

Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 4/2017

DARATUMUMABI-
YHDISTELMÄHOITO
MULTIPPELIN MYELOOMAN
HOIDOSSA

Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi

fimea

DARATUMUMABI- YHDISTELMÄHOITO MULTIPPELIN MYELOOMAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2017

Julkaisuajankohta kesäkuu 2017

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2017

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 978-952-5624-76-2.

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkopainettu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Piia Rannanheimo

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

Ulla Härkönen

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

Vesa Kiviniemi

FL, arviointipäällikkö
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 ASIAANTUNTIJA

Karri Penttilä

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

Kliininen asiantuntija osallistuu arvioinnin suunnitteluun ja rajaukseen sekä kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijankommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ.....	4	3.4	Alaryhmäanalyysit.....	16
RESUMÉ.....	5	3.5	Epäsuora vertailu.....	16
ABSTRACT.....	6	3.6	Turvallisuus.....	19
LYHENTEET.....	7	3.7	Pohdinta.....	21
1 JOHDANTO.....	8	4	KUSTANNUKSET.....	23
2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA HOITOVAIHTOEHDOT.....	9	4.1	Lääke- ja annostelukustannukset.....	23
2.1 Daratumumabi ja sen käyttöaiheet.....	9	4.2	Kokonaiskustannukset hoitovaihtoehtoihin verrattuna.....	24
2.2 DRd- ja DVd-hoitojen hoitovaihtoehdot.....	9	4.3	Kustannusten arviointiin liittyvät epävarmuustekijät.....	25
2.3 Uusien myeloomalääkkeiden tukkumyynti Suomessa.....	10	4.4	Budjettivaikutukset.....	25
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS.....	12	4.5	Pohdinta.....	26
3.1 DRd- ja DVd-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	12	LÄHTEET.....		28
3.2 Meneillään olevat tutkimukset.....	13	Liite 1: Kirjallisuushaku.....		30
3.3 DRd- ja DVd-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin.....	14	Liite 2: POLLUX- ja CASTOR-tutkimusten alaryhmäanalyysit.....		32
		Liite 3: Lääkekustannusten laskennassa käytetyt annokset.....		34

TIIVISTELMÄ

Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Daratumumabi-yhdistelmähoito multippelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2017. 35 s. ISBN 978-952-5624-76-2.

Daratumumabi on syöpälääke, jota voidaan käyttää monoterapiana tai yhdistelmähoitona uusiutuneen multippelin myelooman hoitoon. Tässä arvioinnissa selvitettiin kahden daratumumabia sisältävän yhdistelmähoidon (DRd ja DVd) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia multippelin myelooman hoidossa potilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. DRd-hoidolla tarkoitetaan daratumumabin, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoitoa. DVd-hoidolla tarkoitetaan daratumumabin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmähoitoa. DRd-hoidon osalta arviointi perustuu faasin III POLLUX-tutkimukseen ja DVd-hoidon osalta faasin III CASTOR-tutkimukseen. Molemmat tutkimukset on keskeytetty välianalyysien suotuisten tulosten perusteella, ja erityisesti kokonaiselossaoloaikaan liittyvät tulokset ovat vielä keskeneräiset.

DRd-hoito vähensi taudin etenemisen (tai kuoleman) riskiä 63 % Rd-hoitoon verrattuna (hasardisuhde 0,37; 95 %:n LV 0,27–0,52). 92 % DRd-hoitoa ja 87 % Rd-hoitoa saaneista potilaista oli elossa vuoden kuluttua tutkimuksen alusta. DVd-hoito vähensi taudin etenemisen (tai kuoleman) riskiä 61 % Vd-hoitoon verrattuna (hasardisuhde 0,39; 95 %:n LV 0,28–0,53). 82 % sekä DVd- että Vd-hoitoa saaneista potilaista oli elossa vuoden kuluttua tutkimuksen alusta. Tutkimuksissa ei havaittu eroja elämänlaadussa hoitoryhmien välillä. Molemmissa tutkimuksissa käytettyjen hoitojen vaikutukset hoitovasteeseen ja jäännöstautiin ovat lupavia, mutta näiden tulosten vaikutusta kokonaiselossaoloaikaan ei tiedetä.

Daratumumabin lisääminen lenalidomidia ja deksametasonia (Rd) tai bortetsomibia ja deksametasonia (Vd) sisältävään hoitoon lisää haittojen esiintymistä. Daratumumabin annosteluun liittyy myös infuusioreaktioita. Daratumumabia sisältävän hoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole verrattu tutkimuksissa elotutsumabia (ERd), iksatsomibia (IRd) tai karfiltsomibia (KRd, Kd) sisältävään hoitoon.

Epäsuoran vertailun tulosten perusteella DRd-hoito on tehokkaampi kuin ERd-, IRd- ja KRd-hoidot. DVd- ja Kd-hoidon välisessä epäsuorassa vertailussa ei todettu tilastollisesti merkittävää eroa elossaoloajassa ennen taudin etenemistä. DVd-hoitoa ei ole mahdollista verrata muihin hoitovaihtoehtoihin, eikä DRd- ja DVd-hoitojen tuloksia voi verrata toisiinsa.

DRd-hoidon potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ensimmäisen hoitovuoden aikana ovat noin 224 000 euroa, ja DVd-hoidon kustannukset noin 178 000 euroa. Hoito voi kuitenkin kestää pidempään kuin yhden vuoden. Muiden hoitovaihtoehtojen keskimääräiseen hintaan verrattuna DRd-hoidon vuosittaiset lisäkustannukset ovat noin 68 000 euroa potilasta kohden ja DVd-hoidon lisäkustannukset noin 22 000 euroa potilasta kohden. Fimean arvion mukaan hoidettavia potilaita voisi olla vuosittain 50–100. Tällöin daratumumabia sisältävät yhdistelmähoidot aiheuttaisivat 2,3–4,5 miljoonan euron vuotuiset lisäkustannukset muiden hoitovaihtoehtojen keskimääräiseen hintaan verrattuna. Budjettivaikutus on suurempi, mikäli daratumumabia sisältävistä hoidoista muodostuu uusia hoitolinjoja sen sijaan, että ne korvaisivat olemassa olevia hoitovaihtoehtoja.

Tutkimustulosten valossa vaikuttaa siltä, että erityisesti DRd-hoito voi olla muita käytössä olevia lääkehoitovaihtoehtoja tehokkaampi multippelin myelooman toisen tai myöhemmän linjan hoidossa. Daratumumabi on kuitenkin erittäin kallista. Käyttöönottoa harkittaessa kustannusten kasvua voitaisiin pyrkiä hillitsemään esimerkiksi hallitun käyttöönoton sopimusten avulla.

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. Kombinationsbehandling med daratumumab vid behandling av multipelt myelom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 4/2017. 35 s. ISBN 978-952-5624-76-2.

Daratumumab är ett cancerläkemedel som används som monoterapi eller kombinationsbehandling vid recidiverande multipelt myelom. I denna utvärdering utreddes terapeutiska och ekonomiska effekter av två kombinationsbehandlingar innehållande daratumumab (DRd och DVd) vid behandling av multipelt myelom hos patienter som har fått minst en tidigare behandling. Med DRd-behandling avses kombinationsbehandling med daratumumab, lenalidomid och dexametason. Med DVd-behandling avses kombinationsbehandling med daratumumab, bortezomib och dexametason. Utvärderingen baseras på två fas III studier, POLLUX och CASTOR. Båda studierna har avbrutits på grund av gynnsamma resultat av interimsanalyserna och särskilt resultaten gällande total överlevnadstid är ofullständiga.

DRd-behandlingen minskade risken för sjukdomsprogression eller död (PFS) med 63 % jämfört med Rd-behandlingen (riskkvot (HR) 0,37; 95 % konfidensintervall (KI) 0,27–0,52). 92 % av patienterna i DRd-gruppen och 87 % av patienterna i Rd-gruppen var vid liv ett år efter studiens start. DVd-behandlingen minskade risken för sjukdomsprogression eller död med 61 % jämfört med Vd-behandlingen (HR 0,39; 95 % KI 0,28–0,53). 82 % av patienterna i både DVd- och Vd-grupperna var vid liv ett år efter studiens start. I studierna observerades ingen skillnad i livskvalitet mellan behandlingsgrupperna. Effekterna av DRd- och DVd-behandlingarna på behandlingssvaret och minimal kvarvarande sjukdom (MRD) är lovande, men effekterna av dessa resultat på den totala överlevnadstiden är inte kända.

Tillägg av daratumumab till behandling som innehåller lenalidomid och dexametason (Rd) eller bortezomib och dexametason (Vd) ökar förekomsten av biverkningar. Infusionsreaktioner förekommer också vid administrering av daratumumab. Effekten och säkerheten av kombinationsbehandling med daratumumab har inte jämförts i studier med behandling som innehåller elotuzumab (ERd), ixazomib (IRd) eller karfilzomib (KRd, Kd).

Baserat på resultat av en indirekt jämförelse är DRd-behandlingen effektivare än ERd-, IRd- och KRd-behandlingarna. I en indirekt jämförelse mellan DVd- och Kd-behandling konstaterades ingen statistiskt signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad (PFS). Det är inte möjligt att jämföra DVd-behandlingen med de andra behandlingsalternativen och resultaten av DRd- och DVd-behandlingarna kan inte jämföras med varandra.

De patientspecifika läkemedels- och administreringskostnaderna för DRd-behandlingen under det första behandlingsåret uppgår till cirka 224 000 euro och kostnaderna för DVd-behandlingen till cirka 178 000 euro. Behandlingen kan dock pågå längre än ett år. Jämfört med det genomsnittliga priset för andra behandlingsalternativ uppgår de årliga extra kostnaderna för DRd-behandlingen till cirka 68 000 euro per patient och de extra kostnaderna för DVd-behandling till cirka 22 000 euro per patient. Enligt Fimeas bedömning kunde 50–100 patienter behandlas årligen. I så fall skulle kombinationsbehandling med daratumumab ha en budgetkonsekvens på 2,3–4,5 miljoner euro per år jämfört med det genomsnittliga priset för andra behandlingsalternativ. Budgetkonsekvensen är större om behandlingar som innehåller daratumumab bildar nya behandlingslinjer i stället för att ersätta befintliga behandlingsalternativ.

Mot bakgrund av prövningsresultaten förefaller det som om särskilt DRd-behandlingen kan vara effektivare än andra tillgängliga behandlingsalternativ vid andra linjens eller en senare linjens behandling av multipelt myelom. Daratumumab är dock mycket dyrt. När ett införande övervägs kan man försöka dämpa kostnadsökningen exempelvis med olika slags avtalsförfaranden.

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 combination therapy in the treatment of relapsed multiple myeloma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 4/2017. 35 p. ISBN 978-952-5624-76-2.

Daratumumab is a cancer medicine that can be used as monotherapy or combination therapy for the treatment of relapsed multiple myeloma. This assessment explored the therapeutic and economic effects of two combination therapies containing daratumumab (DRd and DVd) in the treatment of multiple myeloma in patients who had received at least one prior treatment. DRd means combination therapy with daratumumab, lenalidomide and dexamethasone. DVd means combination therapy with daratumumab, bortezomib and dexamethasone. For DRd, the assessment is based on phase III POLLUX trial, and for DVd, on phase III CASTOR trial. Both trials have been terminated based on the favourable results of the interim analyses. The results related to overall survival are still immature.

DRd treatment reduced the risk of disease progression or death (PFS) by 63 % compared to Rd treatment (hazard ratio 0,37; 95 % CI 0,27–0,52). Overall survival rate at 12 months was 92 % in the DRd group and 87 % in the Rd group. DVd treatment reduced the risk of disease progression or death by 61 % compared to treatment with Vd (hazard ratio 0,39; 95 % CI 0,28–0,53). Overall survival rate at 12 months was 82 % in both DVd and Vd groups. No differences in quality of life between treatment groups were observed in the trials. The effects of DRd and DVd treatments on treatment response and minimal residual disease are promising, but the prognostic value of these results on the overall survival is not known.

The addition of daratumumab to a treatment that contains lenalidomide and dexamethasone (Rd) or bortezomib and dexamethasone (Vd) increases the incidence of adverse events. The administration of daratumumab may also cause infusion reactions. The trials have not compared the efficacy and safety of a daratumumab combination therapy with a treatment which contains elotuzumab (ERd), ixazomib (IRd) or carfilzomib (KRd, Kd).

Based on the results of indirect comparison, DRd treatment is more effective than ERd, IRd and KRd treatments. The indirect comparison between DVd and Kd treatments showed no statistically significant difference in progression-free survival. It is not possible to compare DVd treatment with other treatment options, and the results of DRd and DVd treatments are not mutually comparable.

In DRd treatment, the drug and administration costs per patient during the first year of treatment amount to approximately EUR 224,000, while in DVd treatment, the costs are approximately EUR 178,000. However, the treatment may last longer than one year. Compared to the average price of the other treatment options, the annual additional costs of DRd treatment are approximately EUR 68,000 per patient, while the additional costs of DVd treatment are approximately EUR 22,000 per patient. Fimea estimates that the number of patients eligible for treatment could be 50–100 per year. Consequently, combination therapies with daratumumab would have an annual budget impact of EUR 2.3–4.5 million compared to the average price of the other treatment options. The budget impact will be greater if treatments with daratumumab constitute new lines of treatment instead of replacing existing treatment options.

In the light of the research evidence, it seems that treatment with DRd, in particular, may be more effective than the other treatment options currently used in the second- or later-line treatment of multiple myeloma. However, daratumumab is extremely expensive. When adoption is considered, managed entry agreements, for example, could be used as means to mitigate the increase in costs.

