

4.10.2016

**Elotutsumabi uusiutuneen multippelin myelooman hoidossa -
Fimean vastaus karfilsomibi-valmisteen myyntiluvan haltijan kommentteihin**

Fimea julkaisi 31.8.2016 arviointiraportin, jossa käsiteltiin elotutsumabin vaikutuksia ja kustannuksia multippelin myelooman hoidossa. Julkaisemisen jälkeen sidosryhmillä oli mahdollisuus kommentoida raporttia.

Karfilsomibin myyntiluvan haltija kommentoi raporttia (arvioinnissa vertailuhoitona oli karfilsomibia sisältävä hoito). Kiitämme saadusta palautteesta. Olemme lisänneet vastauksemme myyntiluvan haltijan lähettämään tekstiin alla. Myyntiluvan haltijan kommentit on julkaistu myös erillisenä liitteenä.

”Uusiutuneen multippelin myelooman epäsuorien hoitovertailujen tuloksiin tulee suhtautua suurella varauksella. Epäsuorien hoitovertailujen validiteetin perustana olevia oletuksia, kuten tutkimusten kliinistä ja menetelmällistä samankaltaisuutta sekä ajan myötä muuttuvia suhteellisia riskejä, on vaikeaa säilyttää.”

Fimean vastaus:

Näkemyksemme mukaan asia on juuri näin. Yleisesti epäsuoraan vertailuun perustuvia estimaatteja hoidon vaikutuksista ei pidetä yhtä uskottavina kuin suoraan vertailuun perustuvia satunnaistetun kokeen tuloksia. Epäsuoraan vertailuun perustuvan näytön astetta onkin verrattu havaintotutkimuksen näytön asteeseen.

Tässä arvioinnissa epäsuora vertailu tehtiin, koska suoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä ERd- hoidon vaikutuksista KRd-hoitoon verrattuna ei ole saatavilla. Tällaisia vertailevia tutkimuksia ei myöskään ole meneillään.

”Multippeli myelooma on heterogeeninen sairaus, jonka eteneminen voi olla aggressiivista tai lievää/vähäoireista. Sairauden hyvin heterogeenisen luonteen vuoksi uusiutuneeseen multippeliin myeloomaan ei ole tällä hetkellä mitään yksittäistä vakiohoitoa. Siksi sisäännotto- ja poissulkukriteereiltään samankaltaisten kliinisten tutkimusten potilasryhmät voivat muodostua eri tutkimuksissa erilaisiksi.

Epäsuorissa hoitovertailuissa käytettävät menetelmät edellyttävät, että kliinisten tutkimusten vertailtavuus täyttää tietyt kriteerit populaatioiden, interventioiden/vertailuaineiden ja lopputulosten suhteen sekä harhariskin suhteen siten kuin se on arvioitu ja määritelty Cochrane-verkoston risk of bias -työkalussa, jota käytetään järjestelmällisissä kirjallisuuskatsauksissa. Niiltä osin, joilta nämä kriteerit eivät täyty, epäsuora hoitovertailu voi olla harhainen ja tuottaa todennäköisesti epätarkkoja ja mahdollisesti virheellisiä löydöksiä.”

Fimean vastaus:

Epäsuora vertailu perustuu kahteen vaativaan oletukseen, joista toinen on homogeenisuusoletus. Tällä tarkoitetaan, että tutkimusten tulee olla riittävän samankaltaisia, jotta niiden tulokset voidaan yhdistää. Homogeenisuusoletus koskee myös tavanomaista meta-analyysiä.

Käytännössä meta-analyyseihin tai epäsuoraan vertailuun mukaan otettavat tutkimukset eroavat jollain tavalla toisistaan lähes aina. Osa eroista voi johtua sattumaan liittyvästä otosvaihtelusta. Lisäksi tutkimukset voivat erota toisistaan esimerkiksi tutkimusväestöjen ja tutkimuksen toteutuksen suhteen. Päätös siitä, millaisten tutkimusten tuloksia voidaan yhdistää, on lopulta analyysin tekijän subjektiivinen valinta. Kuten arviointiraportissa todetaan, Fimea arvioi ASPIRE- ja ELOQUENT-2 -tutkimusten asetelman, kelpoisuuskriteerit ja tutkimusväestön ominaispiirteet riittävän samankaltaisiksi, jotta epäsuora vertailu voitiin tehdä.

