kuin käyttöaiheen mukainen karfiltsomibin annos KRd-hoidossa (27 mg/m²). Tässä arvioinnissa ei käsitellä karfiltsomibin mahdollista käyttöaiheen laajennusta.

2.2 Mitä hoitovaihtoehtoja karfiltsomibille on jo käytössä?

Uusiutuneen tai hoitoon huonosti reagoivan (refraktorisen) multipelin myelooman hoidossa käytetään useita lääkkeitä ja niiden yhdistelmiä (Nooka ym. 2015). Käytössä on muun muassa immunomodulaattoreita¹, proteasomin estäjiä², histonideasetylaasin (HDAC:n) estäjiä³, kortikosteroideja, alkyloivia aineita⁴ ja antrasykliinejä⁵.

Uusiutuneen myelooman hoitomenetelmän valintaan vaikuttavat edeltävän hoitovasteen laatu ja kesto sekä aiempien hoitojen aiheuttama toksisuus (esimerkiksi perifeerinen neuropatia, tromboemboliat) (Nooka ym. 2015). Hoidon valintaan vaikuttavat myös uusiutuneen taudin aggressiivisuus, sytogeneettiset poikkeavuudet (suuren riskin kromosomimuutokset),

¹ talidomidi, lenalidomidi ja pomalidomidi

² bortetsomibi ja karfiltsomibi

³ panobinostaatti

⁴ melfalaani

⁵ doksorubiini

ekstramedullaarisen taudin ilmenemät ja mahdollinen plasmaseluleukemia. Potilaskohtaisista seikoista vaikuttavat muun muassa potilaan ikä, suorituskyky ja liitännäissairaudet (Rajkumar 2016).

Ensilinjassa käytetyn hoidon uusiminen on mahdollista erityisesti silloin, jos tauti uusiutuu useiden kuukausien tai jopa vuosien jälkeen ensilinjan hoidon lopettamisesta ja hoidon vastaus ensilinjassa on ollut hyvä eivätkä hoidon haitat ole esteenä (Nooka ym. 2015). Ensilinjassa valtaosa suomalaisista potilaista saa bortetsomibia sisältävää hoitoa, riippumatta siitä tehdäänkö heille kantasolusiirto vai ei. Ensilinjan hoidossa käytetään hyväkuntoisille alle 65–70 -vuotiaille potilaille, tautimassaa vähentävää bortetsomibia sisältävää, induktiohoitoa (3–4 sykliä 2–3 lääkkeen yhdistelmällä) ennen omien kantasolujen keräystä ja kantasolujen siirron tuella annettua korkea-annos solunsalpaajahoidon soveltumattomien potilaiden (yli 65–70 -vuotiaat) hoidossa bortetsomibin lisääminen osaksi ensilinjan hoitoa on parantanut hoitotuloksia. (Suomen Hematologiyhdistys 2015a, b)

Bortetsomibia voidaan käyttää osana kahden tai kolmen lääkkeen hoito-ohjelmaa. Sen virallinen käyttöaihe uusiutuneen myelooman hoidossa on esitetty alla.

- **Bortetsomibi** monoterapiana tai yhdistettynä doksorubisiiniin tai deksametasoniin on tarkoitettu etenevää multippleliä myeloomaa sairastaville aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa ja joille on jo tehty kantasolusiirto tai joille se ei sovellu (valmisteyhteenveto).

Uusiutuneen taudin hoitoon on myös muita vaihtoehtoja. Seuraavassa on esitettyä muita hyväksytyjä, eri valmisteiden käyttöaiheita uusiutuneen myelooman hoitoon.

- **Lenalidomidi** deksametasoniin yhdistettynä on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa (valmisteyhteenveto).
- **Pomalidomidi** deksametasoniin yhdistettynä on tarkoitettu sellaisten uusiutunutta tai hoitoon huonosti reagoivaa multippleliä 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 (immuunijärjestelmään vaikuttavalla) lääkkeellä annettu hoito mukaan luettuina (valmisteyhteenveto).

Jo käytössä olevien lääkkeiden lisäksi multipplelin myelooman hoitoon on tulossa useita uusia lääkkeitä. Euroopan lääkevirasto on suositellut myyntiluvan myöntämistä **elotutsumabille** tammikuussa 2016 (EMA 2016). Käyttöaiheen mukaan elotutsumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa on tarkoitettu potilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa.

Yllä mainittujen lisäksi Yhdysvaltojen lääke- ja elintarvikevirasto FDA on myöntänyt myyntiluvan daratumumabille ja iksatsomibille marraskuussa 2015 (FDA 2016). Näistä lääkkeistä on jätetty myyntilupahakemukset myös Euroopan lääkevirastolle (EMA 2015).

- **Daratumumabi** on tarkoitettu potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa (FDA 2016a).
- **Iksatsomibi** (proteasomin estäjä) yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa on tarkoitettu potilaille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa (FDA 2016a).

Uudet myeloomalääkkeet (esimerkiksi bortetsomibi ja lenalidomidi) ovat suurelta osin korvanneet aiemmin käytössä olleet solunsalpaajahoidot hoitolinjasta riippumatta. Uusien myeloomalääkkeiden etuna on se, että taudin muuttuessa hoitoon reagoimattomaksi yhdelle lääkkeelle, se voi hyvinkin vastata hoidollisesti toiselle valmisteelle. Hoidon ohjeeseen lisätään deksametasoni tehon lisäämiseksi, ja nykyisin enenevässä määrin myös jokin (alkyloiva) solunsalpaaja tai toinen uusi lääke. Toista autologista intensiivihoidon voidaan harkita alle 65–70 -vuotiaille potilaille, mikäli aiemmin on toteutettu vain yksi autologinen intensiivihoidon ja uusiutuva tai etenevä tauti reagoi solunsalpaajahoidon ja kerättyjä autologisia kantasoluja on jäljellä. (Suomen Hematologiyhdistys 2015a, b)

2.3 Miten karfiltsomibi eroaa nykykäytössä olevista hoitovaihtoehdoista?

Proteasomin estäjillä (karfiltsomibi ja bortetsomibi) on erilainen vaikutusmekanismi kuin muilla myelooman hoitoon käytetyillä lääkkeillä. Proteasomin estolla voidaan vakauttaa solusykliä säätelevien proteiinien toimintaa ja ehkäistä solujen liiallista lisääntymistä, indusoida apoptoosia sekä estää muun muassa tumatekijä kappa-B:n (NF- κ B) aktivoituminen. Proteasomin esto ehkäisee myös syövän hoitoon liittyvää vastustuskyvyn kehittymistä solunsalpaajaa kohtaan.

Karfiltsomibi sitoutuu bortetsomibia selektiivisemmin proteasomiin. Lisäksi karfiltsomibi sitoutuu pysyvästi ja bortetsomibin vaikutus on palautuva.

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS

3.1 Missä tutkimuksissa KRd-hoidon vaikutuksia on arvioitu?

Kirjallisuudessa⁶ tunnistettiin kaksi tutkimusta (PX-171-006 ja ASPIRE), joissa arvioitiin karfiltsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia (KRd) sisältävän hoidon vaikutuksia multipelii myeloomaa sairastavilla aikuispotilailla, joiden syöpää on hoidettu aiemmin vähintään yhden kerran. Tutkimuksia, jossa KRd-hoitoa hoitoa olisi verrattu bortetsomibia sisältävään hoitoon, ei tunnistettu.

3.1.1 Faasin I/II -tutkimukset

PX-171-006-tutkimus (NCT00603447) on faasin I/II yksi haarainen avoin monikeskustutkimus, joka toteutettiin kahdessa vaiheessa. Tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa arvioitiin KRd-hoidon turvallisuutta ja määritettiin korkein siedetty annos (MTD). Ensimmäiseen vaiheeseen osallistui neljäkymmentä potilasta (Niesvizky ym. 2013), ja sen perusteella annettiin annossuositus (karfiltsomibi 20/27 mg/m², lenalidomidi 25 mg, and deksametasoni 40 mg), joka vastaa myyntiluvassa määriteltyä annosta (kts. arvioinnin luku 2.1.)