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.

LYHENTEET

CR	Täydellinen hoitovaste (complete response)
D-Pom-Dex	Daratumumabia, pomalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
DRd	Daratumumabia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
DVd	Daratumumabia, bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito
D-VMP	Daratumumabia, bortetsomibia, melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito
D-VRd	Daratumumabia, bortetsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
D-VTD	Daratumumabia, bortetsomibia, talidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
ERd	Elotutsumabia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
IRd	Iksatsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
IMWG-kriteerit	Kansainvälisen myeloomatyöryhmän (international myeloma working group) kriteerit
Kd	Karfiltsumibia ja deksametasonia sisältävä hoito
KRd	Karfiltsumibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
LV	Luottamusväli
MRD	Jäännöstauti (minimal residual disease)
ORR	Vasteosuus (objective response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression free survival)
Pom-Dex	Pomalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
PR	Osittainen hoitovaste (partial response)
QoL	Elämänlaatu (quality of life)
Rd	Lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
sCR	Täydellinen hoitovaste lisäehdoin (stringent complete response)
SCT	kantasolujen siirto (stem cell transplantation)
Vel-Dex	Bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito (sama kuin Vd)
Vd	Bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito (sama kuin Vel-Dex)
VGPR	Erittäin hyvä osittainen vaste (very good partial response)
VMP	Bortetsomibia, melfalaania ja prednisonia sisältävä hoito
VRd	Bortetsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito
VTD	Bortetsomibia, talidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito

1 JOHDANTO

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

Vuoden 2014 lopussa Suomessa on raportoitu olevan 1 548 myeloomaa¹ sairastavaa potilasta (Suomen syöpärekisteri 2016). Samana vuonna raportoitiin 418 uutta myeloomatapausta ja 272 myeloomakuolemaa. Myelooman suhteellinen elossaololuku viiden vuoden kuluessa syövän toteamisesta on miehillä 44 prosenttia ja naisilla 41 prosenttia. Myelooman hoitojen kehittyessä, ennusteen parantuessa ja väestön ikääntyessä elossaolevien myeloomapotilaiden määrä on kasvussa.

Myelooma on nykyhoidoin parantumaton sairaus, jossa mahdollista remissiovaihetta seuraa taudin uusiutuminen. Myelooman ainoa mahdollisesti parantava hoito on allogeeninen kantasolusiirto, mutta siihen soveltuu vain pieni osa potilaista. Myelooman hoidot ovat kehittyneet, ja nykyisin tautia voidaan hoitaa useita kertoja potilaskohtaisesti räätälöidyllä hoidolla ja pyrkiä pitämään tautia kontrollissa. Myelooman hoidossa tavoitellaan mahdollisimman pitkäkestoista elinaikaa, hyvää elämänlaatua ja vastetta mahdollisimman vähin haitoin. Taudin ennusteen kannalta on tärkeää saavuttaa mahdollisimman hyvä hoitovaste (Rajkumar ym. 2014). Saavutettu hoitovaste vaikuttaa sekä potilaan ennusteeseen että aikaan joka kuluu seuraavaan hoitotarpeeseen (Durie ym. 2012, Laubach ym. 2016).

Daratumumabi on tarkoitettu yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa (DRd) tai yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (DVd) multippelein myelooman hoitoon potilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa (valmisteyhteenveto). Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää DRd- ja DVd-hoidon hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia tässä käyttöaiheessa sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Arviointiaiheen määrittelyn yksityiskohdat on esitetty **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Multippelellä myeloomaa sairastavat aikuispotilaat, joiden syöpää on hoidettu aiemmin vähintään kerran
Arvioitava lääkehoito	Daratumumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa (DRd) tai yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (DVd)
Vertailuhoito	<ul style="list-style-type: none">• Lenalidomidi yhdessä deksametasonin kanssa (Rd)• Karfiltsomibia sisältävä hoito (KRd ja Kd)• Elotutsumabi sisältävä hoito (ERd)• Iksatsomibia sisältävä hoito (IRd)• Bortetsomibia sisältävä hoito (VRd ja Vd)
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Vasteosuus (response rate) Hoidon haittavaikutukset Elämänlaatu (QOL) Kustannukset

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

2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA HOITOVAIHTOEHDOT

2.1 Daratumumabi 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.

Daratumumabi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin (DRd) tai yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin (DVd) kanssa tarkoitettu multipelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa. Tämä arviointi käsittelee tätä käyttöaihetta. Daratumumabia sisältävän yhdistelmähoidon annostus on esitetty **taulukossa 3 ja 4** (alaluvussa 3.1).

Lisäksi daratumumabi on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multipelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, joiden aiempi hoito on sisältänyt proteasomin estäjää² ja immunomodulatiivista ainetta³ ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana (valmisteyhteenveto). Daratumumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia tässä käyttöaiheessa on arvioitu aiemmin julkaistussa raportissa (Rannanheimo ym. 2016a).

2.2 DRd- ja DVd-hoitojen hoitovaihtoehdot

Uusiutuneen tai hoitoon huonosti reagoivan (refraktorisen) multipelin myelooman hoidossa käytetään useita lääkkeitä ja niiden yhdistelmiä (Nooka ym. 2015). Daratumumabi lisäksi virallinen käyttöaihe uusiutuneen multipelin myelooman toisen tai myöhemmän linjan hoitoon on seuraavilla lääkkeillä:

- **Bortetsomibi** monoterapiana tai yhdistettynä doksorubisiiniin tai deksametasoniin on tarkoitettu etenevää multipeliamyeloomaa sairastaville aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa ja joille on jo tehty kantasolusiirto tai joille se ei sovellu (valmisteyhteenveto).
- **Elotutumabi** yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa on tarkoitettu multipelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa (valmisteyhteenveto).
- **Lenalidomidi** deksametasoniin yhdistettynä on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa (valmisteyhteenveto).
- **Karfiltsomibi** yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin tai pelkän deksametasonin kanssa on tarkoitettu multipelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa (valmisteyhteenveto).
- **Iksatsomibi** yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa on tarkoitettu sellaisten multipeliamyeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa (valmisteyhteenveto).

Daratumumabi, elotutumabi ja karfiltsomibi annostellaan infuusiona sairaalassa. Bortetsomibi annetaan injektiona ihon alle (s.c.) tai laskimoon myelooman hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa yleensä sairaalassa. Lenalidomidin lääkemuoto on tabletti ja iksatsomibin kapseli. Nämä potilas voi ottaa itse kotona.

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

² Bortetsomibia tai karfiltsomibia

³ Talidomidia, lenalidomidia tai pomalidomidia

ta seikoista vaikuttavat muun muassa potilaan ikä, suorituskyky ja liitännäissairaudet (Rajkumar 2016).

Asiantuntija-arvion mukaan DRd- ja DVd-hoidon yleisesti käytössä olevia hoitovaihtoehtoja toisen tai myöhemmän linjan hoidossa tällä hetkellä ovat Rd⁴-, RVd⁵-, Vd (Vel-Dex)⁶-, KRd⁷-ERd⁸- ja IRd⁹-hoidot. Käytännössä daratumumabia sisältävä hoito tuo uusia hoitovaihtoehtoja toisen tai myöhemmän linjan hoitoon ja voi osittain korvata muiden hoitojen käyttöä tai muodostaa uuden hoitolinjan. Toisen linjan yhdistelmähoidon valintaan vaikuttaa potilaan ensilinjassa saama hoito (bortetsomibi- tai lenalidomidi-pohjainen hoito), vasteen kesto ja se, onko tauti refraktaari annetulle ensilinjan hoidolle. Uusien myeloomalääkkeiden etuna on, että taudin muuttuessa hoitoon reagoimattomaksi yhdelle lääkkeelle, hoitovaste voi olla mahdollista saavuttaa jollakin toisella valmisteella tai yhdistelmähoidolla.

Uusiutuneen myelooman kolmannen tai myöhemmän linjan hoidossa voidaan käyttää myös esimerkiksi pomalidomidia, panobinostaattia ja daratumumabia. Niiden viralliset käyttöaiheet on kuvattu alla, mutta niitä ei ole huomioitu tämän arvioinnin vertailuhoitona.

- **Pomalidomidi** deksametasoniin yhdistettynä on tarkoitettu sellaisten uusiutunutta tai hoitoon huonosti reagoivaa multipplel 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 (valmisteyhteenvedo).
- **Panobinostaatti** on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa uusiutunutta ja/tai refraktorista multipplel myeloomaa sairastaville aikuispotilaille, jotka ovat saaneet ainakin kahta edeltävää hoitoa mukaan lukien bortetsomibi ja immunomodulaattori (valmisteyhteenvedo).
- **Daratumumabia** monoterapiana voidaan käyttää uusiutuneen ja hoitoon reagoimattoman multipplel myelooman hoitoon aikuispotilaille, joiden aiempi hoito on sisältänyt proteasomin estäjää ja immunomodulaatiivista ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana (valmisteyhteenvedo).

2.3 Uusien myeloomalääkkeiden tukkumyynti Suomessa

Kuviossa 1 on esitetty karfiltsomibin, daratumumabin ja iksatsomibin tukkumyynti Suomessa toukokuun 2016 ja huhtikuun 2017 väliseltä ajalta. Kyseisellä aikavälillä näiden kolmen lääkkeen yhteenlaskettu tukkumyyntin arvo oli 4,6 miljoonaa euroa, josta karfiltsomibin osuus oli 4,0 miljoonaa ja daratumumabin 0,5 miljoonaa. Iksatsomibin myynti oli vain kolme pakkausta (n. 23 000 euroa). Suun kautta annosteltava iksatsomibi sai myyntiluvan marraskuussa 2016 eikä sillä ollut perus- tai erityiskorvausoikeutta huhtikuun 2017 loppuun mennessä. Tukkuymyntitilaston mukaan elotutsumabia ei myyty lainkaan tarkastelun kohteena olevalla aikavälillä. (QuintilesIMS 2017)

Huhtikuun 2016 ja toukokuun 2017 välisenä aikana bortetsomibin tukkumyynti Suomessa oli 11,8 miljoonaa euroa ja lenalidomidin 19,6 miljoonaa euroa. Bortetsomibia ja lenalidomidia voidaan käyttää multipplel myelooman lisäksi myös manttelisolulymfooman hoitoon, ja lisäksi lenalidomidilla on käyttöaihe myös myelodysplastisen oireyhtymän hoitoon.

⁴ Lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito

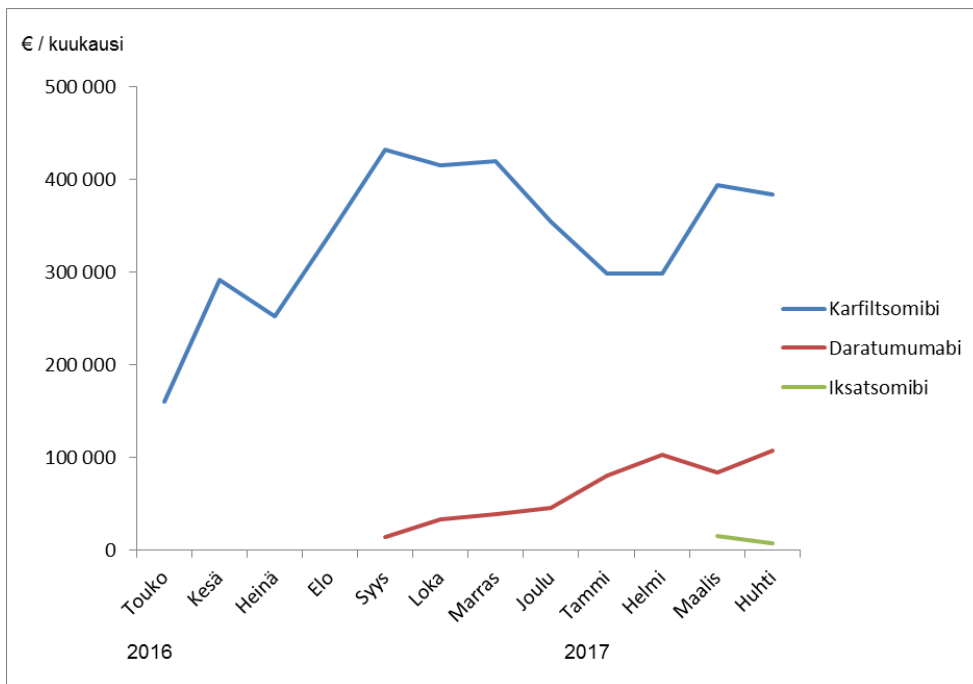
⁵ Lenalidomidia, bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito

⁶ Bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä hoito

⁷ Karfiltsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito

⁸ Elotutsumabia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito

⁹ Iksatsomibia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävä hoito



Kuvio 1. Karfilsomibin, daratumumabin ja iksatsomibin tukkumyynnin arvo (euroa/kuukausi) Suomessa. Elotutsumabilla ei ollut lainkaan tukkumyyntiä toukokuun 2016 ja huhtikuun 2017 välisenä aikana. (QuintilesIMS 2017)

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

3.1 DRd- ja DVd-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

Daratumumabi-yhdistelmähoidon (DRd- ja DVd-hoito) myyntilupa multipppelin myelooman hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa, perustuu kahteen faasin III tutkimukseen (POLLUX ja CASTOR). Kirjallisuushaun avulla selvitetiin, onko daratumumabi-yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta multipppelin myelooman hoidossa tutkittu muissa faasin II tai III tutkimuksissa. Kirjallisuushaun yksityiskohdat on raportoitu liitteessä 1.

