

Daratumumabi-yhdistelmähoito (D-VMP) äskettäin diagnosoidun multipppelin myelooman hoidossa (Fimea KAI 3/2019):

Fimean vastaus myyntiluvan haltijan kommentteihin:

Fimea julkaisi 11.4.2019 raportin, jossa arvioitiin, onko daratumumabin lisäämisestä bortetsomibia, melfalaania ja prednisonia (VMP) sisältävään yhdistelmähoitoon lisäarvoa aikuispotilaille, joilla on äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma ja jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon.

Raportin julkaisemisen jälkeen sidosryhmillä oli mahdollisuus kommentoida raporttia. Määräaikaan mennessä ainoastaan daratumumabin myyntiluvan haltija (Janssen-Cilag Oy) lähetti kommenttinsa. Kommentit on julkaistu erillisenä liitteenä. Kiitämme kommentteista ja saadusta palautteesta. Kommenttien perusteella emme kuitenkaan katso aiheelliseksi muuttaa dokumentaatiotamme tutkimusnäytöstä ja sen tulkinnasta. Nostamme tässä yhteydessä esiin joitakin yksittäisiä näkökohtia, joita haluamme vielä selvittää.

Daratumumabi-yhdistelmähoidon hoidollinen arvo/hyöty

Myyntiluvan haltija on kiinnittänyt huomiota Fimean näkemykseen siitä, että MMY3007-tutkimuksen perusteella ei voida yksiselitteisesti määrittää 54 viikon jälkeen jatkuvan daratumumabi-ylläpito-hoidon lisäarvoa. Myyntiluvan haltija viittaa kommentteissaan MMY3007-tutkimuksen päivitetyn analyysin tuloksiin, jotka Fimean arviointiraportissa on raportoitu **kuviossa 8**. Lisäksi myyntiluvan haltija viittaa GEN501 ja SIRIUS-tutkimuksiin, joihin perustuu näyttö daratumumabi-monoterapian tehosta multipppelin myelooman toisen tai myöhemmän linjan hoidossa.

Fimean arviointiraportissa esitetty johtopäätös on linjassa myyntiluvan haltijan esittämän kommentin kanssa: ”Tämänhetkisinä tiedoilla ei kuitenkaan voida suoraan osoittaa hyödyn johtuvan yksinomaan ylläpito/monoterapiahoidosta tai sitä edeltävästä D-VMP kombinaatiohoidosta.”

Fimean näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan kommentti on tärkeä kahdesta syystä:

- Ylläpito-hoidon vaikutusten arviointi olisi mahdollista, mikäli myyntiluvan haltija olisi käyttänyt tutkimuksessa esimerkiksi ns. ”randomized withdrawal” -asetelmaa eli satunnaistanut D-VMP-hoitoryhmän potilaat 54 viikon jälkeen jatkamaan joko daratumumabi-monoterapiaa tai lume-hoitoa.
- Kalliiden uusien syöpähoitojen optimaalisen keston ja annostuksen tunteminen on välttämätöntä, jos
 - halutaan maksimoida potilaiden terveyshyötyjä ja välttää tarpeettomasta hoidosta aiheutuvia haittavaikutuksia sekä
 - ylläpitää edellytyksiä kustannusvaikuttavalle ja taloudellisesti kestäväälle lääkkeiden käytölle.

Sen sijaan Fimea on ei ole samaa mieltä seuraavasta myyntiluvan haltijan näkemyksestä: ”Kuten muillakin uusilla lääkevalmisteilla faasi III tutkimusten jälkeen, lisätietoja saadaan seuranta-tutkimuksista.” Koska MMY3007-tutkimuksessa potilaita ei satunnaistettu uudelleen ennen ylläpito-hoidon aloitusta (saamaan joko lume-hoitoa tai daratumumabi-monoterapiaa), ei pidemmällä seuranta-ajallakaan saada yksiselitteistä tietoa daratumumabi-ylläpito-hoidon lisäarvosta D-VMP-hoidon jälkeen. Lisäksi myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen ja Fimean tekemän kirjallisuushaun perusteella D-VMP-hoidon tehoa ja turvallisuutta äskettäin diagnosoidun multipppelin myelooman hoidossa tutkitaan MMY3007-tutkimuksen lisäksi vain yhdessä tutkimuksessa (MMY3011 (NCT03217812)). Tämän tutkimuksen asetelma vastaa 54 viikon jälkeen

jatkuvan daratumumbi-ylläpitohoidon osalta MMY3007-tutkimusta. Fimean tiedossa ei kuitenkaan ole, aikooko myyntiluvan haltija toteuttaa esim. faasin IV-tutkimuksia optimaalisen hoidon keston kartoittamiseksi.

Daratumumabi-yhdistelmähoidon kustannusvaikuttavuus

Myyntiluvanhaltijan toimittaman kustannusvaikuttavuusmallin tuloksiin vaikuttaa keskeisesti arvio hoidolla saavutettavasta kokonaisuuloajasta (OS) suhteessa vertailuhoitoon. Myyntiluvanhaltijan ja Fimean perusanalyysien tulosten ero on suurimmaksi osaksi seurausta erilaisesta lähestymistavasta kokonaisuuloajan mallinnuksessa. Koska havaintoaineistoa on kliinisistä kokeista kertynyt verrattain lyhyeltä seuranta-ajalta, erityisesti daratumumabi-yhdistelmähoidon osalta, joudutaan arvio mallinnettujen potilaiden elossaoloajasta perustamaan lyhyen havaintoajan tulosten ekstrapolointiin huomattavan pitkälle aikajänteelle. Tällaiseen ekstrapolaatioon sisältyy lähtökohtaisesti runsaasti epävarmuutta ja tulokset voivat vaihdella suuresti riippuen mallinnuksessa tehdyistä oletuksista.