Tutkimuksen toiseen vaiheeseen tarkasteltiin 52 potilasta, jotka saivat KRd-hoidon (Wang ym. 2013). Toisen vaiheen tavoite oli tutkia KRd-hoidon turvallisuutta ja tehoa muun muassa seuraavien lopputuloksiin: vasteosuus (ORR), aikaan taudin etenemiseen (PFS) ja vasteen kesto (DOR). Tässä arvioinnissa on raportoitu PX-171-006-tutkimuksen tuloksia 52 potilaan kohortista, jossa aloitettiin keskimäärin 9,5 (vaihteluväli 1–45) karfiltsomibi sisältävää hoitajaksoa.

3.1.2 Faasin III ASPIRE-tutkimus

ASPIRE-tutkimus on faasin III avoin satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin mukaan 792 uusiutunutta multipelii myeloomaa sairastavaa potilasta (Stewart ym. 2015). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko KRd- (n = 396) tai Rd-hoitoa (n = 396). Tutkimuksesta pois suljettiin potilaat, joiden tauti oli edennyt bortetsomibia sisältäneen hoito-ohjelman aikana. Lisäksi pois suljettiin ne, joiden tauti oli edennyt kolmen ensimmäisen kuukauden aikana lenalidomidia ja deksametasonia sisältävän hoidon aloittamisen jälkeen tai milloin tahansa lenalidomidia ja deksametasonia sisältävän hoidon aikana, jos tämä oli potilaan viimeinen hoitolinja. Tutkimuksesta pois suljettiin myös potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma oli alle 50 ml/min tai joilla oli todettu NYHA-luokan III tai IV sydämen kongestiivinen vajaatoiminta tai sydäninfarkti neljän edellisen kuukauden aikana.

Potilaiden ominaispiirteet KRd- ja Rd-hoitohaarossa olivat hyvin samankaltaiset. Puolet potilaista (50,4 %) oli alle 65-vuotiaita ja noin joka kymmenes (12,1 %) yli 75-vuotiaita. Yli puolet potilaista (56,4 %) oli miehiä. Suurimmalla osalla potilaista ECOG-toimintakykyluokituksen aste oli 0 (42,9 %) tai 1 (47,6 %). Sytogeneettinen riski oli korkea viidenneksellä (12,6 %) ja keskisuuri neljälläkymmenellä prosentilla potilaista lähtötilanteessa. Loppuosalla (47,3 %) sytogeneettistä riskiä ei ollut tutkittu tai analysoitu. Potilaat olivat saaneet yhdestä kolmeen aikaisempaa hoitolinjaa (mediaani 2). Potilaista 66 prosenttia oli aiemmin hoidettu bortetsomibia, 44 prosenttia talidomidia ja 20 prosenttia lenalidomidia sisältävällä hoidolla.

Tutkimuksessa karfiltsomibia käytettiin myyntiluvassa määritellyllä annoksella (kts. arvioinnin luku 2.1.) hoitotaksoissa 1–12. Yhden hoitotakson pituus oli neljä viikkoa. Hoitotaksoissa 13–18 käytettiin karfiltsomibin annosta 27 mg/m² päivinä 1, 2, 15, 16. Lenalidomidin annos oli 25 mg hoitotakson päivinä 1–21 ja deksametasoni 40 mg päivinä 1, 8, 15, 22. Karfiltsomibia käytettiin enintään 18 hoitotakson ajan, ellei sitä lopetettu ennenaikaisesti taudin etenemisen

⁶ Karfiltsomibia koskevia alkuperäistutkimuksia haettiin PubMed ja Clinicaltrials -tietokannoista. Pubmedissa käytettiin hakulauseketta [carfilzomib AND multiple myeloma]. Haku suoritettiin 4.1.2016, ja siinä tunnistettiin yhteensä 281 viitettä. Clinicaltrials -tietokannassa käytettiin hakusanaa [carfilzomib]. Haku suoritettiin 4.1.2015, ja siinä tunnistettiin yhteensä 117 viitettä.

tai haittavaikutusten vuoksi. Lenalidomidi- ja deksametasoni -hoitoa voitiin jatkaa taudin etenemiseen tai kestäättömien haittavaikutusten ilmaantumiseen saakka.

Toteutuneiden hoitosyklien mediaani (minimi, maksimi) oli 22 (1, 45) sykliä KRd-haarassa ja 14 (1, 51) sykliä Rd-haarassa. KRd-haaran potilaista 87 prosenttia sai karfiltsomibia kuudessa hoitosyklissä, 71 prosenttia 12. hoitosyklissä ja 61 prosenttia 18. hoitosyklissä.

Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Lisäksi tutkittiin KRd-hoidon vaikutusta kokonaiselossaolokaan (OS), vasteosuuteen (ORR), vasteen kestoon, terveyteen liittyvään elämänlaatuun ja haittoihin.

3.2 Mitä tutkimuksia karfiltsomibin vaikutuksista on vielä meneillään tai julkaisematta?

Kirjallisuuskatsauksen ja myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen perusteella meneillään on yksi faasin III -tutkimus, jossa karfiltsomibin vaikutuksia tutkitaan uusiutunutta tai hoitoon huonosti reagoivaa multippelia myelomaa sairastavilla potilailla:

- **ARROW**-tutkimuksessa (NCT02412878) potilaat (n ~ 460) on satunnaistettu saamaan karfiltsomibia ja deksametasonia (Kd) sisältävää hoitoa joko kerran tai kaksi viikossa.

Lisäksi meneillään on kaksi faasin III -tutkimusta, jossa karfiltsomibia käytetään vasta diagnosoidun multippelin myelooman hoidossa:

- **CLARION**-tutkimukseen (NCT01818752) on otettu mukaan potilaita, jotka eivät sovellu kantasolusiirteeseen saajaksi. Potilaat on satunnaistettu saamaan joko karfiltsomibia yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa tai bortetsomibia yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa.
- **NCT01863550**-tutkimuksessa potilaat on satunnaistettu saamaan joko bortetsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävää hoitoa (VRd) tai karfiltsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävää hoitoa (KRd).

Näiden meneillään olevien tutkimusten lisäksi tuloksia on julkaistu ENDEAVOR-tutkimuksesta ja jo päättyneestä FOCUS-tutkimuksesta.

- **ENDEAVOR**-tutkimuksessa (Dimopoulos ym. 2016) 929 uusiutunutta tai hoitoon huonosti reagoivaa multippelia myelomaa sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan joko karfiltsomibin ja deksametasonin (Kd) tai bortetsomibin ja deksametasonin (Vd) yhdistelmää. Tutkimuksessa karfiltsomibi-haaran potilailla elinaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli pidempi kuin bortetsomibi-haaran potilailla (HR 0,53; 95 %:n LV 0,44–0,65).
- **FOCUS**-tutkimuksessa (NCT01302392, Hájek ym. 2012) 315 potilasta, jotka olivat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko karfiltsomibi-monoterapiaa tai vertailuhoitoa (kortikosteroideja ja syklofosfamidia). FOCUS-tutkimuksen perusteella karfiltsomibin teho ei ole vertailuhoitoa parempi. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli elossaoloaika (OS).

3.3 Mikä on KRd-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin?

PX-171-006 ja ASPIRE -tutkimusten tulokset on raportoitu **taulukossa 2**. ASPIRE-tutkimuksessa PFS-mediaani oli 8,7 kuukautta pidempi KRd-hoitoa saanessa ryhmässä verrattuna Rd-ryhmään. Myös vasteen saaneiden potilaiden osuus oli merkittävästi suurempi KRd-hoitoa saanessa ryhmässä. ASPIRE-tutkimuksessa ei ole vielä saavutettu kokonaiselossaoloajan mediaania, ja aineiston keruu on tältä osin kesken. KRd-hoidon hyötyä elossaolokaan ei siis toistaiseksi ole osoitettu. Tutkimuksesta on kuitenkin raportoitu elossaololuja kahden vuoden kuluttua hoidon aloituksesta.