Kirjallisuushaussa tunnistettiin, POLLUX- ja CASTOR-tutkimusten lisäksi, yksi faasin Ib/II tutkimus (DARA-GEN503). Nämä kolme tutkimusta on kuvattu taulukossa 2. Tässä arvioinnissa ei kuitenkaan käsitellä DARA-GEN503-tutkimuksen tuloksia, koska tutkimuksen potilasmäärä oli pieni (n = 13 + 32) ja kyseessä oli ensisijaisesti annosvastetutkimus.

POLLUX- ja CASTOR-tutkimusten asetelmat ovat keskenään hyvin samankaltaiset. Lisäksi molemmat tutkimukset on keskeytetty välianalyysin suotuisilta vaikuttavien tulosten perusteella. Keskeytyksen jälkeen vertailuhoitoa saaneilla potilailla on ollut mahdollisuus saada daratumumabia sisältävää hoitoa.

Lisäksi kirjallisuushaussa tunnistettiin kuusi meneillään olevaa, daratumumabi-yhdistelmähoidoa käsittelevää, tutkimusta (alaluku 3.2) sekä yksi verkostometa-analyysi. Verkostometa-analysissä vertaillaan kaikkia uusiutuneen multipppelin myelooman hoitovaihtoehtoja keskenään (alaluku 3.5).

Taulukko 2. Kirjallisuushaussa tunnistetut DRd- ja DVd-hoitojen vaikutuksia koskevat tutkimukset.

	POLLUX (Dimopoulos 2016a)	CASTOR (Palumbo 2016)	DARA-GEN503 (Plesner 2016)
Tutkimusasetelma	Faasin III RCT sokkouttamaton monikeskustutkimus	Faasin III RCT sokkouttamaton monikeskustutkimus	Faasin I/II sokkouttamaton monikeskustutkimus
Tutkimushaarat	DRd (n = 286) Rd (n = 283)	DVd (n = 251) Vd (n = 247)	DRd (n = 32, faasissa II)
Sisäänottokriteerit	Uusiutunut tai refraktaari multippeli myelooma ≥ 1 aiempi hoito	Uusiutunut tai refraktaari multippeli myelooma ≥ 1 aiempi hoito	Uusiutunut tai refraktaari multippeli myelooma ≥ 1 aiempi hoito
Poissulkukriteerit	<ul style="list-style-type: none">• Lenalidomidille refraktaari tauti• Aiemman lenalidomidihoidon keskeytyksen haittojen takia	<ul style="list-style-type: none">• Bortetsomibille tai muulle proteasomin estäjälle refraktaari tauti• Sietämättömiä haittoja aiemmasta bortetsomibihoitosta,• Aiempi perifeerinen neuropatia (aste ≥ 2) tai neuroopaattinen kipu	<ul style="list-style-type: none">• Aiempi allogeeninen SCT• Autologinen SCT edeltävän 12 viikon aikana
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	PFS	PFS	Turvallisuus
Seuranta-ajan mediaani, kk	13,5 Välianalyysi (7.3.2017)	7,4 Välianalyysi (11.1.2016)	15,6

RCT: satunnaistettu vertailukoe; SCT: kantasolujen siirto

POLLUX ja CASTOR -tutkimukset

POLLUX (Dimopoulos ym. 2016a) ja CASTOR (Palumbo ym. 2016) ovat faasin III satunnaistettuja sokkouttamattomia monikeskustutkimuksia, johon otettiin mukaan uusiutunutta multippeliä myeloomaa sairastavia potilaita. Tutkimuksiin otettiin mukaan potilaita, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa ja heidän tautinsa oli edennyt viimeisimmän hoi-

don aikana tai sen jälkeen. Tutkimuksista pois suljettiin potilaita **taulukossa 2** lueteltujen kriteerien mukaisesti. Lisäksi potilailta edellytettiin riittävää neutrofiili-, hemoglobiini- ja verihiutaletasoa sekä munuaisten ja maksan toimintafunktiota.

POLLUX-tutkimuksessa käytetyn DRd-hoidon annostelu on kuvattu **taulukossa 3**. Rd-hoidossa lenalidomidin annos oli 25 mg hoitajakson päivinä 1–21 ja deksametasonin 40 mg päivinä 1, 8, 15, 22 (jakson pituus 28 päivää). Tutkimuksessa molempia hoitoja voitiin jatkaa taudin etenemiseen saakka tai siihen asti kunnes ilmaantui merkittäviä haittoja tai potilas kieltäytyi jatkamasta tutkimuksesta. Välianalyysin ajankohtana (clinical cut off-date, 7.3.2016) 23,3 % potilaista DRd- ryhmässä ja 23,3 % Rd-ryhmässä oli keskeyttäneet hoidon.

Taulukko 3. *Daratumumabia, lenalidomidia ja deksametasonia sisältävän hoidon (DRd) annostus (Dimopoulos ym. 2016a).*

Hoitajakson päivä	28 päivän jakso (jaksot 1–2)				28 päivän jakso (jaksot 3–6)				28 päivän jakso (jaksot > 6)			
	1	8	15	22	1	8	15	22	1	8	15	22
Daratumumabi (mg/kg) i.v.	16	16	16	16	16	-	16	-	16	-	-	-
Deksametasoni* (mg) p.o.	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Lenalidomidi (25 mg) p.o.	päivinä 1.–21.				päivinä 1.–21.				päivinä 1.–21.			

* Deksametasoni annetaan kahtena annoksena: 20 mg esilääkityksenä ennen daratumumabi-infusiota ja 20 mg infusiota seuraavana päivänä.

p.o.: suun kautta; i.v.: laskimoon

CASTOR-tutkimuksessa käytetyn DVd-hoidon annostelu on kuvattu **taulukossa 4**. Vd-hoidossa bortetsomibin annos oli 1,3 mg/m² hoitajakson päivinä 1, 4, 8 ja 11 ja deksametasonin 20 mg päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (hoitajakson pituus 21 päivää). Bortetsomibia annosteltiin kummassakin hoitohaarassa enintään kahdeksan hoitajakson ajan. Molemmissa tutkimuksissa seuranta on vielä kesken, eikä hoidon keston keskilukuja (mediaani ja keskiarvo) ole toistaiseksi saatavilla.

Taulukko 4. *Daratumumabia, bortetsomibia ja deksametasonia sisältävän hoidon (DVd) annostus (Palumbo ym. 2016).*

Hoitajakson päivä	21 päivän jakso (jaksot 1–3)			21 päivän jakso (jaksot 4–8)			28 päivän jakso (jaksot ≥ 9)			
	1	8	15	1	8	15	1	8	15	22
Daratumumabi (mg/kg) i.v.	16	16	16	16	-	-	16	-	-	-
Deksametasoni* (20 mg) p.o. tai i.v.	päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12			päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12			-			
Bortetsomibi (1,3 mg/m ²) s.c.	päivinä 1, 4, 8, 11			päivinä 1, 4, 8, 11			-			

* Daratumumabi-infusion yhteydessä deksametasoni annetaan esilääkityksenä (i.v.) ennen infusiota p.o.: suun kautta; i.v.: laskimoon; s.c.: ihon alle

Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen lopputulosmuuttuja oli elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat aika taudin etenemiseen (TTP), hoitovasteosuudet (ORR, sCR, CR, VGPR, PR), aika vasteeseen, vasteen kesto ja kokonaiselossaoloaika (OS). Lisäksi POLLUX-tutkimuksessa tulosmuuttujana oli niiden potilaiden osuus, joilla ei todettu jäännöstitautia (minimal residual disease, MRD).

3.2 Meneillään olevat tutkimukset

Fimean kirjallisuuskatsauksen (**liite 1**) perusteella tunnistettiin kuusi meneillään olevaa satunnaistettua faasin II tai III -tutkimusta. Näiden lisäksi myyntiluvan haltijan tekemässä kirjallisuuskatsauksessa¹⁰ tunnistettiin kaksi muuta meneillään olevaa faasin II tutkimusta (NCT02951819 ja NCT01616481), jotka käsittelevät muuta kuin DRd- tai DVd-yhdistelmähoitoa. Nämä tutkimukset eivät kuitenkaan olleet satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia (RCT-tutkimuksia). Meneillään olevat RCT-tutkimukset on kuvattu tarkemmin **taulukossa 5**.

Käytännössä meneillään ei näytä olevan satunnaistettuja kliinisiä kokeita, jotka tuottaisivat merkittävää lisänäyttöä DRd- ja DVd-hoitojen vaikutuksista tämän arvioinnin mukaisessa

¹⁰ Haku Clinical trials -tietokannasta 14.3.2017, hakutermit: daratumumab, myeloma, recruiting, Janssen, phase 2, phase 3, industry

käyttöaiheessa (potilailla jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa). Sen sijaan DRd-hoidon tehoa ja turvallisuutta tutkitaan vasta diagnosoidun taudin hoidossa potilailla, jotka eivät sovellu kantasolusiirtoon (NCT02252172). Lisäksi meneillään on neljä satunnaistettua kliinistä koetta, jossa tutkimuksen kohteena on muu daratumumbia sisältävä yhdistelmähoito kuin DRd- tai DVd-hoito.

Taulukko 5. *Meneillään olevat faasin II tai III satunnaistetut tutkimukset, jossa multipplelia myelomaa sairastavat potilaat saavat daratumumbia sisältävää yhdistelmähoitoa.*

Tutkimus	faasi	n	Tutkimus- haarat	Ensisijainen lopputulos	Tutkimus alkanut	Aineiston keruu päättyy*
Uusiutuneen tai hoitoon huonosti reagoivan taudin hoidossa						
NCT01946477	II	155	<ul style="list-style-type: none"> • Pom-Dex • D-Pom-Dex 	ORR	2015	02/2017
Vasta diagnosoidun taudin hoidossa potilailla, jotka soveltuvat kantasolusiirtoon						
NCT02541383	III	1080	Vaihe 1 <ul style="list-style-type: none"> • VTD • D-VTD Vaihe 2 <ul style="list-style-type: none"> • Ei hoitoa • Daratumumabi 	sCR, PFS	2015	08/2022
NCT02874742	II	216	<ul style="list-style-type: none"> • D-VRd • VRd 	sCR	2016	01/2020
Vasta diagnosoidun taudin hoidossa potilailla, jotka eivät sovellu kantasolusiirtoon						
NCT02252172	III	730	<ul style="list-style-type: none"> • DRd • Rd 	PFS	2016	12/2019
NCT02195479	III	700	<ul style="list-style-type: none"> • D-VMP • VMP 	PFS	2014	11/2017
Muut (indikaatiota ei ole määritelty tarkasti)						
NCT02419118	II/III	50	<ul style="list-style-type: none"> • DRd • Rd 	vaste (IMWG-kriteerit)	2015	12/2017

* ensisijaisen tulosmuuttujan osalta

3.3 DRd- ja DVd-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Yhteenveto POLLUX- ja CASTOR-tutkimusten tuloksista on raportoitu **taulukossa 6**. POLLUX-tutkimuksen välianalyysissä (Clinical cut-off, 7.3.2016) seuranta-ajan keston mediaani oli 13,5 kuukautta. Vastaavasti CASTOR-tutkimuksessa seuranta-ajan mediaani oli 7,4 kuukautta välianalyysin ajankohtana (11.1.2016). Tämä arviointi perustuu näiden välianalyysien tuloksiin.

CASTOR- ja POLLUX-tutkimuksista on julkaistu tuloksia myös hieman pidemmältä seuranta-ajalta kongressiabstracteina tai suullisina esityksinä (esim. Dimopoulos ym. 2017, Lentzsch ym. 2017, San-Miguel ym. 2017, Spencer ym. 2017). Näissä tuloksissa ei ole sellaisia havaintoja, jotka oleellisin osin muuttaisivat tuloksista tehtäviä keskeisiä johtopäätöksiä. Lähinnä CASTOR-tutkimuksessa hoitovastetta ja jäännöstautia kuvaavat tulokset olivat jonkin verran DVd-hoidolle suotuisimmat ennalta suunniteltuun välianalyysiin verrattuna, kun seuranta-ajan mediaani oli 13,0 kuukautta (5,6 kuukautta pidempi kuin välianalyysissä) (Spencer ym. 2017).

Taulukko 6. Yhteenveto POLLUX- ja CASTOR-tutkimusten tuloksista (EPAR 2017, Dimopoulos ym. 2016a, Palumbo ym. 2016).

	POLLUX (MMY3003)		CASTOR (MMY3004)	
	DRd	Rd	DVd	Vd
N	286	283	251	247
Elossaolo-osuus, %				
12 kk	92,1	86,8	82,2	81,9
18 kk	86,1	75,6	NE	NE
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) mediaani, kk (95 %:n LV)	NE	18,4 (13,9–NE)	NE (12,3–NE)	7,2 (6,2–7,9)
PFS-osuus, %				
6 kk	89,6	77,1	81,9	60,6
12 kk	83,2	60,1	60,7	26,9
18 kk	77,9	52,2	NE	NE
Hoitovaste* (ORR), %	92,9	76,4	82,9	63,2
Täydellinen vaste lisäehdoin (sCR), %	18,1	7,2	4,6	2,1
Täydellinen vaste (CR), %	24,9	12,0	14,6	6,8
Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR), %	32,7	25,0	40,0	20,1
Osittainen vaste (PR), %	17,1	32,2	23,8	34,2
Aika vasteeseen, mediaani, kk (95 %:n LV)	1,0 (1,0–1,1)	1,3 (1,1–1,9)	0,9 (0,8–1,4)	1,6 (1,5–2,1)
Vasteen kesto, mediaani, kk (95 %:n LV)	NE	17,4 (17,4–NE)	NE (11,5–NE)	7,9 (6,7–11,3)
MRD-osuus, % (10⁻⁴)	29,0	7,8	13,5	2,8

*Vaste potilailla, joiden hoitovaste voitiin arvioida (POLLUX-tutkimuksessa n = 557 ja CASTOR-tutkimuksessa n = 447); **MRD** (minimal residual disease)-osuus: niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut jäännöstautia (luuydinnäytteessä oli kasvainsoluja vähemmän kuin 1/10⁴ valkosolua); **NE**: ei arvioitavissa

3.3.1 Kokonaiselossaoloaika

Sekä CASTOR- että POLLUX-tutkimukset on keskeytetty väliallyysien suotuisten tulosten perusteella. Tutkimusten keskeytyksen jälkeen lumeryhmän potilaille on tarjottu mahdollisuus daratumumabia sisältävään hoitoon. Tutkimusväestöjen turvallisuus- ja elinaikaseuranta jatkuu edelleen.