Myyntiluvanhaltija valitsee perusanalyysissä käyttämänsä ekstrapolaation perustuen sen tilastolliseen osuuteen havaintoaineistossa. Myyntiluvanhaltijan mallinnuksen perusteella daratumumabin lisääminen ensilinjan hoitoon pidentäisi arvioinnin kohteena olevan potilasjoukon elinaikaa keskimäärin yli 4 vuotta nykyhoitoon verrattuna. Fimean näkemyksen mukaan saatu tulos ei ole kliinisesti uskottava. Myyntiluvanhaltijan vaatimus ekstrapolaatioon liittyvien tulosten salaamisesta kuitenkin vaikeuttaa Fimean näkemyksen ja mallin kritiikin viestimistä.

Fimean keskeinen kritiikki kohdistuu siihen, että käytetyillä ekstrapolaatiolla potilaiden kokonaisuuloaika taudin etenemisen jälkeen on huomattavasti suurempi daratumumabi-yhdistelmähoidohaarassa vertailuhoitoon verrattuna. Daratumumabi-hoito kuitenkin lopetetaan taudin edettyä. Tämän vuoksi ei ole perusteltua, että ensilinjassa annettu daratumumabi-yhdistelmähoido johtaisi vertailuhoitoa selvästi parempaan lopputulokseen seuraavien hoitolinjoiden vaikutuksissa. Jatkohoidot ovat samanlaiset mallin kummassakin haarassa ja daratumumabi-haaran potilaat ovat mallissa jatkohoidojen alkaessa vertailuhoitohaaran potilaita iäkkäämpiä johtuen siitä, että D-VMP-hoidon oletetaan pidentävän elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).

Fimean perusanalyysissä on muokattu malliin rakennettua luonnollisen kuolleisuuden rajoitetta niin, että multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden kuolemanvaara on aina vähintään kolminkertainen normaaliväestöön verrattuna. Muokkaus on tehty, koska on epätodennäköistä, että vakavan sairauden ja intensiivisen hoidon läpikäyneiden potilaiden kuolleisuus koskaan palautuisi vastaamaan niin sanotun normaaliväestön keskimääräistä kuolleisuutta. Tämä on osoitettu iäkkäillä myeloomapotilailla muun muassa ruotsalaiseen aineistoon perustuen (Thorsteinsdottir ym. 2018). On mahdollista, että muutos on vaikuttanut mallin sisäiseen johdonmukaisuuteen ja lisännyt mallin vinoumien suuruutta myyntiluvanhaltijan kuvaamalla tavalla, mikä näin rajoittaa mallin tulosten hyödynnettävyyttä päätöksenteon tukena. Fimean keskeinen viesti kuitenkin on, että myyntiluvanhaltijan mallinnukseen perustuva arvio D-VMP hoidon yli neljän vuoden elossaolohyödystä on ylimitoitettu. Tämä puolestaan johtaa siihen, että D-VMP-hoidon kustannusvaikuttavuus näyttyy liian positiivisena.

D-VMP-hoidon ja lenalidomidi+deksametasoni (Rd)-hoidon suhteellinen vaikutus

Myyntiluvan haltija kiinnittää kommentissaan huomion siihen, että ”verkostometanalyysin mukaan D-VMP-hoito pidentää taudin etenemisvapaata elossaoloaika todennäköisemmin kuin RD-hoito”. Lisäksi myyntiluvan haltija viittaa MAIA (NCT02252172) -tutkimukseen, jossa D-Rd -hoitoa on verrattu Rd-hoitoon.

Fimean näkemyksen mukaan, arviointiraportin **kuviossa 11** esitetty tietoverkko osoittaa hyvin sen, ettei keskeisiä hoitovaihtoehtoja ole verrattu toisiinsa satunnaistetuissa kokeissa. Se hankaloittaa johtopäätösten tekemistä hoitovaihtoehtojen keskinäisestä paremmuudesta. Vertailevan tutkimusnäytön puuttuessa myyntiluvan haltija on toimittanut Fimean käyttöön verkostometatutkimusnäytön, jonka Fimea on todennut tekniseltä toteutukseltaan asianmukaiseksi.

Kuten Fimean arviointiraportissa on todettu, ”Fimean näkemyksen mukaan nyt raportoidun verkostometatutkimuksen keskeinen ongelma on se, että D-VMP ja Rd-hoitojen epäsuoravertailu joudutaan tekemään neljän vertailuparin kautta (D-VMP vs. VMP → VMP vs. MP → MP vs. MPT → MPT vs. Rd, kts. kuvio 11). Epäsuoran vertailun näytön aste on lähtökohtaisesti matala jo sellaisissakin tilanteissa, joissa hoitovaihtoehtojen vertailu voidaan tehdä kahden vertailuparin kautta (Guyatt ym. 2011).”

Lähteet:

Guyatt G, Oxman A, Kunz R, ym. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011;64(12):1303–10.

Thorsteinsdottir S, Dickman PW, Landgren O, ym. Dramatically improved survival in multiple myeloma patients in the recent decade: results from a Swedish population-based study. *Haematologica* 2018;103(9):e412–e415.