ASPIRE-tutkimuksessa potilaiden elämänlaatua mitattiin EORTC:n (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 -kyselylomakkeella (Aaronson 1993). Elämänlaadun katsottiin olevan parempi KRd-hoitohaaran potilailla kuin Rd-hoitohaaran potilailla, mikäli ryhmien välillä oli vähintään viiden pisteen ero KRd-haaran poti-

laiden eduksi (MID, minimal important difference). Viiden pisteen ero saavutettiin hoitojaksossa 12 (5,56 pistettä). Hoitojaksossa 18 ero ryhmien välillä oli 4,81 pistettä.

Taulukko 2. Yhteenveto PX-171-006 ja ASPIRE -tutkimuksen tuloksista.

	PX-171-006	ASPIRE		
	KRd (n = 52)	KRd (n = 396)	Rd (n = 396)	Suhteellinen ero HR (95 % LV)
Elossaolo-osuus, % (95% LV) (kahden vuoden kuluttua hoidon aloituksesta) ¹⁾	-	73,3 (68,8–75,5)	65,0 (59,9–69,5)	0,79 (0,63–0,99)
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ²⁾ , kk (95% LV)	15,4 (7,9–34,1)	26,3	17,6	0,69 (0,57–0,83)
Kokonaishoitovaste (ORR), %	76,9	87,1	66,7	0,77 (0,71–0,83) ³⁾
Täydellinen vaste (CR) tai täydellinen vaste lisäehdoin (sCR), %	5,7	31,8	9,3	0,29 (0,21–0,41) ³⁾
Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR), %	36,5	38,1	31,1	0,81 (0,67–0,99) ³⁾
Osittainen vaste (PR), %	34,6	17,2	26,3	1,53 (1,17–2,01) ³⁾
Vasteen kesto ²⁾ , kk (95 %:n LV)	22,1 (9,5–38,0)	28,6 (24,9–31,3)	21,2 (16,7–25,8)	-
Aika uuteen hoitoon ²⁾ , kk (95 %:n LV)	-	37,6 (31,8–NE)	24,5 (20,8–32,8)	-
Aika taudin etenemiseen ²⁾ , kk (95 %:n LV)	-	31,4 (26,4–NE)	19,4 (16,6–23,2)	-

1) ASPIRE-tutkimuksessa ei ole vielä saavutettu kokonaiselossaoloajan mediaania, ja aineiston keruu on tältä osin kesken; 2) mediaani; 3) Fimean laskema riskisuhde (RR). HR: hasardisuhde; KRd: karfiltsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; LV: luottamusväli; NE: ei arvioitavissa; Rd: lenalidomidin yhdessä deksametasonin kanssa.

3.4 Onko hoidon vaikutus erilainen eri potilasryhmissä?

ASPIRE-tutkimuksen perusteella KRd-hoidon suhteellinen vaikutus (hasardisuhde, HR) on samansuuntainen ikäryhmän, hoitolinjan ja aiemman hoidon mukaisissa alaryhmissä (**taulukko 3**). Toisin sanoen tutkimusnäytön perusteella ei ole viitteitä siitä, että KRd-hoidon vaikutus olisi merkittävästi erilainen eri alaryhmissä.

Niiden potilaiden ennuste (elossaoloaika ennen taudin etenemistä), jotka ovat saaneet aiemmin lenalidomidia sisältävää hoitoa, näyttää olevan huonompi kuin tutkimusväestöllä keskimäärin. Kyseinen potilasryhmä vastaa siis muita huonommin sekä KRd- että Rd-hoitoon. Tämän vuoksi KRd-hoidon absoluuttinen hyöty jää pienemmäksi tässä potilasryhmässä, vaikkakin hasardisuhde on samansuuntainen kuin tutkimusväestössä yleensä.

Alaryhmäanalyysin tulokset on raportoitu myös sellaisille potilaille, jotka reagoivat huonosti aiempaan bortetsomibi- (n = 118) tai lenalidomidi-hoitoon (n = 57). Näiden analyysien tulkinassa tulee huomioida, että ASPIRE-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden tauti oli edennyt bortetsomibia sisältävään hoito-ohjelman aikana tai tauti oli edennyt kolmen ensimmäisen kuukauden aikana lenalidomidia ja deksametasonia sisältävän hoidon aloittamisen jälkeen tai milloin tahansa lenalidomidia ja deksametasonia sisältävän hoidon aikana, jos tämä oli potilaan viimeinen hoitolinja. Tutkimukseen otetut potilaat määriteltiin näihin hoitoihin huonosti reagoivaksi, jos he täyttivät jonkin seuraavista kolmesta kriteeristä:

- hoidolla ei saavutettu vähintään minimaalista vastetta,
- tauti eteni kolmen kuukauden jälkeen lenalidomidia sisältävän hoidon aloittamisesta, jos tämä ei ollut potilaan viimeinen hoitolinja tai
- taudin eteni 60 vuorokauden kuluessa bortetsomibia tai lenalidomidia sisältävän hoidon päättymisestä.

Taulukko 3. ASPIRE-tutkimuksessa raportoituja alaryhmäanalyysin tuloksia KRd-hoidon vaikutuksista elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) Rd-hoitoon verrattuna.

	N	KRd Mediaani (kk)	Rd Mediaani (kk)	Suhteellinen ero HR (95 %:n LV)
Ikä				
18-64	399	29,7	16,1	0,60 (0,46–0,79)
≥65	393	24,2	18,5	0,85 (0,65–1,10)
18-74	696	26,2	17,6	0,73 (0,59–0,89)
≥75	96	30,3	16,6	0,62 (0,36–1,08)
Aiempien hoitolinjojen määrä				
1	341	29,6	17,6	0,71 (0,53–0,96)
2	259	26,2	18,5	0,75 (0,54–1,04)
3	192	24,1	14,8	0,68 (0,47–1,00)
Autologinen intensiivihoido				
Kyllä	446	26,3	17,8	0,68 (0,53–0,87)
Ei	346	26,4	16,6	0,76 (0,57–1,01)
Aiempi bortetsomibi-hoido				
Kyllä	521	24,4	16,6	0,70 (0,56–0,88)
Ei	271	30,3	18,2	0,73 (0,52–1,02)
Aiempi lenalidomidi-hoido				
Kyllä	157	19,4	13,9	0,80 (0,52–1,22)
Ei	635	28,7	17,7	0,69 (0,55–0,85)
Reagoi huonosti aiempaan bortetsomibi-hoitoon				
Kyllä	118	22,3	19,4	0,80 (0,49–1,30)
Ei ¹⁾	674	28,6	16,8	0,70 (0,57–0,86)
Reagoi huonosti aiempaan lenalidomidi-hoitoon				
Kyllä	57	11,3	9,0	0,64 (0,33–1,22)
Ei	735	28,6	17,8	0,70 (0,58–0,86)

1) joukko koostuu potilaista jotka ovat saaneet vasteen aiempaan bortetsomibi-hoitoon sekä potilaista, jotka eivät ole saaneet aiempaa bortetsomibi-hoitoa; 2) joukko koostuu potilaista jotka ovat saaneet vasteen aiempaan lenalidomidi-hoitoon sekä potilaista, jotka eivät ole saaneet aiempaa lenalidomidi-hoitoa. **HR:** harsardisuhde; **KRd:** Karfiltsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **LV:** luottamusväli; **Rd:** lenalidomidin yhdessä deksametasonin kanssa.

3.5 Millainen on tutkimustulosten sovellettavuus olemassa oleviin hoitokäytäntöihin?

Ensilinjassa valtaosa suomalaisista potilaista saa bortetsomibia sisältävää hoitoa, riippumatta siitä tehdäänkö heille kantasolusiirto vai ei. Myös lenalidomidin käyttö on yleistä potilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. Koska ASPIRE-tutkimuksesta pois suljettiin ne potilaat joiden tauti on edennyt bortetsomibia tai lenalidomidia sisältäneen hoito-ohjelman aikana, tiedetään KRd-hoidon vaikutuksista tässä potilasryhmässä hyvin vähän.

Näyttö KRd-hoidon tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin alle 75-vuotiailla potilailla (88 % tutkimusväestöstä) tehtyyn ASPIRE-tutkimukseen. Uusista myelooma-tapauksista (ICD-10 -koodi: C90) 44 prosenttia diagnosoidaan 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla suomalaisilla (Suomen syöpärekisteri 2016).