POLLUX-tutkimuksessa 92 % DRd-hoitoa ja 87 % Rd-hoitoa saaneista potilaista oli elossa vuoden kuluttua tutkimuksen alusta (**taulukko 6**). Vastaavasti 82 % DVd-hoitoa ja 82 % Vd-hoitoa saaneista potilaista oli elossa CASTOR-tutkimuksessa.

Tutkimuslääkkeen lopetuksen jälkeen annettavat muut (kolmannen, neljännen ja myöhemmän linjan) hoidot vaikuttavat hoitotuloksiin. Sen takia CASTOR- ja POLLUX-tutkimusten perusteella ei voida arvioida daratumumabia sisältävän hoidon vaikutuksia elossaoloaikaan pitkällä aikavälillä.

3.3.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä

POLLUX-tutkimuksessa DRd-hoito vähensi taudin etenemisen (tai kuoleman) riskiä 63 % Rd-hoitoon verrattuna (HR 0,37; 95 %:n LV 0,27–0,52). Tutkimuksessa PFS-mediaani oli 18,4 kuukautta Rd-ryhmän potilailla (**taulukko 6**). Daratumumabia sisältävää hoitoa (DRd) saaneet potilaat eivät olleet saavuttaneet PFS-mediaania ennalta määritellyn väliallyysin ajankohtana (7.3.2016). Tässä tutkimuksen vaiheessa hoidon aikainen kuolleisuus oli hyvin vähäistä ja tulokset kuvaavat ensisijaisesti vaikutusta taudin etenemisriskiin.

Vastaavasti CASTOR-tutkimuksessa DVd-hoito vähensi taudin etenemisen (tai kuoleman) riskiä 61 % Vd-hoitoon verrattuna (HR 0,39; 95 %:n LV 0,28–0,53). Myöskään CASTOR-tutkimuksessa daratumumabia sisältävää hoitoa (DVd) saaneet potilaat eivät olleet saavuttaneet PFS-mediaania.

3.3.3 Hoitovaste ja jäännöstauti

POLLUX-tutkimuksessa 25 % DRd-hoitoa ja 12 % Rd-hoitoa saaneista potilaista saavutti täydellisen hoitovasteen (CR). Vastaavasti 18 % ja 7 % potilaista saavutti täydellisen vasteen lisäehdoin (sCR). 29 % DRd-ryhmän ja 8 % Rd-ryhmän potilaista oli jäännöstautinegatiivisia¹¹ ennalta määritellyn välianalyysin ajankohtana (7.3.2016). (**Taulukko 6**)

CASTOR-tutkimuksessa 15 % DVd-hoitoa ja 7 % Vd-hoitoa saaneista potilaista saavutti täydellisen hoitovasteen (CR). Vastaavasti 5 % ja 2 % potilaista saavutti täydellisen vasteen lisäehdoin (sCR). 14 % DVd-ryhmän ja 3 % Vd-ryhmän potilaista oli jäännöstautinegatiivisia¹¹ ennalta määritellyn välianalyysin ajankohtana (11.1.2016). (**Taulukko 6**)

3.3.4 Potilaiden raportoimat lopputulokset

POLLUX ja CASTOR -tutkimuksessa potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin EORTC-QLQ-C30¹² ja EQ-5D-5L¹³ -mittareilla. Kummassakaan tutkimuksessa ryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa näiden mittareiden tuloksissa. (EPAR 2017)

3.4 Alaryhmäanalyysit

POLLUX- ja CASTOR-tutkimusten perusteella DRd- ja DVd-hoidon suhteellinen vaikutus (hasardisuhde, HR) elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä on samansuuntainen ikäryhmän, geenimutaatioiden, hoitolinjan ja aiemman hoidon mukaisissa alaryhmissä. Toisin sanoen, tutkimusnäytön perusteella ei ole viitteitä siitä että DRd-tai DVd-hoidon vaikutus olisi merkittävästi erilainen eri alaryhmissä. Alaryhmäanalyysijä kuvaavat forest plot -kuviot on esitetty **liitteessä 2**.

3.5 Epäsuora vertailu

Daratumumabia sisältävän yhdistelmähoiton (DRd- tai DVd-hoito) tehoa ja turvallisuutta ei ole verrattu kaikkiin tämän arvioinnin vertailuhoitoihin (KRd-, Kd-, Erd-, IRd- ja VRd-hoito) kliinisissä kokeissa. Koska hoitovaihtoehtojen suoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä ei ole saatavilla, voidaan hoitojen suhteellista tehoa arvioida epäsuorasti verkostometanalyysin avulla.

3.5.1 Julkaistu verkostometanalyysi

Kirjallisuuskatsauksessa (**liite 1**) tunnistettiin yksi verkostometanalyysi (van Beurden-Tan ym. 2017), johon oli otettu mukaan suurin osa tässä arvioinnissa mukana olevista hoitovaihtoehtoista. Verkostometanalyysin tavoite oli syntetisoida ja vertailla kaikkien käytössä olevien uusiutuneen (relapsed and/or refractory) multipplein myelooman hoitovaihtoehtojen tehotietoja. Analyysi perustuu järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen. Kirjallisuuskatsauksessa tunnistettiin 17 satunnaistettua kliinistä koetta, joissa oli mukana yhteensä 18 hoitovaihtoehtoa. Ne kirjallisuuskatsauksessa tunnistetut tutkimukset, joissa on mukana tämän arvioinnin kohteena olevia hoitovaihtoehtoja, on kuvattu **taulukossa 7**.

¹¹ Jäännöstautinegatiiviseksi määriteltiin sellaiset potilaat, joilla luuydinnyytteessä oli kasvainsoluja vähemmän kuin 1/10⁴ valkosolua

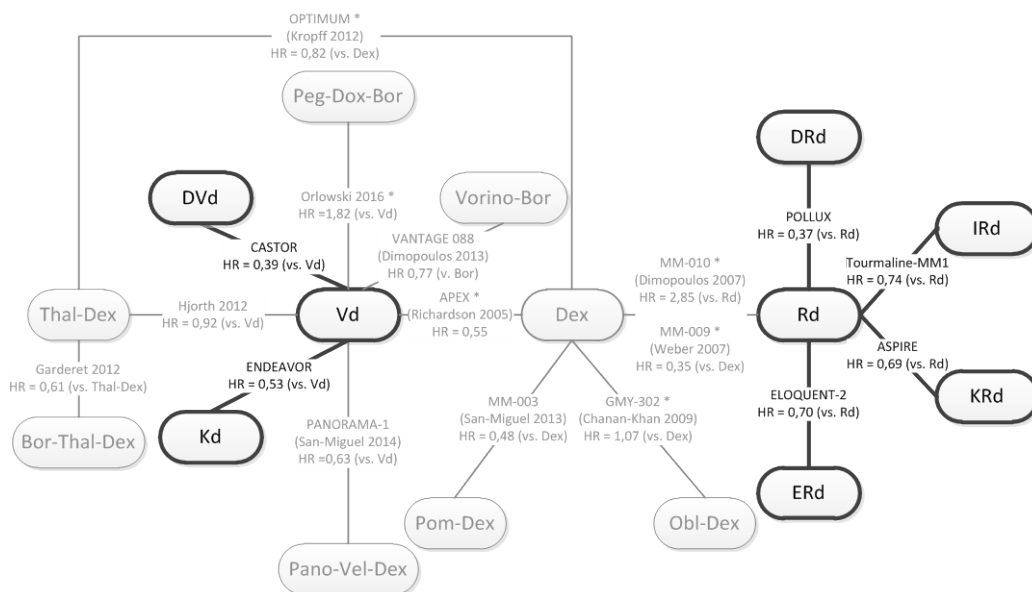
¹² European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30 module

¹³ EuroQol five dimensions questionnaire, 5 level scale

Taulukko 7. Faasin III kliiniset kokeet, joissa on tutkittu daratumumabia, karfiltsomibia, elotutsumabia tai iksatsomibia sisältävän hoidon vaikutuksia edenneen tai hoitoon huonosti reagoivan multipppelin myelooman toisen tai myöhemmän linjan hoitona (mukailten Van Beurden-Tan ym. 2017).

Tutkimus (viite)	Tutkimus- haarat	n	Aiempien hoitojen lkm, mediaani (vaihteluväli)	Ensisijainen lopputulos	Tutkimuksen seuranta-aika, mediaani (kk)	PFS, Hasardisuhde (95 % LV)
POLLUX (Dimopoulos 2016a)	• DRd • Rd	569	1 (1–11)	PFS	14	0,37 (0,27–0,51)
CASTOR (Palumbo 2016)	• DVd • Vd	498	2 (1–10)	PFS	7	0,39 (0,28–0,54)
ELOQUENT-2 (Lonial 2015)	• ERd • Rd	646	2 (1–4)	PFS, (ORR)	25	0,70 (0,57–0,85)
ASPIRE (Stewart 2015)	• KRd • Rd	792	2 (1–3)	PFS	32	0,69 (0,57–0,83)
ENDEAVOR (Dimopoulos 2016b)	• Kd • Vel-Dex	929	2 (1–2)	PFS	16	0,53 (0,44–0,64)
Tourmaline (Moreau 2016)	• IRd • Rd	722	1 hoito: 61 % 2 hoitoa: 29 % 3 hoitoa: 10 %	PFS	15	0,74 (0,59–0,94)

Kirjallisuuskatsauksessa tunnistetuista tutkimuksista (n = 17) koottu tietoverkosto on esitetty **kuviossa 2**. Verkostometa-analyysi tehtiin bayesiläisellä kiinteän vaikutuksen mallilla (Bayesian fixed effect model). Verkostometa-analyysin avulla tutkijat vertailivat kaikkia hoitovaihtoehtoja samanaikaisesti keskenään. Jotta usean hoitovaihtoehdon samanaikainen vertailu oli mahdollista, tutkijat valitsivat yhden vertailuhoidon johon kaikkia muita hoitovaihtoehtoja verrattiin. Vertailuhoidonä käytettiin deksametasonia (Dex). Tietoverkkoa muodostaessaan tutkijat joutuivat tekemään hoitojen suhteelliseen vaikutukseen (hasardisuhde), lopputuloksiin, annostelumuotoon ja annokseen liittyviä oletuksia. Nämä oletukset eivät kuitenkaan koske **taulukossa 7** raportoituja tutkimuksia.



Kuvio 2. Tietoverkosto faasin III satunnaistetuista kliinisistä kokeista, joissa on tutkittu eri lääkehoitojen tehoa uusiutuneen multipppelin myelooman hoidossa (mukailten van Beurden-Tan ym. 2017). Tummennetut soikiot kuvaavat tämän arvioinnin kohteena olevia hoitovaihtoehtoja. Hoitoja yhdistävä viiva tarkoittaa, että kyseisiä hoitoja on verrattu yhdessä tai useammassa tutkimuksessa.

Verkostometa-analyysin tulokset on raportoitu **taulukossa 8**. Taulukossa hoitovaihtoehdot on järjestetty PFS:n hasardisuhteen mukaiseen paremmuusjärjestykseen. Tulosten perusteella DRd on paras hoitovaihtoehto. Toiseksi parhaita vaihtoehtoja verkostometa-analyysin perusteella ovat muut kolmoishoidot (KRd, ERd, DVd, IRd). Näiden hasardisuhdeet ovat samaa

suuruusluokkaa. **Taulukossa 8** on raportoitu myös Bayesiläisen verkostometa-analyysimallin tuottamat todennäköisyydet sille, että tietyn hoidon valinta johtaa parhaaseen lopputulokseen. Verkostometa-analyysin perusteella DRd on todennäköisemmin paras hoivaihtoehto.