Epäsuoravertailu tuottaa lähtökohtaisesti epätarkempia estimaatteja kuin suora vertailu (suurempi keskiarvon keskivirhe ja 95 % luottamusväli). Tilastollista epätarkkuutta ei kuitenkaan tulisi ajatella menetelmän heikkoutena. Epätarkkuus voi kuvata hyvin sitä epävarmuutta, joka liittyy epäsuoraan vertailuun perustuviin vaikutusestimaatteihin.

”Uusiutunutta multippelia myeloomaa koskevien kliinisten tutkimusten sisäänotto- ja poissulkukriteerit eivät ole aina yhdenmukaisia. ASPIRE- ja ELOQUENT-tutkimusten tärkein pääasiallinen ero on aiempi lenalidomidihoido (ks. taulukko 1), minkä vuoksi näihin tutkimuksiin on valikoitunut erilaisia potilaita, kuten taulukosta 2 nähdään. ASPIRE-tutkimuksessa potilaista 20% oli saanut aiemmissa linjoissa lenalidomida, kun taas ELOQUENT-2 -tutkimuksessa lenalidomidilla aiemmin hoidettuja potilaita oli ainoastaan 6%. ASPIRE-tutkimuksessa ei ollut täysin refraktorisia potilaita, tutkimukseen hyväksyttiin kuitenkin potilaat, joilla tauti oli edennyt lenalidomidin aikana, kunhan kyseessä ei ollut viimeisin hoitolinja eikä tauti ollut edennyt ensimmäisten 3 kk aikana. Lisäksi riitti, että lenalidomidilla oli saatu hoitovasteeksi stabiilitauti. Multippelin myelooman heterogeenisuuden vuoksi klinisiin ELOQUENT-2- (Lonial ym., 2015) ja ASPIRE-tutkimuksiin (Stewart ym., 2015) otetut uusiutunutta/refraktorista multippelia myeloomaa sairastaneet potilasryhmät eroavat lähtötilanteen tunnuspiirteiden jakaumiltaan toisistaan sellaisten tekijöiden suhteen, joiden tiedetään olevan ennustetekijöitä ja mahdollisesti hoidon vaikutusta muovaavia tekijöitä: ikä, aika diagnoosista, aiempaa kantasolusirrettä koskeva status, aiempien hoito-ohjelmien tyyppi, vaste aiempiin hoito-ohjelmiin ja refraktorisuus sekä aiempien hoitolinjojen lukumäärä. Nämä kaikki ovat multippelissa myeloomassa voimakkaasti sekoittavia tekijöitä, jotka voivat johtaa eroihin lopputuloksissa (Dimopolous 2015). Lisänäytön puuttuessa kaikki näiden tutkimusten tietojen perusteella tehtävät epäsuorat hoitoverailut johtavat harhaiseen estimaattiin suhteellisesta tehosta, jonka perusteella ei voida tehdä päätelmiä hoitojen suhteellisista hyödyistä. Jos saatavilla olisi muita tutkimuksia, joissa verrataan KRd- (Kyprolis + lenalidomidi + deksametasoni) ja Rd-hoitoja (lenalidomidi + deksametasoni) sekä EloRd- (elotutsumabi + lenalidomidi + deksametasoni) ja Rd-hoitoja (lenalidomidi + deksametasoni), voitaisiin käyttää jotakin menetelmää ennustetekijöiden ja hoitovaikutusta muovaavien tekijöiden vakioimiseksi (kuten metaregressiota) (Fu, 2010). 2”

Fimean vastaus:

On totta, että myyntiluvan haltijan kommentissaan luettelemat tekijät vaikuttavat taudin ennusteeseen ja voivat muovata erityisesti hoidon absoluuttista vaikutusta (tässä tapauksessa esimerkiksi elossaoloaikaa (kk), elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (kk) tai vasteosuuksia (%)). Meta-analyysit ja epäsuora vertailu toteutetaan kuitenkin

hyödyntäen suhteellisen vaikutuksen estimaatteja (tässä tapauksessa hasardi- ja riskisuhde), jotka useinkaan eivät ole yhtä alttiita hoidon vaikutusta muovaaville tekijöille.