3.6 Pohdinta

ASPIRE-tutkimuksessa KRd-hoidon on osoitettu pidentävän elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä ja parantavan vasteosuutta Rd-hoitoon verrattuna. Vertailevaa tutkimusnäyttöä KRd-hoidon vaikutuksista bortetsomibia sisältävään hoitoon verrattuna ei ole julkaistu potilasväestössä, joka sairastaa uusiutunutta multipplel myeloomaa. Sen sijaan meneillään on faasin III -tutkimus, jossa vasta diagnosoitua multipplel myeloomaa sairastavat potilaat on satunnaistettu saamaan joko VRd- tai KRd-hoitoa

KRd-hoidon vaikutuksista potilailla, joiden tauti on edennyt bortetsomibia tai lenalidomidia sisältäneen hoidon aikana, tiedetään hyvin vähän.

4 TURVALLISUUS

4.1 Millaisia haittavaikutuksia karfiltsomibin käyttö voi aiheuttaa potilaalle?

Karfiltsomibin yleisimmät haittavaikutukset (joita esiintyi yli 20 prosentilla tutkittavista) ovat: anemia, väsymys, ripuli, trombosytopenia, pahoinvointi, kuume, hengenahdistus, hengitystieinfektio, yskä ja perifeerinen ödeema (valmisteyhteenvedo). Lisäksi karfiltsomibia saaneilla potilailla on raportoitu infuusioreaktioita, jotka ovat jossain tapauksessa olleet hengenvaarallisia. Infuusioreaktion oireita ovat esimerkiksi kuume, lihaskivut, hengenahdistus, oksentelu ja rintakipu. Kattava lista karfiltsomibin haittavaikutuksista on raportoitu valmisteyhteenvedossa (EPAR-yhteenvedo).

Karfiltsomibin vakavimpia haittavaikutuksia ovat sydämeen, keuhkoihin ja maksaan kohdistuvat toksiset vaikutukset, kohonnut verenpaine, keuhkoverenpainetauti, hengitysvaikeudet, akuutti munuaisten vajaatoiminta, tuumorilyysioireyhtymä (syöpäsolujen hajoamisesta johtuva komplikaatio), infuusioreaktiot, trombosytopenia, PRES (korjautuva aivosairaus) sekä TTP/HUS (veren hyytymisjärjestelmään liittyviä sairauksia) (EPAR-yhteenvedo).

4.2 Ovatko tietyt potilasryhmät muita alttiimpia karfiltsomibin haittavaikutuksille?

lääkkäät. ASPIRE-tutkimuksen 392 potilasta satunnaistettiin samaan KRd-hoitoa. Heistä 185 (47 %) oli vähintään 65-vuotiaita ja 43 potilasta (11 %) yli 75-vuotiaita. Vakavia haittoja ilmaantui alle 65 vuotiaista 50 prosentille, 65–74 -vuotiaista 70 prosentille ja yli 75 -vuotiaista 74 prosentille (FDA 2016b).

Sydänsairaudet. Potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta, hiljattain sairastettu sydäninfarkti, huonossa hoitotasapainossa oleva rasisurintakipu tai hallitsemattomia rytmihäiriöitä, voivat olla erityisen alttiita sydämeen kohdistuville haittavaikutuksille. Haittojen ilmaantumisen tässä potilasryhmässä tiedetään kuitenkin vähän, koska kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli NYHA (New York Heart Association) -luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta, hiljattain sairastettu sydäninfarkti tai sydämen johtumishäiriöitä, joita ei saatu hallintaan lääkehoidolla. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu myös QT-ajan pitenemistä, joten karfiltsomibin vaikutusta QT- aikaan ei voida pois sulkea. (Valmisteyhteenvedo)

Munuaisten vajaatoiminta. Akuutin munuaisten vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli tutkimuksissa suurempi potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli alentunut lähtötilanteessa, kuin potilailla, joilla lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuma oli normaali. Munuaisten toimintaa on seurattava vähintään kuukausittain, mikäli lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuma on alentunut. Karfiltsomibin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Suuri tautimassa. Potilailla, joilla on suuri kasvainmassa veressä tai luuytimessä, voi olla tavanomaista suurempi tuumorilyysioireyhtymän riski.

4.3 Millainen on karfiltsomibin turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

Karfiltsomibin turvallisuutta on tässä arvioinnissa verrattu lenalidomidia ja bortetsomibia sisältäviin hoitoihin. Lenalidomidin vakavimpia haittavaikutuksia ovat neutropenia, tromboembolia, pneumonia, munuaisten vajaatoiminta, kuumeinen neutropenia sekä anemia (EPAR-yhteenvedo). Vastaavasti bortetsomibin vakavimpia haittoja ovat sydämen vajaatoiminta, tuumorilyysioireyhtymä, keuhkoverenpaine, posteriorinen palautuva enkefalopatia-oireyhtymä, (mikä tarkoittaa palautuvaa turvotusta aivoissa), äkillinen diffuusi infiltratiivinen keuhkosairaus sekä autonominen neuropatia (EPAR-yhteenvedo). Kattava lista lenalidomidin ja bortetsomibin haittavaikutuksista löytyy näiden valmisteiden valmisteyhteenvedoista.

KRd- ja Rd-hoittojen haittoja on verrattu ASPIRE-tutkimuksessa (**taulukko 4**). Karfiltsomibin lisääminen lenalidomidia ja deksametasonia sisältävään hoitoon lisää haittojen ilmaantumisen

ta. Vakavista haittavaikutuksista erityisesti hypokalemiaa, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa esiintyi useammin KRd-hoitoa saaneilla potilailla kuin Rd-hoitoa saaneilla. Kuolemaan johtaneiden haittojen määrässä ei ole eroa ryhmien välillä.

Taulukko 4. Karfiltsomibi, lenalidomidi ja deksametasoni (KRd) -yhdistelmähoitoon liittyvien haittojen esiintyminen (%) ASPIRE-tutkimuksessa (Stewart 2015).

	KRd (n = 392)		Rd (n = 389)	
Vähintään yksi haitta, aste 1-5	96,9		97,7	
Haitta, aste ≥ 3	83,7		81,7	
Vakava haittavaikutus	59,9		54,0	
Haitta, aste 5	9,2		9,3	
	Aste 1-5	Aste ≥ 3	Aste 1-5	Aste ≥ 3
Ripuli	42,3	3,8	33,7	4,1
Väsytys	32,9	7,7	30,6	6,4
Yskä	28,8	0,3	17,2	0
Kuume	28,6	1,8	20,8	0,5
Ylemmän hengitystien infektio	28,6	1,8	19,3	1,0
Hypokalemia	27,6	9,4	13,4	4,9
Lihaskrampit	26,5	1,0	21,1	0,8
Perifeerinen neuropatia	17,1	2,6	17,0	3,1
Hengenahdistus	19,4	2,8	14,9	1,8
Hypertensio	14,3	4,3	6,9	1,8
Akuutti munuaisten vajaatoiminta	8,4	3,3	7,2	3,1
Sydämen vajaatoiminta	6,4	3,8	4,1	1,8
Syvä laskimotromboosi	6,6	1,8	3,9	1,0
Iskeeminen sydänsairaus	5,9	3,3	4,6	2,1
Keuhkoembolia	3,6	3,1	2,3	2,3

Haittavaikutusten vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittavaikutus. Vakava haittavaikutus: Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoitoon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvä tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY)

ENDEAVOR-tutkimuksessa (Dimopoulos ym. 2016) on verrattu haittavaikutuksia potilailla, jotka saivat joko karfiltsomibin ja deksametasonin (n = 463) tai bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmää (n = 456). Vakavia haittoja raportoitiin 48 prosentilla karfiltsomibia saaneista potilaista ja 36 prosentilla bortetsomibia saaneista potilaista. Yleisimmät haitat (aste ≥ 3) olivat anemia (14 % karfiltsomibia saaneista potilaista / 10 % bortetsomibia saaneista potilaista), korkea verenpaine (9 % / 3 %), trombosytopenia (8 % / 9 %) ja keuhkokuume (7 % / 8 %). Tutkimuksessa karfiltsomibia saaneilla potilailla havaittiin vähemmän perifeeristä neuropatiaa kuin bortetsomibia saaneilla potilailla (Aste > 3 : 2 % / 8 % ja aste > 2 : 6 % / 32%). Vastaavasti karfiltsomibia saaneilla potilailla oli enemmän muun muassa seuraavia vaikeita tai henkeä uhkaavia haittoja (aste ≥ 3): hengenahdistus (5 % / 2 %), sydämen vajaatoiminta (5 % / 2 %), akuutti munuaisten vajaatoiminta (4 % / 3 %). ENDEAVOR-tutkimuksen tulosten tulkinnassa on muistettava, että tutkimuksessa käytetty karfiltsomibin annos (56 mg/m²) oli kaksi kertaa niin suuri kuin käyttöaiheen mukainen karfiltsomibin annos KRd-hoidossa (27 mg/m²).