Taulukko 8. *Verkostometa-analyysin tulokset. Hoitojen suhteellinen teho (HR, 95 % CrI) verrattuna deksametasoni (Dex) -hoitoon. Jokaiselle hoitovaihtoehdolle on verkostometa-analyysin tuloksista laskettu todennäköisyys sille, että kyseinen hoito tuottaa pahaan lopputuloksen. (Mukaillen van Beurden-Tan ym. 2017)*

Hoito	PFS, Hasardisuhde (95 % CrI)	Parhaan lopputuloksen todennäköisyys (%)
DRd	0,13 (0,09–0,19)	99
KRd	0,24 (0,18–0,32)	0
ERd	0,25 (0,19–0,33)	0
DVd	0,27 (0,18–0,38)	1
IRd	0,26 (0,19–0,35)	0
Kd	0,36 (0,26–0,48)	0
Rd	0,35 (0,29–0,43)	0

CrI: Bayesiläinen uskottavuusväli (credibility interval)

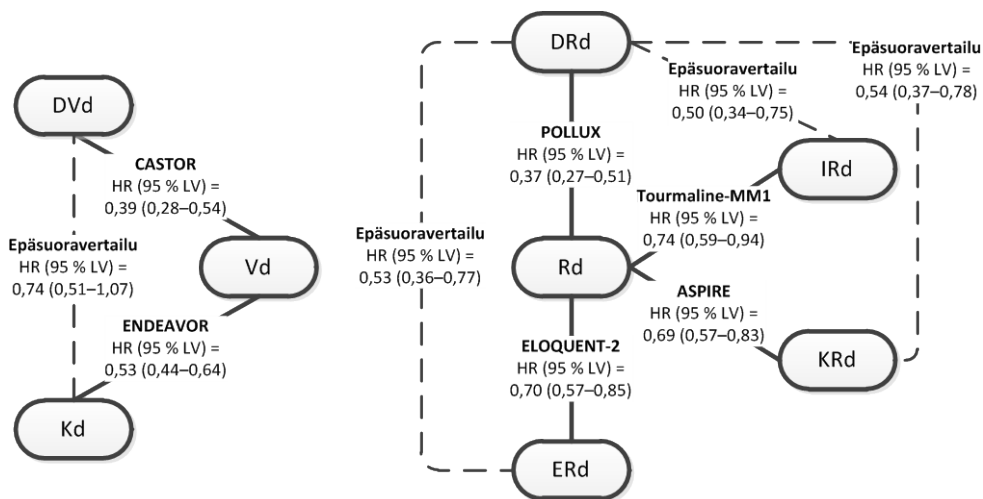
3.5.2 Fimean kommentit ja epäsuora vertailu

Fimea arvioi Van Beurden-Tanin ja kumppaneiden (2017) verkostometa-analyysin PRISMA-tarkistuslistan avulla (Hutton ym. 2015). Verkostometa-analyysin lähtökohtana oleva kirjallisuuskatsaus on raportoitu asianmukaisesti ja kirjallisuuskatsauksessa on tunnistettu tämän arvioinnin kannalta oleelliset tutkimukset¹⁴. Analyysissä tunnistettiin muun muassa seuraavat puutteet

- analyysiin mukaan otettujen tutkimusten validiteettia ei ole arvioitu,
- tutkijat eivät ole testanneet, kuinka herkkä verkostometa-analyysin tulos on oletusten, menetelmäratkaisujen ja tietoverkoston rakenteen muutoksille.
- artikkelissa ei ole raportoitu yksittäisten epäsuorien vertailujen tuloksia.
- artikkelissa ei ole otettu kantaa siihen, ovatko tutkimukset riittävän samanlaisia, jotta niiden tulokset voidaan yhdistää verkostometa-analyysin avulla.

Van Beurden-Tanin ja kumppaneiden analyysissä ei ole raportoitu yksittäisten epäsuorien vertailujen tuloksia. Fimea arvioi epäsuorasti DRd-hoidon vaikutusta suhteessa IRd-, KRd- ja ERd-hoitoihin sekä DVd-hoidon vaikutusta suhteessa Kd-hoitoon (**kuvio 3**). Epäsuora vertailu tehtiin EUnetHTA-verkoston suositusten mukaisesti Bucherin menetelmällä (Bucher ym. 1997, EunetHTA 2015). Vertailussa käytettiin lopputulosmuuttujana elinaikaa ennen taudin etenemistä (PFS), joka on ensisijainen tulosmuuttuja kaikissa epäsuoraan vertailuun mukaan otetuissa tutkimuksissa. Epäsuoran vertailun tulosten (**kuvio 3**) perusteella DRd-hoito on tehokkaampi kuin IRd-, KRd- ja ERd-hoidot. Sen sijaan DVd- ja Kd-hoidon välisessä epäsuorassa vertailussa ei todettu eroa elossaoloajassa ennen taudin etenemistä.

¹⁴ Kirjallisuuskatsauksessa tunnistettuja tutkimuksia verrattiin Fimean aiemmissa arvioinneissa tehtyjen kirjallisuuskatsauksien tuloksiin (Karfiltsomibi multipelin myelooman hoidossa (Rannanheimo ym. 2016b) ja elotutsumabi multipelin myelooman hoidossa (Rannanheimo ym. 2016c) sekä EMA:n julkiseen arviointilausuntoon (iksatsomibi, EPAR 2016)).



Kuvio 3. Epäsuoran vertailun tulokset. Analyysissä on verrattu epäsuorasti keskenään DVd- ja Kd-hoitoa, DRd- ja IRd-hoitoa, DRd- ja KRd-hoitoa sekä DRd- ja ERd-hoitoa. Kuviossa on esitetty hasardisuhteet (HR) elossaoloajalle ennen taudin etenemistä (PFS) sekä niiden luottamusvälit (LV).

3.6 Turvallisuus

Daratumumabin lisääminen Rd- tai Vd-hoitoon lisää haittojen esiintymistä. POLLUX- ja CASTOR-tutkimuksissa havaitut yleisimmät haittatapahtumat¹⁵ sekä vaikeat tai henkeä uhkaavat haitat¹⁶ on raportoitu **taulukossa 9** ja **taulukossa 10**. Daratumumabi näyttää lisäävän runkohoitoon (Rd- tai Vd-hoito) liittyvää sytopeniaa. Lisäksi esimerkiksi ripulia, pahoinvointia, ummetusta, ylähengitystieinfektioita ja yskää esiintyi tutkimuksissa useammin daratumumabia saaneilla kuin vertailuryhmän potilailla. Kuolemaan tai hoidon keskeytykseen johtaneiden haittatapahtumien määrässä ei näytä olevan eroa ryhmien välillä kummassakaan tutkimuksessa.

¹⁵ haittatapahtuma, joka esiintyy yli 15 %:lla tutkimusväestöstä

¹⁶ asteen 3–4, joka esiintyy yli 5 %:lla tutkimusväestöstä

Taulukko 9. DRd-hoitoon ja Rd-hoitoon liittyvien haittojen yleisyys (% potilaista) POL-LUX-tutkimuksessa (Dimopoulos ym. 2016a).

	DRd (n = 318)		Rd (n = 317)	
	Aste 1–5	Aste 3–4	Aste 1–5	Aste 3–4
Vakava haitta	48,8		42,0	
Haitta, aste 5	3,9		5,3	
Hoidon keskeyttämiseen johtanut haitta	6,7		7,8	
Neutropenia	59,4	51,9	43,1	37,0
Anemia	31,1	12,4	34,9	19,6
Trombosytopenia	26,9	12,7	27,4	13,5
Kuumeinen neutropenia	5,7	5,7	2,5	2,5
Lymfopenia	6,0	5,3	5,3	3,6
Ripuli	42,8	5,3	24,6	3,2
Uupumus	35,3	6,4	27,8	2,5
Ylähengitystieinfektio	31,8	1,1	20,6	1,1
Ummetus	29,3	1,1	25,3	0,7
Yskä	29,0	0	12,5	0
Lihasspasmii	25,8	0,7	18,5	1,8
Nasofaryngiitti	24,0	0	15,3	0
Pahoinvointi	24,0	1,4	14,2	0
Kuume	20,1	1,8	11,0	1,4
Unettomuus	19,4	0,4	19,6	0,7
Hengenahdistus	18,4	3,2	11,4	0,7
Selkikipu	17,7	1,4	17,1	1,4
Oksentelu	16,6	1,1	5,3	0,7
Voimattomuus	15,9	2,8	12,8	2,5
Perifeerinen turvotus	15,2	0,7	13,2	1,1
Pneumonia	14,1	7,8	13,2	8,2
Sekundaarimaligniteetti (secondary primary cancer)	2,8	NA	3,6	NA

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

CASTOR-tutkimuksessa sekundaarimaligniteetteja esiintyi enemmän daratumumabia saaneilla potilailla kuin vertailuryhmän potilailla (**taulukko 10**). POLLUX-tutkimuksessa vastaavaa ei havaittu (**taulukko 9**). Lisäksi CASTOR-tutkimuksessa DVd-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin enemmän perifeeristä neuropatiaa kuin Vd-hoitoa saaneilla potilailla, vaikkakin asteen 3–4 neuropatian esiintyvyys oli samaa suuruusluokkaa ryhmien välillä.

Taulukko 10. DVd-hoitoon ja Vd-hoitoon liittyvien haittojen yleisyys (% potilaista) CAS-TOR-tutkimuksessa (Palumbo ym. 2016).

	DVd (n = 243)		Vd (n = 237)	
	Aste 1–5	Aste 3–4	Aste 1–5	Aste 3–4
Vähintään yksi haitta	98,8		95,4	
Haitta, aste 3–4	76,1		62,4	
Haitta, aste 5	5,3		5,9	
Hoidon keskeyttämiseen johtanut haitta	7,4		9,3	
	Aste 1–5	Aste 3–4	Aste 1–5	Aste 3–4
Trombosytopenia	58,8	45,3	43,9	32,9
Anemia	26,3	14,4	31,2	16,0
Neutropenia	17,7	12,8	9,3	4,2
Lymfopenia	13,2	9,5	3,8	2,5
Perifeerinen sensorinen neuropatia	47,3	4,5	37,6	6,8
Ripuli	31,7	3,7	22,4	1,3
Ylähengitystieinfektio	24,7	1,6	18,1	0,8
Uupumus	21,4	4,5	24,5	3,4
Yskä	23,9	0	12,7	0
Ummetus	19,8	0	15,6	0,8
Hengenahdistus	18,5	3,7	8,9	0,8
Unettomuus	16,9	0	14,8	1,3
Perifeerinen turvotus	16,5	0,4	8,0	0
Voimattomuus	8,6	0,8	15,6	2,1
Kuume	15,6	1,2	11,4	1,3
Pneumonia	11,9	8,2	11,8	9,7
Hypertensio	8,6	6,6	3,4	0,8
Sekundaarimaligniteetti (secondary primary cancer)	2,5	NA	0,4	NA

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

Daratumumabin annosteluun liittyy infuusioreaktioita kuten hengitysvaikeuksia, yskää, nenän tukkoisuutta ja valumista sekä vilunväristyksiä. POLLUX- ja CASTOR-tutkimuksissa noin puolet daratumumabi-hoitoa saaneista potilaista sai infuusioreaktion. Suurin osa reaktioista luokiteltiin asteen 1–2 haitaksi. Infuusioreaktiot ilmaantuivat todennäköisimmin ensimmäisen infuusion yhteydessä. Sen takia ensimmäisen daratumumabi-infuusion kesto on muita pidempi. Lisäksi kaikille potilaille annetaan esilääkitys noin tunti ennen daratumumabi-infuusion aloitusta. Esilääkitys sisältää kortikosteroidia (iv), parasetamolia (po) sekä antihistamiinia (iv tai po).

Daratumumabia sisältävän hoidon turvallisuutta ei ole verrattu tutkimuksissa karfiltsomibia, elotutsumabia tai iksatsomibia sisältävään hoitoon. Kattava lista näiden lääkkeiden haittavaikutuksista löytyy valmisteyhteenvetoista.

3.7 Pohdinta

DRd-hoidon suotuisa vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä on selkeästi osoitettu verrattuna Rd-hoitoon. Vastaavasti DVd-hoidon suotuisat vaikutukset on osoitettu Vd-hoitoon verrattuna. Daratumumabia sisältävien yhdistelmähoitojen vaikutukset hoitovasteeseen ja jäännöstautiin ovat lupaavia, mutta näiden tulosten vaikutusta kokonaiselossaoloaikaan ei tiedetä. DRd- ja DVd-hoitoja ei voi suoraan verrata toisiinsa.

Tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että kokonaiselossaoloaikaan liittyvät tulokset ovat molemmilla tutkimuksilla keskenään. Lisäksi CASTOR- ja POLLUX-tutkimuksissa tutki-

muslääkettä seuranneista jatkohoidoista ja niiden vaikutuksista tuloksiin ei ole julkaistu tuloksia.

Epäsuoran vertailun tulosten perusteella DRd-hoito on tehokkaampi kuin IRd-, KRd- ja ERd-hoidot. Sen sijaan DVD- ja Kd-hoidon välisessä epäsuorassa vertailussa ei todettu eroa elossaoloajassa ennen taudin etenemistä. DVD-hoitoa ei ole mahdollista verrata muihin hoitovaihtoehtoihin. Epäsuoraan vertailuun liittyy tunnettuja rajoitteita, jonka vuoksi tuloksiin tulee suhtautua varauksellisesti.

Daratumumabin lisääminen Rd- tai Vd-hoitoon lisää haittojen esiintymistä. Daratumumabin annosteluun liittyy myös infuusioreaktioita. Daratumumabia sisältävän hoidon turvallisuutta ei ole verrattu tutkimuksissa karfiltsomibia, elotutsumabia tai iksatsomibia sisältävään hoitoon.

Tutkimustulosten valossa vaikuttaa siltä, että erityisesti DRd-hoito voi olla muita käytössä olevia hoitovaihtoehtoja tehokkaampi multippelin myelooman toisen tai myöhemmän linjan hoidossa. Johtopäätös on sikäli ehdollinen, että daratumumabi-tutkimukset ovat vielä keskeneräisiä ja pidemmän aikavälin vaikutuksia uusista hoitovaihtoehtoista ei tunneta.

4 KUSTANNUKSET

Kustannusten arviointi on tehty Fimeassa. Myyntiluvan haltija toimitti tietoja yksittäisiin kysymyksiin, jotka koskivat esimerkiksi DRd- tai DVd-hoidon kohderyhmän kokoa tai hoidon keston liittyviä tietoja.