Homogeenisuusoletuksen lisäksi epäsuoravertailu perustuu oletukseen, että nimenomaan hoidon suhteellista vaikutusta muovaavat muuttujat ovat riittävän samanlaisia epäsuoraan vertailuun mukaan otetuissa tutkimuksissa. Vaikutusta muovaavalla muuttujalla tarkoitetaan siis muuttujaa, joka vaikuttaa vertailuparametrin (tässä tapauksessa hasardi- tai riskisuhde) suuruuteen.

ELOQUENT-2 ja ASPIRE-tutkimusten alaryhmäanalyysien perusteella näyttää siltä, että ERd- ja KRd-hoidon suhteellinen vaikutus on samansuuntainen myyntiluvan haltijan kommentissaan luettelemisissa alaryhmissä.

”Luotettavin arvio hoidon tehosta uusiutuneessa multippelissa myeloomassa perustuu satunnaistettuihin kliinisiin tutkimuksiin, joiden tavoitteena oli vahvistaa uusien hoito-ohjelmien kliininen hyöty. Vaiheen 3 ASPIRE-tutkimuksessa KRd-hoidolla saavutettiin sekä pisin absoluuttinen elinaika ilman taudin etenemistä – yli 2 vuotta – että eniten täydellisen vasteen saavuttaneita verrattuna kaikkiin niihin hoito-ohjelmiin, jotka Euroopan lääkevirasto (EMA) on hyväksynyt uusiutuneen/refraktorisen multippelein myelooman hoitoon. Toisin kuin ELOQUENT-2-tutkimus, ASPIRE osoitti, että verrokkiryhmään verrattuna KRd-hoidosta oli merkitsevää hyötyä terveyteen liittyvän elämänlaadun suhteen (Stewart, 2015). KRd-hoidon kanssa samankaltainen elinaika ilman taudin etenemistä on saavutettu vain vastadiagnosoidussa (ei uusiutuneessa/refraktorisessa) multippelissa myeloomassa (Kyprolis-valmisteen Euroopan julkinen arviointilausunto, KRd).”

Fimean vastaus:

Tietojemme mukaan, meneillään ei ole satunnaistettua kliinistä tutkimusta, jossa ERd- ja KRd-hoitojen tehoa ja turvallisuutta verrataan toisiinsa. Toisin sanoen emme tulevaisuudessakaan voi perustaa mahdollista valintaa ERd- tai KRd-hoidon välillä suoraan vertailuun perustuvaan satunnaistettuun näyttöön. Tällaisissa tilanteissa epäsuoraa vertailua ja verkostometa-analyysyjä voidaan, rajoituksistaan huolimatta, hyödyntää suhteellisten tehoerojen arvioinnissa. Menetelmän hyödynnettävyys tulee kuitenkin arvioida tapauskohtaisesti.

Terveyteen liittyvän elämänlaadun lisäksi on tärkeää tietää, miten hoidot vaikuttavat elossaoloaikaan. Käyttöönotto ja korvattavuuspäätökset tulisikin ensisijaisesti perustaa elossaoloaika ja elämänlaatua eikä korvikemuuttujia (kuten elinaika ennen taudin etenemistä ja vasteisuus) koskeviin tuloksiin. Fimean tietojen mukaan ASPIRE-tutkimuksessa ei ole vielä saavutettu kokonaiselossaoloajan mediaania, ja aineiston keruu on tätä osin kesken. Elossaoloajan osalta ASPIRE-tutkimuksesta on raportoitu väliallysin tulokset (kesäkuu 2014). Pidemmän aikavälin seurantatietojen julkaisu lisännee ymmärrystämme niin karfilstomibin kuin elotutsumabin kliinisestä hyödystä.