4.4 Onko karfiltsomibilla todettu haitallisia yhteisvaikutuksia?

Karfiltsomibilille ei ole raportoitu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia (SFINX-tietokanta).

Karfiltsomibi metaboloituu pääasiassa peptidaasi- ja epoksidihydrolaasientsyymien välityksellä. Sen takia karfiltsomibin farmakokinetiikkaan ei todennäköisesti vaikuta sytokromi P450 -entsyymien toimintaa estävien (inhibiittori) tai voimistavien (indukti) lääkeaineiden samanaikainen käyttö. (Valmisteyhteenveto)

5 KUSTANNUKSET

Kustannusten arviointia varten karfiltsomibin myyntiluvan haltija toimitti Fimealle taloudelliseen arviointiin liittyvää aineistoa, jonka avulla tarkasteltiin KRd-hoidon kokonaiskustannuksia ja budjettivaikutuksia verrattuna Rd-, RVd⁷- ja Vel-Dex⁷-hoitoihin. Aineistoon sisältyi selvitys sekä taloudelliseen arviointiin käytettävä malli. Tässä arviointiraportissa karfiltsomibin myyntiluvan haltijan merkitsemät, julkisuuslain nojalla salassa pidettävät, tiedot on peitetty.

Kustannukset laskettiin potilaalle, jonka pinta-ala on 1,8 m². Analyseissä huomioitiin lääke-, annostelu ja haittavaikutusten hoidon kustannukset sairaalan näkökulmasta. Lisäksi analyysissä huomioitiin avohuollossa käytettävän lenalidomidin kustannukset. Budjettivaikutusanalyysissä myyntiluvan haltija tarkasteli kustannuksia kolmen vuoden ajalta.

5.1 Mikä on karfiltsomibin ja sen hoitovaihtoehtojen hinta?

Taulukossa 5 on esitetty vertailtavien lääkkeiden hinnat, joita käytettiin hoidon kustannusten laskennassa. Lääkekustannusten laskennassa on käytetty seuraavaa annostusta:

- **Karfiltsomibi** annostellaan 28 päivän pituisissa hoitajaksoissa. Infuusio (20–27 mg/m²) annetaan kunkin jakson päivinä 1, 2, 8, 9, 15 ja 16 (valmisteyhteenveto). ASPIRE-tutkimuksessa (Stewart ym. 2015) karfiltsomibia annosteltiin kuusi (jaksot 1–12) tai neljä kertaa (jaksot 13–18) hoitajaksoissa.
- **Lenalidomidin** annostus on 25 mg päivässä hoitajakson 1.–21. päivänä KRd- ja Rd-hoidoissa (28 päivän hoitajakso). VRd-hoidossa (21 päivän hoitajakso) lenalidomidia otetaan 25 mg päivässä hoitajakson 1.–14. päivänä.
- **Bortetsomibi** annostellaan 21 päivän pituisissa hoitajaksoissa. Injektio (1,3 mg/m²) annetaan kunkin jakson päivinä 1, 4, 8 ja 11.
- **Deksametasonia** annostellaan 28 päivän pituisissa hoitajaksoissa KRd ja Rd-hoidoissa. Näissä deksametasoni tabletit (40 mg) otetaan hoitajakson päivinä 1, 8, 15 ja 22. Vastaavasti deksametasonia annostellaan 21 päivän pituisissa hoitajaksoissa Vel-Dex ja VRd-hoidoissa. Tällöin tabletit (20 mg) otetaan kunkin jakson päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12.

Taulukko 5. Lääkkeiden hinnat (Lähde: IMS Health myyntitilastot 3.2.2016). Karfiltsomibin ja bortetsomibin hinta on tukkuhinta. Lenalidomidin ja deksametasonin hinta on veroton vähittäismyyntihinta.

Lääke	Vahvuus (mg)	Myyntipakkaus	Hinta (€)	Lääkekustannukset 30 päivässä (€)
Karfiltsomibi	60	1 plo	1 354,58	8 708 ¹⁾ 5 805 ²⁾
Lenalidomidi	25	21 kaps	5 067,41	5 429 ³⁾ 4 826 ⁴⁾
Bortetsomibi	3,5	1 plo	1 188,72	6 793
Deksametasoni	4	100 tabl	163,98	70

1) kuusi annosta per hoitajakso; 2) neljä annosta per hoitajakso; 3) kustannus KRd- ja Rd-hoidossa; 4) kustannus VRd-hoidossa.

Esimerkkipotilaan (1,8 m²) yhteen hoitokertaan tarvitaan 36,0–48,6 mg karfiltsomibia (annostus 20–27 mg/m²). Se tarkoittaa yhtä 60 mg:n injektio-pulloa olettaen, että ylijäävää osuutta injektio-pullosta ei voida hyödyntää. Vastaavasti esimerkkipotilaan yhteen hoitokertaan tarvitaan 2,3 mg bortetsomibia (annostus 1,3 mg/m²). Myös se tarkoittaa yhtä injektio-pulloa bortetsomibia, joka sisältää 3,5 mg vaikuttavaa ainetta.

⁷ **RVd:** lenalidomidi yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa; **Vel-Dex:** bortetsomibi yhdessä deksametasonin kanssa.

5.2 Millainen on KRd-hoidon kokonaiskustannus potilasta kohti hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

5.2.1 Karfiltsomibin myyntiluvan haltijan toimittamat tulokset

Vertailtavien hoito-ohjelmien lääkekustannukset ja annostelukustannukset on esitetty **taulukossa 6**. Karfiltsomibia oletetaan käytettävän kuusi 60 milligramman pulloa yhdessä hoitajaksoissa (28 päivää). Vastaavasti bortetsomibia oletetaan käytettävän neljä 3,5 milligramman injektio-pulloa yhdessä hoitajaksoissa (21 päivää). Deksametasonia käytetään kaikissa arvioituissa hoitovaihtoehtoisissa. Koska deksametasonin kustannus on pieni, sitä ei ole huomioitu analyyseissa.

Karfiltsomibin annostelukustannusten laskennassa huomioitiin lääkärin, hoitajan ja farmasistin aika sekä infuusiotarvikkeiden kustannukset. Yksikkökustannuksina käytettiin Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen raportoimia sosiaali- ja terveydenhuollon yksikkökustannuksia (Kapiainen 2014) hintaindeksikorjausta soveltaen. Tämän perusteella karfiltsomibin annostelukustannukseksi laskettiin 23,80 euroa per annostelukerta. Bortetsomibin annostelukustannus on 3,95 euroa per annostelu.

KRd-hoidon kustannus kuukaudessa on 7 500–8 900 euroa Rd- ja Vel-Dex -hoitoja suurempi. Vastaavasti KRd-hoidon kustannus on noin 2 600 euroa suurempi kuin RVd-hoidon.

Myyntiluvan haltija käytti laskelmissaan lenalidomidille verollista vähittäismyyntihintaa. **Taulukossa 6** kustannukset on raportoitu verottomin hinnoin.

Taulukko 6. Hoito-ohjelmien lääkekustannukset ja annostelukustannukset potilasta kohti kuukaudessa (30 päivää). Laskelmassa oletettiin, että yli jäävää osuutta injektio-pullosta ei voida hyödyntää.