Lääkekustannukset on laskettu potilaalle, jonka paino on 78,3 kg¹⁷ ja ihon pinta-ala 1,9 m². Analyysissä huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset sairaalan näkökulmasta. Lisäksi analyysissä huomioitiin avohuollossa käytettävien lääkkeiden kustannukset. Haittavaikutusten hoidon ja mahdollisen esilääkityksen tai tukilääkityksen kustannukset oletettiin lääkekustannuksiin verrattuna pieneksi, minkä takia niitä ei huomioitu analyysissä. Budjettivaikutusanalyysissä DRd- ja DVd-hoidon kustannuksia tarkasteltiin erilaisilla hoidon kestoilla verraten näitä muiden hoitovaihtoehtojen keskimääräiseen hintaan vastaavalta ajanjaksolta.

4.1 Lääke- ja annostelukustannukset

Vertailtavien lääkkeiden pakkausten hinnat on esitetty **taulukossa 11**. Eri kombinaatiohoitojen potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset yhden vuoden ajalta on esitetty **taulukossa 12**. Lääkekustannuksia laskettaessa on oletettu, että ylijäävää osuutta injektiopullosta ei voida hyödyntää. Myöskään mahdollisia hoidon aikaisia annosmuutoksia ei ole huomioitu. Lääkehoitojen kustannusten laskennassa käytetyt periaatteet on esitetty **liitteessä 3**.

Taulukko 11. Hoitojen vertailussa käytettävät lääkepakkausten hinnat (Lähde: terveysportti 25.4.2017). Daratumumabin, elotutsumabin, karfiltsomibin ja bortetsomibin hinta on tukkuhinta. Lenalidomidin, Iksatsomibin ja deksametasonin hinta on veroton vähittäismyyntihinta.

Lääke (vahvuus)	Myyntipakkaus	Hinta (€/pakkaus)
Daratumumabi (20mg/ml)	5 ml 20 ml	486,81 1947,24
Elotutsumabi (400 mg)	1 plo	1 715,80
Iksatsomibi (4mg)	3 fol	8442,16
Karfiltsomibi (10 mg) (30 mg) (60 mg)	1 plo	225,76 677,29 1 354,58
Bortetsomibi (3,5 mg)	1 plo	1 188,72
Lenalidomidi (25 mg)	21 kaps	5 610,80
Deksametasoni (4 mg)	100 tabl	163,98

¹⁷ Paino (78,3 kg) laskettiin suomalaisten miesten ja naisten keskipainoista (FINRISKI 2012), painottaen niitä multippelin myelooman vallitsevuuden (ICD-10: C90, prevalenssi vuonna 2014) sukupuolijakaumalla (Suomen Syöpärekisteri 2016). Vastaavasti laskettiin ihon pinta-ala hyödyntäen miesten ja naisten keskimääräisiä paino- ja painoindeksi-tietoja (FINRISKI 2012).

Taulukko 12. *Hoitovaihtoehtojen lääkekustannukset ensimmäisen hoitovuoden ajalta esimerkkipotilaalle, jonka paino on 78,3 kg ja ihon pinta-ala 1,9 m².*

Lääkehoito	Lääkekustannus (€/vuosi)	Annostelu ¹ (€/vuosi)	Kustannukset yhteensä (€/vuosi)
DRd	219 000	5 000	224 000
DVd	171 000	7 000	178 000
ERd	177 000	8 000	185 000
IRd	183 000	-	183 000
Kd	191 000	20 000	211 000
KRd	176 000	20 000	196 000
Rd	74 000	-	74 000
Vd	83 000	6 000	89 000
VRd	148 000	6 000	154 000

¹Yhden annostelukerran kustannukseksi arvioitiin 255 €. Daratumumabin ensimmäisen ja elotutsumabin kahden ensimmäisen annostelukerran kustannukseksi arvioitiin 425 €. Bortetsomibin yhden annostelukerran kustannukseksi arvioitiin 84 € (ks. Rannanheimo ym. 2016c). Mikäli useampia lääkkeitä annostellaan samana päivänä, sovellettiin vain korkeinta annostelukustannusta.

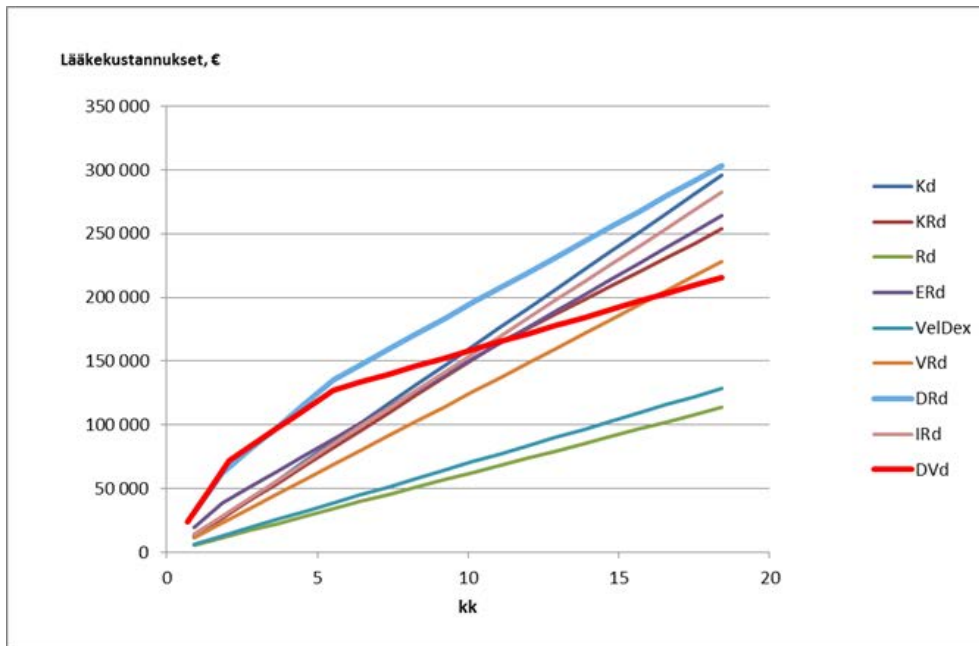
4.2 Kokonaiskustannukset hoitovaihtoehtoihin verrattuna

Ensimmäisen hoitovuoden potilaskohtaisia lääke- ja annostelukustannuksia tarkasteltaessa DRd-hoidon aiheuttamat potilaskohtaiset lisäkustannukset ovat 13 000–150 000 euroa potilasta kohden riippuen hoidosta, johon DRd-hoitoa verrataan. Pienimmillään lisäkustannukset ovat tilanteessa, jossa DRd-hoitoa verrataan Kd-hoitoon. Vastaavasti suurimmillaan ne ovat, mikäli DRd-hoitoa verrataan Rd-hoitoon (vrt. **taulukko 12**).

Ensimmäisenä hoitovuonna DVd-hoito on kustannuksia säästävää verrattuna DRd-, ERd-, IRd-, Kd- ja KRd hoitoon. Tällöin potilaskohtaiset lisäkustannukset ovat 24 000 euroa VRd-hoitoon verrattuna, 89 000 euroa Vd-hoitoon verrattuna ja 104 000 euroa Rd-hoitoon verrattuna (vrt. **taulukko 12**).

Arvioitu hoidon kesto vaikuttaa jonkin verran eri hoitovaihtoehtojen lääke- ja annostelukustannusten vertailuun johtuen eri lääkehoitojen annostelusta ja annostelutiheydestä eri sykleissä. Vertailtavien lääkehoitojen potilaskohtaiset lääkekustannukset hoidon keston mukaan 1–18 kuukauden aikavälillä on esitetty **kuviossa 4**.

Daratumumabia sisältävät yhdistelmähoidot ovat selkeästi muita hoitovaihtoehtoja kalliimpia ensimmäisen 6 kuukauden ajanjaksolla hoidon alusta. DVd-hoito kuitenkin pidemmällä aikavälillä on lääke- ja annostelukustannuksiltaan edullisempi kuin muut hoitovaihtoehdot (pl. Rd- ja Vd-hoito). Pitkissä hoidoissa myös DRd-hoidon lääke- ja annostelukustannukset alkavat lähentyä Kd-, KRd-, ERd- ja IRd-hoitoja (**kuvio 4**).



Kuvio 4. Vertailtavien lääkehoitojen potilaskohtaiset kustannukset hoidon keston funktiona. Lääkekustannukset ovat laskettu potilaalle, jonka paino on 78,3 kg ja ihon pinta-ala 1,9 m².

4.3 Kustannusten arviointiin liittyvät epävarmuustekijät

Hoidon keston lisäksi hoitojen lääke- ja annostelukustannusten vertailuun vaikuttavat jonkin verran potilaan paino ja ihon pinta-ala, mahdolliset annosmuutokset, mahdollisuus hyödyntää lääkehävikkiä sekä mahdolliset hinnanalennukset.

Näiden seikkojen ohella vertailuun vaikuttavat vähäisesti hoitojen aiheuttamat haitat, annostelukustannuksiin liittyvä epävarmuus ja muut hoidon aikana annettavat lääkkeet. Näiden merkitys on kuitenkin erittäin vähäinen suhteessa lääkekustannuksiin.

4.4 Budjettivaikutukset

DRd- ja DVd-hoidon budjettivaikutus riippuu ensisijaisesti hoidettujen potilaiden lukumäärästä ja yksittäisten potilaiden hoidon kestosta.

Potilasmäärä

Fimean arvion mukaan DRd- tai DVd-hoitoja voisi saada noin 50–100 potilasta vuodessa. Hoidon kohderyhmän koko on arvioitu kuten Fimean aiemmassa elotutsumabi-hoitoa käsittelevässä arviointiraportissa (Rannanheimo ym. 2016c).

Hoidon kesto ja vertailuhoidojen kustannukset

Hoidon keston arviointi on erittäin vaikeaa, koska POLLUX- ja CASTOR-tutkimukset ovat kesken eikä daratumumabia saaneilla potilailla ole toistaiseksi saavutettu PFS- tai OS-mediaania. Myyntiluvan haltijan toimittaman materiaalin mukaan viimeisimmät julkaistut seuranta-aikojen mediaanit olivat DRd-hoidossa 17,3 kuukautta ja DVd-hoidossa 13,0 kuukautta. Laskelmissa hoidon kestoksi arvioitiin 1,5 kertaa viimeisin saatavilla oleva tieto seuranta-aikojen mediaanista. DRd-hoidossa hoidon kestoksi arvioitiin 26 kuukautta ja DVd-hoidossa 19,5 kuukautta.

Budjettivaikutusta arvioitaessa hoidon aiheuttama potilaskohtainen lääke- ja annostelukustannuksista johtuva lisäkustannus laskettiin verraten 26 kuukautta kestävä DRd-hoidon kustannusta siihen, että vastaava ajanjakso hoidettaisiin jollakin vertailuhoidoista tai eri vertailuhoidoista koostuvalla usean hoitolinjan yhdistelmällä. Tällaisen ”yhdistelmän” hinnaksi arvioitiin kaikkien vertailuhoidojen lääke- ja annostelukustannusten keskiarvo, joka yhden vuoden ajalta on 156 000 euroa. Laskelmissa ei huomioitu mahdollisia sairaaloille myönnetäviä alennuksia.

DRd-hoidon potilaskohtaiset lisäkustannukset

Fimean arvion mukaan yhden potilaan 26 kuukautta kestävä DRd-hoito maksaa lääke- ja annostelukustannuksineen noin 485 000 euroa. Vastaavan ajanjakson potilaskohtainen kustannus on 338 000 euroa, mikäli hoitoina käytetään vertailuhoitoja tai niiden yhdistelmiä eri hoitolinjoissa (pl. DVd-hoito). Näin ollen DRd-hoidon lisäkustannus 26 kuukauden ajanjaksolta on 147 000 euroa potilasta kohden. Vuositasolla tämä tarkoittaa noin 68 000 euron suuruista potilaskohtaista lisäkustannusta.

DVd-hoidon potilaskohtaiset lisäkustannukset

Vastaavasti yhden potilaan 19,5 kuukautta kestävä DVd-hoito maksaa lääke- ja annostelukustannuksineen noin 289 000 euroa. Vastaavan ajanjakson potilaskohtainen kustannus on 254 000 euroa, mikäli hoitoina käytetään vertailuhoitoja tai niiden yhdistelmiä eri hoitolinjoissa (pl. DVd- ja DRd-hoito). Näin ollen DVd-hoidon lisäkustannus 19,5 kuukauden ajanjaksolta on 35 000 euroa potilasta kohden. Vuositasolla tämä tarkoittaa noin 22 000 euron suuruista potilaskohtaista lisäkustannusta.

DRd- ja DVd-hoitojen budjettivaikutukset

50–100 potilaan DRd-hoito aiheuttaa vuodessa noin 3,4–6,8 miljoonan euron lisäkustannukset, mikäli hoitoa käytetään olemassa olevien hoitovaihtoehtojen ”sekoituksen” sijaan (pl. DVd-hoito). Vastaavasti 50–100 potilaan DVd-hoito aiheuttaa noin 1,1–2,2 miljoonan euron lisäkustannuksen vuodessa, mikäli hoitoa käytetään olemassa olevien hoitovaihtoehtojen ”sekoituksen” sijaan (pl. DRd-hoito).

