

## **Kommentti elotutsumabin pika-arvioinnissa tehtyyn epäsuoraan vertailuun ERd vs. KRd**

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.

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 sisäänotto- ja poissulkukriteereiltään samankaltaisten kliinisten tutkimusten potilasryhmät voivat muodostua eri tutkimuksissa erilaisiksi.

Epäsuorissa hoitovertailuissa käytettävät menetelmät edellyttävät, että kliinisten tutkimusten vertailtavuus täyttää tietyt kriteerit populaatioiden, interventtioiden/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.

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 kliinisiin 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 kantasolusiirrettä 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 hoitovertailut 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 ERd- (elotutsumabi + lenalidomidi + deksametasoni) ja Rd-hoitoja (lenalidomidi + deksametasoni), voitaisiin käyttää jotakin menetelmää ennustetekijöiden ja hoitovaikutusta muovaavien tekijöiden vakioimiseksi (kuten metaregressiota) (Fu, 2010).

Taulukko 1. Aiempi lenalidomidin käyttö mukaanottokriteerinä ASPIRE (Stewart, 2015) ja ELOQUENT-2 (Lonial, 2015) -tutkimuksissa

	ASPIRE	ELOQUENT-2
Sisäänottokriteeri: aiempi lenalidomidin käyttö	<p>Aiempi lenalidomidin ja deksametasonin (Rd) yhdistelmähoito sallittu jos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lenalidomidilla oli saatu aiemmin vasteeksi vähintään stabiilitauti</li> <li>• tauti sai olla edennyt lenalidomidin aikana tai 60 päivän sisällä hoidon lopettamisen jälkeen mutta tauti ei kuitenkaan saanut olla edennyt ensimmäisten 3 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta tai</li> <li>• hoidon aikana, jos Rd-yhdistelmä oli tutkittavan viimeisin hoitolinja.</li> </ul>	<p>Aiempi lenalidomidihoito sallittu, jos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• paras saavutettu vaste oli <math>\geq</math> osittainen vaste</li> <li>• potilas ei ollut refraktorinen</li> <li>• potilas ei keskeyttänyt asteen <math>\geq 3</math> hättätapahtuman vuoksi</li> <li>• tutkittava sai lenalidomidia enintään 9 hoitajaksoa ja tauti eteni viimeisen lenalidomidiannoksen jälkeen aikaisintaan 9 kuukauden kuluttua.</li> </ul>

Taulukko 2. Potilaiden tunnuspiirteet lähtötilanteessa ASPIRE (Stewart, 2015) ja ELOQUENT-2 (Lonial, 2015) -tutkimuksissa

Potilaiden tunnuspiirteet lähtötilanteessa		ASPIRE (kaikki potilaat)	ELOQUENT-2 (kaikki potilaat)
Ikä, mediaani		64 (31–91)	66 (37–91)
ECOG-toimintakykyluokka	0–1	90,50 %	91 %
	2	9,50 %	9 %
Aiemmat hoidot	bortetsomibi	65,80 %	70 %
	lenalidomidi	19,80 %	6 %
Aiempi kantasolusiirre		56,30 %	54 %
Aiemmat hoito-ohjelmat	1	43 %	48 %
	2	57 %	36 %
	3		16 %
Aika diagnoosista		3,1 vuotta	41,6 kuukautta
Refraktorinen tai ei vastetta yhteenkään aiempaan hoito-ohjelmaan (%)	bortetsomibi	14,90 %	22 %
	lenalidomidi	7,20 %	–

Luotettavin arvio hoidon tehosta uusiutuneessa multipelissa 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 multipelin 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) multipelissa myeloomassa (Kyprolis-valmisteen Euroopan julkinen arviointilausunto, KRd).

### **Kirjallisuus**

Dimopoulos M, Terpos E, Niesvizky R, Palumbo A. Clinical characteristics of patients with relapsed multiple myeloma, *Cancer Treatment Reviews* 41 (2015) 827–835.

Fu R, Gartlehner G, Grant M, et al. Conducting Quantitative Synthesis When Comparing Medical Interventions: AHRQ and the Effective Health Care Program. In: Agency for Healthcare Research and Quality. *Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews* [posted October 2010]. Rockville, MD. Available at: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/>

Lonial, A., Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, *N Engl J Med* 2015; 373:621-631.

Stewart K, Rajkumar V, Dimopoulos M et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma, *N Engl J Med* 2015;372:142-52.