	KRd	Rd	RVd	Vel-Dex
Läákekustannus (€)	14 137	5 429	11 619	6 793
Annostelukustannukset (€)	153	0	22	22
Yhteensä (€)	14 290	5 429	11 641	6 815
KRd-hoidon lisäkustannus (€)	-	8 861	2 649	7 475

KRd: Karfiltsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **RD:** lenalidomidin yhdessä deksametasonin kanssa; **RVd:** lenalidomidi yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa; **Vel-Dex:** bortetsomibi yhdessä deksametasonin kanssa.

Hoidon kokonaiskustannukset riippuvat oleellisesti hoidon pituudesta. Myyntiluvan haltijan toimittamassa analyysissä KRd-hoidon pituudeksi oletettiin 10,0 kuukautta (~11 hoitajaksoa), Rd-hoidon pituudeksi 7,6 kuukautta (~8 hoitajaksoa), RVd-hoidon pituudeksi 10,0 kuukautta (~14 hoitajaksoa) ja Vel-Dex hoidon pituudeksi 9,0 kuukautta (~13 hoitajaksoa). Oletukset hoidon kestosta perustuvat muun muassa potilasaineistoon, joka on kerätty seitsemästä Euroopan maasta vuonna 2014 (Yong ym. 2015) sekä ASPIRE- (Stewart ym. 2015) ja APEX-tutkimuksiin (Richardson ym. 2005).

Haittavaikutusten kustannusten arvioinnissa huomioitiin asteiden 3-4 sydämen vajaatoiminta sekä neuropatia. Näiden yksikkökustannustiedot suhteutettiin haittavaikutusten ilmaantuvuusosuuksiin. Ilmaantuvuusosuudet perustuvat ASPIRE- (Stewart ym. 2015) ja APEX-tutkimuksiin (Laubach ym. 2013) sekä bortetsomibin valmisteyhteenvetoon.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan KRd-hoidosta aiheutuu 101 000 euron lisäkustannukset Rd-hoitoon verrattuna, 26 000 euron lisäkustannukset RVd-hoitoon verrattuna ja 81 000 euron lisäkustannukset Vel-Dex hoitoon verrattuna hoidettua potilasta kohti (**taulukko 7**).

Taulukko 7. Hoito-ohjelmien kokonaiskustannukset potilasta kohden

	KRd	Rd	RVd	Vel-Dex
Hoidon kesto (kk)	10,0	7,6	10,0	9,0
Lääkekustannus (€)	141 017	41 341	115 895	60 967
Annostelukustannukset (€)	1 527	0	224	202
Haittavaikutusten hoidon kustannukset (€)	68	73	110	110
Yhteensä (€)	142 611	41 414	116 229	61 279
KRd-hoidon lisäkustannus (€)	-	101 197	26 382	81 332

KRd: Karfiltsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **RD:** lenalidomidin yhdessä deksametasonin kanssa; **RVd:** lenalidomidi yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa; **Vel-Dex:** bortetsomibi yhdessä deksametasonin kanssa.

5.2.2 Fimean kommentit

KRd-hoidon keskimääräisiin lääkekustannuksiin kuukaudessa (**taulukko 6**) voivat vaikuttaa esimerkiksi mahdollisesti sairaaloille myönnetyt alennukset, uusien pakkauskojien markkinoille tulo, annosmuutokset ja hoitajakson aikana toteutuneiden annosten määrä. Jossain tapauksissa on myös mahdollista hyödyntää yli jäävä osuus injektiopullosta toisen potilaan hoidossa.

Fimean toimesta testattiin alennusten ja lääkehävikin minimoimisen vaikutusta KRd-hoidon aiheuttamiin kustannuksiin kuukaudessa (**taulukko 8**). Rd-, VRd- ja Vel-Dex -hoitojen osalta analysit toteutettiin **taulukossa 6** raportoiduilla kokonaiskustannuksilla.

Herkkyysanalyysin perusteella KRd- ja VRd-hoitojen hinta kuukaudessa on lähes yhtä suuri, jos sairaala saa karfiltsomibista 30 prosentin alennuksen, eikä bortetsomin hintaa ole alennettu (**taulukko 8**). Lisäksi lääkehävikin minimoimisella voidaan saavuttaa yli tuhannen euron säästöt KRd-hoidon kustannuksista kuukaudessa. Myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen mukaan, markkinoille voi tulla karfiltsomibin uusia pakkauskojia (30 ja 10 mg).

Taulukko 8. Alennusten ja lääkehävikin minimoimisen vaikutus KRd-hoidon kustannuksiin (lääke- ja annostelukustannukset) potilasta kohti kuukaudessa (30 päivää) sekä KRd-hoidosta aiheutuva lisäkustannus Rd-, VRd- ja Vel-Dex -hoitoihin verrattuna.

	Kustannus (€)	KRd-hoidon lisäkustannus (€)		
		KRd	verrattuna Rd	verrattuna VRd
Perusanalyysi ¹⁾	14 290	8 861	2 649	7 475
Karfiltsomibin alennus (10 %) ¹⁾	13 420	7 990	1 778	6 604
Karfiltsomibin alennus (20 %) ¹⁾	12 549	7 119	907	5 734
Karfiltsomibin alennus (30 %) ¹⁾	11 678	6 249	37	4 863
Karfiltsomibin kulutus 50mg / hoitokerta ²⁾	12 839	7 410	1 198	6 024

1) Karfiltsomibin kulutus 60 mg / hoitokerta; 2) analyysissä oletettiin, että yhden potilaan hoitoon tarvitaan 50 mg karfiltsomibia (~27 mg/m² * 1,8m²) per hoitokerta. Karfiltsomibin hinta (€/mg) laskettiin 60 mg:n injektiopullon hinnan perustella (1 354,58 €/mg / 60 mg). **KRd:** Karfiltsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; **RD:** lenalidomidin yhdessä deksametasonin kanssa; **RVd:** lenalidomidi yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa; **Vel-Dex:** bortetsomibi yhdessä deksametasonin kanssa.

Myyntiluvan haltija on analyysissään huomionnut ainoastaan sydämen vajaatoimintaan ja neuropatiaan liittyvien haittojen hoidon kustannukset. Menettely on tarkoituksenmukainen, vaikka eri hoitovaihtoehtoihin liittyy useita muita haittavaikutuksia. Koska lääkekustannukset muodostavat merkittävimmän osan kokonaiskustannuksista, haittavaikutusten hoidosta aiheutuvien kustannusten laajempi huomioiminen ei todennäköisesti muuta analyysin tuloksia ja johtopäätöksiä.

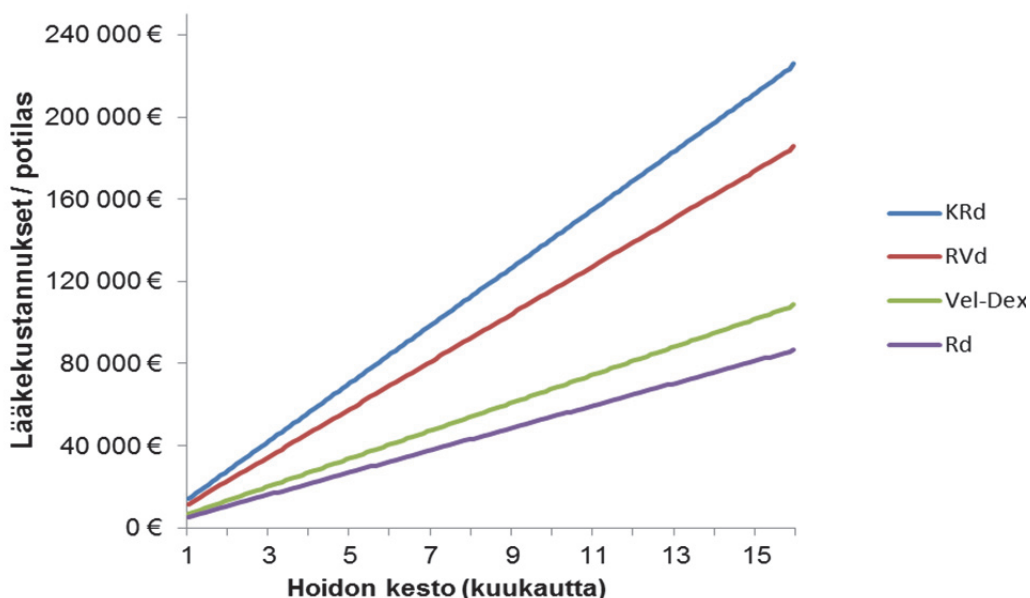
Käytettävissä ei ole tietoa siitä, kuinka pitkään eri hoitovaihtoehtoja keskimäärin käytetään Suomessa. Myyntiluvan haltijan soveltamat arvioit hoitojen kestosta voivat kuitenkin aliarvioida KRd-hoidosta aiheutuvia lisäkustannuksia (**taulukko 7**). Karfiltsomibin valmisteyhteenvedon mukaan KRd-hoitoa voidaan käyttää enintään 18 hoitajakson ajan. Yksilöllisen hyötyriski arvion perusteella hoitoa voidaan jatkaa pitempäänkin. Jos KRd-hoitoa käytetään noin