Mikäli 50–100 potilaasta noin puolet saisi DRd-hoitoa ja puolet DVd-hoitoa olemassa olevien hoitovaihtoehtojen ”sekoituksen” sijaan, tästä aiheutuu vuositasolla noin 2,3–4,5 miljoonan lisäkustannus.

Budjettivaikutuksen arviointiin liittyvät epävarmuustekijät

Budjettivaikutuksen arviointiin liittyy lukuisia epävarmuustekijöitä, joista suurimmat liittyvät hoidon kestoon, arvioituun potilasmäärään, hoitovaihtoehtojen käyttöön sekä mahdollisiin alennuksiin. Tässä esitetty laskelma on jouduttu saatavilla olevan tiedon puutteesta johtuen perustamaan pitkälti oletuksiin. Lisäksi laskelmat pohjautuvat siihen oletukseen, että daratumumabia sisältävä hoito korvaa muita vertailuhoitoja tai niiden yhdistelmiä. Mikäli daratumumabia sisältävät hoidot tuovat kokonaan uuden hoitolinjan, eli vertailuhoitoja käytetään kuten tähän asti ennen daratumumabi-yhdistelmähoitoa tai sen jälkeen, niin budjettivaikutukset ovat edellä esitettyä suuremmat.

4.5 Pohdinta

Multippelin myelooman hoito on kaiken kaikkiaan erittäin kallista. Fimean arvion mukaan 26 kuukautta kestävä DRd-hoidon lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 485 000 euroa potilasta kohden ja 19,5 kuukautta kestävä DVd-hoidon vastaavasti 289 000 euroa potilasta kohden lääkkeen listahinnoin laskettuna. DRd-hoidon aiheuttama lisäkustannus 26 kuukauden ajalta on noin 147 000 euroa ja DVd-hoidon lisäkustannus 19,5 kuukauden ajalta noin 35 000 euroa potilasta kohden. Kun hoitoa saavia potilaita arvioidaan olevan 50–100, tämä tarkoittaa arvioilta noin 2,3–4,5 miljoonan euron vuotuista lisäkustannusta verrattuna olemassa olevien hoitovaihtoehtojen tai niiden yhdistelmien käyttöön. Budjettivaikutus on suurempi, mikäli daratumumabia sisältävät hoidot tuovat kokonaan uusia hoitolinjoja sen sijaan, että ne korvaisivat olemassa olevia hoitovaihtoehtoja.

Päätöksentekoa ajatellen DRd-hoito on suoran vertailun mukaan selkeästi vaikutuksiltaan parempi kuin Rd-hoito, mutta myös selvästi kalliimpi. Epäsuoran vertailun mukaan DRd-hoito on myös IRd-, ERd- ja KRd-hoitoja parempi tarkasteltaessa elossaoloaika ennen taudin etenemistä. DRd-hoito on myös näitä vaihtoehtoja jonkin verran kalliimpi.

DVd-hoito on suoran vertailun eli CASTOR-tutkimuksen perusteella tehokkaampi kuin Vd-hoito, mutta tätä kalliimpi. DVd-hoito on Kd-hoitoa edullisempi, ja epäsuoran vertailun mukaan teholtaan vähintäänkin yhtä hyvä.

Käyttöönottoon liittyvässä päätöksenteossa tulisi tarkastella, paljonko DRd-hoidon potentiaalisesta lisähyödystä halutaan maksaa, ottaen huomioon se, että tutkimus on vielä keskenäinen. DVd-hoito voi olla periaatteessa kustannuksia säästävää joihinkin uusiin hoitovai-

toehtoihin verrattuna, mutta hoidon vaikutuksia ei voida verrata muihin kuin Vd- ja Kd-
hoitoihin.

Borodulin K, Levälähti E, Saarikoski L ym. Kansallinen FINRISKI 2012 -terveystutkimus. Osa 2: Tutkimuksen taulukko-liite. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos, raportti 22/2013. www.julkari.fi/handle/10024/114942. Tekstiivite: (FINRISKI 2012)

Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, ym. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683–91.

Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, ym. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-1331. Tekstiivite (Dimopoulos ym. 2016a)

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. Tekstiivite (Dimopoulos ym. 2016b)

Dimopoulos MA, Belch A, White D ym. Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma ased on Prior Lines and Treatment Exposure: POL-LUX. Abstract, 16th International Myeloma Workshop (IMW); March 1-4, 2017, New Delhi, India.

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.

European Medicines Agency (EMA). Public assessment report, ixazomib (Ninlaro®) [julkaistu 7.12.2016]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003844/WC500217623.pdf Tekstiivite (Iksatsomibi, EPAR 2016)

European Medicines Agency (EMA). Public assessment report – variation, daratumumab (Darzalex®) [julkaistu 2.6.2017]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004077/WC500228981.pdf [siteerattu 6.6.2017]. Tekstiivite (EPAR 2017)

European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) 2015. Guideline. Comparators & Comparisons. Direct and indirect comparisons Amended JA1 Guideline Final Nov 2015. <http://eunetha.eu/outputs/comparators-comparisons-direct-and-indirect-comparisons-amended-ja1-guideline-final-nov-2015> [siteerattu 1.6.2016].

Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, ym. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *Ann Intern Med*. 2015;162(11):777-784.

Laubach J, Garderet L, Mahindra A, ym. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016 May;30(5):1005-17.

Lentzsch S, Nooka A, Quach H ym. Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Based on Prior Lines and Treatment Exposure: CASTOR. Abstract 2017, 16th International Myeloma Workshop (IMW); March 1-4, 2017, New Delhi, India.

Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, ym. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621-31.

Moreau P, Masszi T, Grzasko N, ym. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-34.

Nooka AK, Kastiris 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. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754-66.

Plesner T, Arkenau HT, Gimsing P ym. Phase ½ study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2016 Aug 16. pii: blood-2016-07-726729. [Epub ahead of print]

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.

Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Daratumumabi uusiutuneen multipppelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 11/2016. 27 s. ISBN 978-952-5624-68-7. <http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+11+2016+Daratumumabi+uusiutuneen+multipppelin+myelooman+hoidossa/425301f9-fdec-4c71-b89c-371e8e1128d2> [siteerattu 17.5.2017]. Tekstiivite (Rannanheimo ym. 2016a)

Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Karfiltsomibi uusiutuneen multipppelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2016. 28 s. ISBN 978-952-5624-59-5. http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+2_2016.pdf/1ca93984-db2a-4a83-aaad-9ae208243bbd [siteerattu 17.5.2017]. Tekstiviite (Rannanheimo ym. 2016b)

Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Elotutsumabi uusiutuneen multipppelin myelooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 12/2016. 36 s. ISBN 978-952-5624-4-4. <http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+12+2016+Elotutsumabi+uusiutuneen+multipppelin+myelooman+oidossa/1f6e0e5b-0d2f-438e-8131-bf5186dba106> [siteerattu 17.5.2017]. Tekstiviite (Rannanheimo ym. 2016c)

San-Miguel J, Dimopoulos MA, Usmani SZ ym. Depth of Response and MRD with Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: POLLUX: Abstract 16th International Myeloma Workshop (IMW); March 1-4, 2017, New Delhi, India.

Spencer A, Mark T, Spicka I ym. Depth of Response and Minimal Residual Disease with Daratumumab Plus Bortezomib and Dexamethasone (DVD) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: CASTOR. Abstract 16th International Myeloma Workshop (IMW); March 1-4, 2017, New Delhi, India.

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

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

Valmisteyhteenveto, daratumumabi (Darzalex®) [päivitetty 2.6.2017]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf

Valmisteyhteenveto, elotutsumabi (Emllicit®) [päivitetty 15.12.2016].
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003967/WC500206673.pdf

Valmisteyhteenveto, bortetsomibi (Velcade®) [päivitetty 10.3.2017].
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf

Valmisteyhteenveto, iksatsomibi (Ninlaro®) [julkaistu 7.12.2016].
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003844/WC500217620.pdf

Valmisteyhteenveto, karfiltsomibi (Kyprolis®) [päivitetty 15.09.2016].
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003790/WC500197692.pdf

Valmisteyhteenveto, lenalidomidi (Revlimid®) [päivitetty 28.02.2017].
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf

Valmisteyhteenveto, panobinostaatti (Farydak®) [päivitetty 21.11.2016].
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003725/WC500193298.pdf

Valmisteyhteenveto, pomalidomidi (Imnovid®) [päivitetty 29.09.2016].
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002682/WC500147717.pdf

van Beurden-Tan CH, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2017 Apr 20;35(12):1312-1319.

Liite 1: Kirjallisuushaku

Kirjallisuushaun tavoite: tunnistaa tutkimukset, joissa daratumumabin tehoa tai turvallisuutta on tutkittu multipelin myelooman hoidossa.

Mukaanottokriteerit:

- 1) daratumumabia, lenalidomidia ja deksametasonia tai daratumumabia, bortetsomibia ja deksametasonia sisältävä yhdistelmähoito;
- 2) toisen tai myöhemmän linjan hoito;
- 3) tutkimuksen lopputuloksena kokonaiselinaika (OS), elinaika ennen taudin etenemistä (PFS), vasteosuus, haitat tai elämälaatu;
- 4) faasin II tai III tutkimus.

Poissulkukriteerit:

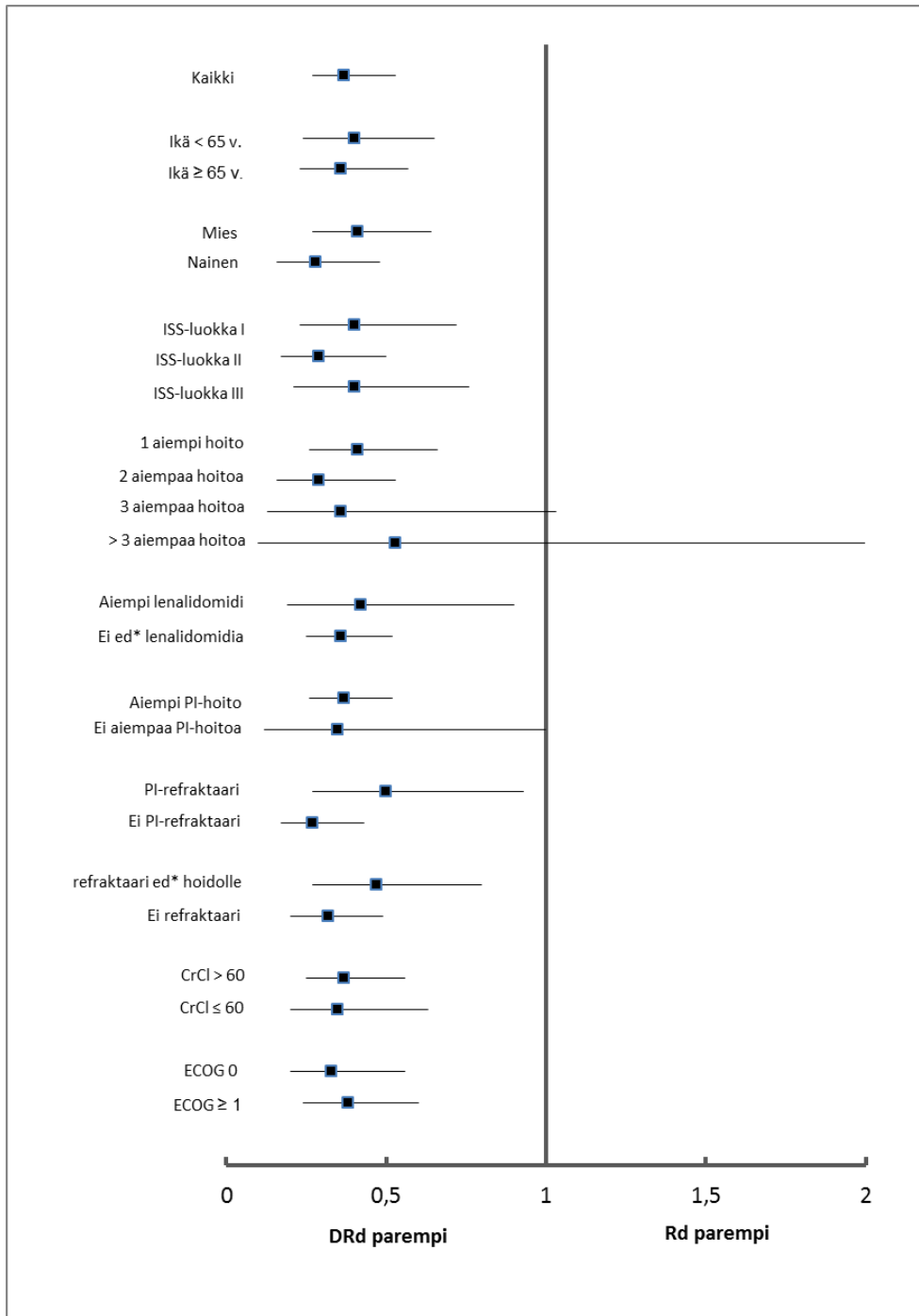
- 5) daratumumabi-monoterapia;
- 6) smoldering myelooma;
- 7) ensimmäisen linjan hoito;
- 8) ylläpitohoito;

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.