16,6 kuukauden (18 hoitajakson) ajan, hoidon kustannus on noin 235 000 euroa potilasta kohden. Tällöin KRd-hoidon lisäkustannus voi olla

- 190 000 euroa potilasta kohden Rd-hoitoon verrattuna. Kelan korvaustietojen mukaan lenalidomidin keskimääräinen kustannus per potilas on noin 44 000 euroa (Fimea ja Kela 2015)
- 170 000 euroa potilasta kohden VRd-hoitoon verrattuna, mikäli VRd-hoitoa käytetään 5,5 kuukauden (8 hoitajakson) ajan. Bortetsomibin valmisteyhteenvedon mukaan täydellisen hoitovasteen varmistuttua potilaalle suositellaan vielä kahta hoitajaksoa. Hoitoon vastaaville potilaille, jotka eivät saavuta täydellistä remissiota, suositellaan yhteensä kahdeksaa hoitajaksoa.
- 200 000 euroa potilasta kohden Vel-Dex hoitoon verrattuna, mikäli Vel-Dex -hoitoa käytetään 5,5 kuukauden (8 hoitajakson) ajan.

Laskelma sisältää lääke-, annostelu- ja haittavaikutusten hoidon kustannukset. Niissä ei ole huomioitu mahdollisia sairaala-alennuksia.

Hoidon keston vaikutusta lääkekustannuksiin on havainnollistettu myös **kuvassa 1**. Koska annostelukustannusten ja haittavaikutusten hoidon kustannusten osuus kokonaiskustannuksista on pieni, kuvassa on huomioitu ainoastaan lääkekustannukset. Laskelmassa ei myöskään ole huomioitu mahdollisten sairaaloille annettavien alennusten vaikutuksia.



KRd ja Rd (hoitajakso 28 päivää): 6, 10 ja 16 kuukauden hoidot vastaavat noin 7, 11 ja 17 hoitajaksoa.
RVd ja Vel-Dex (hoitajakso 21 päivää): 6, 10 ja 16 kuukauden hoidot vastaavat noin 9, 14 ja 23 hoitajaksoa.

Kuvio 1. *Hoidon keston vaikutus potilaskohtaisiin lääkekustannuksiin. Laskelmassa oletettiin, että yli jäävää osuutta injektioipulloista ei voida hyödyntää. Karfilsomibin lääkekustannuksissa huomioitiin kuusi annosta (jaksot 1–18) per hoitajakso valmisteyhteenvedon mukaisesti.*

5.3 Mikä on KRd-hoidon budjettivaikutus?

5.3.1 Karfilsomibin myyntiluvan haltijan toimittamat tulokset

Myyntiluvan haltija ennusteen mukaan KRd-hoidon käyttöönotosta aiheutuu Suomessa yhteensä 4,5 miljoonan euron lisäkustannukset sairaaloille vuosien 2016–2018 aikana, jos KRd-hoito korvaa osittain Rd- RVd ja Vel-Dex -hoitoja (1,13 milj. € vuonna 2016, 1,60 milj. € vuonna 2017 ja 1,75 milj. € vuonna 2018). Ennuste perustuu oletukseen, että Suomessa hoidettaisiin vuodessa 396–415 multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. KRd-hoidon markkinaosuudeksi on oletettu [REDACTED] prosenttia. Kokonaiskustannuksina on käytetty **taulukossa 7** raportoituja arvoja. Lähestymistapa on kuvattu tarkemmin **liitteessä 1**.

5.3.2 Fimean kommentit

Budjettivaikutusten arviointiin liittyy merkittäviä epävarmuuden lähteitä. Hoidon kohderyhmän tarkkaa kokoa ei tiedetä ja hoitovaihtoehtojen kestosta ei ole saatavilla tutkimustietoa Suomesta. Lisäksi ei tiedetä kuinka suuri osuus tästä rajatusta potilasjoukosta saa Rd-, VRd- Vel-Dex -hoitoja. Myös karfiltsomibin markkinaosuuden ennustaminen on epävarmaa.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan KRd-hoidosta aiheutuisi kolmen vuoden aikana yhteensä noin 4,5 miljoonan euron lisäkustannus sairaaloille. Karfiltsomibin käyttöönoton kustannusvaikutukset voivat olla oleellisesti suuremmat, mikäli

- hoidon kohderyhmä on kooltaan myyntiluvanhaltijan arvioita suurempi,
- karfiltsomibin markkinaosuus on ennustettua suurempi tai
- bortetsomia sisältävien hoitojen markkinaosuus on arvioitua pienempi.

Myös KRd-hoidon arvioitua pidempi kesto suhteessa sen hoitovaihtoehtoihin lisää kustannuksia.

Fimean arvion mukaan Suomessa hoidetaan vuodessa yli viittäsataa multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. Arvio perustuu lenalidomidista korvausta saaneiden potilaiden lukumäärään vuonna 2014 (488 potilasta, Suomen virallinen tilasto 2016). Mikäli arvioidaan, että näistä potilaista 10–20 prosenttia saa KRd-hoitoa Rd-hoidon sijaan, niin tämä tarkoittaa käytännössä noin 5–10 miljoonan euron vuotuista lisäkustannusta sairaaloille (49–98 potilasta; karfiltsomibista koituva lisäkustannus 101 000 euroa per potilas). Vaikutus budjettiin on edellä esitettyä pienempi, mikäli KRd-hoito korvaa osittain bortetsomia sisältäviä hoitoja ja potilasmäärä on sama (49–98 potilasta).

5.4 Yhteenveto

Fimean arvion mukaan KRd-hoidon kustannukset ovat vähintään 140 000 euroa potilasta kohti ilman sairaaloille myönnettäviä alennuksia. Vastaavasti lisäkustannukset Rd-hoitoon verrattuna ovat noin 100 000 euroa, Vel-Dex -hoitoon verrattuna noin 80 000 euroa ja VRd-hoitoon verrattuna noin 25 000 euroa potilasta kohti. Arviolta KRd-hoitoa saa mahdollisesti noin 50–100 potilasta vuodessa. Tästä aiheutuva lisäkustannus sairaaloille olisi noin 5–10 miljoonaa euroa vuodessa.

KRd-hoito on kallista. Kustannus- ja budjettivaikutusarvioihin liittyy kuitenkin merkittäviä epävarmuuden lähteitä ja arvion suuruus riippuu ensisijaisesti hoidon kestosta, arvioidusta potilasmäärästä, mahdollisista alennuksista sekä KRd-hoidon tulevasta markkinaosuudesta.

Myyntiluvan haltija on hakenut karfiltsomibile käyttöaiheen laajennusta ENDEAVOR-tutkimuksen perustella, jossa vertailtiin karfiltsomibin ja deksametasonin (Kd) sekä bortetsomibin ja deksametasonin (Vd) yhdistelmää (Dimopoulos ym. 2015). Mahdollinen indikaatiolaajennus todennäköisesti lisää niiden potilaiden määrää, jotka saavat karfiltsomia sisältävää hoitoa.

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, ym. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:365-76.

Dimopoulos M, Moreau P, Palumbo A, ym. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology* 2016;17:27-38.

Durie B, Moreau P, Sonneveld P. Regional differences in the treatment approaches for relapsed multiple myeloma: An IMF study. *J Clin Oncol.* 2012;30:suppl; abstr 8095.

EMA (European Medicines Agency). Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use: December 2015 [viitattu 18.12.2015].
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/document_listing/document_listing_000349.jsp

EMA (European Medicines Agency). CHMP summary of opinion for Empliciti [viitattu 2.2.2016].
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003967/WC500200340.pdf

Engholm G, Ferlay J, Christensen N, ym. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Versio 7.2 [päivitetty 16.12.2015]. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. <http://www.ancr.nu>

FDA (U.S. Food and Drug Administration). Hematology/Oncology (Cancer) Approvals & Safety Notifications [viitattu 1.2.2016a]. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm279174.htm>

FDA (U.S. Food and Drug Administration). Highlights of prescribing information (Kyprolis) [viitattu 1.2.2016b].
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/202714s009lbl.pdf

Hájek R, Bryce R, Ro S, ym. Design and rationale of FOCUS (PX-171-011): a randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib versus best supportive care regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (R/R MM). *BMC Cancer.* 2012;12:415.

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveiden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Tampere: Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen raportti 3/2014.

Laubach JP, San Miguel JF, Sonneveld P, ym. Quantifying the risk of heart failure associated with proteasome inhibition: a retrospective analysis of heart failure reported in phase 2 and phase 3 studies of bortezomib (Btz) in multiple myeloma (MM). *Blood.* 2013;122(21):abstract 3187.

Laubach J, Garderet L, Mahindra A, ym. Management of relapsed multiple myeloma: Recommendations of the international myeloma working group. *Leukemia.* 2015 Dec 29. doi: 10.1038/leu.2015.356. [Epub ahead of print].

Niesvizky R, Martin TG 3rd, Bensinger WI, ym. Phase Ib dose-escalation study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2013;19:2248-56.

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

Putkonen M, Silvennoinen R. Multipeli myeloma ja muut gammapatiat. Kirjassa: Porkka K, Lassila R, Remes K, Savolainen E. Veritaudit. Helsinki; Kustannus Oy Duodecim 2015, s. 415-421.

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, ym. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-48.

Rajkumar SV. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol.* 2016; 91(1):90-100.

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, ym. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005; 352:2487-98.

Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, ym. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372:142-52.

Suomen Hematologiyhdistys. Myelooman hoito alle 65 (-70) -vuotiailla [päivitetty 28.05.2015].
www.hematology.fi/fi/hoito-ohjeet/veritaudit/plasmasolutaudit/myelooma/hoito/

Suomen Hematologiyhdistys. Myelooman hoito yli 65-70 -vuotiailla [päivitetty 28.05.2015]. www.hematology.fi/fi/hoito-ohjeet/veritaudit/plasmasolutaudit/myelooma/hoito/

Suomen syöpärekisteri. Leukemioiden , lymfoomien ja muiden pahanlaatuisten veritautien ilmaantuvuus Suomessa 2007-2013. [viitattu 4.1.2016]. <http://www.cancer.fi/syoparekisteri/tilastot/pahanlaatuiset-veritaudit-suomes/>

Suomen virallinen tilasto: Tilasto lääkkeistä [verkkójulkaisu]. Vuosi 2014. Taulukko: Lääkekorvausten saajat ja reseptitiedot. Helsinki: Kela [viitattu 2.2.2016]. Saantitapa: <http://www.kela.fi/kelasto>

Suomen virallinen tilasto: Tilasto lääkkeistä [verkkójulkaisu]. Vuosi 2014. Taulukko: Voimassaolevat, alkaneet ja päättyneet lääkekorvausoikeudet. Helsinki: Kela [viitattu 2.2.2016]. Saantitapa: <http://www.kela.fi/kelasto>

Valmisteyhteenveto, bortetsomibi (Velcade®) [päivitetty 19.06.2015].
www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf

Valmisteyhteenveto, karfiltsomibi (Kyprolis®) [päivitetty 1.12.2015].
www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003790/WC500197692.pdf

Valmisteyhteenveto, lenalidomidi (Revlimid®) [päivitetty 27.8.2015].
www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf

Valmisteyhteenveto, panobinostaatti (Farydak ®) [päivitetty 11.9.2015].
www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003725/WC500193298.pdf

Valmisteyhteenveto, pomalidomidi (Imnovid ®) [päivitetty 21.7.2015].
www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002682/WC500147717.pdf

Wang M, Martin T, Bensinger W, ym. Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. Blood. 2013;122(18):3122-8.

Yong K, Delforge M, Driessen C, ym. Multiple myeloma management: outcomes in real-world practice. European Hematology Association (EHA) meeting 2015: poster P649.

LIITTEET

LIITE 1. Myyntiluvan haltijan toimittama budjettivaikutusanalyysi

Ennuste perustuu arvioon 1) uusien myeloomapotilaiden määrästä, 2) niiden potilaiden osuudesta, jotka saivat toisen, kolmannen ja neljännen linjan hoitoa ja 3) eri hoitovaihtoehtojen markkinaosuuksiin.

- 1) Multippelin myelooman (ICD-10 koodi: C90) ilmaantuvuustiheytenä käytettiin 5,29 tapausta / 100 000 henkilövuotta (Suomen syöpärekisteri 2016). Se on vuosien 2007–2013 ilmaantuvuustiheyksien keskiarvo. Lisäksi ilmaantuvuustiheyden oletettiin lisääntyvän 2,27 % vuodessa.
- 2) Niiden potilaiden osuudeksi, jotka saivat toisen, kolmannen ja neljännen linjan hoitoa oletettiin 60 %, 38 % ja 15 %. Oletus perustuu potilasaineistoon, joka on kerätty seitsemästä Euroopan maasta vuonna 2014 (Yong ym. 2015)
- 3) Karfiltsomibin markkinaosuudeksi ennustettiin ■ prosenttia toisen linjan hoidossa, ■ prosenttia kolmannen linjan hoidossa ja ■ prosentti neljännen linjan hoidossa.

Liitetaulukko 1. Myyntiluvan haltijan ennuste hoidettavien potilaiden määrästä vuosina 2016-2018.

	2016	2017	2018
Väestön koko	5 491 611	5 497 103	5 502 600
Myelooman ilmaantuvuustiheys (tapausta / 100 hv)	6,33	6,48	6,62
Uusien tapausten määrä	348	356	364
Arvio hoidettavien potilaiden määrästä			
Potilaat, jotka saavat 2. linjan hoitoa (60 %)	212	217	222
Potilaat, jotka saavat 3. linjan hoitoa (38 %)	132	135	138
Potilaat, jotka saavat 4. linjan hoitoa (15 %)	52	53	55
Yhteensä	396	406	415

Liitetaulukko 2. Ennuste KRd-hoidon käyttöönoton budjettivaikutuksista vuosina 2016-2018 (myyntiluvan haltija käytti laskelmissaan lenalidomidille verollista vähittäismyyntihintaa)

Vuosi	Karfiltsomibi markkinoilla			Karfiltsomibi ei markkinoilla		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Hoidettavien potilaiden määrä	396	406	415	396	406	415
Markkinaosuudet (%)						
KRd	■	■	■	■	■	■
Rd	■	■	■	■	■	■
VRd	■	■	■	■	■	■
Vel-Dex	■	■	■	■	■	■
Potilasmäärät						
KRd	■	■	■	■	■	■
Rd	■	■	■	■	■	■
VRd	■	■	■	■	■	■
Vel-Dex	■	■	■	■	■	■
Kokonaiskustannukset (milj. €)						
KRd	■	■	■	■	■	■
Rd	■	■	■	■	■	■
VRd	■	■	■	■	■	■
Vel-Dex	■	■	■	■	■	■
Yhteensä (milj. €)	29,3	30,6	31,5	28,2	29,0	29,8
Budjettivaikutus (milj. €) ¹⁾	1,1	1,6	1,7			

¹⁾Kahden skenaarion erotus (karfiltsomibi markkinoilla tai ei)



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