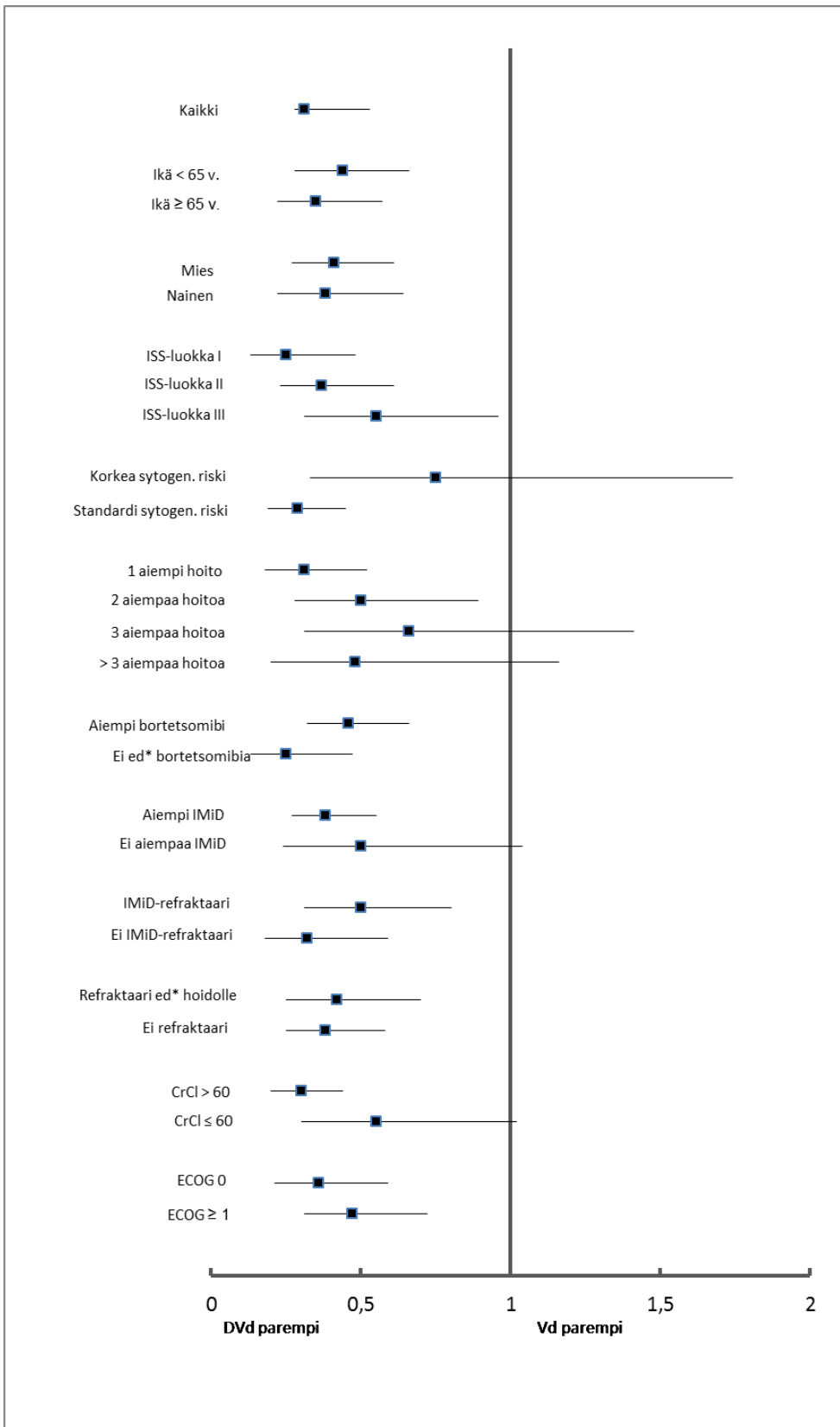
PubMed	
Päivä	20.3.2016
Hakusanat:	"daratumumab"[Supplementary Concept] OR "daratumumab"[All Fields]
Osumat	146
Hylätty otsikon perusteella:	140
Tarkempi tarkastelu	<p>1: Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H ym. POLLUX Investigators.. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Oct 6;375(14):1319-1331. PubMed PMID: 27705267.</p> <p>2: Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K ym. CASTOR Investigators.. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038. PubMed PMID: 27557302.</p> <p>3: Plesner T, Arkenau HT, Gimsing P ym. Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. Blood. 2016 Aug 16. pii: blood-2016-07-726729. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27531679; PubMed Central PMCID: PMC5054695.</p> <p>4: van der Veer MS, de Weers M, van Kessel B ym. The therapeutic human CD38 antibody daratumumab improves the anti-myeloma effect of newly emerging multi-drug therapies. Blood Cancer J. 2011 Oct;1(10):e41. doi: 10.1038/bcj.2011.42. PubMed PMID: 22829073; PubMed Central PMCID: PMC3255255.</p> <p>5: de Weers M, Tai YT, van der Veer MS ym. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. J Immunol. 2011 Feb 1;186(3):1840-8. doi: 10.4049/jimmunol.1003032. PubMed PMID: 21187443.</p> <p>6: van der Veer MS, de Weers M, van Kessel B ym. Towards effective immunotherapy of myeloma: enhanced elimination of myeloma cells by combination of lenalidomide with the human CD38 monoclonal antibody daratumumab. Haematologica. 2011 Feb;96(2):284-90. doi: 10.3324/haematol.2010.030759. PubMed PMID: 21109694; PubMed Central PMCID: PMC3031697.</p>
Hylätty vaiheessa 2	van der Veer MS ym. Blood Cancer J. 2011;1(10):e41. de Weers M ym. J Immunol. 2011;186(3):1840-8. van der Veer MS ym. 2011;96(2):284-90.
Hyväksytty	Dimopoulos MA ym. N Engl J Med. 2016;375(14):1319-1331. (POLLUX) Palumbo A ym. N Engl J Med. 2016;375(8):754-66. (CASTOR) Plesner T ym. Blood. 2016 [Epub ahead of print]

Clinicaltrials.cov	
Päivä	20.3.2016
Hakusanat:	"daratumumab Phase 2, 3, 4"
Osumat	N = 35
Hylätty otsikon perusteella:	N = 16
Tarkempi tarkastelu	NCT02419118 NCT02944565 NCT02977494 NCT02626481 NCT00574288 NCT01615029 NCT02541383 NCT02136134 NCT02252172 NCT03000452 NCT02076009 NCT02316106 NCT02807454 NCT03012880 NCT02874742 NCT01946477 NCT01985126 NCT02195479 NCT02951819 NCT02751255
Hylätty vaiheessa 2	NCT02944565 (lyhyemmän infuusioajan turvallisuus) NCT02977494 (yksi tutkimushaara) NCT02626481 (yksi tutkimushaara) NCT00574288 (yksi tutkimushaara) NCT03000452 (yksi tutkimushaara, daratumumbi + durvalumabi) NCT02316106 (Smoldering multiple myeloma) NCT02807454 (daratumumab + durvalumab vs. pomalidomide + daratumumab + durvalumab + dexametasone) NCT03012880 (yksi tutkimushaara, ixazomib, lenalidomide, dexametasone, daratumumab) NCT01985126 (monoterapia) NCT02951819 (yksi tutkimushaara) NCT02751255 (yksi tutkimushaara)
Hyväksytty	NCT01615029 NCT02136134 NCT02076009 NCT02419118 (meneillään oleva tutkimus) NCT02252172 (meneillään oleva tutkimus) NCT02874742 (meneillään oleva tutkimus) NCT02541383 (meneillään oleva tutkimus) NCT01946477 (meneillään oleva tutkimus) NCT02195479 (meneillään oleva tutkimus)

Liite 2: POLLUX- ja CASTOR-tutkimusten alaryhmäanalyysit



Liitekuvio A. DRd-hoidon vaikutukset elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (hasardisuhde, 95 %:n LV), POLLUX-tutkimuksen eri alaryhmissä (muokattu lähteestä EPAR 2017). **ISS:** taudin vaikeusasteen luokitus kansainvälisen järjestelmän (international staging system) mukaan (I = paras ennuste, III = heikoin ennuste); **PI:** proteasomi-inhibiittori; **CrCL:** kreatiinipuhdistuma (creatinine clearance); **ECOG:** suorituskyky (Eastern Cooperative Oncology Group). *edeltävä



Liitekuvio B. Dvd-hoidon vaikutukset elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (hasardisuhde, 95 %:n LV), CASTOR-tutkimuksen eri alaryhmissä (muokattu lähteestä EPAR 2017). **ISS:** taudin vaikeusasteen luokitus kansainvälisen järjestelmän (international staging system) mukaan (I = paras ennuste, III = heikoin ennuste); **IMiD:** immunomodulaatiivinen aine (immunomodulatory agent); **CrCL:** kreatiniinipuhdistuma (creatinine clearance); **ECOG:** suorituskyky (Eastern Cooperative Oncology Group). *edeltävä

Liite 3: Lääkekustannusten laskennassa käytetyt annokset

Daratumumabi annostellaan DRd-hoidossa 1-2 hoitosykliä (28 pv) 4 x 16 mg/kg. Hoitosykleissä 3-6 annostelukertoja on kaksi (2 x 16 mg/kg) ja sen jälkeen yksi (1 x 16 mg/kg). DVd-hoidossa kolmessa ensimmäisessä 21 päivän hoitosykliä annostelukertoja on kolme (3 x 16 mg/kg). Hoitosykleissä 4-8 (syklin pituus 21 päivää) annostelukertoja on yksi hoitosykliä (1 x 16 mg/kg). Tämän jälkeen annostelukertoja on yksi hoitosykliä (1 x 16 mg/kg), jonka pituus on 28 päivää.

- DRd, jaksot 1–2 : 4 x 16 mg/kg (28 pv)
- DRd, jaksot 3–6 : 2 x 16 mg/kg (28 pv)
- DRd, jaksot \geq 7: 1 x 16 mg/kg (28 pv)
- DVd, jaksot 1–3: 3 x 16 mg/kg (21 pv)
- DVd, jaksot 4–8: 1 x 16 mg/kg (21 pv)
- DVd, jaksot \geq 9: 1 x 16 mg/kg (28 pv)

Elotutsumabi annostellaan 28 päivän pituisissa hoitotaksoissa. ERd-hoidossa infuusio (10 mg/kg) annetaan kerran viikossa ensimmäisen kahden hoitotakson ajan. Sen jälkeen elotutsumabi (10 mg/kg) annostellaan joka toinen viikko. (valmisteyhteenveto)

- ERd, jaksot 1–2 : 4 x 10 mg/kg (28 pv)
- ERd, jaksot \geq 3: 2 x 10 mg/kg (28 pv)

Iksatsomibi annostellaan 3 x 4mg tablettina 28 päivän hoitosyklin aikana päivinä 1, 8 ja 15.

- IRd: 3 x 4 mg tabletti (28 pv)

Karfiltsumibi annostellaan 28 päivän pituisissa hoitotaksoissa. KRd-hoidossa infuusio (20 / 27 mg/m²) annetaan kunkin jakson päivinä 1, 2, 8, 9, 15 ja 16 (valmisteyhteenveto). Myös Kd-hoidossa infuusio (20 / 56 mg) annetaan hoitotakson päivinä 1, 2, 8, 9, 15 ja 16. Sekä KRd- että Kd-hoito aloitetaan annoksella 20 mg/m², joka annetaan ensimmäisen hoitotakson päivinä 1. ja 2. Jos potilas sietää tämän, annos nostetaan ensimmäisen hoitotakson 8. päivänä tasolle 27 mg/m² (KRd-hoidossa) tai 56 mg/m² (Kd-hoidossa). (valmisteyhteenveto)

- KRd: 6 x 20 / 27 mg/kg (28 pv)
- Kd, jakso 1: 6 x 20 / 56 mg/kg (28 pv)
- Kd, jakso \geq 2: 6 x 56 mg /kg (28 pv)

Bortetsomibi annostellaan 21 päivän pituisissa hoitotaksoissa. VRd- ja Vd-hoidoissa injektio (1,3 mg/m²) annetaan kunkin jakson päivinä 1, 4, 8 ja 11.

- VRd ja Vd: 4 x 1,3 mg/m² (21 pv)
- DVd: Bortetsomibia annostellaan kuten edellä, mutta vain 8 ensimmäisen hoitosyklin ajan

Lenalidomidin annostus on 25 mg päivässä hoitotakson 1.–21. päivänä KRd- ja Rd-hoidoissa (28 päivän hoitotakso). VRd-hoidossa (21 päivän hoitotakso) lenalidomidia otetaan 25 mg päivässä hoitotakson 1.–14. päivänä.

- DRd, ERd, IRd, KRd ja Rd: 21 x 25 mg (28 pv)
- VRd: 14 x 25 mg (21 pv)

Deksametasonia annostellaan 28 päivän pituisissa hoitotaksoissa DRd-, ERd-, IRd-, KRd-, Kd- ja Rd-hoidoissa. ERd hoidossa deksametasoni tabletit (28–40 mg) otetaan hoitotakson päivinä 1, 8, 15 ja 22. DRd, IRd, KRd- ja Rd- hoidossa deksametasoni (40 mg) annostellaan 4 kertaa 28 päivän hoitosyklin aikana. Kd-hoidossa deksametasoni (20 mg) annetaan suun kautta tai laskimoon päivinä 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ja 23. Vastaavasti deksametasonia annostellaan 21 päivän pituisissa hoitotaksoissa Vd ja VRd -hoidoissa. Tällöin tabletit (20 mg) otetaan kunkin jakson päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12. DVd-hoidossa deksametasonia annostellaan 20 mg päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12 ensimmäisen 8 hoitosyklin aikana.

- ERd, jaksot 1 -2: 4 x 28 mg (28 pv)
- ERd, jaksot \geq 3: 4 x 28–40 mg (28 pv)
- DRd, IRd, KRd ja Rd: 4 x 40 mg (28 pv)
- Kd: 8 x 20 mg (28 pv)
- VRd ja Vd: 8 x 20 mg (21 pv)
- DVd: jaksot 1-8, 8 x 20 mg (21 pv)



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